

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5775070号
(P5775070)

(45) 発行日 平成27年9月9日 (2015.9.9)

(24) 登録日 平成27年7月10日 (2015.7.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 67 (全 302 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512060 (P2012-512060)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月21日 (2010.5.21)
 (65) 公表番号 特表2012-527483 (P2012-527483A)
 (43) 公表日 平成24年11月8日 (2012.11.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/035783
 (87) 国際公開番号 W02010/135650
 (87) 国際公開日 平成22年11月25日 (2010.11.25)
 審査請求日 平成25年5月17日 (2013.5.17)
 (31) 優先権主張番号 61/180,622
 (32) 優先日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/225,092
 (32) 優先日 平成21年7月13日 (2009.7.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505193450
 インサイト・コーポレイション
 INCYTE CORPORATION
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ
 ィルミントン、オーガスティン・カットー
 オフ1801番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

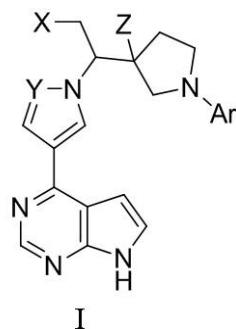
(54) 【発明の名称】 ヤヌスキナーゼ阻害剤としてのピラゾール-4-イル-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンおよび
 ピロール-3-イル-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのN- (ヘテロ) アリール-ピロリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド：

【化 1】



式中、

X は、シアノまたはハロゲンであり、

Y は、C H または N であり、

Z は、水素、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フッ素化アルキル、またはフルオロであり、

Ar は、C₆ - 14 アリール、C₁ - 14 ヘテロアリール、C₇ - 14 縮合シクロアル
 キルアリール、C₆ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、C₂ - 14 縮合シクロア

ルキルヘテロアリール、または C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールであり、それぞれが、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基によって随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-14} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-14} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{6-14} アリール - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-13} ヘテロアリール、 C_{1-13} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-OC(=O)R^b、-OC(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、-NR^cC(=O)OR^d、-NR^cS(=O)₂R^d、および -NR^bS(=O)₂NR^eR^f から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、前記 C_{3-14} シクロアルキル、 C_{3-14} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-14} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-14} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{6-14} アリール - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-13} ヘテロアリール、および C_{1-13} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換され、

各 R^{1a} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} - アルキルカルボニルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-4} - アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} - アルコキシカルボニル - (C_{1-4} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-4} アルキルカルバミル、およびジ - C_{1-4} - アルキルカルバミルから独立して選択され、

各 R^{2a} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} - アルキルカルボニルアミノ、ジ - C_{1-4} - アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-4} - アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} - アルコキシカルボニル - (C_{1-4} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-4} アルキルカルバミル、およびジ - C_{1-4} - アルキルカルバミルから独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換されるか、

または任意の R^c および R^d は、それらが結合されている基と一緒に、3、4、5、6

10

20

30

40

50

、または7員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキル環は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される1、2、3、または4個の基で随意に置換されるか、

または任意の R^e および R^f は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、3、4、5、6、または7員ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される1、2、3、または4個の基で随意に置換され、

各 R^x は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択されるが、

ただし随意に置換される基における各原子の原子価を超えないことを条件とする。

【請求項2】

Yが、Nである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項3】

Yが、CHである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項4】

Xが、シアノである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項5】

Xが、クロロまたはフルオロである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項6】

Xが、フルオロである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項7】

Zが、水素である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項8】

Zが、フルオロである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項9】

Arが、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、二環式 C_{7-14} 縮合シクロアルキルアリール、二環式 C_{6-14} 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項10】

Arが、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN

10

20

30

40

50

- オキシド。

【請求項 1 1】

Ar が、1、2、3、4 または 5 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換されるフェニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 2】

Ar が、1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される C₁ - 6 単環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 3】

Ar が、1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される C₁ - 9 二環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 4】

Ar が、1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される二環式 C₂ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 5】

Ar が、1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される二環式 C₂ - 14 縮合シクロアルキルヘテロアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 6】

Ar が、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン環、7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン環、2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 7】

Ar が、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン環、7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン環、2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ [2, 3 - b] ピリジン環、オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン環、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 1 8】

Ar が、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5, 4 - d] ピリミジン環、7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン環、2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ [2, 3 - b] ピリジン環、オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン環、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン環、キ

10

20

30

40

50

ノキサリン環、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン環、チエノ[3, 2-b]ピリジン環、チエノ[2, 3-c]ピリジン環、チオフエン環、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン環、チエノ[2, 3-b]ピリジン環、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジン環、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン環、フロ[3, 2-c]ピリジン環、2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環、チエノ[3, 2-c]ピリジン環、および1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

10

【請求項19】

Arが、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

20

【請求項20】

Arが、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

30

【請求項21】

Arが、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル、キノキサリン-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル、チエノ[2, 3-c]ピリジン-5-イル、チオフエン-2-イル、チオフエン-3-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピ

40

50

リミジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル、フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、および 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 2 2】

10

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^cC(=O)R^d$ 、および $-NR^cC(=O)OR^d$ から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、および C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルが、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

20

【請求項 2 3】

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、および $-NR^cC(=O)R^d$ から独立して選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

30

【請求項 2 4】

各 R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 2 5】

各 R^1 が、フルオロ、ブロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

40

【請求項 2 6】

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルから独立して選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 2 7】

50

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、および C_{1-7} ヘテロアリールから独立して選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 28】

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 29】

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

10

【請求項 30】

各 R^{1a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^{2a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択される、

20

請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 31】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、CH または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、二環式 C_{7-14} 縮合シクロアルキルアリール、二環式 C_{6-14} 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

30

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、および -NR^cC(=O)OR^d から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、および C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルが、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換され、

40

各 R^{1a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィ

50

ニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^{2a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} - アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} - アルキルが、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

各 R^x が、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項32】

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

Arが、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、二環式 C_{7-14} 縮合シクロアルキルアリール、二環式 C_{6-14} 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} ヘテロアリール- C_{1-4} - アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、および-NR^cC(=O)OR^dから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、および C_{1-6} ヘテロアリール- C_{1-4} - アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換され、

各 R^{1a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^{2a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

各 R^x が、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項33】

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

A_r が、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、および-NR^cC(=O)OR^dから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、および C_{1-6} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換され、

各 R^{1a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4}

10

20

30

40

50

- 4 - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^{2a} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルが、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

各 R^x が、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項34】

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

Arが、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および -NR^cC(=O)R^d から独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項35】

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

Arが、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、-

OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、
-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および
-NR^cC(=O)R^dから独立して選択され、および

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、およびR^fが、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、
C₂₋₇ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、
フェニル、フェニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₇ヘテロアリール、およびC₁₋₇ヘ
テロアリール-C₁₋₄-アルキルから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項36】

10

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

Arが、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換され、

20

各R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および-NR^cC(=O)R^dから独立して選択され、および

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、およびR^fが、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル、フェニル、およびC₁₋₇ヘテロアリールから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

【請求項37】

30

Xが、シアノまたはフルオロであり、

Yが、CHまたはNであり、

Zが、水素またはフルオロであり、

Arが、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ[2,3-b]ピリジン環、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン環、3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換され、

40

各R¹が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および-NR^cC(=O)R^dから独立して選択され、および

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、およびR^fが、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル、フェニル、およびC₁₋₇ヘテロアリールから独立して選択される、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN-オキシド。

50

【請求項 38】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

A r が、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン環、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン環、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン環、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン環、キノキサリン環、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン環、チエノ [2 , 3 - c] ピリジン環、チオフエン環、チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン環、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン環、フロ [3 , 2 - c] ピリジン環、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、チエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、および 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および -NR^cC(=O)R^d から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f が、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル、フェニル、および C₁ - 7 ヘテロアリールから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 39】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

A r が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、および -NR^eR^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f が、H、C₁ - 6 アルキル、および C₁ - 6 ハロアルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 40】

X が、シアノまたはフルオロであり、

10

20

30

40

50

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

A r が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ が、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- O R^a、- S R^a、- S (= O) R^b、- S (= O)₂ R^b、および - N R^e R^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f が、H および C₁ - 6 アルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 4 1】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

A r が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ が、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- O R^a、- S R^a、- S (= O) R^b、- S (= O)₂ R^b、および - N R^e R^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f が、H および C₁ - 6 アルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 4 2】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

A r が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b]

】ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択され、および

各 R^a 、 R^b 、 R^e 、および R^f が、H およびメチルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 4 3】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、CH または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - イル、フロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、および 1H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択され、および

各 R^a 、 R^b 、 R^e 、および R^f が、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 4 4】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、CH または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]

〕ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル、フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、および 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

10

各 R¹ が、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、および - NR^eR^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f が、H および C₁ - 6 アルキルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

20

【請求項 4 5】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、CH または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

30

各 R¹ が、フルオロ、プロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 4 6】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、CH または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 -

40

50

b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、各 R^1 が、フルオロ、ブロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 47】

X が、シアノまたはフルオロであり、

Y が、C H または N であり、

Z が、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル、チオフエン - 2 - イル、チオフエン - 3 - イル、チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル、フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、および 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

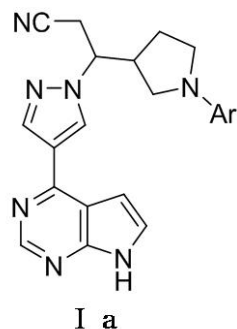
各 R^1 が、フルオロ、ブロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 48】

式 I a を有する請求項 1 および 9 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 2】

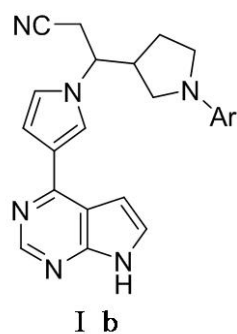


またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 49】

式 I b を有する請求項 1 および 9 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 3】



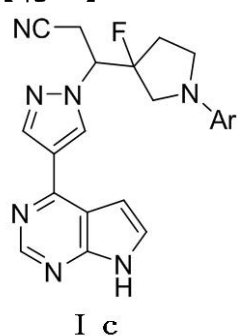
10

またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 50】

式 I c を有する請求項 1 および 9 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 4】



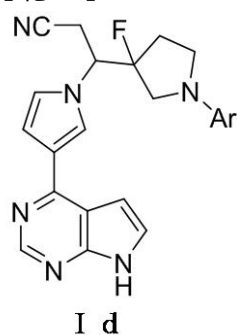
20

またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 1】

式 I d を有する請求項 1 および 9 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 5】



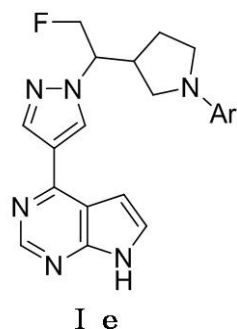
40

またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 2】

式 I e を有する請求項 1 および 9 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 6】



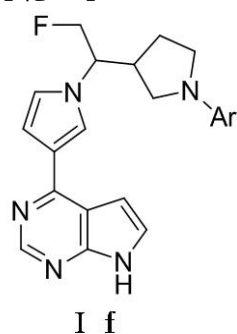
10

またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 3】

式 I f を有する請求項 1 および 9 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、

【化 7】



20

またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 4】

前記 Ar が、1、2、3、または4個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

30

【請求項 5 5】

前記 Ar が、1、2、または3個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 6】

前記 Ar が、1または2個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換される、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはN - オキシド。

【請求項 5 7】

3 - [1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

40

3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]

50

10

20

30

40

50

ン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルスルフィニル) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 - オキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (3 - フルオロ - 1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 - オキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

10

20

30

40

50

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル、

3 - [1 - (8 - クロロキノリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (3 - ヒドロキシキノキサリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (8 - クロロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (8 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - クロロ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)ベンゾニトリル、

2 - ブロモ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル、

10

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリフルオロベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

3 - クロロ - 5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル、

20

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 5 , 6 - トリフルオロイソニコチノニトリル、

3 - { 1 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [1 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル、

30

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

2 - クロロ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン、

40

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン、および

3 - [1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 58】

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -

50

イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル、

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシチオフエン - 3 - カルボニトリル、

4 - プロモ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チ
 オフェン - 3 - カルボニトリル、

4 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チ
 オフェン - 3 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チ
 オフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

2 - (3 - { (1 R) - 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チ
 オフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チ
 オフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チア
 ザール - 5 - カルボニトリル、

5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チア
 ザール - 4 - カルボニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5
 - カルボニトリル、

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [1 - (5 - フルオロ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

3 - [1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4
 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール
 - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 -
 イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [6 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4
 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

10

20

30

40

50

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

N - (2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ホルムアミド、

3 - { 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシピリミジン - 5 - カルボニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノニトリル、

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [1 - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イルピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) ニコチノニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

6 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロニコチノニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ

10

20

30

40

50

ニコチノニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - メチルニコチノニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ベンゾニトリル、

10

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メトキシメチル) ベンゾニトリル、

4 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

2 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

20

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

30

4 - (1 - { 1 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロエチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリル、

40

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリル、

2 - クロロ - 4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 3 - ジカルボニトリル、

3 - [1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [

50

4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) ニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) ニコチノニトリル、

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルチオ) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (1 - { 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } ピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

4 - [1 - (1 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン、

3 - { 1 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メトキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

6 - ブロモ - 3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチニルピラジン - 2 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - フルオロ - 5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

3 - { 1 - [2 - (エチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル、

3 - [1 - (2 - メルカプトピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

N - [4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルスルホンアミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - N , N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 , 7 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - プロモ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ベン

10

20

30

40

50

ゾオキサゾール - 7 - カルボニトリル、

3 - [1 - (7 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - エトキシベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - [1 - (4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、および

6 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

10

20

30

40

50

から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 5 9】

6 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチノニトリルである請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド。

【請求項 6 0】

請求項 5 7 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物のトリフルオロ酢酸塩およびリン酸塩から選択される塩。

【請求項 6 1】

3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

(3 R) - 3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

(3 S) - 3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシド、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 6 5】

J A K 1 を阻害するための薬剤であって、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシドを含む、薬剤。

【請求項 6 6】

自己免疫疾患、癌、骨髄増殖性疾患、炎症性疾患または臓器移植拒絶反応の治療のための薬剤であって、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシドを含む、薬剤。

【請求項 6 7】

皮膚疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、I 型糖尿病、ループス、炎症性腸疾患、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、自己免疫性甲状腺疾患、アトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚感作、皮膚刺激、皮膚発疹、接触皮膚炎、アレルギー性接触感作、前立腺癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、肺癌、甲状腺癌、カボジ肉腫、キャスルマン病、膵臓癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、真性赤血球増加症 (P V)、本態性血小板血 (E T)、骨髄線維症を伴う骨髄化生 (M M M)、原発性骨髄線維症 (P M F)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、好酸球増加症候群 (H E S)、特発性骨髄線維症 (I M F)、全身性肥満細胞症 (S M C D)、骨髄線維症、または原発性骨髄線維症 (P M F) の治療のための薬剤であって、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは N - オキシドを含む、薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば炎症性疾患および自己免疫疾患ならびに癌を含む、J A K 関連疾患の治療において有用な選択的 J A K 1 等の J A K 阻害剤である、式 I の N - (ヘテロ) アリール - ピロリジン誘導体、ならびにそれらの組成物および使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼ（PK）は、細胞成長、生存および分化、器官形成および形態形成、新血管形成、組織修復および再生等を含む、広範かつ重要な生物学的過程を調整する酵素の群である。タンパク質キナーゼは、タンパク質（または基質）のリン酸化を触媒し、それによって様々な生物学的文脈において、基質の細胞活性を調整することによって、それらの生理学的機能を発揮する。正常な組織／器官における機能に加えて、多くのタンパク質キナーゼは、癌を含む数多くのヒト疾患において、より特化された役割も果たす。タンパク質キナーゼのサブセット（発癌タンパク質キナーゼとも称される）は、無調節である場合、腫瘍形成および成長をもたらす得、さらに腫瘍維持および進行に寄与する。これまで発癌タンパク質キナーゼは、癌の介入および薬物開発にとって最大かつ最も魅力的なタンパク質標的群の1つを成す。

10

【0003】

ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーは、免疫応答に関わる細胞の増殖および機能をサイトカインに依存して調製する役割を果たす。現在、以下の4つの哺乳類JAKファミリーメンバーが知られている：JAK1（ヤヌスキナーゼ-1としても知られる）、JAK2（ヤヌスキナーゼ-2としても知られる）、JAK3（ヤヌスキナーゼ、白血球、JAKL、L-JAK、およびヤヌスキナーゼ-3としても知られる）およびTYK2（タンパク質-チロシンキナーゼ2としても知られる）。JAKタンパク質は、120～140 kDaの範囲の大きさであり、7つの保存JAK相同（JH）ドメインを含み、これらの1つは、機能的触媒キナーゼドメインであり、もう1つは、可能性として調製機能を果たす、および／またはSTATのドッキング部位として機能する、偽キナーゼドメインである。

20

【0004】

JAKキナーゼのレベルでの遮断信号変換は、例を挙げると、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨髄増殖性疾患、およびヒト癌の治療を開発するために有望である。JAKキナーゼの阻害は、乾癬等の皮膚免疫疾患、および皮膚感作を罹患する患者において、治療的有用性を有することも想定される。したがって、ヤヌスキナーゼまたは関連キナーゼの阻害剤が広く求められ、いくつかの出版物は、化合物の有効なクラスを報告している。例えば、ピロロピリジンおよびピロロピリミジンを含む、ある種のJAK阻害剤は、2006年12月12日に出願された特許文献1において報告される。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第2007/0135461号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、ヤヌスキナーゼ等のキナーゼを阻害する、新規または改良薬剤は、癌および他の疾患を治療する新規のより有効な薬剤を開発するために引き続き必要とされる。本明細書に記載の組成物および方法は、これらの必要性および他の目的を対象とする。

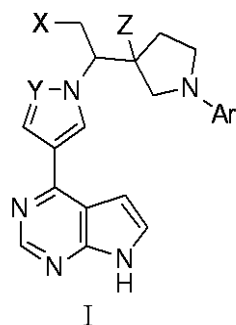
40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、特に式Iの化合物

【化 1】



10

あるいはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドに関し、式中、

X は、シアノまたはハロゲンであり、

Y は、CH またはN であり、

Z は、水素、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 フッ素化アルキル、またはフルオロであり、

Ar は、C₆ - 1₄ アリール、C₁ - 1₄ ヘテロアリール、C₇ - 1₄ 縮合シクロアルキルアリール、C₆ - 1₄ 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、C₂ - 1₄ 縮合シクロアルキルヘテロアリール、またはC₂ - 1₄ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールであり、それぞれが、1、2、3、4、5、または6 個の独立して選択されるR¹ 基によって
20 随意に置換され、

各R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 1₄ シクロアルキル、C₃ - 1₄ シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 1₄ ヘテロシクロアルキル、C₂ - 1₄ ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₆ - 1₄ アリール、C₆ - 1₄ アリール - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 1₃ ヘテロアリール、C₁ - 1₃ ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、- S(=O)NR^eR^f、- C(=O)R^b、- C(=O)OR^b、- C(=O)NR^eR^f、- OC(=O)R^b、- OC(=O)NR^eR^f、- NR^eR^f、- NR^cC(=O)R^d、- NR^cC(=O)OR^d、- NR^cC(=O)NR^d、- NR^cS(=O)₂R^d、および - NR^bS(=O)₂NR^eR^f から独立して選択され、前記C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、およびC₂ - 6 アルキニルは、それぞれ1、2、3、または4 個の独立して選択されるR^{1a} 基によって随意に置換され、前記C₃ - 1₄ シクロアルキル、C₃ - 1₄ シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 1₄ ヘテロシクロアルキル、C₂ - 1₄ ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₆ - 1₄ アリール、C₆ - 1₄ アリール - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 1₃ ヘテロアリール、およびC₁ - 1₃ ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキルは、それぞれ1、2、3、または4 個の独立して選択されるR^{2a} 基によって随意に置換され、
30

各R^{1a} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、C₁ - 4 アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、C₁ - 4 - アルキルカルボニルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルカルボニルアミノ、C₁ - 4 - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ - 4 - アルコキシカルボニル - (C₁ - 4 アルキル) アミノ、カルバミル、C₁ - 4 アルキルカルバミル、およびジ - C₁ - 4 - アルキルカルバミルから独立して選択され、
40

各R^{2a} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₂ - 4 アルケニル、C₂ - 4 アルキニル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 4 - アルキルアミノ、
50

C₁₋₄ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ - アルキルカルボニルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₄ - アルコキシカルボニル - (C₁₋₄ アルキル) アミノ、カルバミル、C₁₋₄ アルキルカルバミル、およびジ - C₁₋₄ - アルキルカルバミルから独立して選択され、

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₇ ヘテロアリール、および C₁₋₇ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルから独立して選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、および C₂₋₆ アルキニルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₇ ヘテロアリール、および C₁₋₇ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

もしくは任意の R^c および R^d は、それらが付着される部分と一緒に、3、4、5、6、または 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキル環は、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の基で随意に置換され、

もしくは任意の R^e および R^f は、それらが付着される窒素原子と一緒に、3、4、5、6、または 7 員ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環は、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の基で随意に置換され、

各 R^x は、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択されるが、

ただし随意に置換される部分における各原子の原子価は超過しないことを条件とする。

【0008】

本発明は、本明細書に記載される式 I の化合物あるいはその薬学的に許容される塩または N - オキシド、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物をさらに提供する。

【0009】

本発明は、J A K 1 を本明細書に記載される式 I の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩または N - オキシドと接触させることを含む、J A K 1 の活性を調整する方法も提供する。

【0010】

本発明は、自己免疫疾患、癌、骨髄増殖性疾患、炎症性疾患、または臓器移植拒絶反応を、それを必要とする患者において治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載される式 I の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩または N - オキシドを当該患者に投与することを含む、方法をさらに提供する。

【0011】

本発明は、自己免疫疾患、癌、骨髄増殖性疾患、炎症性疾患または臓器移植拒絶反応を治療する方法において使用するための、本明細書に記載される式 I の化合物、あるいはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩またはN - オキシドも提供する。

【0012】

本発明は、JAK1を調整する方法において使用するための本明細書に記載される式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドをさらに提供する。

【0013】

本発明は、JAK1を調整する方法において使用する薬剤を調製するための、本明細書に記載される式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドの使用も提供する。

【0014】

この出願は、2009年5月22日に出願された米国暫定特許出願第61/180,622号、および2009年7月13日に出願された第61/225,092号の利益を主張し、いずれも参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0015】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細が、添付の図面および以下の記述において説明される。本発明の他の特徴、目的、および利点は、記述および図面、ならびに請求項から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本明細書の様々な箇所において、本発明の化合物の置換基が群または範囲で開示される。本発明が、そのような群および範囲の成員のそれぞれおよびすべての個別の副組合せを含む。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、およびC₆アルキルを個別に開示することが特に意図される。

20

【0017】

本発明の化合物は安定していることがさらに意図される。本明細書で使用される、「安定している」は、有用な程度の純度で反応混合液からの単離に耐えるのに十分頑強であり、好ましくは有効な治療剤に製剤することができる化合物を示す。

【0018】

明白にするために個々の実施形態の文脈において記載される、本発明のある特徴は、単一実施形態において組み合わせて提供することもできることがさらに理解される。反対に、省略のために単一実施形態の文脈において記載される、本発明の種々の特徴は、個々に、またはあらゆる適切な副組合せで提供することもできる。

30

【0019】

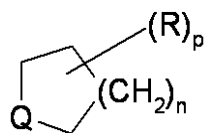
nが整数である、「n - 員」という用語は、通常、環形成原子の数がnである、ある部分における環形成原子の数を説明する。例えば、ピペリジニルは、6 - 員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレンは、10 - 員シクロアルキル基の一例である。

【0020】

変数が1回より多く出現する本発明の化合物の場合、各変数は、変数を定義する基から独立して選択される、異なる部分であり得る。例えば、構造が同一の化合物に同時に存在する2つのR基を有すると説明される場合、2つのR基が、Rに対して定義される基から独立して選択される、異なる部分を表し得る。別の実施例において、随意に複数の置換基が以下の形態で指定される場合、

40

【化2】



置換基Rは、環上にp回発生することができ、Rは各発生において異なる部分であり得ることが理解される。各R基は、(CH₂)_n水素原子の一方または両方を含む、環原子に

50

結合されるあらゆる水素原子を置換し得ることが理解される。さらに、上記の例において、例えば、Qが CH_2 、NH等であるとされる場合等、変数Qが水素を含むように定義される場合、上記の例におけるR等のあらゆる浮遊置換基は、Q変数の水素、ならびに環のあらゆる他の非変数成分における水素を置換することができる。

【0021】

変数が1回より多く出現する本発明の化合物の場合、各変数は、変数を定義する基から独立して選択される、異なる部分であり得る。例えば、構造が同一の化合物に同時に存在する2つのR基を有すると説明される場合、2つのR基は、Rに対して定義される基から独立して選択される、異なる部分を表し得る。

【0022】

本明細書で使用される、「随意に置換される」という句は、非置換または置換を意味する。本明細書で使用される、「置換」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置換されることを意味する。本明細書で使用される、「オキソで置換される」という句は、2つの水素原子が炭素原子から除去され、二重結合によって炭素原子に結合された酸素で置換されることを意味する。指定の原子における置換は、原子価によって制限されることが理解される。

【0023】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する、直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～12個、1～8個、1～6個、または1～4個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、2-メチル-1-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等の化学基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキレン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する、二価アルキル結合基を示す。一部の実施形態において、アルキレン部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。アルキレン基の例には、エタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ブタン-1,3-ジイル、ブタン-1,2-ジイル、2-メチル-プロパン-1,3-ジイル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0025】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルケニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、1つ以上の二重炭素-炭素結合および $n \sim m$ 個の炭素原子を有する、アルキル基を示す。一部の実施形態において、アルケニル部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例には、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルケニレン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、二価アルケニル基を示す。一部の実施形態において、アルケニレン部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。

【0027】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、1つ以上の三重炭素-炭素結合および $n \sim m$ 個の炭素原子を有する、アルキル基を指す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、アルキニル部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。

【0028】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキニレン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、二価アルキニル基を指す。一部の実施形態において、アルキニレン部分は、2～6個または2～4個の炭素原子を含有する。

【0029】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - O - アルキルを指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n - プロポキシおよびイソプロポキシ）、 t - ブトキシ等が挙げられる。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を含有する。

10

【0030】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $C(=O)OH$ を示す。

【0031】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルコシカルボニル - (C_{n-m} アルキル)アミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $N(アルキル) - C(=O)(アルキル)$ を指し、各アルキルは、独立して $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0032】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} - アルコシカルボニルアミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $NH - C(=O)O(アルキル)$ を指し、アルキルは、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

20

【0033】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} - アルコシカルボニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $C(=O)O - アルキル$ を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

【0034】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキルカルボニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $C(=O) - アルキル$ を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

30

【0035】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} - アルキルカルボニルアミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $NHC(=O) - アルキル$ を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

【0036】

本明細書で使用される、「ジ - C_{n-m} - アルキルカルボニルアミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $N(アルキル)C(=O) - アルキル$ を指し、各アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、各アルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。

40

【0037】

本明細書で使用される、「アミノ」という用語は、一群の式 - NH_2 を指す。

【0038】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - $NH(アルキル)$ を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0039】

本明細書で使用される、「ジ - C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、単独または他

50

の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - N (アルキル)₂ を指し、各アルキル基は、それぞれ独立して n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、各アルキル基は、独立して 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される「カルバミル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - C (= O) N H₂ を示す。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} アルキルカルバミル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - C (= O) - N H (アルキル) を指し、アルキル基は、n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、独立して 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

10

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される、「ジ - C_{n - m} アルキルカルバミル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - C (= O) - N (アルキル)₂ を指し、各アルキル基は、独立して n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、各アルキル基は、独立して 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} アルキルチオ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - S - アルキルを指し、アルキル基は、n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、独立して 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

20

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} アルキルスルフィニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - S (= O) - アルキルを指し、アルキル基は、n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} アルキルスルホニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - S (= O)₂ - アルキルを指し、アルキル基は、n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

30

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される、「カルボニル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、二重結合で酸素原子にさらに結合される、二価一炭素部分である、- C (= O) - 基を指す。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用される、「シアノ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - C N を指し、炭素および窒素原子は、三重結合によって一緒に結合される。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用される、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

40

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} ハロアルコキシ」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - O - ハロアルキルを指し、ハロアルキル基は、n ~ m 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。ハロアルコキシ基の例は、- O C F₃ である。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用される、「C_{n - m} ハロアルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、n ~ m 個の炭素原子および同一または異なり得る 1 個のハロ

50

ゲン原子から $2x + 1$ 個のハロゲン原子を有する、アルキル基を指し、「 x 」は、アルキル基における炭素原子の数である。一部の実施形態において、ハロゲン原子はフッ素原子である。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例は、 $-CF_3$ である。

【0051】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} フッ素化アルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、 C_{n-m} ハロアルキルを指し、ハロゲン原子は、フッ素から選択される。一部の実施形態において、フッ素化 C_{n-m} ハロアルキルは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルである。

【0052】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} シクロアルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、非芳香族環状炭化水素部分を指し、環向上の一部として 1 つ以上のアルキレン基を随意に含有してもよく、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有する。シクロアルキル基は、単環または多環（例えば、2、3、または 4 個の縮合、架橋、またはスピロ環）環系を含み得る。シクロアルキルの定義には、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンのベンゾ誘導体等のシクロアルキル環に縮合された（すなわち、それと共有する結合を有する）1 つ以上の芳香族環を有する部分も含まれる。「シクロアルキル」という用語は、橋頭シクロアルキル基およびスピロシクロアルキル基も含む。本明細書で使用される、「橋頭シクロアルキル基」は、アダマンタン - 1 - イル等の少なくとも 1 つの橋頭炭素を含有する、非芳香族環状炭化水素部分を指す。本明細書で使用される、「スピロシクロアルキル基」は、スピロ[2.5]オクタン等の単一炭素原子において縮合される、少なくとも 2 つの環を含む、非芳香族炭化水素部分を指す。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、3 ~ 14 環員、3 ~ 10 環員、または 3 ~ 7 環員を有する。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、単環または二環である。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、単環である。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、 C_{3-7} 単環シクロアルキル基である。シクロアルキル基の 1 つ以上の環形成炭素原子を酸化して、カルボニル結合を形成することができる。シクロアルキル基の例には、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、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタントリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチル等が挙げられる。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、アダマンタン - 1 - イルである。

【0053】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} シクロアルキル - C_{o-p} アルキル」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - アルキレン - シクロアルキルを指し、シクロアルキル部分は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有し、アルキレン部分は、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2 個、または 1 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、メチレンである。一部の実施形態において、シクロアルキル部分は、3 ~ 14 環員、3 ~ 10 環員、または 3 ~ 7 環員を有する。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、単環または二環である。一部の実施形態において、シクロアルキル部分は、単環である。一部の実施形態において、シクロアルキル部分は、 C_{3-7} 単環シクロアルキル基である。

【0054】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} ヘテロシクロアルキル」、「 C_{n-m} ヘテロシクロアルキル環」、または「 C_{n-m} ヘテロシクロアルキル基」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、非芳香族環または環系を指し、環構造の一部として、1 つ以上のアルケニレン基を随意に含有してもよく、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される、少なくとも 1 つのヘテロ原子環員を有し、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有する。ヘテロシクロアルキル基は、単環または多環（例えば、2、3、または 4 個の縮合、架橋、またはスピロ環を有する）環系を含むことができる。一部の実施形態において、ヘ

テロシクロアルキル基は、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子を有する、単環または二環基である。ヘテロシクロアルキルの定義には、例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キノリン等の非芳香族環に縮合される（すなわち、それと共有する結合を有する）1 つ以上の芳香族環を有する部分も含む。ヘテロシクロアルキル基は、橋頭ヘテロシクロアルキル基およびスピロヘテロシクロアルキル基も含むことができる。本明細書で使用される、「橋頭ヘテロシクロアルキル基」は、アザダマンタン - 1 - イル等の少なくとも 1 つの橋頭原子を含有する、ヘテロシクロアルキル部分を指す。本明細書で使用される、「スピロヘテロシクロアルキル基」は、[1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン - N - イル] 等の単一原子において縮合される、少なくとも 2 つの環を含有する、ヘテロシクロアルキル部分を指す。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 20 個の環形成原子、3 ~ 10 個の環形成原子、または約 3 ~ 8 個の環形成原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の環における炭素原子またはヘテロ原子を酸化して、カルボニルまたはスルホニル基（あるいは他の酸化結合）を形成することができるか、または窒素原子を四級化することができる。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は、 C_{2-7} 単環ヘテロシクロアルキル基である。

10

【0055】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} ヘテロシクロアルキル - C_{o-p} アルキル」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - アルキレン - ヘテロシクロアルキルを示し、ヘテロシクロアルキル部分は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有し、アルキレン部分は、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2 個または 1 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、メチレンである。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は、3 ~ 14 環員、3 ~ 10 環員、または 3 ~ 7 環員を有する。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、単環または二環である。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は、単環である。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキル部分は、 C_{2-7} 単環ヘテロシクロアルキル基である。

20

【0056】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アリール」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル等であるが、これらに限定されない、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有する、単環または多環（例えば、2、3、または 4 個の縮合環を有する）芳香族炭化水素部分を示す。一部の実施形態において、アリール基は、6 ~ 14 個の炭素原子、約 6 ~ 10 個の炭素原子、または約 6 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アリール基は、単環または二環基である。

30

【0057】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} アリール - C_{o-p} アルキル」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - アルキレン - アリールを指し、アリール部分は、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有し、アルキレン部分は、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2 個、または 1 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、メチレンである。一部の実施形態において、アリール部分は、フェニルである。一部の実施形態において、アリール基は、単環または二環基である。一部の実施形態において、アリールアルキル基は、ベンジルである。

40

【0058】

本明細書で使用される、「 C_{n-m} ヘテロアリール」、「 C_{n-m} ヘテロアリール環」、または「 C_{n-m} ヘテロアリール基」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される 1 つ以上のヘテロ原子環員を有し、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有する、単環または多環（例えば、2、3、または 4 個の縮合環を有する）芳香族炭化水素部分を指す。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は

50

、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環または二環基である。ヘテロアリール基の例には、ピロール、アゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイソキサゾリル、イミダゾ[1,2-b]チアゾリル等が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基の環における炭素原子またはヘテロ原子を酸化して、カルボニルまたはスルホニル基（または他の酸化結合）を形成することができるか、または窒素原子を四級化することができるが、ただし、環の芳香性質が保存されることを条件とする。一部の実施形態において、ヘテロアリール基は、5～10個の炭素原子を有する。

【0059】

本明細書で使用される、「 $C_n - m$ ヘテロアリール- $C_o - p$ -アルキル」は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式-アルキレン-ヘテロアリールを指し、ヘテロアリール部分は、 $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有し、アルキレン部分は、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分は、1～4、1～3、1～2個、または1個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレン部分はメチレンである。一部の実施形態において、ヘテロアリール部分は、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する単環または二環基である。一部の実施形態において、ヘテロアリール部分は、5～10個の炭素原子を有する。

【0060】

本明細書で使用される、「 $C_n - m$ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリール」は、ヘテロシクロアルキル基に縮合されるヘテロアリール基を有する部分を示し、当該部分に $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有し、当該部分は、ヘテロアリール基を通して、式Iのピロリジン環の窒素原子に結合される。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールは、2～14、3～14、4～14、5～14、5～12、5～10個、または6～9個の炭素原子を含む。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールは、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-6-イル、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-6-イル等である。

【0061】

本明細書で使用される、「 $C_n - m$ 縮合シクロアルキルヘテロアリール」は、シクロアルキル基に縮合されるヘテロアリール基を有する部分を示し、当該部分に $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有し、当該部分は、ヘテロアリール基を通して、式Iのピロリジン環の窒素原子に結合される。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合シクロアルキルヘテロアリールは、2～14、3～14、4～14、5～14、5～12個または5～10個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合シクロアルキルヘテロアリールは、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル等である。

【0062】

本明細書で使用される、「 $C_n - m$ 縮合シクロアルキルアリール」は、シクロアルキル基に縮合されるアリール基を有する部分を示し、当該部分に $n \sim m$ 個の環員炭素原子を有し、当該部分は、アリール基を通して、式Iのピロリジン環の窒素原子に結合される。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合シクロアルキルアリールは、6～16、6～15、6～14、6～13、6～12個または6～10個の炭素原子を有する。

【0063】

本明細書で使用される、「 $C_n - m$ 縮合ヘテロシクロアルキルアリール」は、ヘテロシクロアルキル基に縮合されるアリール基を有する部分を示し、当該部分に $n \sim m$ 個の環員

10

20

30

40

50

炭素原子を有し、当該部分は、アリール基を通して、式 I のピロリジン環の窒素原子に結合される。一部の実施形態において、 $C_n - m$ 縮合ヘテロシクロアルキルアリールは、6 ~ 16、6 ~ 15、6 ~ 14、6 ~ 13、6 ~ 12 個または 6 ~ 10 個の炭素原子を有する。

【0064】

本明細書で使用される、部分の名称の前に「二環」という用語が出現する場合、当該部分が2つの縮合環を有することを示す。

【0065】

本明細書で使用される、部分の名称の前に「単環」という用語が出現する場合、当該部分が単一環を有することを示す。

【0066】

本明細書において他に指定のない限り、置換基の結合点は、一般に、名称の最後の部分にある（例えば、アリールアルキルは、基のアルキレン部分を通して結合される）。

【0067】

本明細書で使用される、「チアゾール環」、「ピリジン環」、「ピリミジン環」等として Ar が示される場合、環は、結合点における原子の原子価は超過しないことを条件として、環のあらゆる位置において結合することができる。対照的に、一部の実施形態において、正確な結合点は、名称において明示される（例えば、「チアゾール - 2 - イル」、「ピリジン - 2 - イル」、「ピリジン - 3 - イル」、「ピリジン - 4 - イル」、「ピリミジン - 2 - イル」、および「ピリミジン - 4 - イル」）。例えば、「チアゾール - 2 - イル」の結合点は、環の 2 - 位置である。

【0068】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という句は、本明細書において、正しい医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するために適切であり、妥当な利益/リスク比に相応する、それらの化合物、物質、組成物、および/または用量形態を示すように用いられる。

【0069】

本明細書で使用される「周囲温度」および「室温」という表現は、当該技術分野において理解され、一般に、例えば約 20 ~ 30 の温度である、反応が実行される部屋の温度に近い反応温度等の温度を指す。

【0070】

本明細書で使用される「接触させる」という用語は、管内系または生体内系において、表示される部分を一緒にすることを示す。例えば、JAK を本発明の化合物と「接触させる」ことは、本発明の化合物を、JAK を有するヒト等の個人または患者に投与すること、ならびに例えば、本発明の化合物を、JAK を含有する細胞または精製調製物を含有する試料に導入することを含む。

【0071】

本明細書で使用される「個体」または「患者」という用語は、同義的に使用され、任意の動物を示し、哺乳類、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、および最も好ましくはヒトを含む。

【0072】

本明細書で使用される「治療有効量」という句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床家によって、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている、生物または医薬応答を引き起こす、活性化合物または薬剤の量を示す。

【0073】

本明細書において使用される「治療する」または「治療」という用語は、(1) 疾患を予防することであって、例えば、疾患、状態、または障害にかかる素因があり得るが、まだ疾患の病状または症状を経験または露呈していない個人において、疾患、状態、または障害を防止することと、(2) 疾患を抑制することであって、例えば、疾患、状態、また

10

20

30

40

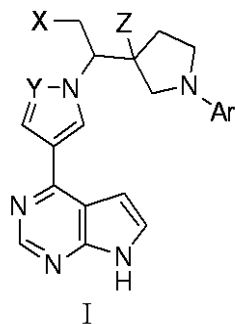
50

は障害の病状または症状を経験または露呈している個人において、疾患、状態、または障害を抑制することと、(3) 疾患を改善することであって、例えば、疾患の重篤度を低下させる等、疾患、状態、または障害の病状または症状を経験または露呈している個人において、疾患、状態、障害を改善すること(すなわち、病状および/または症状を反転させること)の1つ以上を示す。

【0074】

本発明は、特に、式 I の化合物

【化3】



10

あるいはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドを提供し、式中、

20

Xは、シアノまたはハロゲンであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ フッ素化アルキル、またはフルオロであり、

Arは、C₆₋₁₄ アリール、C₁₋₁₄ ヘテロアリール、C₇₋₁₄ 縮合シクロアルキルアリール、C₆₋₁₄ 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、C₂₋₁₄ 縮合シクロアルキルヘテロアリール、またはC₂₋₁₄ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールであり、それぞれが、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基によって随意に置換され、

各R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₄ シクロアルキル、C₃₋₁₄ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₁₄ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₁₄ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₆₋₁₄ アリール - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₁₃ ヘテロアリール、C₁₋₁₃ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、- S(=O)NR^eR^f、- C(=O)R^b、- C(=O)OR^b、- C(=O)NR^eR^f、- OC(=O)R^b、- OC(=O)NR^eR^f、- NR^eR^f、- NR^cC(=O)R^d、- NR^cC(=O)OR^d、- NR^cC(=O)NR^d、- NR^cS(=O)₂R^d、および - NR^bS(=O)₂NR^eR^f から独立して選択され、前記C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、およびC₂₋₆ アルキニルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{1a}基によって随意に置換され、前記C₃₋₁₄ シクロアルキル、C₃₋₁₄ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₁₄ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₁₄ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₆₋₁₄ アリール - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₁₃ ヘテロアリール、およびC₁₋₁₃ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2a}基によって随意に置換され、

30

40

各R^{1a}は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルアミノ、C₁₋₄ アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ - アルキルカルボニルアミノ、ジ - C₁₋₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₄ - アル

50

コキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル- (C_{1-4} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-4} アルキルカルバミル、およびジ- C_{1-4} -アルキルカルバミルから独立して選択され、

各 R^{2a} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ、ジ- C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル- (C_{1-4} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-4} アルキルカルバミル、およびジ- C_{1-4} -アルキルカルバミルから独立して選択され、

10

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

20

もしくは任意の R^c および R^d は、それらが付着される部分と一緒に、3、4、5、6、または7員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキル環は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される1、2、3、または4個の基で随意に置換され、

もしくは任意の R^e および R^f は、それらが付着される窒素原子と一緒に、3、4、5、6、または7員ヘテロシクロアルキル環またはヘテロアリール環を形成することができ、前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される1、2、3、または4個の基で随意に置換され、

30

各 R^x は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ- C_{1-4} -アルキルアミノから独立して選択される。

40

【0075】

随意に置換される部分における各原子の原子化は超過しないことが理解される。

【0076】

一部の実施形態において、YはNである。一部の実施形態において、YはCHである。

【0077】

一部の実施形態において、Xはシアノ、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態において、Xはシアノまたはフルオロである。一部の実施形態において、Xはシアノである。一部の実施形態において、Xはクロロまたはフルオロである。一部の実施形態において、Xはフルオロである。

50

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態において、Zは水素またはフルオロである。一部の実施形態において、Zは水素である。一部の実施形態において、Zはフルオロである。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態において、Arは、フェニル、C₁ - 6 単環式ヘテロアリール、C₁ - 9 二環式ヘテロアリール、二環式C₇ - 14 縮合シクロアルキルアリール、二環式C₆ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式C₂ - 14 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式C₂ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、C₁ - 6 単環式ヘテロアリール、C₁ - 9 二環式ヘテロアリール、および二環式C₂ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニルであり、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、C₁ - 6 単環式ヘテロアリールであり、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、C₁ - 9 二環式ヘテロアリールであり、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、二環式C₂ - 14 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールであり、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、二環式C₂ - 14 縮合シクロアルキルヘテロアリールであり、1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ[2,3-b]ピリジン環、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン環、3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ[2,3-b]ピリジン環、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン環、3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン環、キノキサリン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、チエノ[3,2-b]ピリジン環、チエノ[2,3-c]ピリジン環、チオフエン環、チアゾロ[5,4-d]ピリミジン環、チエノ[2,3-b]ピリジン環、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン環、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン環、フロ[3,2-c]ピリジン環、2,3-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン環、チエノ[3, 2-c]ピリジン環、および1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン環から選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。一部の実施形態において、Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、3-オキソ-3, 4-ジヒドロピラジン-2-イル、キノキサリン-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、オキサゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イル、チエノ[2, 3-c]ピリジン-5-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-5-イル、チエノ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル、フロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル、2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-6-イル、S, S-ジオキソ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-6-イル、チエノ[3, 2-c]ピリジン-6-イル、および1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換される。

【0080】

一部の実施形態において、各R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル、

C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキル、
 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、
 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^cC(=O)R^d$ 、および $-NR^cC(=O)OR^d$ から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^1 基によって随意に置換され、前記 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-6} ヘテロアリール、および C_{1-6} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^2 基によって随意に置換される。一部の実施形態において、各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、および $-NR^cC(=O)R^d$ から独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^1 は、フルオロ、ブロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される。

10

20

【0081】

一部の実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} - アルキル、フェニル、フェニル - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール - C_{1-4} - アルキルから独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、および C_{1-7} ヘテロアリールから独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択される。一部の実施形態において、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H およびメチルから選択される。

30

【0082】

一部の実施形態において、

各 R^{1a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択され、および

40

各 R^{2a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびジ - C_{1-4} - アルキルアミノから独立して選択される。

【0083】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

50

Z は、水素またはフルオロであり、

A r は、フェニル、C₁ - 6 単環式ヘテロアリール、C₁ - 9 二環式ヘテロアリール、二環式 C₇ - 1₄ 縮合シクロアルキルアリール、二環式 C₆ - 1₄ 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式 C₂ - 1₄ 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C₂ - 1₄ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 6 ヘテロシクロアルキル、C₂ - 6 ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、フェニル、フェニル - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 6 ヘテロアリール、C₁ - 6 ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、- S(=O)NR^eR^f、- NR^eR^f、- C(=O)R^b、- C(=O)OR^b、- C(=O)NR^eR^f、- NR^cC(=O)R^d、および - NR^cC(=O)OR^d から独立して選択され、当該 C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、および C₂ - 6 アルキニルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{1a} 基によって随意に置換され、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 6 ヘテロシクロアルキル、C₂ - 6 ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、フェニル、フェニル - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 6 ヘテロアリール、および C₁ - 6 ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{2a} 基によって随意に置換され、

各 R^{1a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、およびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^{2a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₂ - 4 アルキニル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、およびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、フェニル、フェニル - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 7 ヘテロアリール、および C₁ - 7 ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキルから独立して選択され、当該 C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、および C₂ - 6 アルキニルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル - C₁ - 4 - アルキル、フェニル、フェニル - C₁ - 4 - アルキル、C₁ - 7 ヘテロアリール、および C₁ - 7 ヘテロアリール - C₁ - 4 - アルキルは、それぞれ 1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

各 R^x は、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルコキシ、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、およびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ハロアルコキシ、アミノ、C₁ - 4 アルキルアミノ、およびジ - C₁ - 4 - アルキルアミノから独立して選択される。

【0084】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

10

20

30

40

50

Y は、C H または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、C₁₋₆ 単環式ヘテロアリール、C₁₋₉ 二環式ヘテロアリール、二環式 C₇₋₁₄ 縮合シクロアルキルアリール、二環式 C₆₋₁₄ 縮合ヘテロシクロアルキルアリール、二環式 C₂₋₁₄ 縮合シクロアルキルヘテロアリール、二環式 C₂₋₁₄ 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C₂₋₁₄ 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₆ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₆ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₆ ヘテロアリール、C₁₋₆ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、および -NR^cC(=O)OR^d から独立して選択され、当該 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、および C₂₋₆ アルキニルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R¹ 基によって随意に置換され、当該 C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₆ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₆ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₆ ヘテロアリール、および C₁₋₆ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R² 基によって随意に置換され、

各 R^{1a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^{2a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択され、

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₇ ヘテロアリール、および C₁₋₇ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルから独立して選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、および C₂₋₆ アルキニルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^x 基によって随意に置換され、前記 C₃₋₇ シクロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ ヘテロシクロアルキル - C₁₋₄ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁₋₄ - アルキル、C₁₋₇ ヘテロアリール、および C₁₋₇ ヘテロアリール - C₁₋₄ - アルキルは、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^y 基によって随意に置換され、

各 R^x は、ヒドロキシル、C₁₋₄ アルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択され、および

各 R^y は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、およびジ - C₁₋₄ - アルキルアミノから独立して選択される。

【0085】

一部の実施形態において、

10

20

30

40

50

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、C₁₋₆単環式ヘテロアリール、C₁₋₉二環式ヘテロアリール、および二環式C₂₋₁₄縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換され、

各R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆ヘテロアリール、C₁₋₆ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、-NR^cC(=O)R^d、および-NR^cC(=O)OR^dから独立して選択され、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、およびC₂₋₆アルキニルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹基によって随意に置換され、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₆ヘテロアリール、およびC₁₋₆ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2a}基によって随意に置換され、

各R^{1a}は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびジ-C₁₋₄-アルキルアミノから独立して選択され、

各R^{2a}は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびジ-C₁₋₄-アルキルアミノから独立して選択され、

各R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、およびR^fは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₇ヘテロアリール、およびC₁₋₇ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルから独立して選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、およびC₂₋₆アルキニルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^x基によって随意に置換され、前記C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル、C₂₋₇ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₇ヘテロアリール、およびC₁₋₇ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルは、それぞれ1、2、3、または4個の独立して選択されるR^y基によって随意に置換され、

各R^xは、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびジ-C₁₋₄-アルキルアミノから独立して選択され、および

各R^yは、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびジ-C₁₋₄-アルキルアミノから独立して選択される。

【0086】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

10

20

30

40

50

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、二環式 C_{2-14} 縮合シクロアルキルヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、および $-NR^cC(=O)R^d$ から独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される。

【0087】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、 C_{1-6} 単環式ヘテロアリール、 C_{1-9} 二環式ヘテロアリール、および二環式 C_{2-14} 縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリールから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、および $-NR^cC(=O)R^d$ から独立して選択され、

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-7} シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-7} ヘテロアリール、および C_{1-7} ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから独立して選択される。

【0088】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ[d]オキサゾール環、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン環、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン環、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン環、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-S(=O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、および $-NR^cC(=O)R^d$ から独立して選択され、および

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-7} ヘテロシクロアルキル、フェニル、およ

び C_{1-7} ヘテロアリアルから独立して選択される。

【0089】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択され、および

各 R^a 、 R^b 、 R^e 、および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される。

【0090】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル、2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、S,S-ジオキソ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、キナゾリン-2-イル、キノリン-2-イル、およびキノキサリン-2-イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、および $-NR^eR^f$ から独立して選択され、および

各 R^a 、 R^b 、 R^e 、および R^f が、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される。

【0091】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、オキサゾロ[5,4-d]ピリミ

ジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、および - NR^eR^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f は、H およびメチルから独立して選択される。

10

【 0 0 9 2 】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

20

各 R¹ は、フルオロ、プロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される。

【 0 0 9 3 】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン環、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン環、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン環、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン環、およびキノキサリン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

30

各 R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、- NR^eR^f、- C(=O)R^b、- C(=O)OR^b、- C(=O)NR^eR^f、および - NR^cC(=O)R^d から独立して選択され、および

40

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル、フェニル、および C₁ - 7 ヘテロアリールから独立して選択される。

【 0 0 9 4 】

50

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換され、

各R¹は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、および-NR^eR^fから独立して選択され、および

各R^a、R^b、R^e、およびR^fは、H、C₁ - 6 アルキル、およびC₁ - 6 ハロアルキルから独立して選択される。

【0095】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ1、2、3、4、5、または6個の独立して選択されるR¹基で随意に置換され、

各R¹は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、および-NR^eR^fから独立して選択され、および

各R^a、R^b、R^e、およびR^fは、HおよびC₁ - 6 アルキルから独立して選択される。

【0096】

一部の実施形態において、

Xは、シアノまたはフルオロであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、水素またはフルオロであり、

Arは、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 -

イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、および - NR^eR^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f は、H およびメチルから独立して選択される。

【 0 0 9 7 】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、およびキノキサリン - 2 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、フルオロ、プロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される。

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar が、フェニル、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ベンゾ [d] オキサゾール環、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン環、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン環、2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、キナゾリン環、キノリン環、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン環、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン環、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン環、キノキサリン環、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン環、チエノ [2 , 3 - c] ピリジン環、チオフエン環、リアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン環、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン環、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン環、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン環、フロ [3 , 2 - c] ピリジン環、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン環、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3

, 2 - c] ピリジン環、チエノ[3, 2 - c] ピリジン環、および 1 H - ピロロ[3, 2 - c] ピリジン環から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、-S(=O)NR^eR^f、-NR^eR^f、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^eR^f、および -NR^cC(=O)R^d から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、および R^f が、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 7 ヘテロシクロアルキル、フェニル、および C₁ - 7 ヘテロアリアルから独立して選択される。

10

【0099】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - イル、フロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、および 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

20

30

各 R¹ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-S(=O)₂R^b、および -NR^eR^f から独立して選択され、および

各 R^a、R^b、R^e、および R^f が、H、C₁ - 6 アルキル、および C₁ - 6 ハロアルキルから独立して選択される。

40

【0100】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミ

50

ジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロ
チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 ,
3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b
] ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ [2 , 3 -
b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ -
3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、
チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ [5
 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル、チエノ [2
 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル、チオフエン - 2 - イル、チオフエン - 3 - イル、チア
ゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、
2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シ
クロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル、フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3
 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3
 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3
 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、および 1
 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、
5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a
、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、および - NR^eR^f から独立して選択され、

および
各 R^a、R^b、R^e、および R^f は、H、および C₁ - 6 アルキルから独立して選択さ
れる。

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

Ar は、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル
、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 -
イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 -
イル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 , 3 - ジヒドロ
チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 ,
3 - b] ピリジン - 6 - イル、S , S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b
] ピリジン - 6 - イル、ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ [4 , 5
 - b] ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノリ
ン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル
、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル、チエノ [3
 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル、チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル、チオフエン
 - 2 - イル、チオフエン - 3 - イル、チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イル、チ
エノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル、フロ [3
 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6
 - イル、S - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、S ,
S - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、チエノ [3
 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル、および 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 6 - イル
から選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R¹ 基で
随意に置換され、

各 R¹ は、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- OR^a、- SR^a
、- S(=O)R^b、- S(=O)₂R^b、および - NR^eR^f から独立して選択され、

および

各 R^a 、 R^b 、 R^e 、および R^f は、H、およびメチルから独立して選択される。

【0102】

一部の実施形態において、

X は、シアノまたはフルオロであり、

Y は、CH または N であり、

Z は、水素またはフルオロであり、

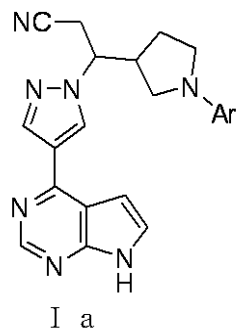
Ar は、フェニル、チアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、オキサゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル、3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、ピリミジン - 5 - イル、オキサゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル、チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 5 - イル、チオフェン - 2 - イル、チオフェン - 3 - イル、チアゾロ[5, 4 - d]ピリミジン - 5 - イル、チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル、6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ[b]ピリジン - 2 - イル、フロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S - オキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、S, S - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル、および 1H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イルから選択され、それぞれ 1、2、3、4、5、または 6 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換され、

各 R^1 は、フルオロ、ブロモ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メチルスルフィニル、およびメチルスルホニルから独立して選択される。

【0103】

一部の実施形態において、化合物は、式 Ia を有する化合物

【化 4】

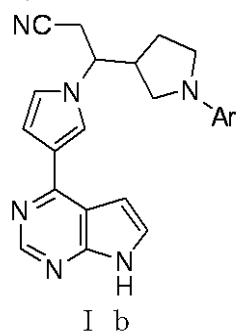


もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドである。

【0104】

一部の実施形態において、化合物は、式 Ib を有する化合物

【化 5】



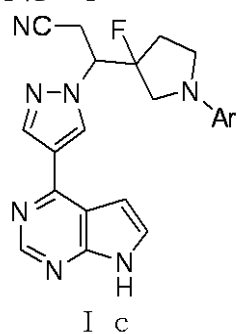
10

もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドである。

【 0 1 0 5】

一部の実施形態において、化合物は、式 I c を有する化合物

【化 6】



20

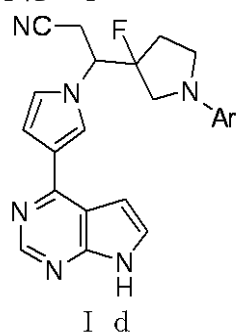
もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドである。

【 0 1 0 6】

一部の実施形態において、化合物は、式 I d を有する化合物

30

【化 7】



40

もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドである。

【 0 1 0 7】

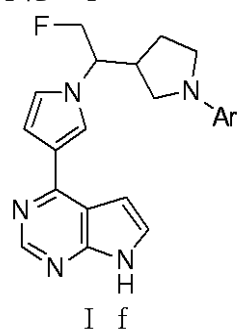
一部の実施形態において、化合物は、式 I e を有する化合物

I e

10

【 0 1 0 8 】

【化 9】

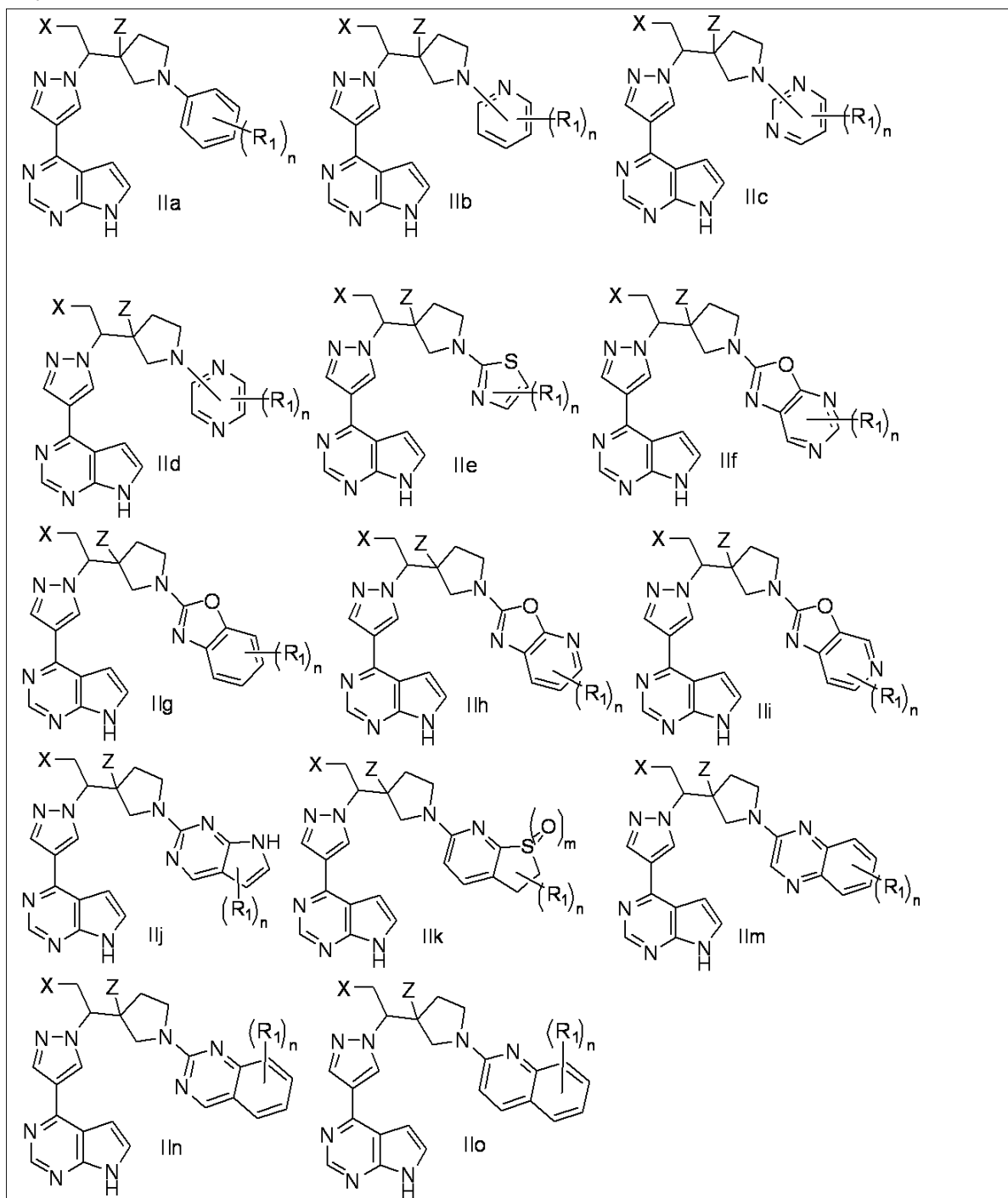


20

【 0 1 0 9 】

一部の実施形態において、化合物は、式 I I a、I I b、I I c、I I d、I I e、I I f、I I g、I I h、I I i、I I j、I I m、I I n、または I I o の化合物

【化 10】



もしくはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドであり、各 n は、0 ~ 5 から選択される整数であり、 m は、0 ~ 2 から選択される整数であるが、ただし、随意に置換される部分における各原子の原子価は超過しない。前述の式のそれぞれは、個々の実施形態を成すことができる。前述の実施形態の一部において、 Z は水素である。前述の実施形態の一部において、 Z はフルオロである。前述の実施形態の一部において、 X はシアノである。前述の実施形態の一部において、 X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、 Z は水素であり、 X はシアノである。前述の実施形態の一部において、 Z は水素であり、 X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、 Z はフルオロであり、 X はシアノである。

【0110】

一部の実施形態において、化合物は、式 II p、II q、または II r の化合物

10

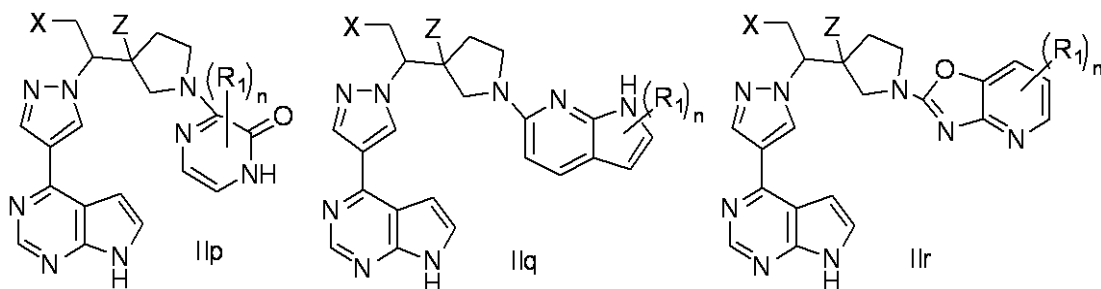
20

30

40

50

【化 1 1】



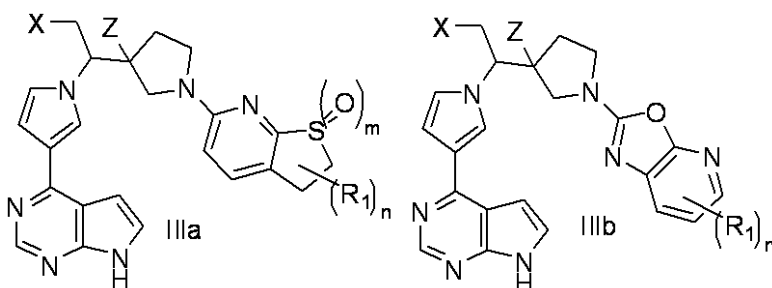
もしくはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドであり、各 n は、0 ~ 5 から選択される整数であるが、ただし、随意に置換される部分における各原子の原子価は超過しない。前述の式のそれぞれは、個々の実施形態を成すことができる。前述の実施形態の一部において、Z は水素である。前述の実施形態の一部において、Z はフルオロである。前述の実施形態の一部において、X はシアノである。前述の実施形態の一部において、X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、Z は水素であり、X はシアノである。前述の実施形態の一部において、Z は水素であり、X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、Z はフルオロであり、X はシアノである。

10

【0 1 1 1】

一部の実施形態において、化合物は、式 III a または III b の化合物

【化 1 2】



20

もしくはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドであり、各 n は、0 ~ 5 から選択される整数であり、 m は、0 ~ 2 から選択される整数であるが、ただし、随意に置換される部分における各原子の原子価は超過しない。前述の式のそれぞれは、個々の実施形態を表すことができる。前述の実施形態の一部において、 m は、1 または 2 である。前述の実施形態の一部において、Z は水素である。前述の実施形態の一部において、Z はフルオロである。前述の実施形態の一部において、X はシアノである。前述の実施形態の一部において、X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、Z は水素であり、X はシアノである。前述の実施形態の一部において、Z は水素であり、X はフルオロである。前述の実施形態の一部において、Z はフルオロであり、X はシアノである。

30

【0 1 1 2】

一部の実施形態において、Ar は、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される。一部の実施形態において、Ar は、1、2、または 3 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される。一部の実施形態において、Ar は、1、または 2 個の独立して選択される R^1 基で随意に置換される。

40

【0 1 1 3】

一部の実施形態において、化合物は、

3 - [1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

50

3 - [1 - (4 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピ

50

ラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

10

3 - { 1 - [2 - (メチルスルフィニル) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

20

3 - [1 - (1 - オキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

30

3 - (3 - フルオロ - 1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

40

3 - [1 - (1 - オキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ

50

ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル、

3 - [1 - (8 - クロロキノリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (3 - ヒドロキシキノキサリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (8 - クロロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (8 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (5 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - クロロ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル、

2 - ブロモ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル、

10

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロベンゾニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 5 , 6 - トリフルオロベンゾニトリル、

20

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

3 - クロロ - 5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 5 , 6 - トリフルオロイソニコチノニトリル、

30

3 - { 1 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [1 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

2 - クロロ - 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

40

2 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン、および

3 - [1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール

50

ル - 1 - イル] プロパンニトリル、

もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドから選択される。

【 0 1 1 4 】

一部の実施形態において、化合物は、

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル、

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシチオフェン - 3 - カルボニトリル、

4 - プロモ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル、

4 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

2 - (3 - { (1 R) - 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル、

5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [1 - (5 - フルオロ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

3 - [1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 -

10

20

30

40

50

[4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [6 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

N - (2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ホルムアミド、

10

3 - { 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル、

20

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシピリミジン - 5 - カルボニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - メチルニコチノニトリル、

30

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [1 - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イルピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) ニコチノニトリル、

40

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

50

6 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロニコチノニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロニコチノニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - メチルニコチノニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ベンゾニトリル、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メトキシメチル) ベンゾニトリル、

4 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

2 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - (1 - (3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

4 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

2 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル、

4 - (1 - { 1 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 2 - フルオロエチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、

2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリル、

2 - クロロ - 4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニ

10

20

30

40

50

コチノニトリル、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 3 - ジカルボニトリル、

3 - [1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル、

10

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) ニコチノニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルホニル) ニコチノニトリル、

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルチオ) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

20

3 - (1 - { 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - スルホニル] ピリジン - 2 - イル } ピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

4 - [1 - (1 - { 1 - [3 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 2 - フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジン、

3 - { 1 - [3 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

30

3 - { 1 - [2 , 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル) ニコチノニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

40

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メトキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

6 - ブロモ - 3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ

50

ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル、

3 - フルオロ - 5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリル、

3 - { 1 - [2 - (エチルスルホニル) ピリジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

5 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル、

3 - [1 - (2 - メルカプトピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

N - [4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルスルホンアミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N , N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキサミド、

3 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 , 7 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル、

10

20

30

40

50

3 - [1 - (7 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボニトリル、

3 - [1 - (7 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - [1 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - エトキシベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル、

3 - [1 - (4 - ヒドロキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

3 - { 1 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、

6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ

10

20

30

40

50

[3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル、および

6 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド、

もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドから選択される。

【 0 1 1 5 】

一部の実施形態において、化合物は、6 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチノニトリル - フルオロニコチノニトリル、もしくはその薬学的に許容される塩または N - オキシドである。

10

【 0 1 1 6 】

一部の実施形態において、化合物は、トリフルオロ酢酸またはリン酸塩である。

【 0 1 1 7 】

本発明は、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩および N - オキシドを含む。本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」は、開示される化合物の誘導体を示し、親化合物は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって改変される。薬学的に許容される塩の例には、これらに限定されないが、アミン等の塩基性残基の鉱物または有機酸塩、カルボキシル酸等の酸性残基のアルカリまたは有機塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学方法によって、塩基性または酸性部分を含有する、親化合物から合成することができる。概して、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水または有機溶媒、あるいは2つの混合物中で、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができ、一般に、非水性培地様エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル (A C N) が好適である。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 および Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) において見ることができ、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

30

【 0 1 1 8 】

本明細書に記載する化合物は、非対称であり得る (例えば、1つ以上の立体中心を有する)。他に指定のない限り、すべての立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマーが意図される。非対称に置換された炭素原子を含有する、本明細書に記載の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離されることができる。光学活性形態を光学活性開始物質からどのように調製するかに関する方法は、当該技術分野において既知であり、例えば、ラセミ混合物の分解または立体選択的合成による。オレフィン、C = N 二重結合等のあらゆる幾何異性体は、本明細書に記載される化合物にも存在することができ、すべてのそのような異性体は、本発明において考慮される。本明細書に記載される化合物のシスおよびトランス幾何異性体は、異性体の混合物または分離された異性体形態として単離されてもよい。立体異性または幾何異性が可能な化合物が、特定の R / S またはシス / トランス構成を参照することなく、その構造または名称において指定される場合、すべてのそのような異性体が考慮されることが意図される。

40

【 0 1 1 9 】

化合物のラセミ混合物の分解は、当該技術分野において既知の多数の方法のいずれかによって実行することができる。例示的方法は、光学活性の塩形成有機酸である、キラル分解酸を使用する、分別再結晶を含む。分別再結晶に適切な分解剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸の D および L 形態等の光学活性酸、またはカンファースルホン酸等の種々の光学活性カンファースルホン酸

50

である。分別結晶に適切な他の分解剤は、 α -メチル-ベンジルアミン（例えば、SおよびR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリコシノール、ノルフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン等の立体異性的に純粋な形態を含む。

【0120】

ラセミ混合物の分解は、光学活性分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラム上の溶出によって実行することもできる。適切な溶媒組成物は、当業者によって決定することができる。

【0121】

本明細書に記載される化合物は、互変異性形態も含む。互変異性形態は、プロトンの随伴移行と一緒に、単一結合を隣接する二重結合と交換することにより生じる。互変異性形態は、同一の実験式および全電荷を有する、異性体プロトン化状態である、プロトン指向性互変異性体を含む。例示的プロトン指向性互変異性体には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、およびプロトンがヘテロ環系の2つ以上の位置を占領し得る環状形態、例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、および1H-および2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は、平衡状態にあるか、または適切な置換によって、1つの形態に立体的にロックされることができる。

【0122】

本明細書に記載の化合物は、それらの構成原子のすべてのアイソトープを含むこともできる。アイソトープは、同一の原子数を有するが、異なる質量数のそれらの原子を含む。例えば、水素のアイソトープは、トリチウムおよびジウテリウムを含む。

【0123】

本明細書で使用される、「化合物」という用語は、他に指定のない限り、描写される、あるいは化学名称が提供される構造のすべての立体異性体、互変異性体、およびアイソトープを含むことが意図される。

【0124】

全ての化合物、およびその薬学的に許容される塩は、水および溶媒（例えば、水和物および溶媒和物）等の他の物質と一緒に見出され得るか、または単離することができる。

【0125】

一部の実施形態において、本発明の化合物、およびその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離される」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的または実質的に分離されることを意味する。部分的分離は、例えば、本発明の化合物が豊富に存在する組成物を含むことができる。実質的分離は、本発明の化合物、またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%を含有する、組成物を含むことができる。

【0126】

方法

本発明の化合物は、JAK阻害剤であり、本発明の化合物の大部分は、JAK1選択的阻害剤である。JAK1選択的阻害剤は、他のヤヌスキナーゼよりも優先的にJAK1活性を阻害する化合物である。例えば、本発明の化合物は、JAK2、JAK3、およびTYK2の1つ以上よりも優先的にJAK1を阻害する。一部の実施形態において、化合物は、JAK2よりも優先的にJAK1を阻害する（例えば、JAK1/JAK2のIC₅₀比が1より大きい）。

【0127】

JAK1は、調節不良となる場合、疾患状態をもたらすか、またはそれに寄与する、多数のサイトカインおよび成長因子シグナル伝達経路において、中心的な役割を果たす。例

10

20

30

40

50

えば、IL-6レベルは、それが悪影響を及ぼすことが示唆されている疾患である関節リウマチにおいて上昇する(Fonesca, J. E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8: 538-42, 2009)。IL-6は少なくとも部分的にJAK1を介して信号伝達するので、JAK1阻害によりIL-6に直接または間接的に拮抗することにより臨床的利点をもたらすことが期待される(Guschin, D., N., et al. *Embo J* 14: 1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371: 987, 2008)。さらに、一部の癌において、JAK1は変異して、構成的に望ましくない腫瘍細胞成長および生存をもたらす(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med* 205: 751-8, 2008)。他の自己免疫疾患および癌において、JAK1を活性化する、上昇した全身レベルの炎症性サイトカインも、疾患および/または関連症状に寄与し得る。したがって、そのような疾患のある患者は、JAK1の阻害から利益を得る場合がある。JAK1の選択的阻害剤は、他のJAKキナーゼを阻害するという不要かつ潜在的に望ましくない効果を回避しながら有効であり得る。

【0128】

JAK1の選択的阻害剤は、他のJAKキナーゼに対して、選択性の低い阻害剤よりも複数の治療上の利点を有し得る。JAK2に対する選択性に関して、多数の重要なサイトカインおよび成長因子は、例えば、エルスロポエチン(Epo)およびトロポポエチン(Tpo)を含むJAK2を通してシグナル伝達する(Parganas E, et al. *Cell* 93: 385-95, 1998)。Epoは、赤血球細胞生成の主要な成長因子であり、したがって、Epo依存性シグナル伝達の不足は、赤血球の減少数および貧血をもたらし得る(Kaushansky K, *NEJM* 354: 2034-45, 2006)。JAK2依存性成長因子の別の例であるTpoは、そこから血小板が生成される細胞である、巨核球の増殖および成熟を制御することにおいて中心的な役割を果たす(Kaushansky K, *NEJM* 354: 2034-45, 2006)。このようにして、減少したTpoシグナル伝達は、巨核球の数を減少させ(巨核球減少)、血中血小板数を低下させることとなる(血小板減少)。これは、望ましくない、および/または制御不可能な出血をもたらし得る。JAK3およびTyk2等の他のJAKの阻害の減少は、これらのキナーゼの機能バージョンを欠くヒトが、深刻な混合免疫不全または高免疫グロブリンE症候群等の多数の疾患を罹患することが示されるので望ましい場合がある(Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25: 745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature* 377: 65-8, 1995)。したがって、他のJAKに対する親和性が低いJAK1阻害剤は、免疫抑制、貧血、および血小板減少を伴う副作用の減少に関して、選択性の低い阻害剤よりも著しい利点を有する。

【0129】

本発明の別の態様は、治療有効量または用量の本発明の化合物、その塩、またはそのN-オキシドを、そのような治療を必要とする個人に投与することによって、個人(例えば、患者)において、JAK関連疾患または障害を治療する方法に関する。JAK関連疾患は、過剰発現および/または異常な活性レベルを含む、JAKの発現または活性に直接または間接的に関係している任意の疾患、障害、または状態を含むことができる。JAK関連疾患は、JAK活性を調整することによって、防止、改善、または治療され得る、任意の疾患、障害、または状態を含むこともできる。一部の実施形態において、JAK関連疾患は、JAK1関連疾患である。

【0130】

JAK関連疾患の例には、例えば、臓器移植拒絶反応(例えば、同種移植の拒絶反応および移植片対宿主拒絶反応)を含む、免疫系が関与する疾患を含む。

【0131】

JAK関連疾患のさらなる例には、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I型糖尿病、ループス、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重

10

20

30

40

50

症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫甲状腺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の自己免疫疾患が含まれる。一部の実施形態において、自己免疫疾患は、尋常性天疱瘡（PV）または水疱性類天疱瘡（BP）等の自己免疫水疱性皮膚疾患である。

【0132】

JAK関連疾患のさらなる例には、喘息、食物アレルギー、湿疹性皮膚炎、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、および鼻炎等のアレルギー状態が含まれる。JAK関連疾患のさらなる例には、エプスタインバーウイルス（EBV）、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV1、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、およびヒトパピローマウイルス（HPV）等のウイルス疾患が含まれる。

【0133】

JAK関連疾患のさらなる例には、軟骨の代謝回転と関連付けられる疾患、例えば、痛風性関節炎、敗血症性または感染性関節炎、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、疼痛性ジストロフィー、Tietze症候群、肋骨関節症、地方性変形性骨軟骨関節症、ムセルニ病、Handigoddu病、線維筋痛に起因する変性、全身性ループスエリテマトーデス、強皮症、または強直性脊椎炎が挙げられる。

【0134】

JAK関連疾患のさらなる例には、先天性軟骨奇形が挙げられ、遺伝性軟骨溶解症、骨軟骨異形成症、および偽軟骨異形成（例えば、小耳症、無耳症、および骨幹端軟骨異形成症）を含む。

【0135】

JAK関連疾患または状態のさらなる例には、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、皮疹、皮膚刺激、皮膚感作（例えば、接触皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎）等の皮膚疾患が含まれる。例えば、いくつかの薬剤を含むある物質は、局所的に適用されると、皮膚感作をもたらす得る。一部の実施形態において、本発明の少なくとも1つのJAK阻害剤を、望ましくない感作をもたらす薬剤と共投与または順次投与することは、そのような望ましくない感作または皮膚炎を治療することにおいて役立つことができる。一部の実施形態において、皮膚疾患は、本発明の少なくとも1つのJAK阻害剤の局所投与によって治療される。

【0136】

さらなる実施形態において、JAK関連疾患は、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽細胞腫、カポジ肉腫、キャスルマン病、黒色腫等）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病（AML）等の白血病、または多発性骨髄腫）および皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）および皮膚B細胞リンパ腫等の皮膚癌を特徴とするものを含む、癌である。例示的CTCLには、セザリー症候群および菌状息肉腫が含まれる。

【0137】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるJAK阻害剤、ならびに米国特許出願番号第11/637,545号に報告されるもの等のJAK阻害剤を使用して、炎症関連癌を治療することができる。一部の実施形態において、癌は、炎症性腸疾患と関連付けられる。一部の実施形態において、炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎である。一部の実施形態において、炎症性腸疾患は、クローン病である。一部の実施形態において、炎症関連癌は、大腸炎関連癌である。一部の実施形態において、炎症関連癌は、大腸癌または結腸直腸癌である。一部の実施形態において、癌は、胃癌、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸間質腫瘍（GIST）、腺癌、小腸癌、または直腸癌である。

【0138】

JAK関連疾患は、疑似キナーゼドメイン（例えば、JAK2V617F）において少なくとも1つの変異を有するもの等の変異JAK2の発現を特徴とするものをさらに含むことができる。

【0139】

JAK関連疾患は、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血（ET）、骨髄線維症

10

20

30

40

50

を伴う骨髄化生（MMM）、原発性骨髄線維症（PMF）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、好酸球増加症候群（HES）、全身性肥満細胞症（SMCD）等の骨髄増殖性疾患（MPD）をさらに含むことができる。一部の実施形態において、骨髄増殖性疾患は、原発性骨髄線維症（PMF）またはポスト真性赤血球増加症／本態性血小板血骨髄線維症（ポストPV/ET MF）である。

【0140】

本発明は、本発明の化合物を含有する、局所製剤の投与によって、乾癬または他の皮膚疾患を治療する方法をさらに提供する。

【0141】

本発明は、本発明の化合物の投与によって、他の薬剤の皮膚副作用を治療する方法をさらに提供する。例えば、多数の薬剤は、座瘡様の発疹または関連皮膚炎として出現し得る、望ましくないアレルギー反応をもたらす。そのような望ましくない副作用を有する、例示的薬剤には、ゲフィチニブ、セツキシマブ、エルロチニブ等の抗癌薬が含まれる。本発明の化合物は、望ましくない皮膚副作用を有する薬剤と組み合わせて（例えば、同時または連続して）、全身的または局所的に投与することができる（例えば、皮膚炎の付近に局部集中させることができる）。一部の実施形態において、本発明の化合物は、1つ以上の他の薬剤と一緒に局所的に投与することができ、他の薬剤は、本発明の化合物の非存在下で局所的に適用されると、接触皮膚炎、アレルギー性接触感作、または類似する皮膚疾患をもたらす。したがって、本発明の組成物は、本発明の化合物、および皮膚炎、皮膚疾患、または関連副作用をもたらし得る、さらなる薬剤を含有する局所製剤を含む。

【0142】

さらなるJAK関連疾患には、炎症および炎症性疾患が含まれる。例示的炎症疾患には、眼の炎症性疾患（例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連疾患）、気道の炎症性疾患（例えば、鼻炎または副鼻腔炎等の鼻および副鼻腔を含む上気道、あるいは気管支炎、慢性閉塞性肺疾患等を含む下気道）、心筋炎等の炎症性ミオパシー、および他の炎症性疾患が含まれる。

【0143】

本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに虚血再かん流傷害、あるいは脳卒中または心停止等の炎症性虚血事象に関連する疾患または状態を治療するために使用することができる。本明細書に記載されるJAK阻害剤を使用して、さらに内毒性疾患状態を治療することができる（例えば、バイパス手術後の合併症または慢性心不全に寄与する慢性内毒状態）。本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに癌に起因するか、または癌と関連付けられる拒食症、悪液質、または疲労を治療するために使用することができる。本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに再狭窄、強皮炎、または線維症を治療するために使用することができる。本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに例えば、糖尿病性網膜症、癌、または神経変性等の低酸素症または星細胞増殖症と関連付けられる状態を治療するために使用することができる。例えば、Dudley, A. C. et al. Biochem. J. 2005, 390 (Pt 2): 427 - 36およびSriram, K. et al. J. Biol. Chem. 2004, 279 (19): 19936 - 47. Epub 2004 Mar 2を参照されたい。本明細書に記載されるJAK阻害剤は、アルツハイマー病の治療に使用することができる。

【0144】

本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに全身性炎症反応症候群（SIRS）および敗血性ショック等の他の炎症性疾患を治療するために使用することができる。

【0145】

本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらに痛風、および例えば、良性前立腺肥大または良性前立腺過形成等に起因する、前立腺のサイズの増大を治療するために使用することができる。

【0146】

一部の実施形態において、本明細書に記載されるJAK阻害剤は、さらにドライアイ障

10

20

30

40

50

害を治療するために使用することができる。本明細書で使用される「ドライアイ障害」は、ドライアイワークショップ（DEWS）の最近の公式報告において要約される、疾患状態を包含することが意図され、ドライアイを「不快感、視覚障害、および眼球表面に対する潜在的な傷害を伴う涙液層の不安定性という症状をもたらす、涙および眼球表面の多因子病。涙液層の浸透圧の増加および眼球表面の炎症を伴う。」と定義した。Lemp, 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 April 2007。一部の実施形態において、ドライアイ障害は、涙液欠乏ドライアイ（ADDE）または蒸発ドライアイ障害、あるいはそれらの適切な組み合わせから選択される。

10

【0147】

さらなる態様では、本発明は、結膜炎、ブドウ膜炎（慢性ブドウ膜炎を含む）、脈絡膜炎、網膜炎、毛様体炎、強膜炎、上強膜炎、または虹彩炎を処置し、角膜移植、LASIK（レーザー支援原位置角膜曲率形成術）、レーザー屈折矯正角膜切除術、またはLASEK（レーザー支援上皮下角膜曲率形成術）に関連する炎症または痛みを処置し、角膜移植、LASIK、レーザー屈折矯正角膜切除術、またはLASEKに関連する視力の低下を抑制し、あるいは、それを必要とする患者における移植拒絶反応を抑制する方法であって、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む方法を提供する。

20

【0148】

追加として、本発明の化合物、ならびに米国特許出願第11/637,545号において報告されるもの等の他のJAK阻害剤は、インフルエンザおよびSARS等のウイルス感染と関連付けられる呼吸器疾患または不全を治療するために使用することができる。

【0149】

一部の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される疾患または障害のいずれかを治療する方法において使用するための、本明細書の実施形態のいずれかに記載される、式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、またはそのN-オキシドを提供する。一部の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される疾患または障害のいずれかを治療する方法において使用する薬剤を調製するための、本明細書の実施形態のいずれかに記載される、式Iの化合物の使用を提供する。

30

【0150】

一部の実施形態において、本発明は、JAK1を調整する方法において使用するための、本明細書に記載される式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはN-オキシドを提供する。一部の実施形態において、本発明は、JAK1を調節する方法において使用するための、本明細書に記載される式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはN-オキシドの使用も提供する。

【0151】

併用療法

1つ以上の追加の薬剤、例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、ならびにBcr-Ab1、Flt-3、RAFおよびFAKキナーゼ阻害剤、例えば、国際公開第WO2006/056399号に記載されるもの、または他の薬剤を、JAK関連疾患、障害、または状態の治療のために、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。1つ以上の追加の薬剤は、同時または順次患者に投与することができる。

40

【0152】

例示的な化学療法薬には、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レプリミド、およびメルファラン、ドキソルピシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチン等のDNA損傷剤が含まれる。

【0153】

50

例示的なステロイドには、デキサメタゾンまたはプレドニゾン等のコルチコステロイドが含まれる。

【0154】

例示的 B c r - A b l 阻害剤には、米国特許第 5,521,184 号、国際公開第 WO 04/005281 号、および米国特許第 60/578,491 号に開示される族および種の、化合物、およびその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0155】

例示的である適切な F l t - 3 阻害剤には、国際公開第 WO 03/037347 号、国際公開第 WO 03/099771 号、および国際公開第 WO 04/046120 号に開示されるような、化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

【0156】

例示的である適切な R A F 阻害剤には、国際公開第 WO 00/09495 号および国際公開第 WO 05/028444 号に開示されるような、化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0157】

例示的である適切な F A K 阻害剤には、国際公開第 WO 04/080980 号、国際公開第 WO 04/056786 号、国際公開第 WO 03/024967 号、国際公開第 WO 01/064655 号、国際公開第 WO 00/053595 号、および国際公開第 WO 01/014402 号に開示されるような、化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

20

【0158】

一部の実施形態において、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に抵抗性がある患者を治療するために、本発明の化合物の 1 つ以上を、イマチニブを含む 1 つ以上の他のキナーゼ阻害剤と併せて使用することができる。

【0159】

一部の実施形態において、本発明の 1 つ以上の J A K 阻害剤は、多発性骨髄腫等の癌の治療において、化学療法薬と組み合わせて使用することができ、その毒性作用を憎悪させることなく、化学療法薬単独に対する応答と比較して、治療応答を向上させ得る。多発性骨髄腫の治療において使用される追加の薬剤の例には、例えば、これらに限定されないが、メルファラン、メルファランプラスプレドニゾン [M P]、ドキソルビシン、デキサメタゾン、およびベルケイド (ボルテゾミブ) を含むことができる。多発性骨髄腫の治療において使用されるさらなる追加の薬剤には、B c r - A b l、F l t - 3、R A F、および F A K キナーゼ阻害剤が含まれる。相加効果または相乗効果は、本発明の J A K 阻害剤を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい結果である。さらに、デキサメタゾン等の薬剤に対する多発性骨髄腫細胞の耐性は、本発明の J A K 阻害剤による治療時に可逆となり得る。薬剤は、単回または連続剤形の本化合物と組み合わせることができるか、または薬剤は、個別の剤形として同時または順次投与することができる。

30

【0160】

一部の実施形態において、デキサメタゾン等のコルチコステロイドは、少なくとも 1 つの J A K 阻害剤と組み合わせて患者に投与され、デキサメタゾンは、連続的ではなく、断

40

【0161】

いくつかのさらなる実施形態において、本発明の 1 つ以上の J A K 阻害剤と他の治療薬との組み合わせは、骨髄移植または幹細胞移植前、移植中、および / または移植後に患者に投与することができる。

【0162】

一部の実施形態において、追加の治療薬は、フルオシノロンアセトニド (R e t i s e r t (登録商標)、またはリメキシロン (A L - 2178、V e x o l、A l c o n) である。

【0163】

50

一部の実施形態において、追加の治療薬は、シクロスポリン (Restasis (登録商標)) である。

【0164】

一部の実施形態において、追加の治療薬は、コルチコステロイドである。一部の実施形態において、コルチコステロイドは、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾン、またはフルメトロンである。

【0165】

一部の実施形態において、追加の治療薬は、Dehydrex (登録商標) (Hollies Labs)、Civamide (Opko)、ヒアルロン酸ナトリウム (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia)、シクロスポリン (ST-603、Sirion Therapeutics)、ARG101 (T) (テストステロン、Argentis)、AGR1012 (P) (Argentis)、エカベトナトリウム (Senju-Ista)、ゲファルナート (Santen)、15-(s)-ヒドロキシエイコサテトラノン酸 (15(S)-HETE)、セビレミン、ドキシシクリン (ALTY-0501, Alacrity)、ミノシクリン、iDestrin (登録商標) (NP50301, Nascent Pharmaceuticals) シクロスポリン A (Nova22007, Novagali)、オキシテトラシクリン (Duramycin, MOL1901, Lantibio)、CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[6-[(3-ヨードフェニル)メチルアミノ]プリン-9-イル]-N-メチル-オキソラン-2-カルバミル、Can-Fite Biopharma)、ボクロスポリン (LX212またはLX214, Lux Biosciences)、ARG103 (Argentis)、RX-10045 (合成分離アナログ、Resolvix)、DYN15 (Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン (DE011, Daiichi Sanko)、TB4 (Regenerix)、OPH-01 (Ophthalmis Monaco)、PCS101 (Pericor Science)、REV1-31 (Evolutec)、ラクリチン (Senju)、レバミピド (Otsuka-Novartis)、OT-551 (Othera)、PAI-2 (ペンシルバニア大学およびテンブル大学)、ピロカルピン、タクロリムス、ピメクロリムス (AMS981, Novartis)、ロテブレドノールエタボネート、リツキシマブ、ジクアホソルナトリウム (INS365, Inspire)、KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals)、デヒドロエピアンドロステロン、アナキンラ、エファリズマブ、マイコフェノレートナトリウム、エタネルセプト (Embre1 (登録商標))、ヒドロキシクロロキン、NGX267 (TorreyPines Therapeutics)、またはサリドマイドから選択される。

【0166】

一部の実施形態において、追加の治療剤は、血管新生阻害剤、コリン作動薬、TRP-1 受容体調整剤、カルシウムチャネル遮断剤、ムチン分泌促進剤、MUC1 刺激剤、カルシニューリン阻害剤、コルチコステロイド、P2Y2 受容体アゴニスト、ムスカリン性受容体アゴニスト、別の JAK 阻害剤、Bcr-Abr キナーゼ阻害剤、Flt-3 キナーゼ阻害剤、RAF キナーゼ阻害剤、および FAK キナーゼ阻害剤、例えば、国際公開第 WO2006/056399 号に記載されるものである。一部の実施形態において、追加の治療薬は、テトラシクリン誘導体 (例えば、ミノシクリンまたはドキシシクリン) である。

【0167】

一部の実施形態において、追加の治療薬は、鎮痛点眼薬 (「人工涙液」としても知られる) であり、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール (例えば、PEG400)、またはカルボキシメチルセルロースを含有する組成物を含むが、これらに限定されない。人口涙液は、涙液フィルムの湿潤および潤滑能力の低下を補償することによって、ドライアイの治療を助ける。一部の実施形態において、追加の治療薬は、N-アセチル-システイン等の粘液溶解薬であり、ムコタンパク質と相互作用することができるため、涙液フィルムの粘性を減少させることがで

きる。

【0168】

一部の実施形態において、追加の治療薬は、抗生物質、抗ウイルス薬、抗菌薬、麻酔薬、ステロイド系および非ステロイド系抗炎症薬を含む抗炎症薬、および抗アレルギー薬を含む。適切な薬剤の例には、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、およびカナマイシン等のアミノグリコシド、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、およびエノキサシン等のフルオロキノロン、ナフチリジン、スルホンアミド、ポリミキシニン、クロラムフェニコール、ネオマイシン、パラモマイシン、コリスチメスエー、バシトラシン、バンコマイシン、テトラシクリン、リファムピン、およびその誘導体（「リファムピン」）、シクロセリン、 β -ラクタム、セファロsporin、アンホテリシン、フルコナゾール、フルシトシン、ナタマイシン、ミコナゾール、ケトコナゾール、コルチコステロイド、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、スプロフェン、クロモリン、ロドキサミド、レボカバステチン、ナハゾリン、アンタゾリン、フェニルアミン、またはアザリド抗生物質が含まれる。

10

【0169】

薬学的製剤および剤形

医薬品として用いる場合、本発明の化合物は、薬学的組成物の形態で投与されることができる。これらの組成物は、薬学的技術分野で周知である方式で調製されることができ、局所的処置または全身的処置が所望されるか否かに応じて、および処置範囲に応じて、多種多様の経路によって投与されることができる。投与は、局所的（経皮、表皮、眼、ならびに経鼻送達、腔内送達、および直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器を含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送；気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、または注射もしくは点滴；または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス投与の形式であることができるか、または、例えば、連続注入ポンプによるものであってもよい。局所投与のための薬学的組成物および製剤には、経皮貼布、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐薬、噴霧、液体、および粉末が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤等が、必要または望ましくあり得る。コーティングされたコンドーム、グローブ等も有用であり得る。一部の実施形態において、組成物は、経口送達用である。さらなる実施形態において、組成物は、局所適用である。

20

30

【0170】

この発明は、活性成分として、上記の本発明の化合物の1つ以上を、1つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と併せて含有する、薬学的組成物も含む。本発明の組成物を形成する場合、活性成分は、通常、賦形剤と混合され、賦形剤で希釈されるか、または、カプセル、子袋、紙、または他の容器等の担体内に包含される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末、トローチ、子袋、カセット、エリキシル、懸濁液、乳液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、座薬、滅菌注射液、および滅菌包装粉末の形態であり得る。

40

【0171】

製剤を調製する場合、活性化合物を粉砕して、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒子サイズを提供することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒子サイズに製粉することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径を製粉によって調節し、製剤において実質的に均等な分布を提供することができる（例えば、約40メッシュ）。

【0172】

本発明の化合物は、錠剤製剤および他の製剤型に適切な粒径を得るように、湿式粉砕等

50

の既知の粉碎手順を使用して粉碎されてもよい。本発明の化合物の微粉化した（ナノ粒子化した）調製物は、当該技術分野において既知のプロセスによって調製されることができ、例えば、国際特許出願第W O 2 0 0 2 / 0 0 0 1 9 6号を参照されたい。

【 0 1 7 3 】

適切な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、スターチ、アラビアガム、リン酸カルシウム、アルギニン酸、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微小結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、追加として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油等の滑剤、加湿剤、乳化剤および懸濁剤、メチル - 安息香酸およびプロピルヒドロキシ - 安息香酸等の保存剤、甘味剤、および香味剤を含むことができる。本発明の組成物は、当該技術分野において知られる手順を用いることによって患者に投与された後、活性成分の迅速、持続的、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

10

【 0 1 7 4 】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各用量は、約 5 ~ 約 1 0 0 0 m g (1 g)、より典型的には、約 1 0 0 ~ 約 5 0 0 m g の活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳類に対する単一用量として適切な物理的に個別の単位を示し、各単位は、適切な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を含有する。

【 0 1 7 5 】

20

活性化合物は、広い用量範囲に渡って有効であり得、一般に、薬学的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個別の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度等を含む、関連状況に従って、医師によって判断されることを理解されたい。

【 0 1 7 6 】

錠剤等の固形組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質混合物を含有する、固体のプレフォーミュレーション組成物を形成する。これらのプレフォーミュレーション組成物を均質と呼ぶ場合、活性成分は、通常、組成物を、均等な有効単位剤形、例えば、錠剤、-pill、およびカプセルに容易に分割できるように、組成物全体に均等に分散される。この固体のプレフォーミュレーションは、次いで、例えば、約 0 . 1 ~ 約 1 0 0 0 m g の本発明の活性成分を含有する、上述の種類の単位剤形に分割される。

30

【 0 1 7 7 】

本発明の錠剤または-pillは、持続性作用の利点を得る剤形を提供するように、コーティングするか、または他の方法で構成することができる。例えば、錠剤または-pillは、内部用量および外部用量成分を含むことができ、後者は、前者を封入する形態である。2つの構成要素は、胃での分解に耐え、内部成分が無傷で十二指腸に届くか、または放出を遅延させるように機能する、腸溶性層によって分離することができる。多様な材料をそのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、多数のポリマー酸およびポリマー酸と、セラック、セチルアルコール、および酢酸セルロース等の材料の混合物を含む。

40

【 0 1 7 8 】

本発明の化合物および組成物が、経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体剤形には、水溶液、適切に風味付けられたシロップ、水性または油性懸濁液、および菜種油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油等の食用油で風味付けられた乳液、ならびにエリキシル、および同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。

【 0 1 7 9 】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性または有機溶媒、またはそれらの混合中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体の組成物は、適切な薬学的に許容される賦形剤を、上述されるように含有し得る。一部の実施形態におい

50

て、組成物は、局所または全身効果を得るために、経口または鼻呼吸によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用することによって噴霧することができる。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接吸入され得るか、または噴霧装置をフェイスマスク、ステント、または間欠陽圧呼吸器に取り付けることができる。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、経口または鼻腔的に、製剤を適切な方法で送達する装置から投与することができる。

【0180】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与の方法等によって異なる。治療適用において、組成物は、疾患の症状およびその合併症を治癒または少なくとも部分的に停止するのに十分な量で、疾患を既に患っている患者に投与することができる。有効な用量は、治療される疾患の状態、ならびに疾患の重篤度、患者の年齢、体重および全身状態等の要因に基づく担当医師の判断に依存する。

10

【0181】

患者に投与される組成物は、上述される薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌することができるか、または滅菌を過してもよい。水溶液をそのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥した製剤は、投与する前に滅菌した水性担体と組み合わせられる。化合物調製のpHは、通常、3~11、より好ましくは5~9、および最も好ましくは7~8の間である。前述の賦形剤、担体、または安定剤の特定の使用は、薬学的な塩の形成をもたらすことを理解されたい。

20

【0182】

本発明に記載される化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従って異なり得る。薬学的組成物中の本発明の化合物の比率または濃度は、用量、化学特性（例えば、疎水性）、および投与経路を含む、多数の因子に応じて異なり得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のために、約0.1~約10% w/vの化合物を含有する、生理学的緩衝水溶液において提供することができる。一部の典型的な用量範囲は、1日当たり体重の約1 μg/kg ~ 約1 g/kgである。一部の実施形態において、用量範囲は、1日当たり体重の約0.01 mg/kg ~ 約100 mg/kgである。用量は、疾患または障害の種類および進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択される化合物の相対生物学的有用性、賦形剤の剤形、およびその投与経路等の変数に依存する可能性が高い。有効な用量は、管内または動物モデル試験システムに由来する、用量応答曲線から推定することができる。

30

【0183】

本発明の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤等の1つ以上の追加の薬剤をさらに含むことができ、その例は上記に列挙される。

【0184】

一部の実施形態において、化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはN-オキシドは、眼科組成物として投与される。したがって、一部の実施形態において、方法は、化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはN-オキシド、および眼科的に許容される担体の投与を含む。一部の実施形態において、眼科組成物は、液体組成物、半固体組成物、挿入物、フィルム、微粒子、またはナノ粒子である。

40

【0185】

一部の実施形態において、眼科組成物は、液体組成物である。一部の実施形態において、眼科組成物は、半固体組成物である。一部の実施形態において、眼科組成物は、局所組成物である。局所組成物は、液体および半固体組成物を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態において、眼科組成物は、局所組成物である。一部の実施形態において、局所組成物は、水溶液、水性懸濁液、軟膏またはゲルを含む。一部の実施形態において、眼科組成物は、眼の正面、上瞼の下、下瞼の上、および円蓋に局所適用される。一部の実施形態において、眼科組成物は、滅菌される。滅菌は、溶液の滅菌を過等の既知の技法ま

50

たは使用できる状態であるアンブル中の溶液を加熱することによって、達成することができる。本発明の眼科組成物は、眼科製剤の調製に適切な薬学的賦形剤をさらに含有することができる。そのような賦形剤の例は、浸透圧を調整するための保存剤、緩衝剤、キレート化剤、抗酸化剤、および塩である。

【0186】

本明細書で使用される、「眼科的に許容される担体」という用語は、化合物、もしくはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドを含有して放出することができ、眼と適合性がある、あらゆる物質を示す。一部の実施形態において、眼科的に許容される担体は、水もしくは水溶液または懸濁液であるが、眼内挿入物で使用されるような軟膏およびポリマーマトリクスを作製するために使用されるもの等の油も含む。一部の実施形態において、組成物は、化合物もしくは薬学的に許容される塩またはN - オキシドを含む、水性懸濁液であり得る。軟膏および懸濁液の両方を含む、液体眼科組成物は、選択される投与経路に適した粘度を有し得る。一部の実施形態において、眼科組成物は、約1,000~約30,000センチポワズの範囲の粘度を有する。

【0187】

一部の実施形態において、眼科組成物は、界面活性剤、アジュバント、緩衝剤、抗酸化剤、等張性調整剤、保存剤（例えば、EDTA、BAK（塩化ベンズアルコニウム）、塩化ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、ポリクアテリウム - 1）、増粘剤または粘度調整剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、グリコール400、プロピレングリコールヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピル - グアール、ヒアルロン酸、およびヒドロキシプロピルセルロース）等のうちの1つ以上をさらに含んでもよい。製剤中の添加剤は、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ソルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロヘキシジン、キャスター油、および過ホウ酸ナトリウムを含み得るが、これらに限定されない。

【0188】

水性眼科組成物（溶液または懸濁液）は、一般に、生理学的または眼科的に有害な組成物を含有しない。一部の実施形態において、精製または脱イオン化した水を組成物に使用する。あらゆる生理学的および眼科的に許容されるpH調製酸、塩基、または緩衝剤を添加することによって、約5.0~8.5の範囲内に調製されてもよい。酸の眼科的に許容される例には、酢酸、ボロン酸、クエン酸、乳酸、リン酸、塩酸等が含まれ、塩基の例には、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、トロメタミン、トリシドロキシメチルアミノ - メタン等が含まれる。塩および緩衝剤には、クエン酸/デキストロース、重炭酸ナトリウム、塩化アンモニウム、ならびに前述の酸および塩基の混合物が含まれる。

【0189】

一部の実施形態において、方法は、眼の該表面と接触して、治療薬のデポーを形成または供給することを伴う。デポーは、涙液または他の眼クリアランス機構によって急速に除去されない治療薬の源を指す。これは、単一適用によって、眼の外表面上の液体中に存在する治療薬の継続的、持続的高濃度を可能にする。任意の理論に拘束されるわけではないが、吸収および浸透は、溶解された薬物濃度および外部組織が薬物を含有する流体と接触する機関の両方に依存し得ると考えられる。薬物は、眼液のクリアランスおよび/または眼組織への吸収によって薬物が除去されるので、より多くの薬物が提供され、例えば、デポーから補充される眼液に溶解される。したがって、デポーの使用は、不溶性の高い治療薬の場合に、眼組織の装填をより容易に促進し得る。一部の実施形態において、デポーは、最大8時間以上維持する。一部の実施形態において、眼科デポー形態は、水性ポリマー懸濁液、軟膏、および固体挿入物を含むが、これらに限定されない。

【0190】

一部の実施形態において、眼科組成物は、軟膏またはゲルである。一部の実施形態において、眼科組成物は、油系送達媒体である。一部の実施形態において、組成物が、石油ま

たはラノリン基剤を含み、それに通常 0.1 ~ 2 % の活性成分および賦形剤が添加される。共通基剤は、鉱物油、石油およびそれらの組み合わせを含んでもよいが、これらに限定されない。一部の実施形態において、軟膏は、下瞼の上にリボン状に適用される。

【0191】

一部の実施形態において、眼科組成物は、眼内挿入物である。一部の実施形態において、眼科挿入物は、生物学的に不活性、軟性、生物浸食され得、粘弾性、治療薬に曝露した後の滅菌に安定性、浮遊バクテリアからの感染に耐性があり、生体内分解性、生体適合性、および/または粘弾性がある。一部の実施形態において、挿入物は、眼科的に許容されるマトリクス、例えば、ポリマーマトリクスを含む。マトリクスは、通常、ポリマーであり、治療薬は、一般に、そこに分散されるか、またはポリマーマトリクスに結合される。一部の実施形態において、治療薬は、共有結合の溶解または加水分解を通して、マトリクスから徐々に放出され得る。一部の実施形態において、ポリマーは粘弾性（溶解性）があり、その溶解率は、そこに分散される治療薬の放出率を制御することができる。別の形態において、ポリマーマトリクスは、例えば加水分解によって分解し、それによってそこに結合される治療薬を放出するか、またはそこに分散される、生分解性ポリマーである。さらなる実施形態において、マトリクスおよび治療薬は、追加のポリマーコーティングで取り囲まれて、さらに放出を制御することができる。一部の実施形態において、挿入物は、ポリカプロラクトン（PCL）、エチレン/酢酸ビニルコポリマー（EVA）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ナイロン、またはポリ（ジ-ラクチド-コ-グリコリド）（PLGA）等の生分解性ポリマー、またはこれらのいずれかのコポリマーを含む。一部の実施形態において、治療薬は、マトリクス物質中に分散されるか、または重合前にマトリクス物質を作製するために使用されるモノマー組成物の中に分散される。一部の実施形態において、治療薬の量は、約 0.1 ~ 約 50 %、または約 2 ~ 約 20 % である。さらなる実施形態において、消費される挿入物が除去される必要がないように、生分解性または生体内分解性ポリマーマトリクスを使用する。生分解性または生体内分解性ポリマーが分解または溶解されると、治療薬は放出される。

【0192】

さらなる実施形態において、眼内挿入物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Wagh, et al., *Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems*, Asian J. Pharm., pages 12 - 17 (Jan. 2008) に記載されるものを含むが、これらに限定されないポリマーを含む。一部の実施形態において、挿入物は、ポリビニルピロリドン（PVP）、アクリレート、もしくはメタクリレートポリマーまたはコポリマー（例えば、RoehmまたはDegussaからのEudragit（登録商標）ファミリーのポリマー）、ヒドロキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリ（アミドアミン）デンドリマー、ポリ（ジメチルシロキサン）、ポリエチレンオキシド、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ビニルアルコール）、またはポリ（プロピレンフマル酸）から選択されるポリマーを含む。一部の実施形態において、挿入物は、Gel foam（登録商標）を含む。一部の実施形態において、挿入物は、450 kDa シス테인複合体のポリアクリル酸である。

【0193】

一部の実施形態において、眼科組成物は、眼内フィルムである。そのようなフィルムに適切なポリマーには、Wagh, et al., *Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems*, Asian J. Pharm., pages 12 - 17 (Jan. 2008) に記載されるものが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、フィルムは、N, N - ジエチルアクリルアミド、およびエチレングリコールジメタクリレートと架橋される、メタクリル酸のコポリマーから作製されるもの等のソフトコンタクトレンズである。

【0194】

一部の実施形態において、眼科組成物は、ミクロスフェアまたはナノ粒子を含む。一部の実施形態において、ミクロスフェアはゼラチンを含む。一部の実施形態において、ミクロスフェアは、眼の後部セグメント、脈絡膜空間内、強膜内、硝子体内または網膜下に注入される。一部の実施形態において、ミクロスフェアまたはナノ粒子は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Wagh, et al., Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems, Asian J. Pharm., pages 12 - 17 (Jan. 2008) に記載されるものを含むが、これらに限定されないポリマーを含む。一部の実施形態において、ポリマーは、キトサン、ポリアクリル酸等のポリカルボン酸、アルブミン粒子、ヒアルロン酸エステル、ポリタコン酸、ポリ(ブチル)シアノアクリレート、ポリカプロラクトン、ポリ(イソブチル)カプロラクトン、ポリ(乳酸コグリコール酸)、またはポリ(乳酸)である。一部の実施形態において、ミクロスフェアまたはナノ粒子は、固体脂質粒子を含む。

10

【0195】

一部の実施形態において、眼科組成物は、イオン交換樹脂を含む。一部の実施形態において、イオン交換樹脂は、無機ゼオライトまたは合成有機樹脂である。一部の実施形態において、イオン交換樹脂は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Wagh, et al., Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems, Asian J. Pharm., pages 12 - 17 (Jan. 2008) に記載されるものを含むが、これらに限定されない。一部の実施形態において、イオン交換樹脂は、部分的に中和されたポリアクリル酸である。

20

【0196】

一部の実施形態において、眼科組成物は、水性ポリマー懸濁液である。一部の実施形態において、治療薬またはポリマー懸濁剤は、水性媒体に懸濁される。一部の実施形態において、水性ポリマー懸濁液は、それらが眼に投与する前に有していたものと同一または実質的に同一の粘度を眼内で維持するように製剤されてもよい。一部の実施形態において、それらは、涙液と接触する時にゲル化が増加するように製剤されてもよい。

30

【0197】

本発明は、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、局所皮膚適応のための薬学的製剤をさらに提供する。

【0198】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、

水中油型乳剤、および

治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、を含む。

【0199】

一部の実施形態において、乳剤は、水、油成分、および乳化剤成分を含む。

【0200】

本明細書で使用される「乳化剤成分」という用語は、一態様では、懸濁液中の要素または粒子を液体媒体内に維持する物質、または物質の混合物を指す。一部の実施形態において、乳化剤成分は、水と組み合わせられると、油層が乳剤を形成するのを可能にする。一部の実施形態において、乳化剤成分は、1つ以上の非イオン性界面活性剤を指す。

40

【0201】

一部の実施形態において、油成分は、製剤の約10重量%～約40重量%の量で存在する。

【0202】

一部の実施形態において、油成分は、ワセリン、脂肪アルコール、鉱物油、トリグリセリド、およびシリコン油から独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0203】

50

一部の実施形態において、油成分は、白色ワセリン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、軽鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0204】

一部の実施形態において、油成分は、密封剤成分を含む。

【0205】

一部の実施形態において、密封剤成分は、製剤の約2重量%～約15重量%の量で存在する。

【0206】

本明細書で使用される「密封剤成分」という用語は、角質層からの水分の蒸発を防止することによって、経表皮水分喪失(TEWL)を減少させる、密封フィルムを皮膚上に形成する、疎水性物質または疎水性物質の混合物を指す。

【0207】

一部の実施形態において、密封剤成分は、脂肪酸(例えば、ラノリン酸)、脂肪アルコール(例えば、ラノリンアルコール)、炭化水素油およびろう(例えば、ワセリン)、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール)、シリコン(例えば、ジメチコン)、ステロール(例えば、コレステロール)、植物または動物性脂肪(例えば、ココアバター)、植物ろう(例えば、カルナウバろう)、およびろうエステル(例えば、蜜ろう)から選択される、1つ以上の物質を含む。

【0208】

一部の実施形態において、密封剤成分は、ラノリン酸、脂肪アルコール、ラノリンアルコール、ワセリン、プロピレングリコール、ジメチコン、コレステロール、ココアバター、カルナウバろう、および蜜ろうから選択される、1つ以上の物質を含む。

【0209】

一部の実施形態において、密封剤成分は、ワセリンを含む。

【0210】

一部の実施形態において、密封剤成分は、白色ワセリンを含む。

【0211】

一部の実施形態において、油成分は、硬化剤成分を含む。

【0212】

一部の実施形態において、硬化剤成分は、製剤の約2重量%～約8重量%の量で存在する。

【0213】

本明細書で使用される「硬化剤成分」という用語は、製剤の粘度および/または濃度を増加させるか、または製剤のレオロジーを向上させる、物質または物質の混合物を示す。

【0214】

一部の実施形態において、硬化剤成分は、脂肪アルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0215】

一部の実施形態において、硬化剤成分は、 C_{12-20} 脂肪アルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0216】

一部の実施形態において、硬化剤成分は、 C_{16-18} 脂肪アルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0217】

一部の実施形態において、硬化剤成分は、セチルアルコールおよびステアリルアルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0218】

一部の実施形態において、油成分は、皮膚軟化成分を含む。

【0219】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、皮膚軟化成分は、製剤の約 5 重量% ~ 約 15 重量%の量で存在する。

【0220】

本明細書で使用される「皮膚軟化成分」という用語は、皮膚を軟化または消炎するか、または刺激された内面を消炎する、薬剤を指す。

【0221】

一部の実施形態において、皮膚軟化成分は、鉱物油およびトリグリセリドから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0222】

一部の実施形態において、皮膚軟化成分は、軽鉱物油および中鎖脂肪酸トリグリセリドから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

10

【0223】

一部の実施形態において、皮膚軟化成分は、軽鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0224】

一部の実施形態において、水は、製剤の約 35 重量% ~ 約 65 重量%の量で存在する。

【0225】

一部の実施形態において、乳化剤成分は、製剤の約 1 重量% ~ 約 9 重量%の量で存在する。

【0226】

20

一部の実施形態において、乳化剤成分は、グリセリル脂肪エステルおよびソルビタン脂肪エステルから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0227】

一部の実施形態において、乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリルおよびポリソルベート 20 から独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0228】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、安定剤成分をさらに含む。

【0229】

一部の実施形態において、安定剤成分は、製剤の約 0.05 重量% ~ 約 5 重量%の量で存在する。

30

【0230】

本明細書で使用される「安定剤成分」という用語は、薬学的製剤の安定性および/または製剤中の成分の適合性を向上させる、物質または物質の混合物を示す。一部の実施形態において、安定剤成分は、乳剤の凝集を防止し、水中油型乳剤中の滴を安定させる。

【0231】

一部の実施形態において、安定剤成分は、多糖類から独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0232】

一部の実施形態において、安定剤成分は、キサンタンガムを含む。

【0233】

40

一部の実施形態において、薬学的製剤は、溶媒成分をさらに含む。

【0234】

一部の実施形態において、溶媒成分は、製剤の約 10 重量% ~ 約 35 重量%の量で存在する。

【0235】

本明細書で使用される「溶媒成分」という用語は、本発明の化合物または他の物質を製剤中に溶解することができる、液体物質または液体物質の混合物である。一部の実施形態において、溶媒成分は、その中で本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩が、適度な溶解性を有する、液体物質または液体物質の混合物である。

【0236】

50

一部の実施形態において、溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0237】

一部の実施形態において、溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0238】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基ベースで、製剤の約0.5重量%～約2.0重量%の量で存在する。

【0239】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基ベースで、製剤の約0.5重量%の量で存在する。

10

【0240】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基ベースで、製剤の約1重量%の量で存在する。

【0241】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基ベースで、製剤の約1.5重量%の量で存在する。

【0242】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基ベースで、製剤の約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、および2.0重量%から選択される量で存在する。

20

【0243】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、水、油成分、乳化剤成分、溶媒成分、安定剤成分、および遊離塩基ベースで、製剤の約0.5重量%～約2.0重量%の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0244】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、
製剤の約35重量%～約65重量%の水と、
製剤の約10重量%～約40重量%の油成分と、
製剤の約1重量%～約9重量%の乳化剤成分と、
製剤の約10重量%～約35重量%の溶媒成分と、
製剤の約0.05重量%～約5重量%の安定剤成分と、
遊離塩基ベースで、約0.5重量%～約2.0重量%の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む。

30

【0245】

一部の実施形態において、
油成分は、ワセリン、脂肪アルコール、トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

乳化剤成分は、グリセリル脂肪エステルおよびソルビタン脂肪エステルから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

40

溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

安定剤成分は、多糖類から独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0246】

一部の実施形態において、

油成分は、白色ワセリン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、軽鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリルおよびポリソルベート20から独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

50

溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

安定剤成分は、キサンタンガムを含む。

【0247】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、

製剤の約35重量%～約65重量%の水と、

製剤の約2重量%～約15重量%の密封剤成分と、

製剤の約2重量%～約8重量%の硬化剤成分と、

製剤の約5重量%～約15重量%の皮膚軟化成分と、

製剤の約1重量%～約9重量%の乳化剤成分と、

製剤の約0.05重量%～約5重量%の安定剤成分と、

製剤の約10重量%～約35重量%の溶媒成分と、

遊離塩基ベースで、約0.5重量%～約2.0重量%の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【0248】

一部の実施形態において、

密封剤成分は、ワセリンを含み、

硬化剤成分は、1つ以上の脂肪アルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

皮膚軟化成分は、鉱物油およびトリグリセリドから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

乳化剤成分は、グリセリル脂肪エステルおよびソルビタン脂肪エステルから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

安定剤成分は、多糖類から独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0249】

一部の実施形態において、

密封剤成分は、白色ワセリンを含み、

硬化剤成分は、セチルアルコールおよびステアリルアルコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

皮膚軟化成分は、軽鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリルおよびポリソルベート20から独立して選択される、1つ以上の物質を含み、

安定剤成分は、キサンタンガムを含み、

溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0250】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、抗菌性保存剤成分をさらに含む。

【0251】

一部の実施形態において、抗菌性保存剤成分は、製剤の約0.05重量%～約3重量%の量で存在する。

【0252】

本明細書で使用される句「抗菌性保存剤成分」という用語は、製剤中の微生物増殖を阻害する、物質または物質の混合物である。

【0253】

一部の実施形態において、抗菌性保存剤成分は、アルキルパラベンおよびフェノキシエタノールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0254】

10

20

30

40

50

一部の実施形態において、抗菌性保存剤成分は、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびフェノキシエタノールから独立して選択される、1つ以上の物質を含む。

【0255】

一部の実施形態において、薬学的製剤は、キレート剤成分をさらに含む。

【0256】

本明細書で使用される「キレート剤成分」という句は、金属イオンで強力に結合する能力を有する、化合物または化合物の混合物を示す。

【0257】

一部の実施形態において、キレート剤成分は、エデト酸2ナトリウムを含む。

【0258】

本明細書で使用される「製剤の重量%」は、重量/重量ベースで、製剤中の成分の濃度%を意味する。例えば、1% w/wの成分A = [(成分Aの質量)/(製剤の総質量)] × 100。

【0259】

本明細書で使用される、本発明の化合物の「遊離塩基ベースで製剤の重量%」またはその薬学的に許容される塩は、% w/wが、総製剤中の本発明の化合物の遊離塩基の重量に基づいて計算されることを意味する。

【0260】

一部の実施形態において、成分は、正確に特定される範囲内である(例えば、用語「約」は存在しない)。一部の実施形態において、「約」は、値のプラスまたはマイナス10%を意味する。

【0261】

理解されるように、本明細書に記載される薬学的製剤の一部の成分は、複数の機能を有することができる。例えば、指定される物質は、乳化剤成分および安定剤成分の両方として作用し得る。一部のそのような例において、指定される物質の機能は、その特性が複数の機能性を可能にし得るとしても、単一であると見なすことができる。一部の実施形態において、製剤の各成分は、異なる物質または物質の混合物を含む。

【0262】

本明細書で使用される「成分」という用語は、1つの物質または物質の混合物を意味し得る。

【0263】

本明細書で使用される「脂肪酸」という用語は、飽和または不飽和である、脂肪族酸を示す。一部の実施形態において、脂肪酸は、異なる脂肪酸の混合物である。一部の実施形態において、脂肪酸は、平均約8個~30個の炭素を有する。一部の実施形態において、脂肪酸は、平均で約12~20個、14~20個、または16~18個の炭素を有する。適切な脂肪酸には、これらに限定されないが、セチル酸、ステアリン酸、ラウリン酸、エルカ酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、カプリン酸、カプリル酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ヒドロキシステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ケトステアリン酸、イソステアリン酸、セスキオレイン酸、セスキ-9-オクタデカン酸、セスキイソオクタデカン酸、ベヘン酸、およびアラキドン酸、またはそれらの混合物が含まれる。

【0264】

本明細書で使用される「脂肪アルコール」という用語は、飽和または不飽和である脂肪族アルコールを指す。一部の実施形態において、脂肪アルコールは、異なる脂肪アルコールの混合物である。一部の実施形態において、脂肪アルコールは、平均約12~約20個、約14~約20個、または約16~約18個の炭素を有する。適切な脂肪アルコールには、これらに限定されないが、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、パルミチルアルコール、セチルアルコール、カプリルアルコール、カプリリルアルコール、オレイルアルコール、リノレニルアルコール、アラキドンアルコール、ベヘニルアルコール、イソベヘニルアルコール、セラキルアルコール、キミルアルコール、およびリノレイルアルコ

10

20

30

40

50

ール、またはそれらの混合物が含まれる。

【 0 2 6 5 】

本明細書で使用される「ポリアルキレングリコール」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、オキシアルキレンモノマー単位を含有するポリマー、または異なるオキシアルキレンモノマー単位のコポリマーを指し、アルキレン基は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する。本明細書で使用される「オキシアルキレン」という用語は、単独または他の用語と組み合わせて用いられて、一群の式 - O - アルキレン - を示す。一部の実施形態において、ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコールである。

【 0 2 6 6 】

本明細書で使用される「ソルビタン脂肪エステル」という用語は、ソルビタンまたはソルビトールに由来する生成物、および脂肪酸、ならびに任意にポリ(エチレングリコール)単位を含み、ソルビタンエステルおよびポリエトキシ化ソルビタンエステルを含む。一部の実施形態において、ソルビタン脂肪エステルは、ポリエトキシ化ソルビタンエステルである。

【 0 2 6 7 】

本明細書で使用される「ソルビタンエステル」という用語は、ソルビトールおよび少なくとも1つの脂肪酸のエステル化に由来する、化合物または化合物の混合物を指す。ソルビタンエステルを派生させるために有用な脂肪酸には、これらに限定されないが、本明細書に記載されるものが含まれる。適切なソルビタンエステルには、これらに限定されないが、Span(登録商標)シリーズ(Uniqemaから入手可能)が含まれ、Span 20(ソルビタンモノラウレート)、40(ソルビタンモノパルミテート)、60(ソルビタンモノステアレート)、65(ソルビタントリスステアレート)、80(ソルビタンモノオレエート)、および85(ソルビタントリオレエート)が含まれる。他の適切なソルビタンエステルには、R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed. に列挙されるものが含まれ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 2 6 8 】

本明細書で使用される「ポリエトキシ化ソルビタンエステル」という用語は、ソルビタンエステルのエトキシ化に由来する、化合物またはその混合物を指す。化合物のポリオキシエチレン部分は、脂肪エステルとソルビタン部分との間にあり得る。本明細書で使用される「ソルビタンエステル」という用語は、ソルビトールおよび少なくとも1つの脂肪酸のエステル化に由来する、化合物または化合物の混合物を指す。ポリエトキシ化ソルビタンエステルを派生させるために有用な脂肪酸には、これらに限定されないが、本明細書に記載されるものが含まれる。一部の実施形態において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約2～約200個のオキシエチレン単位を有する。一部の実施形態において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約2～約100個のオキシエチレン単位を有する。一部の実施形態において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約80個のオキシエチレン単位を有する。一部の実施形態において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約40個のオキシエチレン単位を有する。一部の実施形態において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約20個のオキシエチレン単位を有する。適切なポリエトキシ化ソルビタンエステルには、Tween 20(POE(20)ソルビタンモノラウレート)、21(POE(4)ソルビタンモノラウレート)、40(POE(20)ソルビタンモノパルミテート)、60(POE(20)ソルビタンモノステアレート)、60K(POE(20)ソルビタンモノステアレート)、61(POE(4)ソルビタンモノステアレート)、65(POE(20)ソルビタントリスステアレート)、80(POE(20)ソルビタンモノオレエート)、80K(POE(20)ソルビタンモノオレエート)、81(POE(5)ソルビタンモノオレエート)、および85(POE(20)ソルビタントリオレエート)

10

20

30

40

50

を含む、Tween（登録商標）シリーズ（Uniqemaから入手可能）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される「POE」という省略形は、ポリオキシエチレンを指す。POE省略形に続く数字は、化合物中のオキシエチレン繰り返し単位の数に指す。他の適切なポリエトキシ化ソルビタンエステルには、R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed. に列挙されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが含まれ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。一部の実施形態において、ポリエトキシ化ソルビタンエステルは、ポリソルベートである。一部の実施形態において、ポリエトキシ化ソルビタンエステルは、ポリソルベート20である。

10

【0269】

本明細書で使用される「グリセリル脂肪エステル」という用語は、脂肪酸のモノ、ジ、またはトリグリセリドを指す。グリセリル脂肪エステルは、スルホン酸基またはその薬学的に許容される塩と任意に置換されてもよい。脂肪酸のグリセリドを派生させるために適切な脂肪酸には、これらに限定されないが、本明細書に記載されるものが含まれる。一部の実施形態において、グリセリル脂肪エステルは、12～18個の炭素原子を有する、脂肪酸のモノグリセリドである。一部の実施形態において、グリセリル脂肪エステルは、グリセリルステアレートである。

【0270】

本明細書で使用される「トリグリセリド」という用語は、脂肪酸のトリグリセリドを指す。一部の実施形態において、トリグリセリドは、中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

20

【0271】

本明細書で使用される「アルキレングリコール」という用語は、一群の式 - O - アルキレンを指し、ここでアルキレン基は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する。一部の実施形態において、アルキレングリコールは、プロピレングリコール（1, 2 - プロパンジオール）である。

【0272】

本明細書で使用される「ポリエチレングリコール」という用語は、式 - O - CH₂ - CH₂ - のエチレングリコールモノマー単位を含有するポリマーを指す。適切なポリエチレングリコールは、ポリマー分子の各末端に遊離ヒドロキシル基を有し得るか、または例えば、メチル基等の低級アルキルでエーテル化された1つ以上のヒドロキシル基を有し得る。エステル化可能なカルボキシ基を有する、ポリエチレングリコールの誘導体も適切である。本発明において有用なポリエチレングリコールは、任意の鎖長または分子量であり得、分岐を含むことができる。一部の実施形態において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約9000である。一部の実施形態において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約5000である。一部の実施形態において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約900である。一部の実施形態において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約400である。適切なポリエチレングリコールには、これらに限定されないが、ポリエチレングリコール - 200、ポリエチレングリコール - 300、ポリエチレングリコール - 400、ポリエチレングリコール - 600、およびポリエチレングリコール - 900が含まれる。名称において、ダッシュに続く数字は、ポリマーの平均分子量を示す。

30

40

【0273】

水中油型クリーム製剤は、高低せん断混合ブレードを有するオーバーヘッドミキサーを使用して、合成することができる。例えば、一部の実施形態において、製剤は、以下の手順によって合成することができる。

1. 抗菌性保存剤相は、抗菌性保存剤成分の少なくとも一部分を溶媒成分の一部分と混合することによって調製することができる。

2. 次に、安定剤成分を溶媒成分の一部分と混合することによって、安定剤相を調製する。

50

3. 次いで、皮膚軟化成分、乳化剤成分、密封剤成分、および硬化剤成分を混合することによって、油相を調製する。油相を70～80 に加熱し、溶解して均一な混合物を形成する。

4. 次いで、精製水、溶媒成分の残り、およびキレート化剤成分を混合することによって、水相を調製する。相を70～80 に加熱する。

5. ステップ4の水相、ステップ1の抗菌性保存剤相、および本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を組み合わせ、混合物を形成する。

6. 次いで、ステップ2から得た安定剤相を、ステップ5から得た混合物に添加する。

7. 次いで、ステップ3から得た油相を、ステップ6から得た混合物との高せん断混合下で組み合わせ、乳剤を形成する。

8. 最後に、追加の抗菌性保存剤成分を、次いでステップ7から得た乳剤に添加してもよい。混合を継続し、次いで生成物を低せん断混合下で冷却する。

【0274】

合成

その塩およびN-オキシドを含む、本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0275】

本発明の化合物を調整するための反応は、有機合成の技術分野における当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で実行することができる。適切な溶媒は、反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度～溶媒の沸騰温度の範囲であり得る温度で、開始物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。指定の反応は、1つの溶媒または複数の溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに適切な溶媒は、熟練者によって選択され得る。

【0276】

本発明の化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性、および適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学反応は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007)において見出すことができる。

【0277】

反応は、当該技術分野において知られている、あらゆる適切な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV可視）、質量分析等の分光学的方法、または高性能液体クロマトグラフィ（HPLC）または薄層クロマトグラフィ（TLC）等のクロマトグラフ法によって監視することができる。

【0278】

Xがシアノである、式Iの化合物は、スキームIに描写されるものに類似する方法によって作製することができる。したがって、保護ピラゾール-4-イル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンまたは式(a)のピロール-3-イル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを、カップリング剤の存在下、Michael添加において、式(b)の保護アルケンと反応させる。保護基 P^1 およびRは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, ページ696-887（および特にページ872-887）（2007）において詳しく説明されるアミンの保護基を含むが、それに限定されない、適切な保護基である。一部の実施形態において、 P^1 は、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）である。一部の実施形態において、R保護基は、 P^1 保護基の存在下で選択的に除去され得るものである。一部の実施形態において、R保護基は、t-ブトキシ

10

20

30

40

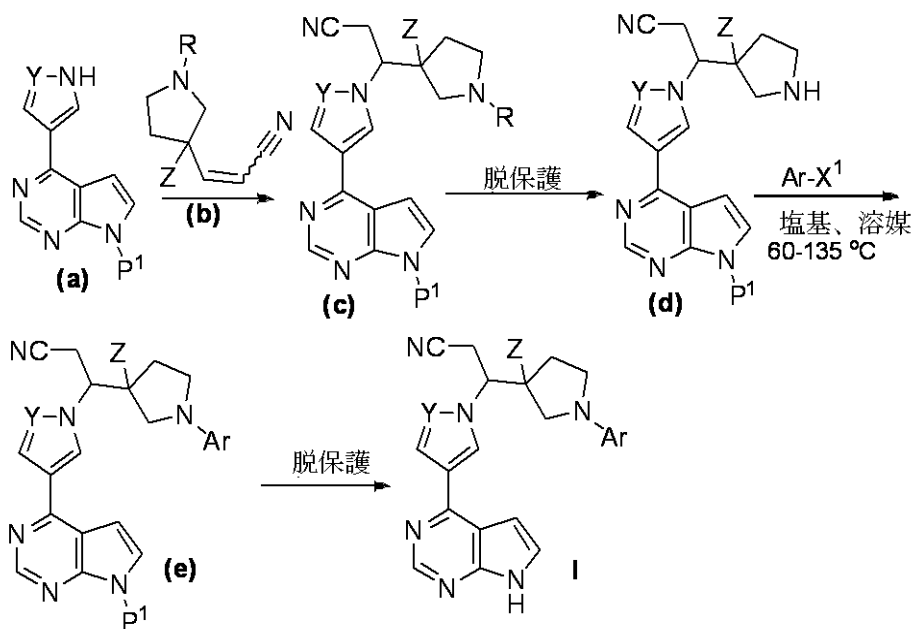
50

カルボニル (B O C) またはベンジルオキシカルボニル (C b z) である。カップリング剤は、M i c h a e l 添加に有用なあらゆる適切なカップリング剤であり得、限定されないが、テトラアルキルアンモニウムハロゲン化物、テトラアルキルアンモニウム水酸化物、グアニジン、アミジン、水酸化物、アルコキシド、ケイ酸、アルカリ金属リン酸塩、酸化物、第三級アミン、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水素リン酸塩、ホスフィン、またはカルボン酸のアルカリ金属塩が含まれる。一部の実施形態において、カップリング剤は、テトラメチルグアニジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、1, 5 - ジアザビシクロ (4 . 3 . 0) n o n - 5 - e n e、1, 4 - ジアザビシクロ (2 . 2 . 2) オクタン、t e r t - プチル水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リン酸三カリウム、ケイ酸ナトリウム、酸化カルシウム、トリエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水素リン酸カリウム、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィン、酢酸カリウム、またはアクリル酸カリウムである。一部の実施形態において、カップリング剤は、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) である。式 (a) および (b) の化合物の M i c h a e l 添加は、適切な溶媒 (例えば、アセトニトリル) 中で行うことができる。

【 0 2 7 9 】

【 化 1 3 】

スキーム I



【 0 2 8 0 】

次いで、M i c h a e l 添加生成物 (c) を脱保護して、R 保護基を除去し、ピロリジン塩基 (d) を形成することができる。例えば、R が B O C である場合、保護基は、ジオキサンの H C l で処理することによって除去することができるが、R が C b z である場合、保護基は、水素化条件下 (例えば、炭素上の 1 0 % パラジウムの存在下、水素ガス) で除去することができる。次いで、ピロリジン塩基 (d) を式 A r - X¹ の芳香族部分と反応させて、式 (e) のアリール - ピロリジンを形成することができる。X¹ の適切な残基には、これらに限定されないが、クロロ、ブromo、フルオロ、- O S O₂ C F₃、およびチオ (S H) が含まれる。N - メチルピロリドン (N M P)、ジオキサン、またはエタノール (E t O H) 等の溶媒中の塩基 (例えば、第三級アミン、例えば、ジイソプロピルエチルアミン) の存在下、上昇温度 (例えば、6 0 ~ 1 3 5) で、反応を実行することができる。次いで、式 (e) の化合物を脱保護して、式 I の化合物を得ることができる。

【 0 2 8 1 】

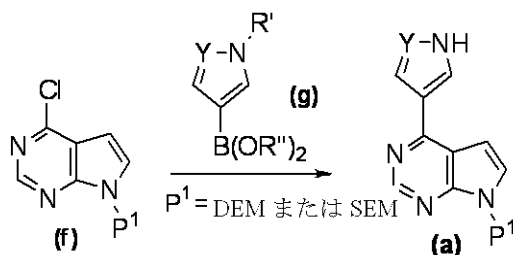
式 (a) の化合物は、スキーム I I に描写されるものに類似する方法によって形成されてもよい。したがって、式 (f) の保護 4 - クロロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (式中、R は水素、アルキルであるか、または 2 つの R が一緒に酸素およびボロン原子と結合して、ピナコール環等の随意に置換されるヘテロシクロアルキルを形成する) と、パラジウム触媒 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) またはテトラキス (トリ (o - トリルホスフィン)) パラジウム (0)) および塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、保護またはピロール - 3 - イルまたはピラゾール - 4 - イルボロン酸または式 (g) のエステル (例えば、式中 R ' は水素または保護基である) との S u z u k i 結合から、式 (a) の所望の開始物質を得る (例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第 2 0 0 7 0 1 3 5 4 6 1 号の実施例 6 5 を参照) 。ピロール - 3 - イルまたはピラゾール - 4 - イルボロンエステルまたは酸を、てきせつな保護基で保護することができる。同様に、P¹ 保護基は、あらゆる適切な保護基であり得る (例えば、ジエトキシメチル (D E M) または 2 (トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M)) 。

10

【 0 2 8 2 】

【 化 1 4 】

スキーム I I



20

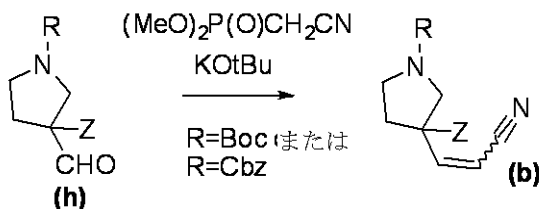
【 0 2 8 3 】

式 (b) のアルケンは、スキーム I I I に示されるように、式 (h) のピロリドンアルデヒドと H o r n e r - W a d s w o r t h - E m m o n s 試薬の反応によって形成することができる。R 保護基は、上で要約される保護基のいずれかであり得る (例えば、B O C または C b z) 。

30

【 化 1 5 】

スキーム I I I



40

【 0 2 8 4 】

A r - X¹ 化合物は、当該技術分野において知られている方法によって形成することができる。A r が S - オキソまたは S , S - ジオキソチオエーテル部分 (v) または (v i) を有する縮合ヘテロシクロアルキル (ヘテロ) アリール基である、化合物は、スキーム I V に示されるものに類似する方法によって形成することができる。したがって、適切なジクロロ (ヘテロ) アリールアルデヒド部分 (例えば、式 (i) の化合物) は、W i t t i g 試薬と反応させて、 - メトキシアルケニル部分 (例えば、式 (i i) の化合物) を得て、次いでこれを加水分解および還元して、 - ヒドロキシエタン部分 (例えば、式 (i i i) の化合物) を得ることができる。次いで、 - ヒドロキシエタン部分上のヒドロキシル基をチオ基 (例えば、式 (i v) の化合物) に変換して環化し、チオエーテルを形

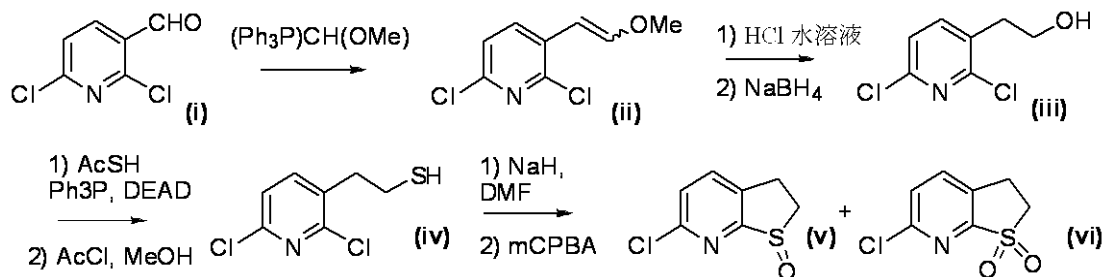
50

成することができる。次いで、適切な酸化剤（例えば、*m*-クロロ過安息香酸、*m*CPBA）を使用して、チオエーテルを酸化して、*S*-オキシチオエーテル（例えば、式（*v*）の化合物）および*S,S*-ジオキシチオエーテル（例えば、式（*vi*）の化合物）を得ることができる。

【0285】

【化16】

スキーム I V



10

【0286】

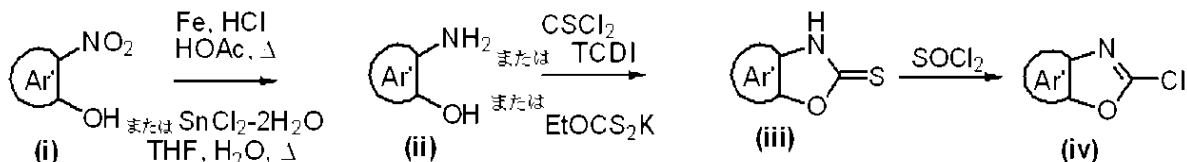
Ar が縮合ヘテロアリールまたはアリールオキサゾール化合物である、式 *Ar*-X¹ のある化合物は、スキーム V に示されるものに類似する方法によって形成することができる。したがって、1-ニトロ-2-ヒドロキシアリールまたは式（*i*）のヘテロアリール部分を還元して、1-アミノ-2-ヒドロキシアリールまたは式（*ii*）のヘテロアリール部分を還元して、これを環化して、式（*iii*）のベンゾ[*d*]オキサゾール-2(3*H*)-チオン化合物を得る。次いで、式（*iii*）のある化合物を反応させて、式（*iv*）の2-クロロ縮合オキサゾール化合物を得ることができる。

20

【0287】

【化17】

スキーム V



30

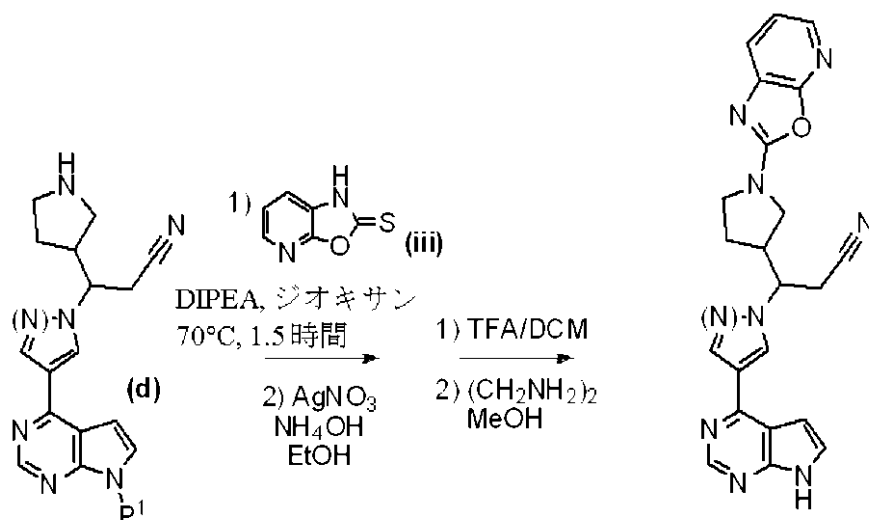
【0288】

一部の例において、式（*iii*）の化合物は、スキーム V I に描写されるものに類似する方法によって、スキーム I の式（*d*）の化合物と直接反応させることができる。したがって、式（*d*）の化合物は、上昇温度（例えば、70）で、第三級アミン（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）等の塩基および溶媒（例えば、ジオキサン）の存在下、式（*iii*）の化合物と反応させた後、水酸化アンモニウムおよびエタノールの存在下、亜硝酸銀で処理し、脱保護して所望の化合物を形成する。

【0289】

【化 18】

スキーム V I



10

【0290】

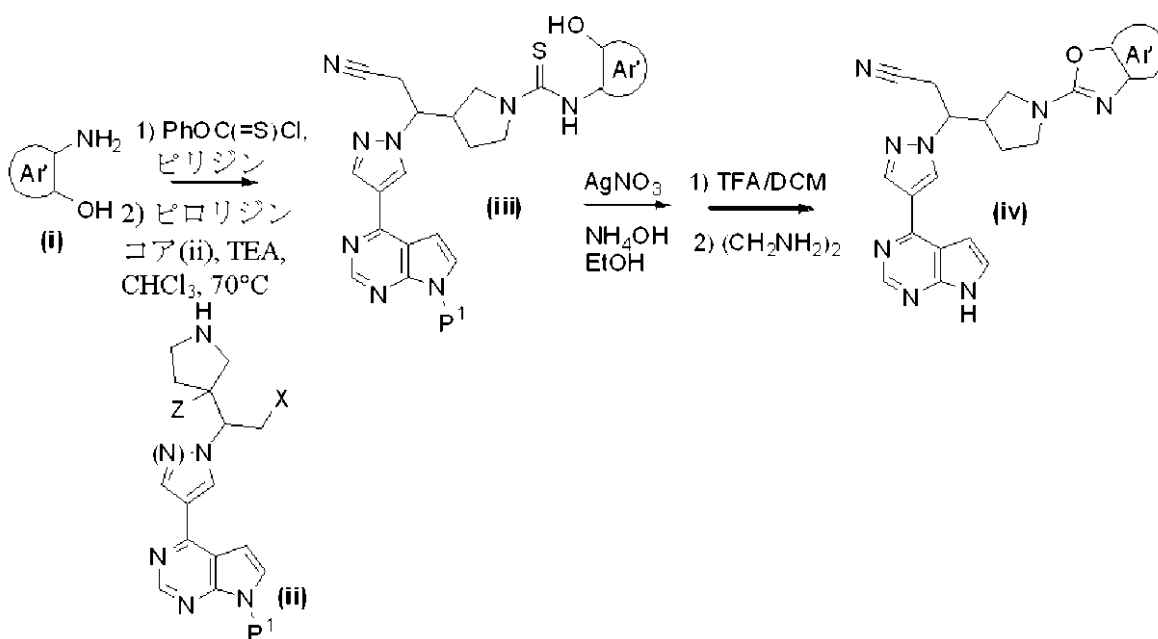
代替として、Ar が縮合ヘテロアリール - またはアリール - オキサゾール化合物である、式 Ar - X¹ の化合物は、スキーム V I I に示されるものによって形成することができる。したがって、式 (i) の化合物をフェニルクロロチオノ炭酸フェニルおよびピリジンと反応させた後、式 (ii) のピロリジンコア構造と反応させることによって、式 (iii) の化合物を得る。次いで、式 (iii) の化合物を環化および脱保護して、式 (iv) の所望の化合物を得ることができる。

20

【0291】

【化 19】

スキーム V I I



30

40

【0292】

X がフルオロである式 I の化合物は、スキーム V I I I に示される方法によって作製することができる。したがって、式 1 の保護 3 - カルボキシピロリジン (R は保護基である) を還元して、式 2 のメチロール誘導体を得る。次いで、メチロール誘導体を Swern

50

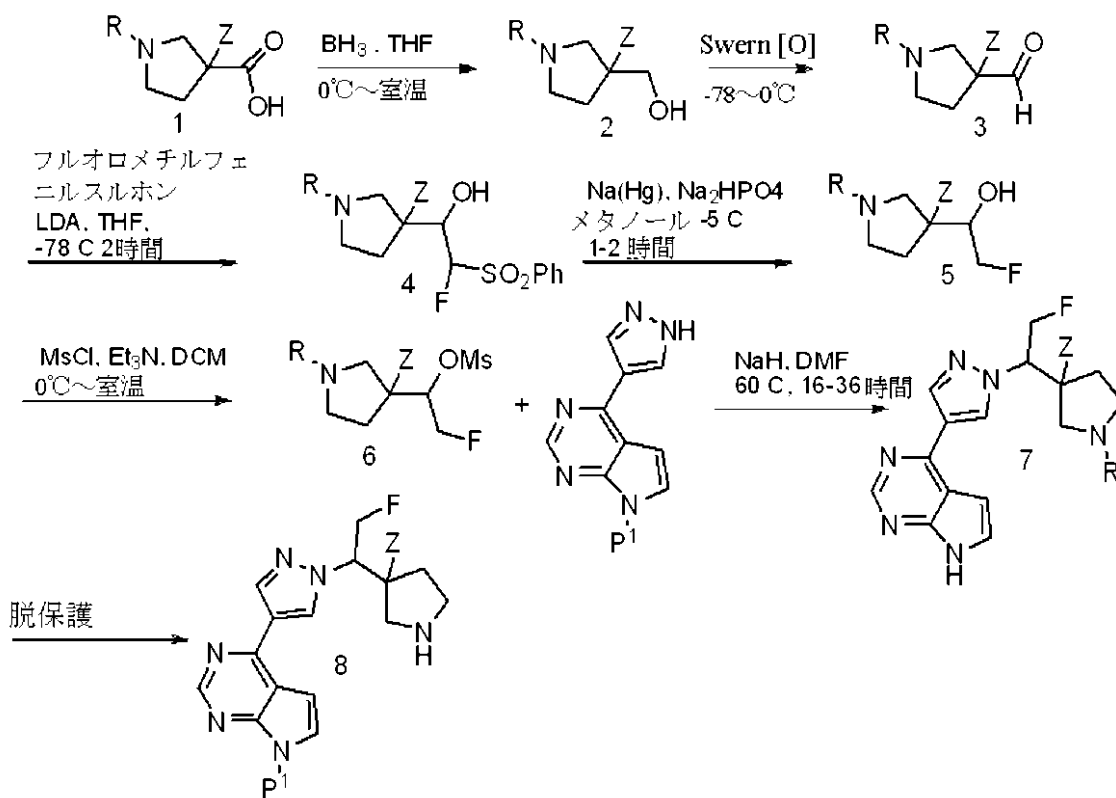
酸化手順を介して酸化して、式 3 のアルデヒドを得ることができる。次いで、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) の存在下、アルデヒドをフルオロメチルフェニルスルホンと反応させて、式 4 の化合物を得ることができる。次いで、式 4 の化合物を反応させて、 $-SO_2Ph$ 基を除去して、式 5 のヒドロキシル化合物を得ることができる。式 5 の化合物のヒドロキシル基をメシル化基 (式 6 の化合物) に変換することができ、次いで、これを保護ピロロ [2, 3-d] ピリミジン化合物と反応させて、式 7 の化合物を得る。次いで、式 7 の化合物を脱保護して、式 8 のピロリジン塩基を得ることができる。次いで、式 8 の化合物をスキーム I の式 (d) の化合物、またはスキーム V I I の式 (i i) の化合物と置換して、所望の式 I の化合物を得ることができる。代替として、スキーム V I I I の式 5 のヒドロキシル化合物を、スキーム I X に示されるプロセスによって形成することが

10

【 0 2 9 3 】

【 化 2 0 】

スキーム V I I I



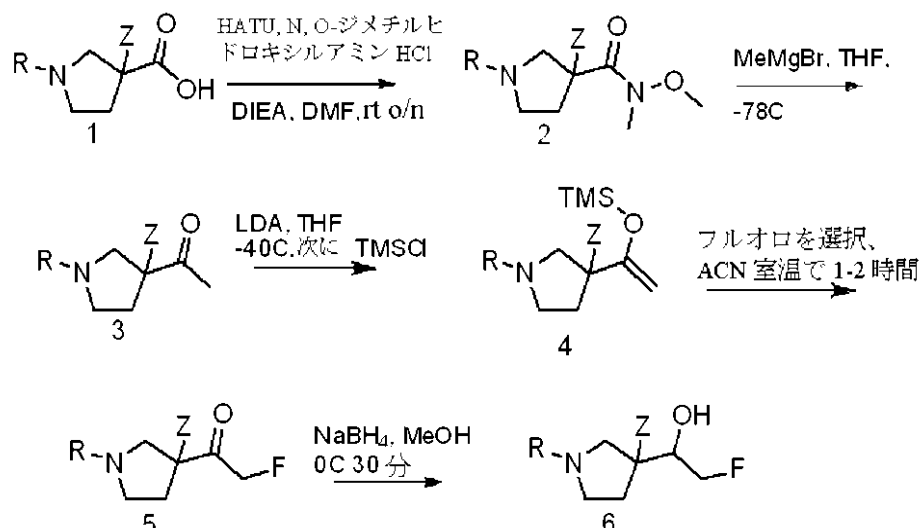
20

30

【 0 2 9 4 】

【化 2 1】

スキーム I X



10

【 0 2 9 5 】

式 I の化合物への他の経路は、実施例において説明される。実施例は、本発明をさらに詳細に説明するように意図される。以下の実施例は、例証的な目的で提供され、本発明を任意の方式に限定するように意図されない。当業者であれば、様々な重要でないパラメータを変更または修正しても、本質的に同一の結果が得られることを容易に認識するであろう。

20

【実施例】

【 0 2 9 6 】

以下の省略形を文書全体で使用する：NMP (N-メチルピロリドン)、EtOH (エタノール)、HOAc (酢酸)、TFA (トリフルオロ酢酸)、DCM (塩化メチレンまたはジクロロメタン)、MeOH (メタノール)、EDA (エチレンジアミン)、DIEA (N,N-ジイソプロピルエチルアミン)、LDA (リチウムジイソプロピルアミド)、MSCl (塩化メシル)、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-ヘキサフルオロリン酸オキシド)、THF (テトラヒドロフラン)、LCMS (液体クロマトグラフィ-質量分析)、MS (質量分析)、HPLC (高性能液体クロマトグラフィ)、LC (液体クロマトグラフィ)、TMS (トリメチルシリル)、MeCNまたはACN (アセトニトリル)、IPA (イソプロパノール)、EtOAc (酢酸エチル)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、tBu (tert-ブチル)、SEM (2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)、h (時間)、およびmin (分)。

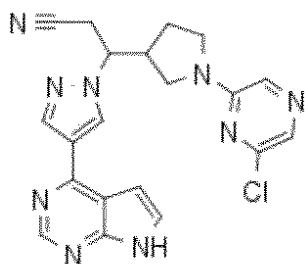
30

【 0 2 9 7 】

実施例 1. 3-[1-(6-クロロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (単一のジアステレオマーのラセミ化合物)

40

【化 2 2】



50

【0298】

ステップ1. ベンジル3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート

ベンジル3 - [2 - シアノビニル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (4 . 3 g、0 . 017 mol、第WO2007/070514号 Ex . 742に記載のとおり調製されるEおよびZ異性体の混合物) をアセトニトリル (270 mL) に溶解した。1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (5 . 02 mL、0 . 0336 mol)、続いて4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (5 . 6 g、0 . 017 mol、第WO2007/070514号 Ex . 65に記載のとおり調製される) を添加した。混合液を室温で一晩攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去して、残渣を酢酸エチルに再溶解した。溶液を1 N HCl、水、飽和重炭酸ナトリウム、およびブラインで順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空で濃縮した。生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、ヘキサン中の勾配0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出して、ジアステレオマー1 (最初に溶出) (3 . 5 g、36 %) およびジアステレオマー2 (2 番目に溶出) (2 . 5 g、25 %) を得た。LCMS (M + H) ⁺ : 572 . 2。

10

【0299】

ステップ2 . 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ヘプタンニトリル

20

ベンジル3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 . 5 g、6 . 1 mmol) (実施例1 , ステップ1からのジアステレオマー1) を100 mL メタノールに溶解し、触媒量の10 % Pd - Cを添加した。混合液を50 psiの水素下で24時間振動させた。次に混合液をろ過し、溶媒を真空で除去した。生成物をさらなる精製を行わずに使用した。LCMS (M + H) ⁺ : 438 . 2。

【0300】

30

ステップ3 . 3 - [1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

エタノール (1 . 2 mL) 中の3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (150 mg、0 . 27 mmol) および2 , 6 - ジクロロピラジン (49 . 0 mg、0 . 329 mmol)、ならびにN , N - ジイソプロピルエチルアミン (96 μ L、0 . 55 mmol) の混合液を、85 に保持された油浴中で1時間、密閉バイアル内で加熱した。ヘキサン中の勾配0 ~ 100 % の酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィから生成物 (49 mg、27 %) を得た。LCMS (M + H) ⁺ : 550 . 0。

40

【0301】

ステップ4 . 3 - [1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - [1 - (6 - クロロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (15 mg、0 . 027 mmol) は、DCM (1 mL) に溶解し、0 . 2 mL TFAを添加した。混合液を2時間攪拌した後、濃縮した。残渣をMeOH (1 mL) に溶解し、0 . 2 mL

50

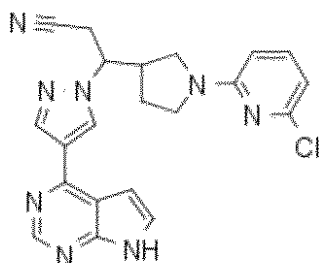
EDAを添加した。分取HPLC/MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出するC18カラム)による精製から生成物(7mg、61%)を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 8.66(s, 2H)、8.41(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.67(s, 1H)、7.50(d, 1H)、6.93(d, 1H)、4.85-4.76(m, 1H)、3.86(dd, 1H)、3.61-3.54(m, 1H)、3.43-3.16(m, 4H)、3.11-2.99(m, 1H)、1.89-1.81(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 420.0。

【0302】

実施例2.3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単離される2つの異なるエナンチオマー)

10

【化23】



20

【0303】

ステップ1.3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

NMP(1.6mL)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(150mg、0.27mmol、実施例1,ステップ2から)および2,6-ジクロロピリジン(48.7mg、0.329mmol)、ならびにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(96μL、0.55mmol)の混合液をマイクロウェーブ内で20分間、135℃に加熱した。ヘキサン中の勾配0~80%の酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製から表題の生成物(28mg、18%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.85(s, 1H)、8.36(s, 1H)、8.36(s, 1H)、7.41(d, 1H)、7.37(dd, 1H)、6.79(d, 1H)、6.57(d, 1H)、6.22(d, 1H)、5.68(s, 2H)、4.45(dt, 1H)、3.91(dd, 1H)、3.57-3.46(m, 3H)、3.39-3.29(m, 2H)、3.24(dd, 1H)、3.13-3.01(m, 1H)、3.01(dd, 1H)、1.98-1.88(m, 1H)、1.82-1.69(m, 1H)、0.95-0.88(m, 2H)、-0.06(s, 9H)、LCMS(M+H)⁺: 549.1。

30

40

【0304】

このラセミ生成物を、キラルHPLC(Chiral Technologies Chiralcel OJ-H、5μ、30x250mm、45%EtOH/ヘキサン、20mL/分)によってそのエナンチオマーに分離し、エナンチオマー1(最初に溶出、保持時間40.7分)およびエナンチオマー2(2番目に溶出、保持時間51.6分)を得て、これらをステップ2において別個に脱保護した。

【0305】

ステップ2a.3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(エナンチオマー1)

50

3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (ステップ 1 からのエナンチオマー 1) を、 1 : 1 T F A / D C M (2 m L) を含有する溶液中で 2 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を 1 m L M e O H に溶解し、 0 . 2 m L E D A を添加した。分取 H P L C / M S (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する C 1 8 カラム) による精製から生成物を得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 9 . 4 4 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 4 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (s , 2 H) 、 7 . 3 9 (d d , 1 H) 、 7 . 3 8 (d d , 1 H) 、 6 . 7 9 (d d , 1 H) 、 6 . 5 8 (d , 1 H) 、 6 . 2 2 (d , 1 H) 、 4 . 4 6 (d t , 1 H) 、 3 . 9 2 (d d , 1 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 4 8 (m , 1 H) 、 3 . 3 9 - 3 . 3 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 5 (d d , 1 H) 、 3 . 1 3 - 3 . 0 2 (m , 1 H) 、 3 . 0 2 (d d , 1 H) 、 2 . 0 0 - 1 . 8 8 (m , 1 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 7 1 (m , 1 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 4 1 9 . 1 。

【 0 3 0 6 】

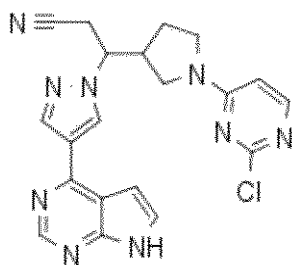
ステップ 2 b . 3 - [1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (エナンチオマー 2)

ステップ 1 からのエナンチオマー 2 を使用して、ステップ 2 a と同様に行った : ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 9 . 5 9 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 4 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (s , 2 H) 、 7 . 4 0 (d d , 1 H) 、 7 . 3 8 (d d , 1 H) 、 6 . 7 9 (d d , 1 H) 、 6 . 5 8 (d , 1 H) 、 6 . 2 2 (d , 1 H) 、 4 . 4 6 (d t , 1 H) 、 3 . 9 2 (d d , 1 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 4 8 (m , 1 H) 、 3 . 3 9 - 3 . 3 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 5 (d d , 1 H) 、 3 . 1 4 - 3 . 0 2 (m , 1 H) 、 3 . 0 2 (d d , 1 H) 、 1 . 9 9 - 1 . 9 0 (m , 1 H) 、 1 . 8 3 - 1 . 7 2 (m , 1 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 4 1 9 . 1 。

【 0 3 0 7 】

実施例 3 . 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 2 つの異なるエナンチオマー)

【 化 2 4 】



【 0 3 0 8 】

ステップ 1 . 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル および 3 - (1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル

1 , 4 - ジオキササン (1 . 1 m L) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (1 8 1 m g 、 0 . 3 3 1 m m o l 、 実施例 1 , ステップ 2 と同様に調製される) および 2 , 4 - ジクロロピ

10

20

30

40

50

リミジン (59 mg、0.40 mmol)、ならびに N, N - ジイソプロピルエチルアミン (115 μ L) の混合液を 110 分間 70 に加熱した。混合液を濃縮した後、DCM 中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、2 つの位置異性体生成物を得た。エタノール (1.1 mL) を 1, 4 - ジオキサンに置換して、反応を同一スケールで反復し、1 時間 80 に加熱した。この実験の生成物を同様にクロマトグラフ分析し、前回の実験の生成物と混合した。

【0309】

3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル : ^1H NMR (500 MHz、 d_6 - DMSO, 90) : 8.81 (s, 1 H)、8.76 (s, 1 H)、8.40 (s, 1 H)、8.02 (d, 1 H)、7.71 (d, 1 H)、7.04 (d, 1 H)、6.45 (d, 1 H)、5.65 (s, 2 H)、4.85 (dt, 1 H)、3.80 (br s, 1 H)、3.61 - 3.57 (m, 2 H)、3.53 (br s, 1 H)、3.42 - 3.25 (m, 4 H)、3.03 - 2.90 (m, 1 H)、1.83 - 1.69 (m, 2 H)、0.89 - 0.84 (m, 2 H)、- 0.07 (s, 9 H)、LCMS (M + H)⁺ : 550.1。

【0310】

キラル HPLC (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5 μ 、20 x 250 mm、40 % EtOH / ヘキサン、10 mL / 分) による 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルの分離から、エナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 26.5 分)、42 mg、9 %、およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 32.7 分)、37 mg、8 % を得た。

【0311】

キラル HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OJ - H、5 μ 、30 x 250 mm、45 % EtOH / ヘキサン、22 mL / 分) による異性体 [3 - (1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル] の分離から、エナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 32.6 分)、12 mg、2.6 %、およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 39.6 分)、12 mg、2.6 %。

【0312】

ステップ 2 a. 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (エナンチオマー 1)

3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (42 mg、0.076 mmol、実施例 3、ステップ 1、エナンチオマー 1) を、3 mL の 20 % TFA / DCM に溶解した。混合液を 2 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を MeOH (2 mL) に溶解し、0.3 mL EDA を添加した。脱保護反応の完了に続いて、分取 HPLC / MS (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) を使用して、生成物 (18 mg、56 %) を精製した。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 - DMSO) : 12.13 (br s, 1 H)、8.87 (s, 1 H)、8.68 (s, 1 H)、8.43 (s, 1 H)、8.08 (d, 0.5 H)、8.02 (d, 0.5 H)、7.61 (d, 1 H)、6.99 (d, 1 H)、6.51 - 6.45 (m, 1 H)、4.86 - 4.78 (m, 1 H)、3.90 - 2.81 (m, 7 H)、1.79 - 1.58 (m, 2 H)、LCMS (M + H)⁺ : 420.0。

【0313】

ステップ2 b . 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (エナンチオマー 2)

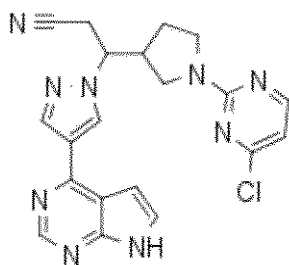
実施例 3 , ステップ 1 からの 3 - [1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルのエナンチオマー 2 (37 mg) をステップ 2 a に記載されるように脱保護し、精製した (17 mg、60%)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.13 (br s , 1H)、8.87 (s , 1H)、8.68 (s , 1H)、8.43 (s , 1H)、8.08 (d , 0.5 H)、8.02 (d , 0.5 H)、7.61 (dd , 1H)、6.99 (d , 1H)、6.48 (dd , 1H)、4.87 - 4.78 (m , 1H)、3.88 - 2.78 (m , 7H)、1.79 - 1.56 (m , 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 420.0。

10

【0314】

実施例 4 a . 3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 25】



20

3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (12 mg、0.022 mmol、実施例 3 , ステップ 1 からのエナンチオマー 1) を 20% TFA / DCM (2 mL) に溶解した。混合液を 2 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を MeOH (2 mL) に溶解し、0.3 mL EDA を添加した。完全反応に続いて、分取 HPLC / MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) を使用して、生成物 (6 mg、65%) を精製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 10.03 (br s , 1H)、8.85 (s , 1H)、8.39 (s , 1H)、8.38 (s , 1H)、8.18 (d , 1H)、7.41 (dd , 1H)、6.79 (dd , 1H)、6.56 (d , 1H)、4.47 (dt , 1H)、4.00 (dd , 1H)、3.81 - 3.73 (m , 1H)、3.52 - 3.44 (m , 1H)、3.38 (dd , 1H)、3.26 (dd , 1H)、3.10 (dq , 1H)、3.00 (dd , 1H)、1.97 - 1.89 (m , 1H)、1.82 - 1.70 (m , 1H)、LCMS (M+H)⁺ : 420.0。

30

40

【0315】

実施例 4 b . 3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

実施例 3 , ステップ 1 からの 3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルのエナンチオマー 2 (12 mg) を実施例 4 a に関して記載されるものと

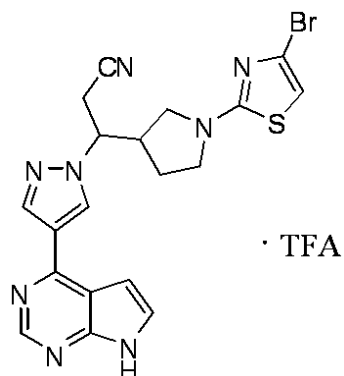
50

同一の方法で脱保護し、精製した (8 mg、87%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 10.24 (br s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.45 - 7.41 (m, 1H)、6.82 - 6.78 (m, 1H)、6.56 (d, 1H)、4.47 (dt, 1H)、4.00 (dd, 1H)、3.82 - 3.73 (m, 1H)、3.54 - 3.44 (m, 1H)、3.42 - 3.34 (m, 1H)、3.26 (dd, 1H)、3.16 - 3.05 (m, 1H)、3.04 - 2.96 (m, 1H)、1.98 - 1.88 (m, 1H)、1.82 - 1.70 (m, 1H)、LCMS (M+H)⁺ : 420.0。

【0316】

実施例 5. 3-[1-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化26】



【0317】

ステップ 1. 3-[1-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

NMP (0.50 mL) 中の 3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (151 mg、0.345 mmol、実施例 1, ステップ 2 から) および 2,4-ジブromo-1,3-チアゾール (126 mg、0.518 mmol)、ならびに N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL) の混合液を、マイクロウェーブ内で 50 分間 135 ° に加熱した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 60 % の酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって生成物を精製し、生成物を白色固体として得た (66 mg、32%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.85 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)、6.79 (d, 1H)、6.38 (s, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.47 (dt, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.57 - 3.52 (m, 2H)、3.51 - 3.33 (m, 1H)、3.22 (dd, 1H)、3.20 - 3.10 (m, 1H)、2.96 (dd, 1H)、2.04 - 1.77 (m, 2H)、0.95 - 0.90 (m, 2H)、-0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺ : 599.0, 601.0。

【0318】

ステップ 2. 3-[1-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

3-[1-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (

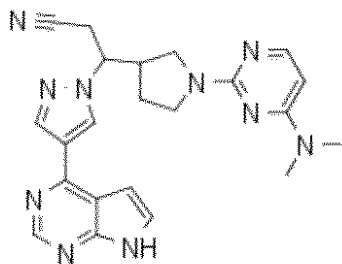
10.0 mg、0.0167 mmol) を 20% TFA / DCM に溶解し、2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を 1 mL MeOH に再溶解して、0.2 mL の EDA を添加した。反応が完了したと判断された後、分取 HPLC / MS (0.1% TFA を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) を使用して、生成物を精製し、これをトリフルオロ酢酸塩 (6 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.63 (br s, 1H)、9.00 (br s, 1H)、8.84 (br s, 1H)、8.55 (br s, 1H)、7.91 (br s, 1H)、7.79 (br s, 1H)、7.15 (br s, 1H)、4.96 - 4.79 (m, 1H)、4.01 - 3.94 (m, 1H)、3.70 - 3.64 (m, 1H)、3.54 - 3.19 (m, 4H)、3.09 - 2.90 (m, 1H)、1.82 - 1.61 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 469.0, 470.9。

10

【0319】

実施例 6. 3 - { 1 - [4 - (ジメチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

【化 27】



20

3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (11 mg、0.020 mmol、ラセミ化合物、実施例 3、ステップ 1 から) を、THF (0.10 mL) 中の 2.0 M ジメチルアミンと混合した。混合液を 70 °C に 1.5 時間加熱した後、濃縮した。1 : 1 TFA / DCM の溶液中で 1.5 時間攪拌することによって、粗生成物を脱保護した。溶媒を真空で除去した後、残渣をメタノールに溶解し、0.2 mL の EDA を添加した。生成物を分取 HPLC / MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) によって調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 9.72 (br s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.39 (dd, 1H)、6.80 (dd, 1H)、5.82 (d, 1H)、4.44 (dt, 1H)、3.96 (dd, 1H)、3.74 (ddd, 1H)、3.45 (dddd, 1H)、3.39 (dd, 1H)、3.25 (dd, 1H)、3.05 (s, 6H)、2.98 (dd, 1H)、1.91 - 1.82 (m, 1H)、1.74 - 1.63 (m, 1H)、LCMS (M+H)⁺ : 429.1。

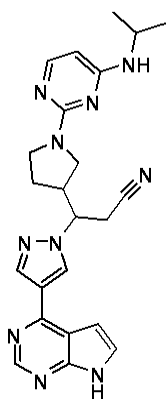
30

40

【0320】

実施例 7. 3 - { 1 - [4 - (イソプロピルアミノ)ピリミジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

【化 28】



10

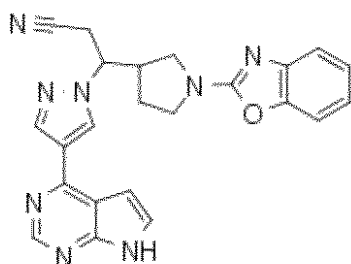
3 - [1 - (4 - クロロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (7 mg、0 . 01 mmol、ラセミ化合物、実施例 3、ステップ 1 から) を、0 . 1 mL THF 中の 2 - プロパンアミン (0 . 011 mL、0 . 127 mmol) と混合した。混合液を 4 日かけて 70 に加熱した。溶媒の除去に続いて、1 : 1 TFA / DCM の溶液中で 1 . 5 時間攪拌し、続いて溶媒を蒸発させた後、メタノール中の 0 . 2 mL EDA とともに攪拌することによって生成物を脱保護した。分取 HPLC / MS (0 . 15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) を使用して、生成物 (1 mg、18 %) を精製した。LCMS (M + H)⁺ : 443 . 2。

20

【0321】

実施例 9 . 3 - [1 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 2 つの異なるエナンチオマー)

【化 29】



30

ステップ 1 . ベンジル 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレートのジアステレオマー 1 のエナンチオマーの分離

ベンジル 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (4 . 2 g、7 . 3 mmol、実施例 1、ステップ 1 から、ジアステレオマー 1) を、キラル HPLC (Chiral Technologies Chiralcel OJ - H、5 μ、30 x 250 mm、45 % EtOH / ヘキサン、20 mL / 分) を介してそのエナンチオマーに分離し、1 . 6 g のエナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 46 . 1 分) および 1 . 6 g のエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 57 . 5 分) を得た。それぞれステップ 2 の以下の手順に従って別個に脱保護した。

40

【0322】

ステップ 2 a . 3 - ピロリジン - 3 - イル - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)

50

) エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(エナンチオマー1)

ベンジル3-{2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート(1.6g、2.8mmol、エナンチオマー1、ステップ1から)をメタノール(60mL)に溶解し、触媒量の10% Pd-Cを添加した。混合液を水素下(50psi)で3.5時間振動させた。混合液をろ過し、溶媒を回転蒸発によって除去して、生成物を得た(1g、80%)。LCMS(M+H)⁺: 438.2.

【0323】

10

ステップ2b. 3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(エナンチオマー2)

ベンジル3-{2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート(1.6g、2.8mmol)のエナンチオマー2(ステップ1)の脱保護は、水素化を4時間進行させたことを除いて、ステップ2aに記載されるとおりに行った。LCMS(M+H)⁺: 438.1.

【0324】

ステップ3a. 3-[1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(エナンチオマー1)

20

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(10.0mg、0.0228mmol、エナンチオマー1、ステップ2aから)および2-クロロベンゾオキサゾール(4.2mg、0.027mmol)を1,4-ジオキサン(0.20mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.0μL、0.046mmol)を添加した。混合液を70℃に1.5時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を50%TFA/DCMで1.5時間、順次攪拌し、濃縮して、メタノール中の0.3mLEDAで30分間攪拌した。分取HPLC/M
S(0.15%NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出するC18カラム)による精製から生成物を得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 12.13(br s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.43(s, 1H)、7.61(d, 1H)、7.39(d, 1H)、7.26(d, 1H)、7.13(t, 1H)、7.02-6.95(m, 2H)、4.86(dt, 1H)、3.87(dd, 1H)、3.68-3.60(m, 1H)、3.53-3.29(m, 4H)、3.03-2.91(m, 1H)、1.78-1.64(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 425.1.

30

【0325】

ステップ3b. 3-[1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(エナンチオマー2)

40

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(10.0mg、0.0228mmol、エナンチオマー2、from ステップ2bから)および2-クロロベンゾオキサゾール(4.2mg、0.027mmol)を、1,4-ジオキサン(0.20mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.0μL、0.046mmol)を添加した。混合液を70℃に1.5時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を50%TFA/DCMで1.5時間、連続的に攪拌し、濃縮してメタノール中の0.3mLEDAで30分間攪拌した。分

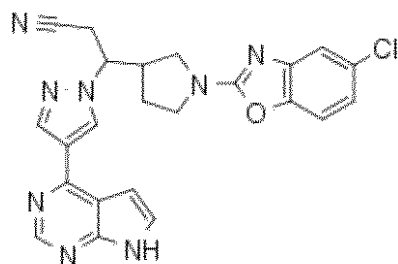
50

取 HPLC / MS (0 . 15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) による調製から生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.13 (br s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.26 (dd, 1H)、7.13 (dt, 1H)、7.01 - 6.96 (m, 2H)、4.86 (dt, 1H)、3.87 (dd, 1H)、3.68 - 3.61 (m, 1H)、3.53 - 3.28 (m, 4H)、3.03 - 2.91 (m, 1H)、1.79 - 1.64 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 425.0。

【0326】

実施例 10. 3 - [1 - (5 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 30】

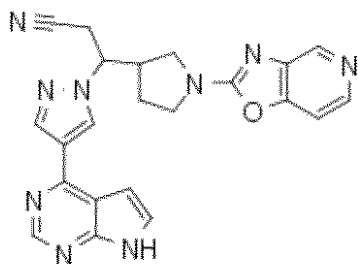


トルエン (10 mL) 中の 5 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - チオール (0.50 g、2.7 mmol、Aldrich) の溶液に、塩化チオニル (0.59 mL、8.1 mmol)、続いて 1 滴の DMF を添加した。反応液を加熱し、30 分間かん流させて、溶媒を真空で除去した。1 分量のこの粗生成物 (17 mg) および 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (20.0 mg、0.0457 mmol、実施例 9、ステップ 2b からのエナンチオマー 2) を、1, 4 - ジオキサン (0.40 mL) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (16 μL、0.091 mmol) を添加した。混合液を 70 に 1.5 時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を 50 % TFA / DCM で 1.5 時間、連続的に攪拌し、濃縮した後、メタノール中の 0.3 mL EDA で 30 分間攪拌した。分取 HPLC / MS (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する C18 カラム) による精製から生成物を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.13 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.02 - 6.97 (m, 2H)、4.86 (dt, 1H)、3.86 (dd, 1H)、3.68 - 3.59 (m, 1H)、3.54 - 3.28 (m, 4H)、3.03 - 2.90 (m, 1H)、1.77 - 1.67 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 459.0, 461.0。

【0327】

実施例 11. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 3 1】

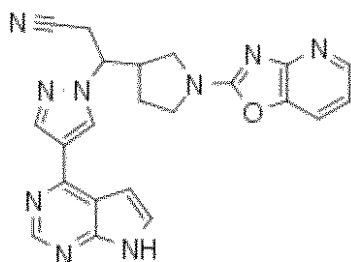


エタノール (1 mL) 中の 3 - アミノピリジン - 4 - オール (0.250 g、2.27 mmol、Bosche Scientific) およびジチオ炭酸 O - エチルカリウムカリウム (0.400 g、2.50 mmol) を加熱してかん流させた。反応が完了したと判断されると、それを周囲温度に冷却し、1 N HCl と酢酸エチルとに分割した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。粗生成物をトルエン (6 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.365 mL、5.01 mmol) に続いて DMF (3 μ L) を添加した。混合液を加熱して 1 時間かん流させ、冷却して溶媒を真空で除去した。1 分量のこの粗生成物 (14 mg) を、3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (20.0 mg、0.0457 mmol、実施例 9, ステップ 2 b からのエナンチオマー 2) とともに 1, 4 - ジオキサン (0.40 mL) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (16 μ L、0.091 mmol) を添加した。混合液を 70 $^{\circ}$ C に 1.5 時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を 50 % TFA / DCM で 1.5 時間、連続的に攪拌し、濃縮してメタノール中の 0.3 mL EDA で 30 分間攪拌した。分取 HPLC / MS (0.15 % NH_4OH を含有する ACN / H_2O の勾配で溶出する C18 カラム) による調製から生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO) : 8.89 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.11 (dd, 1H)、7.72 (dd, 1H)、7.60 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.96 (dd, 1H)、4.88 (dt, 1H)、3.90 (dd, 1H)、3.71 - 3.63 (m, 1H)、3.58 - 3.30 (m, 4H)、3.04 - 2.93 (m, 1H)、1.80 - 1.66 (m, 2H)、LCMS ($M + H$) $^{+}$: 426.1。

【0328】

実施例 12. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 3 2】



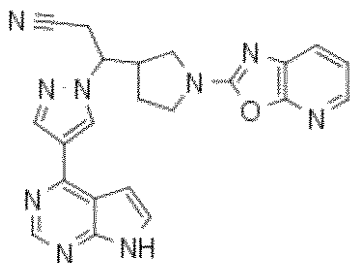
エタノール (1 mL) 中の 2 - アミノピリジン - 3 - オール (0.250 g、2.27 mmol、Aldrich) およびジチオ炭酸 O - エチルカリウムカリウム (0.400 g、2.50 mmol) の溶液を、マイクロウェーブ内で 120 $^{\circ}$ C に 10 分間加熱した。反応混合液を 1 N HCl と酢酸エチルとに分割した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。この粗生成物をトルエン (6 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.365 mL、5.01 mmol) に続いて DMF (3 μ L) を

添加した。混合液を加熱して1時間かん流させ、冷却して、溶媒を真空で除去した。1分量のこの粗生成物(14mg)および3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(20.0mg、0.0457mmol、エナンチオマー2、実施例9、ステップ2bから)を1,4-ジオキサン(0.40mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(16μL、0.091mmol)を添加した。混合液を70℃に1.5時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を50%TFA/DCMで1.5時間、順次攪拌し、濃縮してメタノール中の0.3mLEDAで30分間攪拌した。分取HPLC/MS(0.15%NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出するC18カラム)による精製から生成物を得た。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 12.08(br s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.44(s, 1H)、8.11(dd, 1H)、7.72(dd, 1H)、7.60(d, 1H)、6.99(d, 1H)、6.96(dd, 1H)、4.88(dt, 1H)、3.90(dd, 1H)、3.72-3.63(m, 1H)、3.58-3.31(m, 4H)、3.04-2.92(m, 1H)、1.80-1.66(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 426.1。

【0329】

実施例13a. 3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単離される1つのエナンチオマー)

【化33】



THF(4mL)中の3-アミノピリジン-2-オール(0.500g、4.54mmol、3B Scientific)の溶液に、チオカルボニルジイミダゾール(1.21g、6.81mmol)を添加した。反応が完了したと判断された後、THFを真空で除去した。生成物を、pHを4~5に調製するのに十分な酢酸エチルと1N HClとに分割した。水部分を酢酸エチルでさらに2回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。この方法で調製されたトルエン(13mL)中のオキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン(0.65g、4.3mmol)の懸濁液を塩化チオニル(0.94mL、12.9mmol)および1滴のDMFで処理した。反応液を加熱して1時間かん流させた後、溶媒を回転蒸発によって除去した。この粗生成物(0.018g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(32μL、0.183mmol)を含有する1,4-ジオキサン(0.2mL)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.020g、0.046mmol、実施例9、ステップ2bからのエナンチオマー2)を70℃に1.5時間加熱した。冷却時に、生成物をシリカのプラグに適用することによって精製し、最初に酢酸エチル、次にメタノールで溶出した。メタノール溶出液を濃縮して、主要な成分として望ましい約30mgの粗物質を得た。順次DCM中の20%TFAで2時間攪拌し、溶媒を蒸発させた後、メタノール中のEDAで攪拌することによって、生成物を脱保護した。分取HPLC/MS(0.15%NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)による精製から、

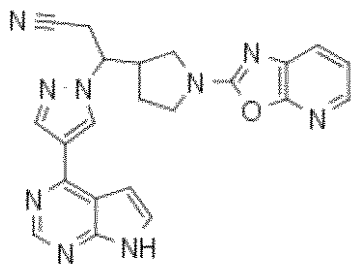
生成物 (5 mg、25%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 11.97 (br s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.79 (dd, 1H)、7.56 - 7.52 (m, 2H)、7.12 (dd, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.80 (dt, 1H)、3.82 (dd, 1H)、3.63 - 3.54 (m, 1H)、3.50 - 3.24 (m, 4H)、2.97 - 2.85 (m, 1H)、1.73 - 1.61 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 426.1。

【0330】

実施例 13b. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

10

【化 34】



20

THF (4 mL) 中の 3 - アミノピリジン - 2 - オール (0.500 g、4.54 mmol、3B Scientific) の溶液に、チオカルボニルジイミダゾール (1.21 g、6.81 mmol) を添加した。反応が完了したと判断された後、THF を真空で除去した。生成物を pH を 4 ~ 5 に調製するのに十分な酢酸エチルと 1N HCl とに分割した。水部分を酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。この方法で調製されたトルエン (13 mL) 中のオキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 (1H) - チオン (0.65 g、4.3 mmol) の懸濁液を塩化チオニル (0.94 mL、12.9 mmol) および 1 滴の DMF で処理した。反応液を加熱して 1 時間かん流させた後、溶媒を回転蒸発によって除去した。この粗生成物 (0.018 g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (32 μ L、0.183 mmol) を含有する 1, 4 - ジオキサン (0.2 mL) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0.020 g、0.046 mmol、実施例 9, ステップ 2a からのエナンチオマー 1) を 70 $^{\circ}\text{C}$ に 1.5 時間加熱した後、溶媒を蒸発させた。順次 20% TFA / DCM で 2 時間攪拌し、続いて蒸発させ、メタノール中の EDA (0.3 mL) で 1 時間攪拌することによって脱保護した。分取 HPLC / MS (0.15% NH_4OH を含有する ACN / H_2O の勾配で溶出する、C18 カラム) による精製から、生成物 (5 mg、25%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 12.10 (br s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.85 (dd, 1H)、7.62 - 7.59 (m, 2H)、7.19 (dd, 1H)、6.99 (dd, 1H)、4.87 (dt, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.69 - 3.61 (m, 1H)、3.57 - 3.30 (m, 4H)、3.03 - 2.91 (m, 1H)、1.78 - 1.68 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 426.1。

30

40

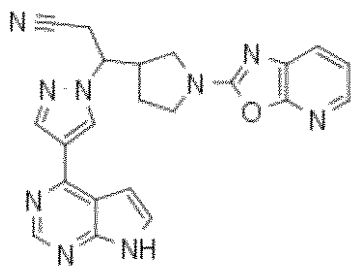
【0331】

実施例 13c. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

50

)

【化 3 5】



10

ステップ 1 . 3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 (1 H) - チオン (1 . 1 7 g 、 7 . 6 8 m m o l 、 実施例 3 3 , ステップ 4 と同様に調製) および 1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (2 . 8 0 g 、 6 . 4 0 m m o l 、 実施例 1 5 , ステップ 3 から) を 7 0 ° で 2 時間加熱した。溶媒を真空で除去した。粗生成物をエタノール (4 0 m L) 中で再構成し、硝酸銀 (3 g 、 1 5 m m o l) および水性水酸化アンモニウム (6 m L) で 2 0 時間かけて少しずつ処理した。反応液に水、1 N NaOH、およびブラインを添加した。不溶性物質をろ過により除去した。ろ液の層を分離した。水部分を 3 分量の酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、10 % MeOH / DCM で溶出して、生成物をオフホワイトの泡として得た (2 . 8 4 g 、 8 0 %) 。 ¹ H NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 8 . 8 3 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (s , 1 H) 、 8 . 3 6 (s , 1 H) 、 7 . 9 2 (d d , 1 H) 、 7 . 5 7 (d d , 1 H) 、 7 . 4 0 (d , 1 H) 、 7 . 1 3 (d d , 1 H) 、 6 . 7 8 (d , 1 H) 、 5 . 6 7 (s , 2 H) 、 4 . 5 2 (d t , 1 H) 、 4 . 0 5 (d d , 1 H) 、 3 . 8 2 (d d d , 1 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 4 4 (m , 4 H) 、 3 . 2 5 (d d , 1 H) 、 3 . 2 4 - 3 . 0 9 (m , 1 H) 、 2 . 9 8 (d d , 1 H) 、 2 . 0 6 - 1 . 7 4 (m , 2 H) 、 0 . 9 7 - 0 . 8 8 (m , 2 H) 、 - 0 . 0 6 (s , 9 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 5 5 6 . 1 。

20

30

【 0 3 3 2 】

ステップ 2 . 3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (5 . 3 5 g 、 9 . 6 3 m m o l 、 ステップ 1 の方法により調製) を、2 : 1 の DCM および TFA (6 0 m L) の混合液中で 6 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去した。粗残渣を、EDA (5 . 1 5 m L , 7 7 . 0 m m o l) を含有するメタノール (5 0 m L) に溶解し、一晩攪拌した。溶媒を除去した後、生成物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、勾配 0 ~ 1 5 % の MeOH / DCM (3 . 5 9 g 、 8 8 %) で溶出した。 ¹ H NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 (s , 1 H) 、 8 . 3 4 (s , 1 H) 、 7 . 8 9 (d d , 1 H) 、 7 . 5 4 (d d , 1 H) 、 7 . 3 6 (d , 1 H) 、 7 . 1 2 (d d , 1 H) 、 6 . 7 5 (d , 1 H) 、 4 . 5 6 (d t , 1 H) 、 4 . 0 1 (d d , 1 H) 、 3 . 8 0 (d d d , 1

40

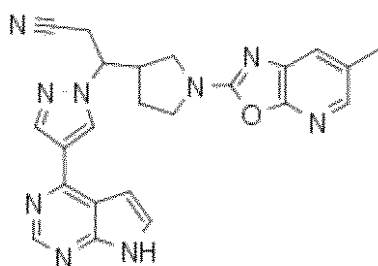
50

H)、3.60 (ddd, 1H)、3.48 (dd, 1H)、3.26 (dd, 1H)、3.21 - 3.06 (m, 1H)、3.02 (dd, 1H)、2.03 - 1.76 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 426.1。

【0333】

実施例14. 3-[1-(6-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単離される1つのエナンチオマー)

【化36】



【0334】

ステップ1. 6-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン

3-アミノ-5-メチルピリジン-2-オール(0.21g、1.7mmol)をTHF(5mL)に溶解し、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.48g、2.7mmol)を添加した。混合液を室温で20分間攪拌した。反応液を水で希釈し、1NHClで処理して、pHを4~5の範囲に調製した。次に生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して生成物を得、さらなる精製を行わずに以下のステップで使用した。LCMS (M+H)⁺: m/z = 167.0。

【0335】

ステップ2. 2-クロロ-6-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン(0.23g、1.4mmol)の溶液に、塩化チオニル(0.36mL、5.0mmol)、続いて触媒滴のDMFを添加した。次に混合液を加熱して1時間かん流させた。反応混合液を冷却し、溶媒を真空で除去した。LCMS (M+H)⁺: 168.9, 170.9。

【0336】

ステップ3. 3-[1-(6-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(20.0mg、0.0457mmol、実施例9,ステップ2bからのエナンチオマー2)および2-クロロ-6-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン(15.4mg、0.0914mmol)を、1,4-ジオキサン(0.40mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(16μL、0.091mmol)を添加した。混合液を70℃に1.5時間加熱した。混合液を濃縮した後、順次50%TFA/DCMで1.5時間攪拌した後、濃縮して、メタノール中の0.3mLEDAで30分間攪拌した。生成物を分取HPLC/MS(0.15%NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)により精製した。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 12.11(br s, 1H)、8.88(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.43(s, 1H)、7.66(dd, 1H)、7

10

20

30

40

50

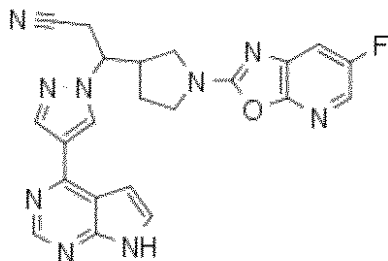
． 6 0 (d , 1 H) 、 7 . 4 2 (d d , 1 H) 、 6 . 9 8 (d , 1 H) 、 4 . 8 6 (d t , 1 H) 、 3 . 8 7 (d d , 1 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 6 0 (m , 1 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 3 0 (m , 4 H) 、 3 . 0 2 - 2 . 9 0 (m , 1 H) 、 2 . 3 0 (s , 3 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 6 7 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 4 4 0 . 1 。

【 0 3 3 7 】

実施例 1 5 . 3 - [1 - (6 - フルオロ [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【 化 3 7 】

10



【 0 3 3 8 】

ステップ 1 . t e r t - ブチル 3 - [2 - シアノビニル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

20

T H F (1 9 0 m L 、 0 . 1 9 m o l) 中の 1 . 0 0 M カリウム t e r t - ブトキシドの溶液に、 0 で T H F (4 0 0 m L) 中のシアノメチルホスホン酸ジエチル (3 0 . 0 m L 、 0 . 1 8 5 m o l) の溶液を滴下添加した。浴槽を除去し、反応液を約 2 時間かけて室温に加温した。混合液を 0 に再冷却し、T H F (3 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 5 . 0 0 g 、 0 . 1 7 5 7 m o l 、 A d e s i s) の溶液を滴下添加した。浴槽を除去し、反応液を周囲温度に加温して、 1 6 時間攪拌した。次に混合液を酢酸エチルおよび水で希釈し、水溶液をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出して、混合抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ろ過および濃縮した。さらなる精製を行わずに、生成物を以下のステップで使用した (3 9 g 、 1 0 0 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 6 . 6 5 (d d , 1 H 、 トランス) 、 6 . 3 8 (t , 1 H 、 シス) 、 5 . 4 1 (d d , 1 H 、 トランス) 、 5 . 3 7 (d d , 1 H 、 シス) 、 4 . 3 0 - 2 . 6 8 (m , 1 0 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 0 0 (m , 2 H) 、 1 . 8 4 - 1 . 6 5 (m , 2 H) 、 1 . 4 5 (s , 9 H) 、 1 . 4 5 (s , 9 H) 。

30

【 0 3 3 9 】

ステップ 2 . t e r t - ブチル - 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

40

アセトニトリル (5 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - [2 - シアノビニル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 9 g 、 1 8 0 m m o l) および 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (5 5 g 、 1 8 0 m m o l 、 第 W O 2 0 0 7 / 0 7 0 5 1 4 , E x . 6 5 に記載のとおり調製) の溶液に、 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (2 6 m L) を添加し、反応液を 3 日間攪拌した。溶媒の大部分を回転蒸発によって除去した後、反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分割した。生成物をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。 7 . 5 % イソプロパノール / 2 5 % 酢酸エチル / 6 7 . 5 % ヘキサンを溶離剤として使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (2 . 5 K g シリカゲル上) 2 7 . 7 3 g の純粋なジアステレオマー 1 (最初に溶出) を得た。 5 %

50

イソプロパノール / 5 % 酢酸エチル / 90 % ヘキサン ~ 10 % イソプロパノール / 50 % 酢酸エチル / 40 % ヘキサンの勾配で溶出する、混合画分の再カラムから 9.84 g の追加の生成物 (ジアステレオマー 1) を得た。エナンチオマーをキラル HPLC により分離した (Chiral Technologies Chiralcel OD-H、5 μ 、30 x 250 mm、20 % EtOH / ヘキサン、2.2 mL / 分)。所望のエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 22.9 分) を収集した (17.3 g、18 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.84 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.40 (d, 1H)、6.78 (d, 1H)、5.67 (s, 2H)、4.37 (dt, 1H)、3.76 - 2.80 (m, 9H)、1.85 - 1.52 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)、0.95 - 0.87 (m, 2H)、-0.07 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺ : 538.1。

10

【0340】

ステップ 3. 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

1, 4 - ジオキサン (200 mL) 中の tert - ブチル 3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - カルボキシレート (8.9 g、16 mmol) (ステップ 2 から、ジアステレオマー 1、エナンチオマー 2) の溶液に、1, 4 - ジオキサン (32 mL、130 mmol) 中の 4 M

20

塩化水素を添加し、反応液を 16 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を 500 mL 1N NaOH と酢酸エチルとに分割した。層を分離し、水層を酢酸エチルで 4 回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移し、濃縮して生成物を黄色固体として得た (7.12 g、98 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.84 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.39 (d, 1H)、6.79 (d, 1H)、5.67 (s, 2H)、4.38 (dt, 1H)、3.57 - 3.49 (m, 2H)、3.26 (dd, 1H)、3.13 (dd, 1H)、2.98 - 2.77 (m, 4H)、2.73 (dd, 1H)、1.83 - 1.70 (m, 1H)、1.55 - 1.38 (m, 1H)、0.95 - 0.87 (m, 2H)、-0.07 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺ : 438.1。

30

【0341】

ステップ 4. 3 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - オール

エタノール (1.0 mL)、酢酸 (0.76 mL)、水 (0.38 mL)、および c. HCl (1 滴) 中の 5 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン - 2 - オール (73 mg、0.46 mmol、第 WO 2006 / 114706 号において報告される手順に従って調製) および鉄 (130 mg、2.3 mmol) の混合液を 100 度 に 20 分間加熱した。室温に冷却した後、溶液を水 (10 mL) で希釈し、ろ過して、ろ液を濃縮した。次に残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で約 pH 7 に処理し、生成物を 6 x 40 mL の 20 % イソプロパノール / DCM で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して、さらなる精製を行わずに生成物を以下のステップで使用した。LCMS (M+H)⁺ : 129.0。

40

【0342】

ステップ 5. 3 - [1 - (6 - フルオロ [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 2 - オール (24 mg、0.19 mmol) を THF (0.66 mL) に溶解し、カルボノチオジクロリド (21 μ L、0.28 mmol) を滴下添加した。混合液を室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、暗茶色の油を得た。1, 4 - ジオキサン (0.50 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (98 μ L、0.56 mmol) に続いて、3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (

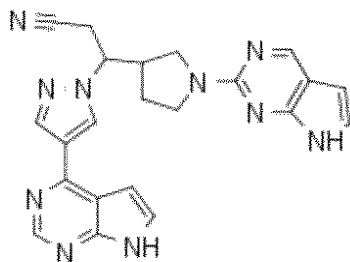
50

7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (41 mg、0.094 mmol、単一エナンチオマー、ステップ3から) を添加した。混合液を60で16時間攪拌し、所望のピリジルアキサゾールならびにチオ尿素を得た。溶媒を真空で除去し、順次1 : 1 TFA / DCMの溶液中で1.5時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、1.5 mL メタノール中の0.4 mL EDA溶液中で30分間攪拌することによって、混合液を脱保護した。生成物を分取HPLC / MS (0.15 % NH₄OHを含有するACN / H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム) により精製した。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.11 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.61 - 7.57 (m, 2H)、6.98 (d, 1H)、4.87 (dt, 1H)、3.88 (dd, 1H)、3.67 - 3.29 (m, 5H)、3.03 - 2.91 (m, 1H)、1.81 - 1.69 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 444.0。

【0343】

実施例16. 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [1 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル (単離される1つのエナンチオマー)

【化38】

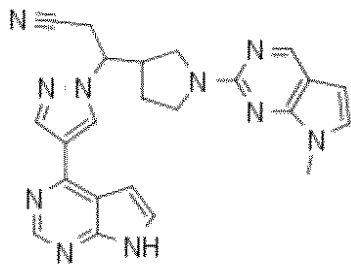


3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (21 mg、0.048 mmol、実施例15、ステップ3から) および2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (16 mg、0.058 mmol、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 16 (22) , 5778 - 5783 ; 2006において報告されるとおり調製) をNMP (0.1 mL) に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (41 μL、0.23 mmol) を添加した。マイクロウェーブにおいて、混合液を135に40分間加熱した。混合液を濃縮し、1 : 1 TFA / DCMで2時間処理し、再度濃縮して、0.2 mL EDAを含有するメタノール (1 mL) の溶液中で30分間攪拌した。生成物を分取HPLC / MSにより精製した (0.15 % NH₄OHを含有するACN / H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 12.12 (br s, 1H)、11.32 (s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.04 (dd, 1H)、7.00 (d, 1H)、6.30 (d, 1H)、4.84 (dt, 1H)、3.86 (dd, 1H)、3.68 - 3.60 (m, 1H)、3.46 - 3.22 (m, 4H)、2.97 - 2.84 (m, 1H)、1.77 - 1.58 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 425.1。

【0344】

実施例17. 3 - [1 - (7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離された1つのエナンチオマー)

【化 3 9】



ステップ 1 . 2 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

10

DMF (0 . 1 5 m L) 中の 2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 7 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters , 1 6 (2 2) , 5 7 7 8 - 5 7 8 3 (2 0 0 6)) において報告されたとおり調製) , 5 7 7 8 - 5 7 8 3 (2 0 0 6) の溶液に、炭酸カリウム (6 7 m g 、 0 . 4 8 m m o l) 、続いてメチルヨウ化物 (1 0 μ L 、 0 . 1 6 m m o l) を添加した。混合液を密閉バイアル中、室温で 3 時間攪拌した。反応液を D C M およびアセトニトリルで希釈し、ろ過および濃縮した。ヘキサン中の 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィにより生成物を精製して、生成物を白色固体として得た (1 3 m g 、 4 7 %) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 1 6 7 . 9 , 1 6 9 . 9 。

20

【 0 3 4 5 】

ステップ 2 . 3 - [1 - (7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (2 6 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l 、 実施例 1 5 , ステップ 3 から) および 2 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 2 . 0 m g 、 0 . 0 7 1 6 m m o l) を N M P (0 . 0 5 0 m L) に溶解し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 2 μ L 、 0 . 2 4 m m o l) を添加した。マイクロウェーブにおいて、混合液を 1 3 5 ° に 6 0 分間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を順次 1 : 1 T F A / D C M 中で 1 . 5 時間攪拌し、濃縮し、次に、0 . 2 m L E D A を含有する 1 . 0 m L メタノール中の溶液において 3 0 分間攪拌した。生成物を分取 H P L C / M S により精製した (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する、C 1 8 カラム) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 d ₆ - D M S O) : 1 2 . 1 3 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 9 (s , 1 H) 、 8 . 6 9 (s , 1 H) 、 8 . 5 5 (s , 1 H) 、 8 . 4 3 (s , 1 H) 、 7 . 6 1 (d , 1 H) 、 7 . 0 8 (d , 1 H) 、 7 . 0 0 (d , 1 H) 、 6 . 3 3 (d , 1 H) 、 4 . 8 4 (d t , 1 H) 、 3 . 9 1 (d d , 1 H) 、 3 . 6 7 (d d , 1 H) 、 3 . 6 2 (s , 3 H) 、 3 . 4 6 - 3 . 2 7 (m , 4 H) 、 2 . 9 6 - 2 . 8 4 (m , 1 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 5 9 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 4 3 9 . 1 。

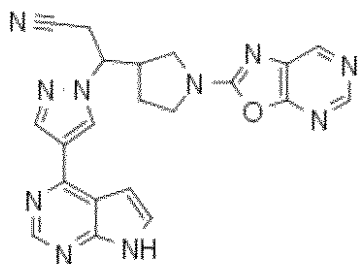
30

40

【 0 3 4 6 】

実施例 1 8 . 3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 40】



【0347】

10

ステップ1. 5 - アミノピリミジン - 4 - オール

5 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - o l (2 2 7 m g 、 1 . 5 6 m m o l , M a t r i x) およびエタノール (1 5 . 0 m L) 中のトリエチルアミン (1 . 0 9 m L 、 7 . 8 0 m m o l) の脱気混合液に、炭素上の 1 0 % パラジウム (5 1 m g) を添加し、混合液を 5 0 p s i 水素下で 2 時間振動させた。混合液をろ過および濃縮して、生成物を得た。LCMS (M + H) ⁺ : 1 1 2 . 1。

【0348】

ステップ2. 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } - N - (4 - ヒドロキシピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボチオアミド

20

5 - アミノピリミジン - 4 - オール (5 2 . 4 m g 、 0 . 2 0 3 m m o l) をピリジン (0 . 5 5 m L) に溶解し、クロロチオ炭酸フェニル (3 3 μ L 、 0 . 2 4 m m o l) を添加した。混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄して、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣をクロロホルム (1 . 7 m L) に溶解し、トリエチルアミン (1 4 1 μ L 、 1 . 0 1 m m o l) および 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (7 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l 、 実施例 1 5 , ステップ 3 から) を添加した。混合液を 3 0 分間 7 0 ° で攪拌した。溶媒を真空で除去し、生成物を分取 H P L C / M S により精製した (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する、C 1 8 カラム) (1 5 m g 、 1 5 %) 。LCMS (M + H) ⁺ : 5 9 1 . 1。

30

【0349】

ステップ3. 3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

エタノール (0 . 5 0 m L) 中の 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } - N - (4 - ヒドロキシピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボチオアミド (1 5 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) の溶液を、窒化銀 (1 7 . 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) および水酸化アンモニウム溶液 (2 4 μ L) で処理した。次に混合液を 6 0 ° に 1 時間加熱した。完全反応に続いて、混合液をアセトニトリルで希釈し、ろ過および濃縮した。残渣を、1 : 1 T F A / D C M で 1 . 5 時間、連続的に攪拌して濃縮した後、0 . 2 m L E D A を含有する 1 . 0 m L M e O H で 3 0 分間攪拌した。生成物を分取 H P L C / M S により精製した (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する、C 1 8 カラム) 。LCMS (M + H) ⁺ : 4 2 7 . 0。

40

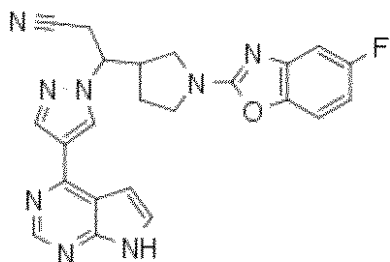
【0350】

実施例 1 9 . 3 - [1 - (5 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル

50

) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 4 1】



10

2 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (24 mg、0.19 mmol、Matrix) を THF (0.67 mL) に溶解し、カルボノチオニ塩化物 (21 μ L、0.28 mmol) を添加した。混合液を室温で 2 時間攪拌した後、濃縮して暗茶色の油を得た。残渣を 1, 4 - ジオキサン (0.50 mL) に再溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (98 μ L、0.56 mmol)、続いて 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (41.0 mg、0.0937 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) を添加した。混合液を 70 で 1.5 時間、次に 80 で 2.5 時間攪拌した。1 : 1 TFA / DCM の混合液中で 1.5 時間、連続的に攪拌することによって粗生成物を脱保護した後、濃縮して、1.5 mL メタノール中の 0.3 mL EDA で 30 分間攪拌した。生成物を分取 HPLC / MS により精製した (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆ - DMSO) : 12.12 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.38 (dd, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.78 (ddd, 1H)、4.86 (dt, 1H)、3.86 (dd, 1H)、3.67 - 3.59 (m, 1H)、3.53 - 3.28 (m, 4H)、3.02 - 2.90 (m, 1H)、1.78 - 1.66 (m, 2H)、LCMS (M + H)⁺ : 443.0。

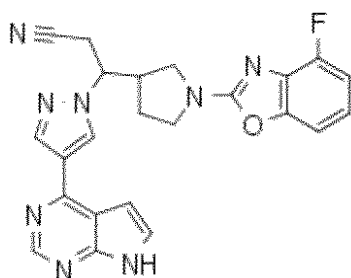
20

30

【0351】

実施例 20. 3 - [1 - (4 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 4 2】



40

ステップ 1. 2 - アミノ - 3 - フルオロフェノール

塩化スズ、二水和物 (0.724 g、3.18 mmol) を THF (5.0 mL) および水 (5.0 mL) 中の 3 - フルオロ - 2 - ニトロフェノール (0.100 g、0.636 mmol, SynQuest) の溶液に添加し、混合液を 80 に 40 分間加熱した。室温に冷却する時、反応液を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。次に、混合液をろ過して、不溶性物質を除去し、層を分離した。水層を酢酸エチルで 3 回抽

50

出した。抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移し、濃縮して生成物を得て、これをさらなる精製を行わずに使用した(65 mg、80%)。LCMS (M+H)⁺: 128.0。

【0352】

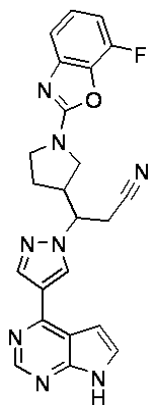
ステップ2. 3-[1-(4-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

THF (0.67 mL) 中の2-アイノ-3-フルオロフェノール (24 mg、0.19 mmol) の溶液を、カルボノチオ二塩化物で処理した (21 μ L、0.28 mmol)。混合液を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。残渣を1,4-ジオキサン (0.50 mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (98 μ L、0.56 mmol)、続いて3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (41.0 mg、0.0937 mmol、実施例15, ステップ3から) を添加した。混合液を60 で一晩攪拌した後、濃縮した。粗生成物を順次1:1 TFA/DCMの溶液中で1.5時間攪拌し、濃縮して、1.5 mL メタノール中の0.3 mL EDAの溶液において30分間攪拌した。生成物を分取HPLC/MSにより精製した (0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 12.13 (br s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.28 (dd, 1H)、7.06-6.95 (m, 3H)、4.86 (dt, 1H)、3.88 (dd, 1H)、3.69-3.61 (m, 1H)、3.56-3.31 (m, 4H)、3.03-2.91 (m, 1H)、1.79-1.66 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 443.1。

【0353】

実施例21. 3-[1-(7-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (単離された1つのエナンチオマー)

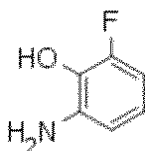
【化43】



【0354】

ステップ1. 2-アミノ-6-フルオロフェノール

【化44】



THF (70 mL) および水 (70 mL) 中の2-フルオロ-6-ニトロフェノール (

SynQuest) (2.4 g、15 mmol) に二塩化スズ (14.6 g、76.4 mmol) を添加した。次に混合液を 80 に 2 時間加熱した。THF を真空で除去した。飽和 NaHCO₃ の溶液に続いて EtOAc を添加した。不溶性物質をろ過により除去した。ろ液の層を分離し、水部分を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルのプラグを通してろ過し、濃縮した。生成物を、ヘキサン (230 mg、12%) 中 0 ~ 60 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲルクロマトグラフィにより精製した。

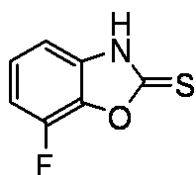
【0355】

¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : 6.56 (ddd, 1H)、6.51 (ddd, 1H)、6.41 (ddd, 1H)、¹⁹F NMR (300 MHz、CD₃OD) : -141.27 (dd, 1F)、LCMS (M+H)⁺ : 128.1。

10

【0356】

ステップ 2. 7-フルオロベンゾ[d]オキサゾロ-2(3H)-チオン
【化 45】



THF (100 mL) 中の 2-アミノ-6-フルオロフェノール (8.2 g、64 mmol) の溶液に、0 でカルボノチオ二塩化物 (6.15 mL、80.6 mmol) を滴下添加した。反応液を室温に加熱し、16 時間攪拌した。THF を真空で蒸発させ、残渣を水と酢酸エチルとに分割した。抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。さらなる精製を行わずに生成物を使用した。

20

【0357】

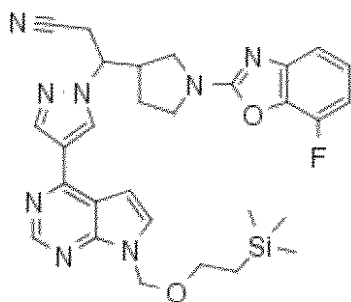
¹H NMR (500 MHz、d₆-DMSO) : 14.1 (br s, 1H)、7.28 (ddd, 1H)、7.17 (ddd, 1H)、7.06 (dd, 1H)、¹³C NMR (500 MHz、d₆-DMSO) : 180.12 (s), 144.43 (d), 134.88 (d), 134.17 (d), 126.15 (d), 110.80 (d), 106.85 (d)、LCMS (M+H)⁺ : 169.9。

30

【0358】

ステップ 3. 3-[1-(7-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

【化 46】



40

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (1.0 g、2.3 mmol、実施例 15、ステップ 3 と同様に調製) を、1,4-ジオキサン (12 mL) 中の 7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン (0.773 g、4.57 mmol) および N,N-ジイソブ

50

ロピルエチルアミン (1 . 5 9 m L , 9 . 1 4 m m o l) の混合液に添加した。混合液を 6 0 に 1 6 時間加熱した後、8 0 に 1 . 5 時間加熱した。ジオキサンを真空で除去し、エタノール (1 2 m L) で置換した。窒化銀 (0 . 7 7 6 g 、 4 . 5 7 m m o l) および水酸化アンモニウム溶液 (水中 2 9 % 、 1 . 3 5 m L) を添加し、混合液を 1 6 時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルで希釈し、ろ過して不溶性物質を除去した。層を分離して、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。最初に 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン、続いて酢酸エチル (1 . 0 g 、 7 6 %) 中の勾配 0 ~ 5 % メタノールで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィにより、生成物を精製した。

【 0 3 5 9 】

^1H NMR (3 0 0 M H z 、 CDCl_3) : 8 . 8 5 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (s , 2 H) 、 7 . 4 1 (d , 1 H) 、 7 . 1 6 - 7 . 0 5 (m , 2 H) 、 6 . 8 4 - 6 . 7 6 (m , 2 H) 、 5 . 6 8 (s , 2 H) 、 4 . 5 1 (d t , 1 H) 、 4 . 1 0 - 4 . 0 1 (m , 1 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 8 (m , 1 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 4 5 (m , 4 H) 、 3 . 3 2 - 3 . 1 0 (m , 2 H) 、 2 . 9 9 (d d , 1 H) 、 2 . 0 7 - 1 . 8 0 (m , 2 H) 、 0 . 9 7 - 0 . 8 8 (m , 2 H) 、 - 0 . 0 6 (s , 9 H) 、 L C M S (M + H) $^+$: 5 7 3 . 1 。

【 0 3 6 0 】

ステップ 4 . 3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (1 . 0 g 、 1 . 7 m m o l) を、DCM (3 3 m L) に溶解し、TFA (8 . 3 m L) を添加した。混合液を室温で 5 時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。残渣をメタノール (3 3 m L) に溶解し、EDA (2 . 2 m L 、 0 . 0 3 3 m o l) を添加した。1 時間攪拌した後、混合液を真空で濃縮した。酢酸エチル (5 0 0 m g 、 6 5 %) 中の 0 - 5 % メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィにより、生成物を生成した。

【 0 3 6 1 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 d_6 - DMSO) : 1 2 . 1 3 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 9 (s , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 4 3 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (d , 1 H) 、 7 . 1 6 - 7 . 0 9 (m , 2 H) 、 6 . 9 9 (d , 1 H) 、 6 . 9 1 (d d d , 1 H) 、 4 . 8 6 (d t , 1 H) 、 3 . 8 9 (d d , 1 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 6 2 (m , 1 H) 、 3 . 5 7 - 3 . 3 0 (m , 4 H) 、 3 . 0 3 - 2 . 9 1 (m , 1 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 6 6 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) $^+$: 4 4 3 . 1 。

【 0 3 6 2 】

必要に応じて、最終生成物を HPLC / MS によりさらに精製し (0 . 1 5 % NH_4O H を含有する ACN / H_2O の勾配で溶出する、C18 カラム) 、冷凍および凍結乾燥させて、親化合物を得ることができる。さらに、以下の手順によって、化合物をリン酸塩に変換することができる。遊離塩基を 3 : 1 MeOH : CH_2Cl_2 に、約 2 7 m g / m L の濃度で溶解した。少量の IPA に溶解した一等量の H_3PO_4 を添加した。加熱を中断し、混合液を室温に冷却した後、溶媒量を、混合液が白濁するまで、回転蒸発によって減少させた。次に、混合液を室温で 3 日間攪拌した。固体をろ過によって単離した後、真空下 5 0 ~ 6 0 で一晩乾燥させた。

【 0 3 6 3 】

実施例 2 2 . 3 - [1 - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチ

10

20

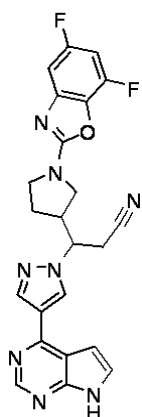
30

40

50

オマー)

【化 47】



10

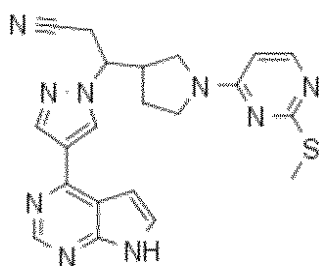
置換が 60 で一晩、次に 80 で 3 時間実行されることを除いて、2 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェノール (Apollo Scientific) で開始する、実施例 20, ステップ 2 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 8.88 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.00 (dd, 1H)、6.98 (d, 1H)、6.93 (dt, 1H)、4.86 (dt, 1H)、3.88 (dd, 1H)、3.68 - 3.60 (m, 1H)、3.58 - 3.30 (m, 4H)、3.03 - 2.90 (m, 1H)、1.80 - 1.67 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 461.0。

20

【0364】

実施例 23.3 - {1 - [2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 48】



30

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (51 mg、0.12 mmol、実施例 15, ステップ 3 から)、および 1, 4 - ジオキサン (0.20 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (22.5 mg、0.140 mmol、Aldrich)、ならびに N, N - ジイソプロピルエチルアミン (40 μL、0.233 mmol) を含有する溶液を 70 に 1 時間加熱した。混合液を濃縮し、順次 1:1 TFA / DCM 中で 1.5 時間攪拌し、濃縮した後、0.3 mL EDA で 30 分間攪拌することによって脱保護した。生成物を分取 HPLC / MS により精製した (0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO): 12.12 (br s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.00 (br s, 1H)、7.61 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.19 (br s, 1H)、4.81 (dt, 1H)、3.94 - 2.32 (10H)、1.74 - 1.57 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 432.0。

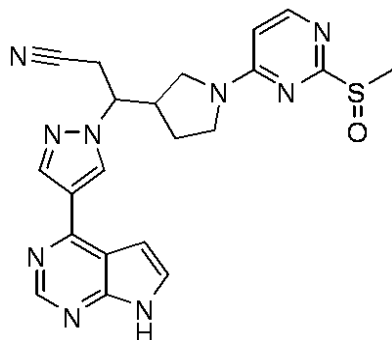
40

【0365】

実施例 24.3 - {1 - [2 - (メチルスルフィニル)ピリミジン - 4 - イル]ピロリ

50

ジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチオマー)
【化 49】



10

3 - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (6 . 1 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l 、 実施例 23 から) を D C M (1 . 0 m L) に溶解し、 - 10 °C まで冷却した。D C M 中の m - クロロ過安息香酸 (3 . 2 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) を滴下添加した。混合液を室温で徐々に 3 時間加温した。生成物を分取 H P L C / M S により精製した (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する、C 18 カラム) 。 ¹ H N M R (400 M H z 、 d ₆ - D M S O) : 12 . 13 (b r s , 1 H) 、 8 . 87 (s , 1 H) 、 8 . 68 (s , 1 H) 、 8 . 43 (s , 1 H) 、 8 . 30 (d , 0 . 5 H) 、 8 . 24 (d d , 0 . 5 H) 、 7 . 61 (d , 1 H) 、 6 . 98 (d , 1 H) 、 6 . 54 (b r t , 1 H) 、 4 . 88 - 4 . 80 (m , 1 H) 、 3 . 96 - 2 . 82 (m , 7 H) 、 2 . 80 (s , 1 . 5 H) 、 2 . 73 (d , 1 . 5 H) 、 1 . 81 - 1 . 58 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 448 . 0。

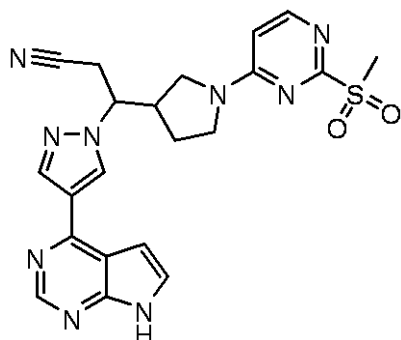
20

【 0366 】

実施例 25 . 3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 50】

30



D C M (1 . 2 m L) 中の m - クロロ過安息香酸 (8 . 2 m g 、 0 . 036 m m o l) の溶液に、 - 5 °C で、D C M (0 . 6 m L) 中の 3 - { 1 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (7 . 5 m g 、 0 . 017 m m o l 、 実施例 23 から) を滴下添加した。混合液を徐々に 0 °C に加温した後、浴槽を除去し、混合液を室温で 50 分間攪拌した。生成物を分取 H P L C / M S により精製した (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配で溶出する、C 18 カラム) 。 ¹ H N M R (400 M H z 、 d ₆ - D M S O) : 12 . 14 (b r s , 1 H) 、 8 . 88 (d , 1 H) 、 8 . 68 (s , 1 H) 、 8 . 43 (s , 1 H) 、 8 . 34 (d , 0 . 5 H) 、 8 . 28 (d , 0 . 5 H) 、 7 . 63 - 7 . 59 (m , 1 H) 、 6 . 99 (d d , 1 H) 、 6 . 69 (d d , 1 H) 、 4 . 89 - 4 . 80 (m , 1 H) 、 3

40

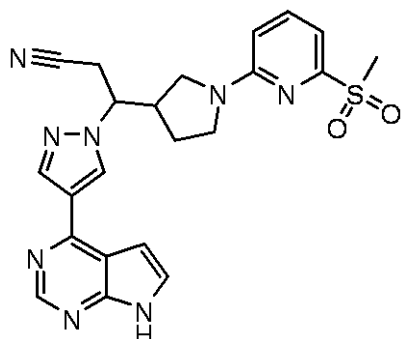
50

. 96 - 3.30 (6H)、3.32 (s, 1.5H)、3.25 (s, 1.5H)、3.02 - 2.84 (m, 1H)、1.82 - 1.59 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 464.0。

【0367】

実施例 26. 3 - { 1 - [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチオマー)

【化 5 1】



10

【0368】

ステップ 1. 2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン

DCM (35 mL) 中の m - クロロ過安息香酸 (326 mg、1.46 mmol) を - 5 に冷却した。DCM (5.0 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン (101 mg、0.633 mmol、J. Org. Chem., 67 (1), 234 - 237; 2002 において報告される方法に従って調製) を滴下添加した。混合液を 0 に徐々に加温した後、浴槽を除去し、混合液を室温に到達させて、さらに 2 時間攪拌した。次に反応溶液を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ろ過および濃縮して、生成物を得た (120 mg、99%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 8.03 (dd, 1H)、7.94 (t, 1H)、7.59 (dd, 1H)、3.26 (s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 191.9, 194.0。

20

【0369】

ステップ 2. 3 - { 1 - [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

30

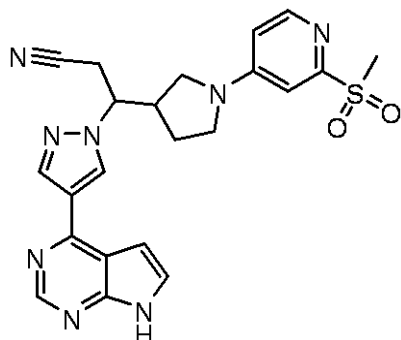
3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (21 mg、0.048 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) およびエタノール (0.050 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン (10 mg、0.053 mmol)、ならびに N, N - ジイソプロピルエチルアミン (17 μL、0.096 mmol) の溶液を、密閉バイアルにおいて、油浴により 120 で 4 時間加熱した。混合液を冷却および濃縮した。順次 1 : 1 TFA / DCM 中で 1.5 時間攪拌した後、濃縮し、1.5 mL メタノール中の 0.2 mL EDA で 30 分間攪拌することによって粗生成物を脱保護した。生成物を分取 HPLC / MS により精製した (0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆ - DMSO): 12.10 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.76 (dd, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.13 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.74 (d, 1H)、4.84 (dt, 1H)、3.83 - 3.71 (m, 1H)、3.60 - 3.48 (m, 1H)、3.42 (dd, 1H)、3.38 - 3.24 (m, 3H)、3.21 (s, 3H)、3.00 - 2.87 (m, 1H)、1.75 - 1.61 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 463.0。

40

【0370】

50

実施例 27. 3 - { 1 - [2 - (メチルスルホニル)ピリジン - 4 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチオマー)
【化 5 2】



10

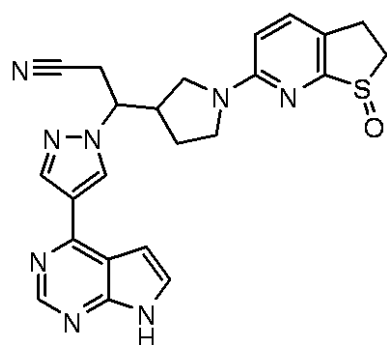
実施例 26 の方法に従って、4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリジン (Tetrahedron, 62 (26), 6166 - 6171, 2006 において報告される手順に従って調製) をステップ 1 において開始物質として使用し、置換反応を 120 で 1 時間実行するステップ 2 に対する修正を行って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 12.11 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.04 (br s, 1H)、6.98 (d, 1H)、6.70 - 6.65 (m, 1H)、4.87 - 4.77 (m, 1H)、3.70 - 3.61 (m, 1H)、3.50 - 3.22 (m, 5H)、3.19 (s, 3H)、3.06 - 2.89 (m, 1H)、1.77 - 1.64 (m, 2H)、LCMS (M + H)⁺: 463.1。

20

【0371】

実施例 28. 3 - [1 - (1 - オキシド - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチオマー)

【化 5 3】



30

【0372】

ステップ 1. 2, 6 - ジクロロ - 3 - [2 - メトキシビニル]ピリジン

40

THF (80 mL) 中の (メトキシメチル) (トリフェニル) 塩化ホスホニウム (9.97 g, 29.1 mmol) の溶液に、0 で、窒素雰囲気下、THF (29.1 mL, 29.1 mmol) 中の 1.0 M カリウム tert - ブトキシドを添加した。30 分間攪拌した後、THF (22 mL) 中の 2, 6 - ジクロロニコチンアルデヒド (3.01 g, 17.1 mmol, Aldrich) の溶液を滴下添加した。得られる溶液を 0 で 20 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。

【0373】

反応液を水の添加によってクエンチし、生成物を 3 分量の酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 10 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマ

50

トグラフィによって粗生成物を精製して、生成物をオレフィン異性体の混合物として得た (3.1 g、80%)。¹H NMR、オレフィン異性体の 1:1 混合物 (300 MHz、CDCl₃): 8.34 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.17 (d, 1H)、7.04 (d, 1H)、6.36 (d, 1H)、5.94 (d, 1H)、5.53 (d, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 204.0。

【0374】

ステップ 2. 2 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) エタノール

2, 6 - ジクロロ - 3 - [2 - メトキシビニル] ピリジン (3.1 g、14 mmol) を THF (41 mL) に溶解し、水 (12 mL) 中の 4.0 M の塩化水素を添加した。混合液をかん流で 3 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、溶媒を真空で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して薄黄色の油を得た。粗生成物をメタノール (51 mL) に溶解し、0 に冷却した。ホウ化水素ナトリウム (0.517 g、13.7 mmol) を添加し、反応液を 30 分間、この温度で攪拌した。飽和塩化アンモニウムの添加によって混合液をクエンチし、メタノールを回転蒸発によって除去した後、残りの水溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、ヘキサン中の勾配 0 ~ 50 % 酢酸エチルを溶出する、生成物を精製して、無色の油を得た (1.47 g、56%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.62 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、3.92 (q, 2H)、2.97 (t, 2H)、1.55 (t, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 192.0。

【0375】

ステップ 3. 2 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) エタンチオール

2 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) エタノール (0.500 g、2.60 mmol) および THF (20 mL) 中のトリフェニルホスフィン (1.02 g、3.90 mmol) の溶液に、0 で、ジエチルアゾジカルボキシレート (615 μL、3.90 mmol) を添加した。10 分後、チオ酢酸 (279 μL、3.90 mmol) を添加した。混合液を 2 時間室温で攪拌した。反応液をヘキサンで希釈し、白色沈殿物をろ過して取り除いた。ろ液を濃縮し、得られる粗チオ酢酸を、ヘキサン中の勾配 0 ~ 10 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.96 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、3.13 (dd, 2H)、2.98 (dd, 2H)、2.34 (s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 250.0。

【0376】

メタノール (20 mL) 中の塩化アセチル (4 等量) の溶液中で、チオ酢酸を一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、生成物を粘着性油として得た (320 mg、59%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.57 (d, 1H)、7.24 (d, 1H)、3.01 (t, 2H)、2.82 (q, 2H)、1.39 (t, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 208.0。

【0377】

ステップ 4. 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン 1 - オキシドおよび 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン 1, 1 - ジオキシド

2 - (2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) エタンチオール (0.25 g、0.85 mmol) を DMF (8.7 mL) に溶解した。窒素の流れを 15 分間溶液に通過させることによって、溶液を脱気した。次に、溶液を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉱物油中 60%、68 mg、1.7 mmol) を添加し、反応液をこの温度で 1.5 時間攪拌した。反応液を水 (80 mL) の添加によってクエンチし、生成物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水 (3 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で

乾燥させて、濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製して、生成物を薄黄色の油として得た (150 mg、92%)。LCMS (M+H)⁺: 172.0。

【0378】

DCM (5.0 mL) 中の m - クロロ過安息香酸 (110 mg、0.49 mmol) を、DCM (21 mL) 中の 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン (71 mg、0.38 mmol) の溶液に 0 で添加した。透明な溶液を室温に到達させ、1 時間攪拌した。混合液を飽和 Na₂S₂O₃ 溶液に続いて、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチした。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製し (17 mg、収率 22%)、続いて溶出剤を酢酸エチル中の 5 % メタノールに変えて、スルホキシドを得た (29 mg、収率 41%)。

10

【0379】

6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン 1 - オキシド: ¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.80 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、3.91 - 3.76 (m, 1H)、3.46 - 3.28 (m, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 188.1。

6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン 1, 1 - ジオキシド: ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 7.75 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、3.56 (t, 2H)、3.36 (t, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 204.0。

20

【0380】

ステップ 5. 3 - [1 - (1 - オキシド - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (21 mg、0.048 mmol、実施例 15、ステップ 3 から) および 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン 1 - オキシド (10.0 mg、0.0533 mmol) をエタノール (0.050 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (17 μL、0.1 mmol) に溶解した。混合液を密閉したバイアルにおいて、120 に保持された油浴によって 5.5 時間加熱した。混合液を濃縮した。残渣を 1:1 TFA / DCM の混合液に溶解し、1.5 時間攪拌した後、再度濃縮した。0.2 mL EDA を含有する 1.5 mL メタノールに残渣を溶解し、30 分間攪拌した。生成物を分取 HPLC / MS により精製した (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)。¹H NMR (400 MHz、d₆ - DMSO): 12.04 (br s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.53 (d, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.56 (dd, 1H)、4.81 - 4.76 (m, 1H)、3.75 - 3.67 (m, 1H)、3.49 - 2.78 (10H)、1.72 - 1.55 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 459.1。

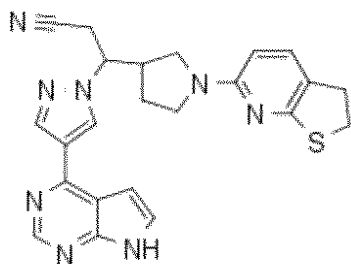
30

40

【0381】

実施例 29. 3 - [1 - (2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される 1 つのエナンチオマー)

【化 5 4】

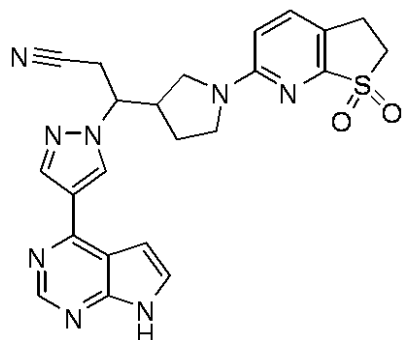


イソプロピルアルコール (1.0 mL) 中の 3 - [1 - (1 - オキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (36 mg、0.061 mmol、実施例 28 と同様に調製) の溶液に、インジウム (21 mg、0.18 mmol) 2 , 2 - ジメチルプロパノイル塩化物 (45 μ L、0.37 mmol) を添加した。混合液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和 Na_2CO_3 溶液で希釈し、DCM で 3 回抽出して、混合抽出液を濃縮乾燥させた。残渣を 1 : 1 TFA / DCM の混合液に溶解し、1.5 時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去した。残渣を 1.5 mL メタノールおよび 0.2 mL EDA の混合液中で 30 分間攪拌した。生成物を分取 HPLC / MS により精製した (0.15 % NH_4OH を含有する $\text{ACN} / \text{H}_2\text{O}$ の勾配で溶出する、C18 カラム)。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 12.11 (br s , 1 H)、8.87 (s , 1 H)、8.69 (s , 1 H)、8.42 (s , 1 H)、7.61 (d , 1 H)、7.29 (d , 1 H)、6.99 (d , 1 H)、6.04 (d , 1 H)、4.79 (dt , 1 H)、3.67 (dd , 1 H)、3.44 - 3.25 (m , 5 H)、3.23 - 3.14 (m , 2 H)、3.13 - 3.06 (dd , 2 H)、2.92 - 2.80 (m , 1 H)、1.75 - 1.56 (m , 2 H)、LCMS ($M+H$)⁺ : 443.2。

【 0 3 8 2 】

実施例 30. 3 - [1 - (1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離された 1 つのエナンチオマー)

【化 5 5】



置換反応時間が 2.5 時間であることを除いて、実施例 28、ステップ 5 と同様に、3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (21 mg、0.048 mmol、実施例 15、ステップ 3 から) およびエタノール (0.050 mL) 中の 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン 1 , 1 - ジオキシド (10.7 mg、0.0528 mmol、実施例 28、ステップ 4 から)、ならびに N,N - ジイソプロピルエチルアミン (17 μ L、0.1 mmol) を使用して調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.

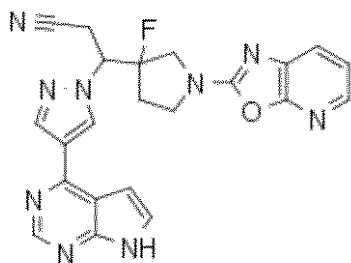
8.8 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.74 (d, 1H)、4.84 (dt, 1H)、3.78 (dd, 1H)、3.58 - 3.22 (m, 7H)、3.11 (dd, 2H)、2.98 - 2.86 (m, 1H)、1.78 - 1.61 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 475.0。

【0383】

実施例31. 3-(3-フルオロ-1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単離された4つの立体異性体)

10

【化56】



【0384】

20

ステップ1. tert-ブチル3-[2-シアノビニル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

THF(6.4 mL、6.4 mmol)中の1.00 M カリウムtert-ブトキシドの溶液に、0 で、THF(10 mL)中のジエチルシアノメチルホスホン酸塩(1.01 mL、6.27 mmol)の溶液を滴下添加した。浴槽を除去し、反応液を室温に加熱して、30分間攪拌した。混合液を0 に再冷却し、THF(10 mL)中のtert-ブチル3-フルオロ-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(1.29 g、5.94 mmol、第US2007/0037853号に記載のとおり調製)の溶液を滴下添加した。反応液を室温に加熱しながら一晩攪拌した。反応混合液を酢酸エチルおよび水で希釈し、水溶液を酢酸エチルで3回抽出し、混合抽出液をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。ヘキサン中の勾配0~60%酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィからシスおよびトランスオレフィンを得て、混合し、後次のステップで使用した(950 mg、66%)。

30

¹H NMRトランス-オレフィン(300 MHz、CDCl₃): 6.66 (dd, 1H)、5.78 (d, 1H)、3.81 - 3.30 (m, 4H)、2.27 - 1.94 (m, 2H)、1.43 (s, 9H)。

【0385】

¹⁹F NMRトランス-オレフィン(300 MHz、CDCl₃): -158.3 (m, 1F)。

¹H NMRシス-オレフィン(300 MHz、CDCl₃): 6.45 (ddd, 1H)、5.56 (dd, 1H)、3.92 - 3.34 (m, 4H)、2.44 - 2.02 (m, 2H)、1.44 (s, 9H)。

40

¹⁹F NMRシス-オレフィン(300 MHz、CDCl₃): -151.9 (m, 1F)。

【0386】

ステップ2. tert-ブチル3-{2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル3-[2-シアノビニル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボキ

50

シレート (0.95 g、4.0 mmol) (オレフィン異性体の混合物として) およびアセトニトリル (10 mL) 中の 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (1.2 g、4.0 mmol、第 WO 2007/070514, Ex. 65、または第 US 2007/135461 号に記載のとおり調製) を 1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.59 mL、4.0 mmol) で処理し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を真空で除去し、5% IPA / 5% 酢酸エチル / 90% ヘキサン ~ 10% IPA / 50% 酢酸エチル / 40% ヘキサンの勾配で溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、残渣を精製した。ジアステレオマー 1 (最初に溶出) (0.92 g、42%) およびジアステレオマー 2 (2 番目に溶出) (0.91 g、41%)。¹H NMR ジアステレオマー 1 (400 MHz、CDCl₃): 8.86 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)、6.81 - 6.78 (m, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.93 - 4.81 (m, 1H)、3.84 - 3.34 (m, 7H)、3.08 (dt, 1H)、2.37 - 2.13 (m, 1H)、1.93 (dt, 1H)、1.45 (s, 9H)、0.95 - 0.89 (m, 2H)、-0.06 (s, 9H)、¹⁹F NMR ジアステレオマー 1 (400 MHz、CDCl₃): -158.8 (m, 1F)、LCMS (M+H)⁺: 556.2。¹H NMR ジアステレオマー 2 (400 MHz、CDCl₃): 8.86 (s, 0.5H)、8.85 (s, 0.5H)、8.39 (s, 0.5H)、8.37 (s, 0.5H)、8.35 (s, 0.5H)、8.30 (s, 0.5H)、7.44 - 7.40 (m, 1H)、6.81 - 6.77 (m, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.87 (ddd, 1H)、3.83 - 3.38 (m, 6H)、3.34 (dd, 1H)、3.17 (dd, 1H)、2.34 - 2.18 (m, 1H)、2.07 - 1.79 (m, 1H)、1.42 (s, 9H)、0.96 - 0.88 (m, 2H)、-0.06 (s, 9H)、¹⁹F NMR ジアステレオマー 2 (400 MHz、CDCl₃): -157.6 (m, 1F)、LCMS (M+H)⁺: 556.2。

【0387】

ステップ 3a. 3 - (3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル
1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中の tert - ブチル 3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.200 g、0.360 mmol) (ステップ 2 からのジアステレオマー 1) の溶液に、1, 4 - ジオキサン (0.70 mL、2.8 mmol) 中の 4.0 M 塩化水素を添加し、反応が完了するまで室温で攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を 1N NaOH と酢酸エチルとに分割し、層を分離して、水部分を追加の 3 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移し、濃縮した。さらなる精製を行わずに、生成物を使用した。LCMS (M+H)⁺: 456.0。

【0388】

ステップ 3b. 3 - (3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル
tert - ブチル 3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.480 g、0.864 mmol) (ステップ 2 からのジアステレオマー 2) を使用して、ステップ 3a に関して記載される手順に従った。LCMS (M+H)⁺: 456.0。

【0389】

ステップ4 a . 3 - (3 - フルオロ - 1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (153 μ L 、 0 . 878 mmol) を含有する 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中のオキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 (1 H) - チオン (0 . 042 g 、 0 . 27 mmol 、 実施例 33 , ステップ 4 から) および 3 - (3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0 . 100 g 、 0 . 219 mmol 、 ステップ 3 a から) の溶液を 70 に 2 時間加熱した。冷却した反応混合液を真空中で濃縮した。残渣をエタノール (2 mL) 中で再構成し、得られる懸濁液を窒化銀 (0 . 149 g 、 0 . 878 mmol) および水性水酸化アンモニウム (0 . 5 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。水および 1 N NaOH を反応液に添加し、次に 15 分間攪拌した後、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで 3 回抽出し、混合抽出液をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。25% TFA / DCM 中で 3 時間攪拌することによって、続いて溶媒を蒸発させ、メタノール中の過剰EDAで残渣を攪拌することによって、生成物を脱保護した。脱保護ステップが完了すると、生成物を分取HPLC/MSにより精製して (0 . 15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18カラム) 、精製ラセミ化合物を得て (20 mg 、 20%) 、キラルHPLCによって、この一部分をそのエナンチオマーに分離して (Phenomenex Lux - セルロース - 1 カラム、5 μ 、20 x 250 mm、70% EtOH / ヘキサン、8 mL / 分) 、エナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 26 . 9 分) およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 31 . 7 分) を得た。¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : 12 . 11 (br s , 1 H)、8 . 90 (s , 1 H)、8 . 70 (s , 1 H)、8 . 46 (s , 1 H)、7 . 90 (dd , 1 H)、7 . 66 (dd , 1 H)、7 . 63 (d , 1 H)、7 . 22 (dd , 1 H)、7 . 02 (d , 1 H)、5 . 43 (ddd , 1 H)、4 . 14 - 3 . 55 (m , 5 H)、3 . 50 (dd , 1 H)、2 . 50 - 2 . 25 (m , 1 H)、1 . 88 - 1 . 73 (m , 1 H)、¹⁹F NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : - 159 . 6、LCMS (M + H)⁺ : 444 . 0。

【 0390 】

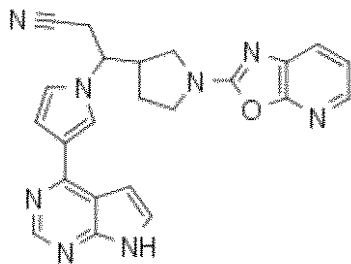
ステップ4 b . 3 - (3 - フルオロ - 1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

ステップ 3 b の生成物を使用して、ステップ 4 a に関して記載される手順に従った。生成物をキラルHPLCに供し、エナンチオマーを分離して (Phenomenex Lux - セルロース - 1 カラム、5 μ 、20 x 250 mm、60% EtOH / ヘキサン、10 mL / 分) 、エナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 18 . 0 分) およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 25 . 7 分) を得た。¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : 12 . 12 (br s , 1 H)、8 . 92 (s , 1 H)、8 . 72 (s , 1 H)、8 . 49 (s , 1 H)、7 . 87 (dd , 1 H)、7 . 63 (d , 1 H)、7 . 61 (dd , 1 H)、7 . 19 (dd , 1 H)、7 . 03 (d , 1 H)、5 . 44 (ddd , 1 H)、4 . 12 - 3 . 30 (m , 6 H)、2 . 54 - 2 . 26 (m , 2 H)、¹⁹F NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : - 160 . 2、LCMS (M + H)⁺ : 444 . 0。

【 0391 】

実施例 32 . 3 - (1 - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離された 2 つのエナンチオマーおよび 1 つのジアステレオマー)

【化 57】



ステップ1. *tert*-ブチル3-(2-シアノ-1-{3-[7-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-1H-ピロール-1-イル}エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル3-[2-シアノピニル]ピロリジン-1-カルボキシレート(0.480g、2.16mmol、実施例15,ステップ1と同様に調製)およびアセトニトリル(5mL)中の7-(ジエトキシメチル)-4-(1H-ピロール-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.72g、2.2mmol、第WO2007/070514 Ex.500と同様に調製)を、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.323mL, 2.16mmol)で処理し、5日間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去し、ヘキサン中の勾配50~90%酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、分離ジアステレオマーを得た。ジアステレオマー1(最初に溶出): 279mg、25%。ジアステレオマー2(2番目に溶出): 352mg、32%。

【0392】

¹H NMR(300MHz、CDCl₃)ジアステレオマー1: 8.78(s, 1H)、7.68(t, 1H)、7.53(d, 1H)、6.98(dd, 1H)、6.91(t, 1H)、6.83(d, 1H)、6.77(s, 1H)、4.12-4.03(m, 1H)、3.80-3.63(m, 3H)、3.60-3.38(m, 3H)、3.34-3.20(m, 1H)、3.17-3.05(m, 1H)、2.89(d, 2H)、2.91-2.78(m, 1H)、1.89-1.76(m, 1H)、1.68-1.52(m, 1H)、1.47(s, 9H)、1.23(t, 6H)、LCMS(M+H)⁺: 509.1。

【0393】

¹H NMR(300MHz、CDCl₃)ジアステレオマー2: 8.78(s, 1H)、7.65(br s, 1H)、7.53(br d, 1H)、7.00-6.79(m, 3H)、6.77(s, 1H)、4.17-4.05(m, 1H)、3.79-3.28(m, 7H)、3.09-2.80(m, 4H)、2.27-2.13(m, 1H)、1.79-1.60(m, 1H)、1.44-1.34(m, 9H)、1.23(t, 6H)、LCMS(M+H)⁺: 509.1。

【0394】

ステップ2a. 3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(2mL)中の*tert*-ブチル3-(2-シアノ-1-{3-[7-(ジエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-1H-ピロール-1-イル}エチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.060g、0.12mmol、ステップ1からのジアステレオマー1)溶液に、1,4-ジオキサン(0.24mL、0.94mmol)中の4.00M 塩化水素を添加した。反応液を16時間攪拌した。溶媒を回転蒸発によって除去し、全体的に脱保護した生成物、3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリルを、さらなる精製を行わずに使用した。LC

MS (M+H)⁺ : 307.1.

【0395】

THF (40 mL) 中の 3 - アミノピリジン - 2 - オール (2.00 g、18.2 mmol、3B Scientific) の溶液に、チオホスゲン (1.52 mL、20 mmol) を添加した。水を添加し、pH を 4 ~ 5 に調製した。生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。固体物質をエーテルで一晩粉碎し、生成物をろ過によって取り除き、空気乾燥させた。この方法で調製した (6.25 g、41.1 mmol) のオキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 (1H) - チオンを、トルエン (100 mL) と混合し、塩化チオニル (9.0 mL、120 mmol) および数滴の DMF で処理した。反応液を加熱して 1 時間かん流させた。室温に冷却し、一晩放置すると沈殿物が形成し、これをろ過によって単離し、空気乾燥させた。この粗生成物 (23 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (82 μL、0.47 mmol) を含有する 1, 4 - ジオキサン (0.6 mL) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (0.036 g) を 70 °C で 2 時間加熱した。溶媒を真空で除去した。残渣をエタノール (0.8 mL) 中で再構成し、得られる懸濁液を、窒化銀 (0.040 g、0.23 mmol) および水酸化アンモニウム溶液 (36 μL) で処理した。16 時間攪拌した後、反応液を水と酢酸エチルとの分割によって処理した。層を分離して、水部分を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。生成物を分取 HPLC / MS によって精製した (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)。この生成物の一部分をキラル HPLC によって精製して (Chiral Technologies Chiralpak IA、5 μm、20 x 250 mm、45 % EtOH / ヘキサンで溶出) エナンチオマー 1 (最初に溶出、保持時間 47.0 分) およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出、保持時間 53.4 分) を得た。

【0396】

¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) エナンチオマー 1 : 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H)、7.87 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.20 (dd, 1H)、7.16 (dd, 1H)、6.96 - 6.90 (m, 2H)、4.57 (dt, 1H)、3.85 (dd, 1H)、3.71 - 3.60 (m, 1H)、3.53 - 3.23 (m, 4H)、2.99 - 2.83 (m, 1H)、1.76 - 1.56 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 425.1.

【0397】

¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) エナンチオマー 2 : 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.01 (dd, 1H)、7.87 (dd, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.20 (dd, 1H)、7.16 (dd, 1H)、6.97 - 6.93 (m, 2H)、4.59 (dt, 1H)、3.86 (dd, 1H)、3.73 - 3.62 (m, 1H)、3.56 - 3.24 (m, 4H)、3.01 - 2.85 (m, 1H)、1.75 - 1.61 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 425.1.

【0398】

ステップ 2 b. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル

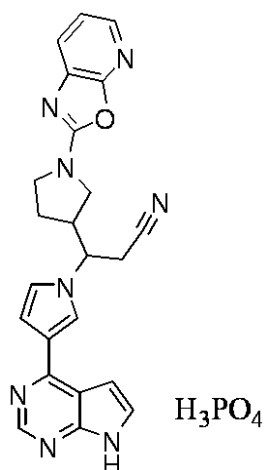
ステップ 1 からのジアステレオマー 2 を開始物質として使用し、テップ 2 a の手順に従って、生成物をラセミ化合物として得た。¹H NMR (400 MHz、d₆ - DMSO) : 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.00 (dd, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.53 (dd, 1H)、7.50 (dd, 1H)、7.17 - 7.13 (m, 2H)、6.96 (dd, 1H)、6.93 (dd, 1H)、4.6

0 (d t, 1 H)、3.80 - 3.73 (m, 1 H)、3.65 - 3.56 (m, 1 H)、3.47 (dd, 1 H)、3.39 - 3.23 (m, 3 H)、3.05 - 2.94 (m, 1 H)、2.31 - 2.20 (m, 1 H)、1.98 - 1.88 (m, 1 H)、LCMS (M+H)⁺: 425.0。

【0399】

実施例 33. 3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ[5, 4-b]ピリジン - 2 - イルピロリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル]プロパンニトリルリン酸 (塩形態に変換される 1 つのエナチオマー)

【化 58】



【0400】

ステップ 1. 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

4 - クロロ - 7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (12.9 g、45.4 mmol) (第 WO2007/070514、実施例 65 と同様に調製) および [1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] ボロン酸 (Frontier Scientific) (10.4 g、38.9 mmol) および 1, 2 - ジメトキシエタン (100 mL) および水 (35 mL) 中の炭酸ナトリウム (4.36 g、41.2 mmol) の混合液を、窒素流でパージすることによって 20 分間脱気した。次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.25 g、1.94 mmol) を添加し、反応液を加熱して、9 時間かん流させた。結合反応が進行するにつれて、TIPS 保護基も徐々に除去した。反応が停止した時点で、開始物質はほぼ消費されたが、TIPS 脱保護は完全でなかった。溶媒を回転蒸発によって除去し、ヘキサン中の勾配 10 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製した。所望の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (7 g、57 %) に加えて、TIPS 保護した物質も収集した (3.8 g、21 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 8.93 (br s, 1 H)、8.84 (s, 1 H)、7.73 - 7.69 (m, 1 H)、7.33 (d, 1 H)、7.04 - 7.00 (m, 1 H)、6.94 (dd, 1 H)、6.85 (d, 1 H)、5.66 (s, 2 H)、3.55 (m, 2 H)、0.92 (m, 2 H)、-0.06 (s, 9 H)。LCMS (M+H)⁺: 315.2。

【0401】

ステップ 2. tert - ブチル 3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - カルボキシレート

アセトニトリル (70 mL) 中の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - {[2 - (

トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(7.69 g、24.4 mmol)およびオレフィン異性体の混合物としてのtert-ブチル3-[2-シアノビニル]ピロリジン-1-カルボキシレート(5.70 g、25.7 mmol、実施例15, ステップ1と同様に調製)の混合液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.66 mL、24.4 mmol)を添加し、反応液を一晚攪拌した。次に、容量を真空で半分に減少させ、反応液を60 に4.5時間加熱した。溶媒を回転蒸発によって除去した。最初にA中の勾配0~65%Bで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、第2のジアステレオマーが溶出を開始するまで、生成物を精製し(A:5%イソプロパノール/5%酢酸エチル/90%ヘキサン、B:10%イソプロパノール/50%酢酸エチル/40%ヘキサン)、次にA中の90%Bに迅速に上昇させた。溶出する最初のジアステレオマー(ジアステレオマー1)を収集した(4.45 g、34%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) ジアステレオマー1: 8.82(s, 1H)、7.70-7.68(m, 1H)、7.35(d, 1H)、7.00(dd, 1H)、6.92(t, 1H)、6.84(d, 1H)、5.66(s, 2H)、4.13-4.04(m, 1H)、3.80-3.65(m, 1H)、3.57-3.38(m, 3H)、3.33-3.20(m, 1H)、3.16-3.05(m, 1H)、2.93-2.80(m, 3H)、1.89-1.78(m, 1H)、1.63-1.52(m, 1H)、1.47(s, 9H)、0.92(m, 2H)、-0.06(s, 9H)、LCMS(M+H)⁺: 537.3。¹H NMR(500 MHz、d₆-DMSO, 90) ジアステレオマー2: 8.69(s, 1H)、7.92(t, 1H)、7.62(d, 1H)、7.09(t, 1H)、6.99(d, 1H)、6.94(dd, 1H)、5.63(s, 2H)、4.47(dt, 1H)、3.58(m, 2H)、3.43(ddd, 1H)、3.30(dd, 1H)、3.28-3.22(m, 1H)、3.19(dd, 1H)、3.11(dd, 1H)、2.94(dd, 1H)、2.87-2.77(m, 1H)、2.13-2.04(m, 1H)、1.73(dq, 1H)、1.34(s, 9H)、0.86(m, 2H)、-0.07(s, 9H)、LCMS(M+H)⁺: 537.3。

【0402】

ステップ3.3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(50 mL)中のtert-ブチル3-{2-シアノ-1-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート(4.45 g、8.29 mmol)(ステップ2からのジアステレオマー1)の溶液に、1,4-ジオキサン(31 mL)中の4M 塩化水素を添加した。反応液を16時間攪拌した。生成物をろ過して取り除き、少量のジオキサンで洗浄した。湿式固体を溶解し、1N NaOHと酢酸エチルとに分割した。水部分を酢酸エチルでさらに2回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して、濃縮した(3.6 g、99%)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): 8.81(s, 1H)、7.69(dd, 1H)、7.34(d, 1H)、6.98(dd, 1H)、6.92(dd, 1H)、6.85(d, 1H)、5.66(s, 2H)、4.15-4.03(m, 1H)、3.53(m, 2H)、3.28(dd, 1H)、2.95(t, 2H)、2.86(d, 2H)、2.82-2.61(m, 2H)、1.89-1.73(m, 1H)、1.50-1.35(m, 1H)、0.91(m, 2H)、-0.06(s, 9H)、(M+H)⁺: 437.3。

【0403】

ステップ4.オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン

J. Org. Chem. 1995, 60(17), 5721-5725において参照されるものと同様の調製。THF(200 mL)中の3-アミノピリジン-2-オール(3

10

20

30

40

50

B Scientific Corporation) (10.12 g、91.9 mmol) の混合液に、0、氷浴中で、カルボノチオ二塩化物 (7.71 mL、101 mmol) を滴下添加した。反応液を室温で3時間攪拌した。水を添加し、pHを4~5の範囲に調製した。酢酸エチルで抽出によって生成物を得た。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して、濃縮した。さらなる精製を行わずに、生成物を使用した。¹H NMR (300 MHz、d₆-DMSO): 14.08 (br s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.35 (dd, 1H)、(M+H)⁺: 152.9。

【0404】

ステップ5. 3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル

1,4-ジオキサン (20 mL) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.96 mL, 5.5 mmol) 中の 3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル (1.2 g、2.7 mmol、ステップ3から) および オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2(1H)-チオン (0.50 g、3.3 mmol) の混合液を、70 に2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、エタノール (20 mL) および窒化銀 (1.4 g、8.2 mmol) で置換し、水酸化アンモニウム溶液 (3.8 mL) を添加した。反応液を16時間攪拌した。水、1N NaOH および酢酸エチルを反応液に添加し、固体をろ過によって取り除き、酢酸エチルで洗浄して、ろ液の層を分離した。水層をさらなる3分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移し、濃縮した。ヘキサン (930 mg、61%) 中の勾配0~10%酢酸エチルで溶出する、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 8.83 (s, 1H)、7.96 (dd, 1H)、7.73 (t, 1H)、7.60 (dd, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.15 (dd, 1H)、7.03 (dd, 1H)、6.96 (t, 1H)、6.85 (d, 1H)、5.67 (s, 2H)、4.27-4.17 (m, 1H)、4.09 (dd, 1H)、3.91-3.81 (m, 1H)、3.70-3.60 (m, 1H)、3.55 (m, 2H)、3.52-3.45 (m, 1H)、3.17-3.04 (m, 1H)、2.98 (d, 2H)、2.12-2.00 (m, 1H)、1.91-1.74 (m, 1H)、0.92 (m, 2H)、-0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺: 555.2。

【0405】

ステップ6. 3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリルリン酸

DCM (30 mL) および TFA (10 mL) 中のラセミ 3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルピロリジン-3-イル)-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル (0.93 g、1.7 mmol、ステップ5において生成) の溶液を、2.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール中の水酸化アンモニウム溶液で16時間攪拌した。溶媒を再度蒸発させた。残渣を水とCHCl₃中の10% IPAとに分割した。層を分離し、水部分をCHCl₃中の10% IPAでさらに2回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。エナンチオマーをキラルHPLCにより分離して (Phenomenex Lux-セルコース-1, 5 μ, 20 x 250 mm、80%エタノール/ヘキサン、10 mL/分)、エナンチオマー1 (最初に溶出、保持時間19.3分) およびエナンチオマー2 (2番目に溶出、保持時間24.1分) を得た。溶媒を真空で除去することによって、エナンチオマー1を314 mgの量で得た。この生成物を熱いイソプロパ

10

20

30

40

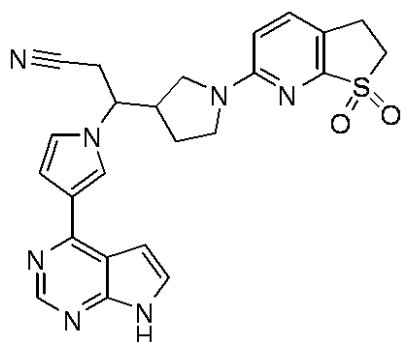
50

ノールに溶解し、1等量のリン酸を添加した。沈殿物の中間形成が存在し、混合液を攪拌しながら、徐々に周囲温度に冷ました。生成物をろ過によって単離し、空気乾燥させた後、真空下60℃でさらに乾燥させた(289mg、33%)。¹H NMR(300MHz、d₆-DMSO): 11.97(s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.01(t, 1H)、7.87(dd, 1H)、7.62(dd, 1H)、7.52(dd, 1H)、7.20(dd, 1H)、7.16(t, 1H)、6.97-6.92(m, 2H)、4.59(dt, 1H)、3.87(dd, 1H)、3.72-3.62(m, 1H)、3.56-3.40(m, 3H)、3.30(dd, 1H)、3.00-2.85(m, 1H)、1.75-1.63(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 425.1。

【0406】

実施例34.3-[1-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(単離される2つのエナンチオマー)

【化59】



3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(80mg、0.18mmol、実施例33、ステップ3から)および6-クロロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン1,1-ジオキシド(37mg、0.18mmol、実施例28、ステップ4に記載のとおり調製)をエタノール(190μL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(64μL、0.37mmol)に溶解した。密閉バイアルにおいて、混合液を120℃で保持された油浴中で3時間加熱した。次に混合液を真空で濃縮した。酢酸エチル中の勾配0~5%メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製してラセミ生成物を得た。この物質をキラルHPLCにより分離して(Chiral Technologies Chiralpak AD-H、5μ、20x250mm、80%EtOH/ヘキサン、8mL/分で溶出)、エナンチオマー1(最初に溶出、保持時間35.0分)およびエナンチオマー2(2番目に溶出、保持時間55.6分)を得た。

【0407】

溶媒を真空で除去した後、各エナンチオマーを、順次1:1 TFA/DCM中の混合液中で1時間攪拌し、溶媒を除去した後、EDA(0.2mL)を含有するメタノール(1.5mL)中で30分間攪拌することによって別個に脱保護した。分取HPLC/MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)を使用して、生成物を精製した。

【0408】

エナンチオマー1:(6mg、6%)。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO): 11.96(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.01(t, 1H)、7.69(d, 1H)、7.51(d, 1H)、7.16(dd, 1H)、6.96-6.93(m, 2H)、6.75(d, 1H)、4.56(dt, 1H)、3.76(dd, 1H)、3.57-3.22(m, 7H)、3.15-3.08(m, 2H)、2.94-2.81(m, 1H)、1.71-1.63(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺:

474.1。

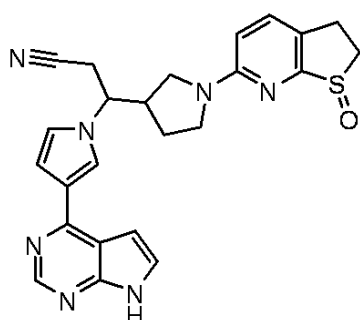
【0409】

エナンチオマー2：(4mg、4%)。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：11.96(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.01(t, 1H)、7.69(d, 1H)、7.51(d, 1H)、7.16(dd, 1H)、6.96-6.93(m, 2H)、6.75(d, 1H)、4.56(dt, 1H)、3.76(dd, 1H)、3.57-3.22(m, 7H)、3.15-3.08(m, 2H)、2.94-2.81(m, 1H)、1.71-1.63(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺：474.1。

【0410】

実施例35.3-[1-(1-オキシド-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル

【化60】

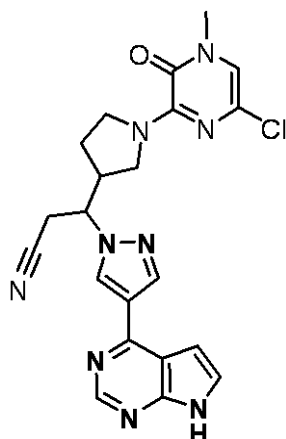


エタノール(56μL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(19μL)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(26mg、0.053mmol、実施例33,ステップ3から)および6-クロロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン1-オキシド(10.0mg、0.0533mmol、実施例28,ステップ4に記載のとおり調製)の混合液を、120℃に1.5時間、マイクロウェーブで加熱した。混合液を真空中で濃縮した。粗混合液を1:1 TFA/DCMに溶解し、1.5時間撹拌した後、再度濃縮した。次に、残渣をメタノール(1.5mL)に溶解し、EDA(0.2mL)を添加した。30分間撹拌した後、分取HPLC/MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、C18カラム)を使用して、生成物を精製した(3mg、12%)。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)：11.96(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.02-8.00(m, 1H)、7.71(d, 1H)、7.51(d, 1H)、7.16(t, 1H)、6.96-6.92(m, 2H)、6.64(d, 1H)、4.56(tt, 1H)、3.75(dd, 1H)、3.56-2.98(m, 9H)、2.94-2.82(m, 1H)、1.73-1.61(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺：458.1。

【0411】

実施例36.±3-[1-(6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化 6 1】



10

【 0 4 1 2 】

ステップ 1. 3, 5 - ジクロロ - 1 - メチルピラジン - 2 (1 H) - o n e

(メチルアミノ)アセトニトリル塩酸塩 (2 . 5 5 g、2 3 . 9 m m o l) を、1 首丸底フラスコ中で、クロロホルム (3 8 . 9 3 m L、4 8 6 . 5 m m o l) に溶解し、塩化オキサリル (6 . 0 7 m L、7 1 . 8 m m o l) を添加した。反応液を加熱して一晩かん流させ、異なるフラスコに移し、溶媒を回転蒸発によって除去した。反応液を 1 : 1 E t O A c / ヘキサンを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフ分析し、生成物を得た。質量分析: [M + 1] : 1 7 9 . ¹ H N M R (C D C l ₃) : 7 . 2 5 (s , 1 H)、3 . 6 0 (s , 3 H)。

20

【 0 4 1 3 】

ステップ 2. ± 3 - [1 - (6 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (5 0 . 0 0 m g、0 . 1 1 4 2 m m o l、実施例 1 5、ステップ 1 ~ 3 と同様に調製、ステップ 2 において行われるキラル分離を省略) を 3 , 5 - ジクロロ - 1 - メチルピラジン - 2 (1 H) - オン (3 2 . 0 0 m g、0 . 1 7 8 8 m m o l) と混合し、1 , 4 - ジオキサソ (0 . 5 m L) に溶解した。反応液を 1 0 0 で 2 時間加熱し、その時点で、L C M S 分析は、主に生成物を示した。E t O A c および 5 % M e O H / E t O A c を使用して、シリカゲル上で残渣をクロマトグラフ分析し、生成物を得た。質量分析: [M + 1] : 5 8 0 。

30

【 0 4 1 4 】

ステップ 3. ± 3 - [1 - (6 - クロロ - 4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

40

ステップ 2 からの生成物を、1 首丸底フラスコ中で、D C M (0 . 5 0 m L) に溶解し、T F A (0 . 3 0 m L、3 . 9 m m o l) を添加した。反応液を 2 5 で 1 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をメタノール (2 . 0 0 m L) に溶解し、水 (0 . 3 0 m L、4 . 9 m m o l) 中の 1 6 M アンモニアを添加した。混合液を 1 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。W a t e r s F r a c t i o n - L i n x i n s t r u m e n t および 1 9 m m x 1 0 0 m m S u n f i r e C 1 8 カラムを使用し、A C N / H ₂ O (0 . 1 % T F A) の勾配、3 0 m L / 粉で溶出する、分取 H P L C - M S によって、生成物を単離した。質量分析: [M + 1] : 4 5 0 . ¹ H N M R (C D ₃ O D) : 8 . 9 5 (s , 1 H)、8 . 8 7 (s , 1 H)、8 . 5 4 (s , 1 H)

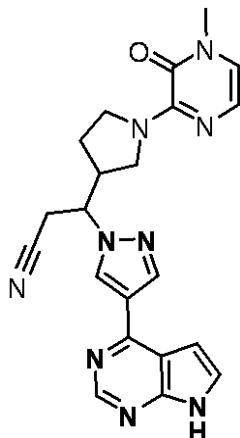
50

、7.83 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、6.77 (s, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.60-4.2 (m, 4H)、3.35 (s, 3H)、3.40 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)、2.94 (m, 1H)、1.76 (m, 2H)。

【0415】

実施例37. ±3-[1-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化62】



10

20

【0416】

ステップ1. ±3-[1-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

3-[1-(6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(実施例36から、27mg、0.046mmol)を、重炭酸ナトリウム(12mg、0.14mmol)とともに、1首丸底フラスコ中で、イソプロピルアルコール(1.00mL)およびメタノール(1.00mL)に溶解した。炭素上の10%パラジウム(10:90、パラジウム:カーボンブラック、15.0mg、0.0141mmol)を添加した。反応液を水素雰囲気下で一晩攪拌し、その時点で、LCMS分析は、開始物質および生成物の1:1の混合物を示した。反応液に、追加の炭素上10%パラジウムを添加し(10:90、パラジウム:カーボンブラック、15.0mg、0.0141mmol)、水素雰囲気下で48時間攪拌し、その時点で、LCMS分析は、開始物質が存在しないことを示した。反応液をろ過し、溶媒を回転蒸発によって除去した。精製を行わずに残渣を次の反応で使用した。質量分析:[M+1]:546

30

【0417】

ステップ2. ±3-[1-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

40

1首丸底フラスコ中でDCM(0.50mL)およびTFA(0.30mL, 3.9mmol)に溶解したステップ1からの生成物を添加した。反応液を25℃で2時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をメタノール(2.00mL)に溶解し、水(0.30mL、4.9mmol)中の16Mアンモニアを添加して、2時間攪拌した。次に、溶媒を回転蒸発によって除去した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mmx100mm Sunfire C18カラム、ACN/H₂O(0.1%TFA)の勾配、30mL/分で溶出、m/z415に設定された検出器を使用して、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。質量分析:[M

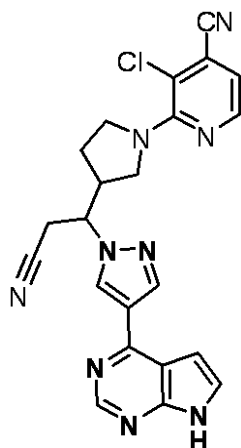
50

+ 1] : 416、¹H NMR (CD₃OD) : 8.94 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、7.82 (d, 1H)、7.23 (d, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、4.90 (m, 1H)、3.70 - 4.5 (m, 4H)、3.43 (s, 3H)、3.40 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)、3.10 (m, 1H)、1.88 (m, 2H)。

【0418】

実施例 38 . ± 3 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリルトリフルオロ酢酸

【化 6 3】



【0419】

ステップ 1 . 2 , 3 - ジクロロイソニコチンアルデヒド

N , N - ジイソプロピルアミン (1 . 14 mL、8 . 11 mmol) を、1 首丸底フラスコ中の THF に溶解した (15 . 00 mL、184 . 9 mmol)。次に溶液を - 78 で冷却し、ヘキサン (4 . 64 mL、7 . 43 mmol) 中の 1 . 60 M n - ブチルリチウムを添加した。反応液を 0 で温め、- 78 に再冷却した。反応液に、THF (5 . 00 mL、61 . 6 mmol) 中の 2 , 3 - ジクロロピリジン (1 . 00 g、6 . 76 mmol) を添加した。次に、反応液を - 78 で 2 時間攪拌し、DMF (1 . 046 mL、13 . 51 mmol) を添加して、- 78 で 30 分間攪拌し、0 に温めた。TLC 分析 (20 % EtOAc / ヘキサン) は、開始物質が存在しないことを示した。LCMS 分析は、M + 1 + CH₃OH ピークを示した。生成物の大部分は固体化し、NMR は、非結晶性物質の構成を多く示すが、NMR 分析は、アルデヒドプロトンを示した。25 % EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル上で反応液をクロマトグラフ分析し、生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 10 . 49 (s , 1 H)、8 . 49 (d , 1 H)、7 . 67 (d , 1 H)。

【0420】

ステップ 2 . 2 , 3 - ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシム

2 , 3 - ジクロロイソニコチンアルデヒド (0 . 50 g、2 . 8 mmol) を、重炭酸カリウム (0 . 35 g、3 . 5 mmol) とともに、1 首丸底フラスコ中で、メタノール (10 . 0 mL、247 mmol) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 22 g、3 . 2 mmol) を添加した。反応液を 25 で 2 日間攪拌した。LCMS 分析は、開始物質を示さず、2 つのオキシム異性体を主に示した。反応混合液を EtOAc と水とに分割し、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、真空で取り除いた。さらなる精製を行わずに、生成物を次の反応で使用した。質量分析 : [M + 1] : 191。

【0421】

ステップ 3 . 2 , 3 - ジクロロイソニコチノニトリル

2 , 3 - ジクロロイソニコチンアルデヒドオキシム (0 . 617 g、0 . 00323 m

10

20

30

40

50

o 1) を、1 首丸底フラスコ中で、ピリジン (6.0 mL、0.074 mol) に溶解した。塩化メタンスルホニル (1.0 mL、0.013 mol) を滴下添加し、反応液を 60 で 2 時間加熱した。冷却後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を水、0.5 N HCl、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、真空で取り除いた。20% EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル上で残渣をクロマトグラフに供し、生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.48 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)。

【0422】

ステップ 4. ± 3 - クロロ - 2 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル

10

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (100.00 mg、0.22851 mmol、実施例 15, ステップ 1 ~ 3 と同様に調製、ステップ 2 において行われるキラル分離を省略) を、2, 3 - ジクロロイソニコチノニトリル (57.99 mg、0.3352 mmol) と混合した後、NMP (0.60 mL、6.2 mmol) に溶解した。反応液を 130 で 2 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は主に生成物を示した。EtOAc および 5% MeOH / EtOAc を使用して、シリカゲル上で残渣をクロマトグラフに供し、生成物を得た。質量分析: [M + 1]: 574。

20

【0423】

ステップ 5. ± 3 - クロロ - 2 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリルトリフルオロ酢酸

3 - クロロ - 2 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル (25.00 g、43.54 mmol) を、1 首丸底フラスコ中で、DCM (0.50 mL、7.8 mmol) に溶解し、TFA (0.30 mL、3.9 mmol) を添加した。反応液を 25 で 1 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をメタノール (2.00 mL、49.4 mmol) に溶解し、水中の 16 M アンモニア (0.30 mL、4.9 mmol) を添加した。混合液を 1 時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。Waters Fraction-Linx instrument および 19 mm x 100 mm Sunfire C18 カラム、ACN / H₂O (0.1% TFA) の勾配、30 mL / 分で溶出、m/z 443 に設定された検出器を使用して、分取 HPLC - MS によって、生成物を TFA 塩として得た。質量分析: [M + 1]: 444、¹H NMR (CD₃OD): 8.96 (s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.16 (d, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、6.96 (d, 1H)、4.83 (m, 1H)、3.70 - 4.00 (m, 4H)、3.40 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)、3.00 (m, 1H)、1.80 (m, 2H)。

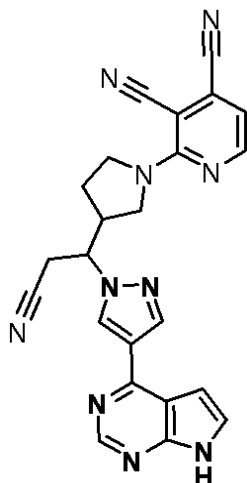
30

40

【0424】

実施例 39. ± 2 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3, 4 - ジカルボニトリルトリフルオロ酢酸

【化 6 4】



10

【0425】

ステップ1. ± 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリル

3 - クロロ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル (65 . 0 mg、0 . 113 mmol、実施例38, ステップ4 から) を、1 首丸底フラスコ中で、NMP (0 . 8 mL、8 mmol) に溶解し、シアン化亜鉛 (39 . 9 mg、0 . 340 mmol) および亜鉛 (22 . 2 mg、0 . 340 mmol) を添加した。反応液を脱気し、ビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (28 . 9 mg、0 . 0566 mmol) を添加し、反応液を130 で100分間加熱し、その時点で、LCMS分析は、それが主に生成物と脱塩素した開始物質の1 : 1混合物であることを示した。反応液をろ過し、Waters Fraction-Linx instrumentおよび19 mm x 100 mm Sunfire C18カラムを使用し、ACN/H₂O (0 . 1 % TFA) の勾配、30 mL / 分で溶出、m/z 564 に設定された検出器を使用して、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。質量分析 : [M + 1] m/z : 565。

20

30

【0426】

ステップ2. ± 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 , 4 - ジカルボニトリルトリフルオロ酢酸

ステップ1からの生成物を、1 首丸底フラスコ中で、DCM (0 . 50 mL、7 . 8 mmol) に溶解し、TFA (0 . 30 mL、3 . 9 mmol) を添加した。反応液を25 で2時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣をメタノール (2 . 00 mL、49 . 4 mmol) に溶解し、水中の16 M アンモニア (0 . 30 mL、4 . 9 mmol) を添加した。次に混合液を2時間攪拌し、溶媒を回転蒸発によって除去した。残渣を調製によって精製した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19 mm x 100 mm Sunfire C18カラム、ACN/H₂O (0 . 1 % TFA) の勾配、30 mL / 分で溶出、m/z 434 に設定された検出器を使用して、分取HPLC-MSによって生成物を単離し、生成物をTFA塩として得た。質量分析 : [M + 1] : 435、¹H NMR (CD₃OD) : 9 . 00 (s , 1 H)、8 . 90 (s , 1 H)、8 . 56 (s , 1 H)、8 . 44 (d , 1 H)、7 . 90 (d , 1 H)、7 . 29 (d , 1 H)、6 . 99 (d , 1 H)、4 . 91 (m , 1 H)、4 . 11 (m , 1 H)、3 . 9 (m , 1 H)、3 . 75 (m , 2 H)、3 . 40 (m , 1 H)、3 . 30 (m , 1 H)、3 . 05 (m , 1 H)、1 . 89 (m , 2 H)。

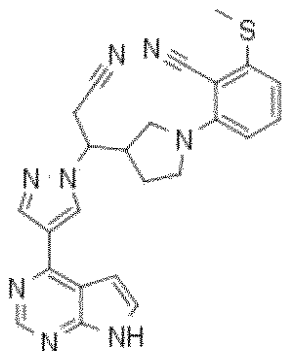
40

50

【 0 4 2 7 】

実施例 40 . 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル

【化 6 5】

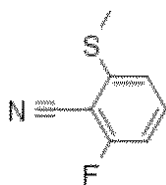


10

【 0 4 2 8 】

ステップ 1 . 2 - フルオロ - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル

【化 6 6】



20

DMF (2 mL、20 mmol) 中の 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル (0 . 20 g、1 . 4 mmol) の 0 の溶液に、メチルメルカプタンナトリウム (0 . 13 g、1 . 7 mmol) を添加した。反応液を室温に温め、一晚攪拌した。次に、それをろ過し、LCMSによって精製して (0 . 15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム)、41 mg の薄黄色の固体を得た (収率 17 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7 . 55 (1 H、m)、7 . 07 (1 H、m)、6 . 96 (1 H、t)、2 . 59 (3 H、s)。LCMS (M + 1) : 168。

30

【 0 4 2 9 】

ステップ 2 . 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル

1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムフッ化物 / トリフルオロホウ酸 (1 : 1) (0 . 15 g、0 . 66 mmol) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0 . 075 g、0 . 17 mmol、実施例 15、ステップ 1 ~ 3 と同様に調製、ステップ 2 において行われるキラル分離を省略)、2 - フルオロ - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリル (0 . 040 g、0 . 24 mmol)、および N,N - ジイソプロピルエチルアミン (60 μL、0 . 3 mmol) の溶液を、120 で 3 . 2 時間、次に 150 で 2 時間加熱した。LCMSにより精製して (0 . 15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム) 30 mg の 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) ベンゾニトリルを得た (A、収率 30 %)。LCMS (M + 1) : 585。

40

50

【0430】

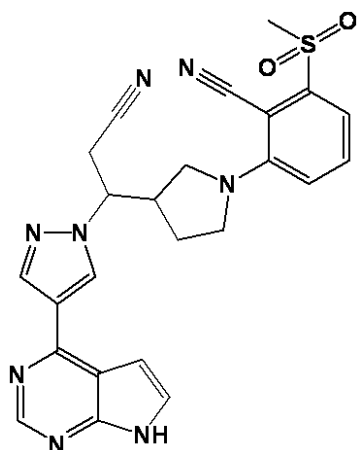
5 mg の A を 1 mL DCE および 1 mL TFA 中で 1 時間攪拌した。それを濃縮し、残渣を 50 μ L EDA および 1 mL MeOH 中で 1 時間攪拌した。反応液を LCMS により精製して (0.15% NH_4OH を含有する $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム)、3.5 mg の白色固体を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.1 (1H, br)、8.85 (1H, s)、8.65 (1H, s)、8.0 (1H, s)、7.6 (1H, m)、7.18 (1H, m)、6.98 (1H, m)、6.6 (2H, m)、4.81 (1H, m)、3.68 (1H, m)、3.6 - 3.2 (5H, m)、2.9 (1H, m)、2.5 (3H, s)、1.62 (2H, br)。LCMS ($M+1$) : 455。

10

【0431】

実施例 41. ± 2 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メチルスルホニル)ベンゾニトリル

【化67】



20

DCM (1 mL, 20 mmol) 中の 15 mg の A (実施例 40, ステップ 2 から、26 mmol) および m-クロロ過安息香酸 (0.018 g, 0.080 mmol) の溶液を 1.5 時間攪拌した。MeOH および DMF を添加した。混合液を LCMS により精製して、5 mg の白色固体を得た。次に化合物を脱保護し、SEM 基を除去した。それを 1 mL DCE および 1 mL TFA 中で 1 時間攪拌した。それを濃縮して、残渣を 50 μ L EDA および 1 mL MeOH 中で 1 時間攪拌した。反応液を LCMS により精製して (0.15% NH_4OH を含有する $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム)、4.1 mg の白色固体を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.13 (1H, s)、8.88 (1H, s)、8.68 (1H, s)、8.41 (1H, s)、7.61 (1H, s)、7.6 (1H, m)、7.35 (1H, m)、7.19 (1H, m)、6.98 (1H, m)、4.82 (1H, m)、3.67 (1H, m)、3.6 - 3.2 (5H, m)、2.92 (1H, m)、2.5 (3H, s)、1.63 (2H, m)。LCMS ($M+1$) : 487。

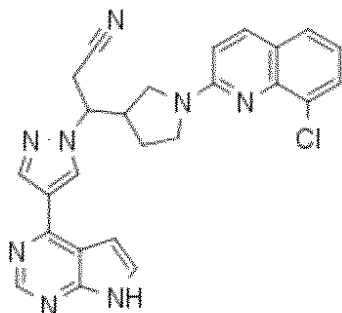
30

40

【0432】

実施例 42. ± 3 - [1 - (8 - クロロキノリン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

【化 6 8】



エタノール (0.020 mL, 0.00034 mol) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0.020 g, 0.000046 mol、実施例 15 , ステップ 1 ~ 3 と同様に調製、ステップ 2 で行ったキラル分離を省略) および 2 , 8 - ジクロロキノリン (0.020 g、0.00010 mol)、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (20.0 μ L、0.000115 mol) の溶液を 120 で 1.3 時間加熱した。粗生成物を LCMS により精製して (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム) 16 mg を得た。LCMS (M + 1) : 599。

【 0 4 3 3 】

次に化合物を脱保護して、SEM 基を除去した。それを 1 mL DCE および 1 mL TFA 中で 1 時間攪拌した。それを濃縮し、残渣を 50 μ L EDA および 1 mL MeOH 中で 1 時間攪拌した。反応液を LCMS により精製して (0.15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配、5 mL / 分で溶出する、C18 カラム)、9.7 mg を得た (収率 45 %)。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.1 (1 H , br)、8.9 (1 H , s)、8.68 (1 H , s)、8.42 (1 H , s)、8.15 (1 H , d)、7.65 (2 H , m)、7.6 (1 H , m)、7.15 (1 H , t)、7.0 (1 H , m)、6.95 (1 H , d)、4.85 (1 H , m)、3.85 (1 H , br)、3.75 (1 H , br)、3.45 (2 H , m)、3.40 - 3.26 (2 H , m)、2.98 (1 H , m)、1.7 (2 H , br)。LCMS (M + 1) : 469。

【 0 4 3 4 】

以下の表中の実施例 43 ~ 46 は、実施例 45 で使用される開始物質が、実施例 15、ステップ 1 ~ 3 の方法で調製された 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルの単一エナンチオマーであったことを除いて、実施例 42 の一般的な方法によって調製した。追加として、実施例 43 および 44 の場合、最終生成物を LCMS により精製して (0.1 % TFA を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、C18 カラム)、親化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

【 0 4 3 5 】

【表 1】

実施例	構造	名称	塩形態	MS (M+H)
43		3-[1-(3-ヒドロキシキノキサリン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩	2TFA	452
44		3-[1-(8-クロロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩	2TFA	470
45		3-[1-(6-クロロ-1-オキシドピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル	-	435
46		3-[1-(8-フルオロキナゾリン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル	-	454

【 0 4 3 6 】

【表 2】

実施例 No.	¹ H NMR
43	(DMSO-D ₆): δ 8.9(1H,s)、8.68(1H,s)、8.60(1H,s)、7.95(1H,m)、7.6(1H,m)、7.29(1H,br)、7.06(1H,m)、7.00(1H,m)、7.0(2H,br)、4.80(1H,m)、3.4-2.8(7H,br)、1.6(2H,br)
44	(DMSO-D ₆): δ 12.2(1H,br)、9.23(1H,m)、9.01(1H,s)、8.82(1H,s)、8.55(1H,s)、7.87(1H,m)、7.79(2H,m)、7.20(H,m)、7.19(1H,m)、4.95(1H,m)、4.0(1H,m)、3.79(1H,m)、3.6-3.3(4H,br)、2.97(1H,m)、1.75(2H,br)
45	(DMSO-D ₆): δ 12.1(1H,br)、8.90(1H,s)、8.68(1H,s)、8.41(1H,s)、7.60(1H,m)、7.18(2H,m)、7.0(1H,m)、6.81(1H,m)、4.79(1H,m)、3.7(2H,m)、3.50(2H,m)、3.25(2H,m)、2.81(1H,m)、1.6(2H,br)
46	(DMSO-D ₆): δ 12.1(1H,br)、9.23(1H,br)、8.89(1H,s)、8.65(1H,s)、8.41(1H,s)、7.64(1H,m)、7.58(2H,m)、7.18(1H,m)、6.99(1H,m)、4.87(1H,m)、4.0(1H,m)、3.77(1H,m)、3.5-3.3(4H,br)、2.95(1H,m)、1.7(2H,br)

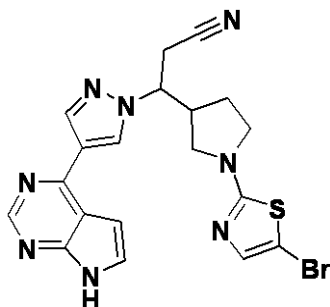
10

20

【0437】

実施例 47. (3S)-3-[(3S)-1-(5-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化 69】



30

(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(175mg、0.400mmol、実施例15、ステップ3から)(遊離塩基)および2,5-ジブロモ-1,3-チアゾール(290mg、1.2mmol)をイソプロピルアルコール(2.2mL、29mmol)中で混合した。次に4-メチルモルホリン(130μL、1.2mmol)を添加した。混合液を80℃で加熱した。16時間後、LCMSは、反応液、M+H 599/601を示した。Waters Fraction-Linx instrument および30mm×100mm Sunfire C18カラム、37%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、54%に対して6分勾配、60mL/分、保持時間5.6分を使用し、分取HPLC-MSによって中間体を単離した。次に化合物を凍結乾燥させて101mgを得た。次にTFAに続いてNH₄OHを使用して、化合物を脱保護した。脱保護は、一般的に以下を伴った。化合物をDCM(1mL)に21℃で溶解し、TFA(1mL)を添加した。次に反応混合液を1時間攪拌した。溶液を濃縮してTFAを除去した。残渣をアセトニトリルまたはメタノール(1mL)に溶解し、水中の15.

40

50

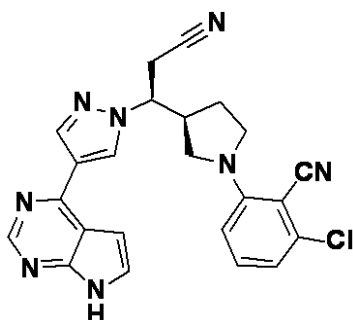
0 Mの水酸化アンモニウム(0.25 mL)を添加した。溶液を21 で2~18時間攪拌した。LCMSが脱保護の完了を示した後、溶液を回転蒸発によって濃縮した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび30mmx100mm Sunfire C18カラム、30mL/分、12%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で30%勾配、m/z471に設定された検出器、保持時間5.5分(3回実行)を使用し、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。次に化合物を凍結乾燥させて、TFA塩(47mg)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆): 12.8(s, 1H)、9.03(s, 1H)、8.87(s, 1H)、8.56(s, 1H)、7.84(s, 1H)、7.18(s, 1H)、7.17(s, 1H)、4.88(m, 1H)、3.64(m, 1H)、3.22-3.42(m, 5H)、2.96(m, 1H)、1.71(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 469。

10

【0438】

実施例48. 2-クロロ-6-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸

【化70】



20

(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(92mg、0.21mmol、実施例15、ステップ3から)、NMP(1.5mL、16mmol)、4-メチルモルホリン(69μL、0.63mmol)、および2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル(65mg、0.42mmol)の溶液を、90 で50分間、マイクロウェーブ反応器中で加熱した。LCMSは、約80%の完全反応を示し、予想される[M+H]⁺573を示した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび30mmx100mm Sunfire C18カラム、49%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で67%勾配、60mL/分、保持時間5.3分を使用し、分取HPLC-MSによって、中間体を単離した。次に、溶媒を回転蒸発によって除去した。次に、TFAに続いてNH₄OHを使用して、化合物を脱保護した(実施例47の一般的な手順を参照)。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mmx100mm Sunfire C18カラム、30mL/分、29%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で47%勾配、保持時間5.1分を使用し、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。化合物を凍結乾燥させて、TFA塩24mgを白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆): 12.8(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.53(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.37(t, 1H)、7.12(s, 1H)、6.86(d, 1H)、6.74(d, 1H)、4.87(m, 1H)、3.21-3.74(m, 6H)、2.91(m, 1H)、1.66(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 443。

30

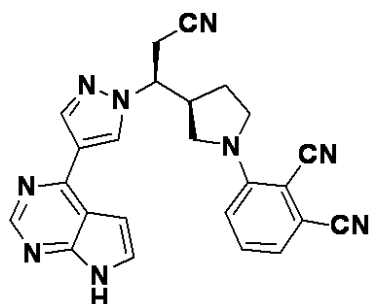
40

【0439】

実施例49. 3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロ

50

ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロ
リジン-1-イル)フタロニトリルトリフルオロ酢酸
【化71】



10

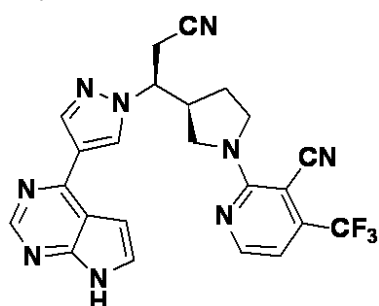
2-ブromo-6-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ベンゾニトリル(20.0mg、0.0324mmol、実施例48に記載のものと同様の方法で調製)を、NMP(0.75mL、7.8mmol)中で攪拌した。次に、シアン化亜鉛(57.0mg、0.486mmol)を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(37.4mg、0.0324mmol)を次に添加し、溶液を窒素で洗浄した(表面下)。次に、バイアルを密閉し、150℃で20分間、マイクロウェーブ反応器内で加熱した。反応液を5% NaHCO₃およびEtOAcで処理し、ろ過した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび30mm x 100mm Sunfire C18カラム、46%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で64%勾配、60mL/分、m/z564に設定された検出器、保持時間5.3分を使用し、分取LCMSによって、中間体を単離した。次に溶媒を回転蒸発によって除去した。次に、TFAに続いてNH₄OHを使用して、化合物を脱保護した(実施例47の一般的な手順を参照)。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mm x 100mm Sunfire C18カラム、24%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で42%勾配、30mL/分、保持時間5.5分を使用し、分取LCMSによって、中間体を単離した。次に溶媒を回転蒸発によって除去した。次に、TFAに続いてNH₄OHを使用して、生成物を単離し、凍結乾燥させて白色固体のTFA塩を得た。LCMS(M+H)⁺:434.1。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆):12.4(s,1H)、8.93(s,1H)、8.75(s,1H)、8.48(s,1H)、7.69(s,1H)、7.55(dd,1H)、7.25(d,1H)、7.10(d,1H)、7.05(s,1H)、4.86(m,1H)、3.2-3.8(m,6H)、2.93(m,1H)、1.69(m,2H)。

20

30

【0440】

実施例50.2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸
【化72】



40

6-クロロ-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2

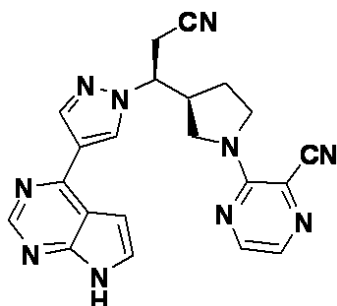
50

- (トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル(7.0mg、0.011mmol、実施例51に記載のものと同様の方法で調製)をメタノール(1.0mL、25mmol)に溶解し、6mg 10% Pd/Caを添加した。21で攪拌した。水素を含有するバルーンをフラスコに0.5時間取り付けた。LCMSは、所望の[M+H]⁺608、アミン副産物、[M+H]⁺612、他の過還元副産物、および残存する開始物質の痕跡を示した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mmx100mm Sunfire C18カラム、51%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、6分で69%勾配、30mL/分、m/z608に設定された検出器、保持時間5.0分を使用し、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。次に、TFAに続いてNH₄OHを使用して、化合物を脱保護した(実施例47の一般的な手順を参照)。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mmx100mm Sunfire C18カラム、30%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、6分で48%勾配、30mL/分、保持時間4.1分を使用し、分取HPLC-MSによって、生成物を単離した。LCMS(M+H)⁺:478。

【0441】

実施例51.3-(3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル}ピラジン-2-カルボニトリルトリフルオロ酢酸

【化73】



(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(38mg、0.087mmol、実施例15,ステップ3から)を、NMP(0.7mL,7mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.0E1μL,0.17mmol)に溶解した。3-クロロピラジン-2-カルボニトリル(18mg、0.13mmol)を添加した。溶液を80で20分間(または21で16時間)攪拌した。LCMSは、予想される中間体へのかなり清潔な変換を示し、[M+H]⁺:541を示した。Waters Fraction-Linx instrumentおよび30mmx100mm Sunfire C18カラム、44%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で62%勾配、60mL/分、保持時間4.9分を使用し、分取HPLC-MSによって、中間体を単離した。次に溶媒を回転蒸発によって除去した。次に、TFAに続いてNH₄OHを使用して、化合物を脱保護した(実施例47の一般的な手順を参照)。Waters Fraction-Linx instrumentおよび19mmx100mm Sunfire C18カラム、30mL/分、20%CH₃CN-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、6分で38%勾配を使用し、分取HPLC-MSによって、生成物を単離し、凍結乾燥させて黄色固体のTFA塩を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 12.7(s,1H)、9.01(s,1H)、8.83(s,1H)、8.54(s,1H)、8.36(d,1H)、7.95(d,1H)、7.79(s,1H)、7.14(s,1H)、4.89(m,1H)、3.92(m,1H)、3.80(m,1H)、3.61(m,2H)、3.40(m,1H)、3.29(m,1H)、

2.91 (m, 1H)、1.71 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 411。

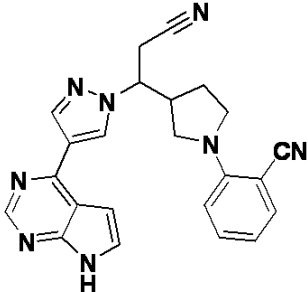
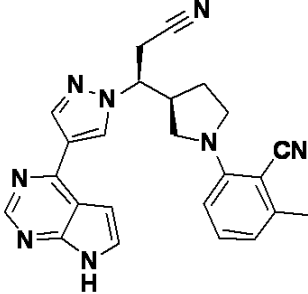
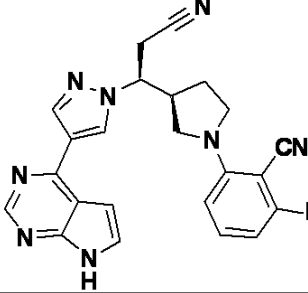
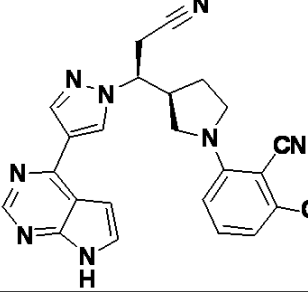
【0442】

実施例52～69

以下の表中の実施例は、実施例47～51を生成するためのものに類似する手順によって作製した。

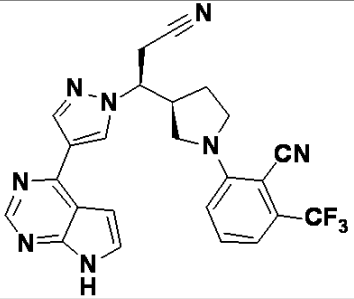
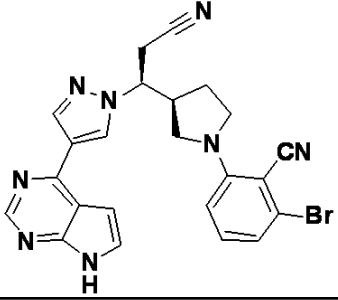
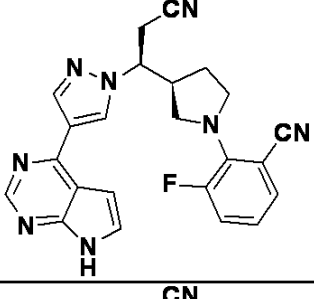
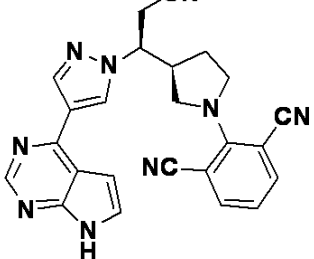
【0443】

【表3】

実施例	構造	名称	M+H	
52		2-(3-(2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	409	10
53		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-メチルベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	423	20
54		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	427	30
55		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-メトキシベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	439	40

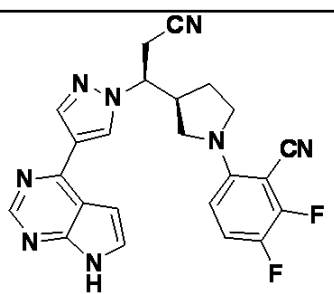
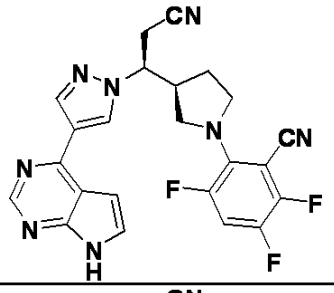
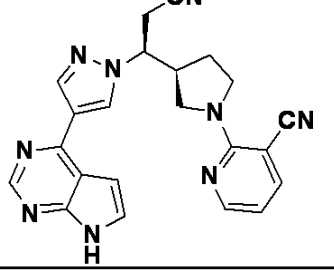
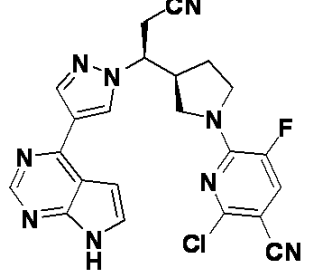
【0444】

【表 4】

実施例	構造	名称	M+H
56		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	477
57		2-ブromo-6-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	487
58		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	427
59		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)イソフタロニトリルトリフルオロ酢酸塩	434

【 0 4 4 5 】

【表5】

実施例	構造	名称	M+H
60		6-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)ピロリジン-1-イル)-2,3-ジフルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	445
61		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)ピロリジン-1-イル)-3,5,6-トリフルオロベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	463
62		2-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	410
63		6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロ-5-フルオロニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	462

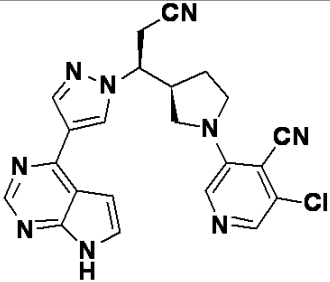
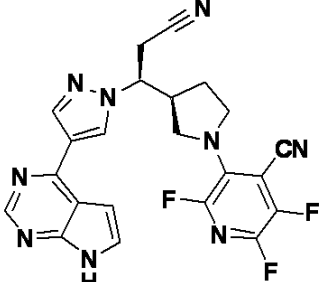
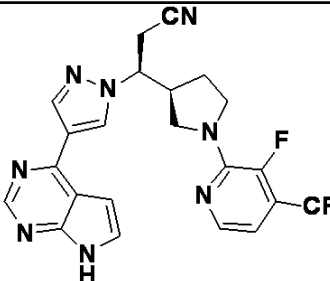
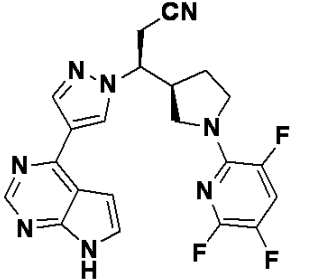
10

20

30

【0446】

【表 6】

実施例	構造	名称	M+H
64		3-クロロ-5-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)ピロリジン-1-イル)イソニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	444
65		3-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)ピロリジン-1-イル)-2,5,6-トリフルオロイソニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	464
66		(3S)-3-((3S)-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル塩	471
67		(3S)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-[(3S)-1-(3,5,6-トリフルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩	439

10

20

30

【 0 4 4 7 】

【表 7】

実施例	構造	名称	M+H
68		3-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩	410
69		2-クロロ-6-((3S)-3-((1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	444

10

20

【 0 4 4 8 】

【表 8】

実施例	¹ H NMR
54	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、9.00(s,1H)、8.83(s,1H)、8.54(s,1H)、7.78(s,1H)、7.42(m,1H)、7.14(s,1H)、6.59(m,2H)、4.88(m,1H)、3.73(m,1H)、3.22-3.69(m,5H)、2.93(m,1H)、1.69(m,2H)
56	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、8.98(s,1H)、8.80(s,1H)、8.52(s,1H)、7.75(s,1H)、7.56(t,1H)、7.12(m,3H)、4.88(m,1H)、3.75(m,1H)、3.59(m,3H)、3.39(m,1H)、3.29(m,1H)、2.92(m,1H)、1.68(m,2H)
57	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.5(s,1H)、8.96(s,1H)、8.79(s,1H)、8.51(s,1H)、7.74(s,1H)、7.30(t,1H)、7.10(s,1H)、7.03(d,1H)、6.80(d,1H)、4.86(m,1H)、3.71(m,1H)、3.21-3.64(m,5H)、2.91(m,1H)、1.67(m,2H)
58	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.5(s,1H)、8.97(s,1H)、8.79(s,1H)、8.50(s,1H)、7.73(s,1H)、7.37(m,2H)、7.10(s,1H)、6.81(td,1H)、4.87(m,1H)、3.5-4.0(m,4H)、3.30(m,2H)、2.87(m,1H)、1.63(m,2H)
59	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.5(s,1H)、8.95(s,1H)、8.78(s,1H)、8.50(s,1H)、7.82(d,2H)、7.72(s,1H)、7.08(s,1H)、6.83(t,1H)、4.94(m,1H)、4.02(m,1H)、3.88(m,3H)、3.31(m,2H)、2.92(m,1H)、1.77(m,1H)、1.64(m,1H)
60	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.7(s,1H)、9.01(s,1H)、8.84(s,1H)、8.54(s,1H)、7.79(s,1H)、7.37(m,1H)、7.15(s,1H)、6.65(m,1H)、4.90(m,1H)、3.87(m,1H)、3.74(m,3H)、3.32(m,2H)、2.86(m,1H)、1.63(m,2H)
61	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、8.99(s,1H)、8.82(s,1H)、8.52(s,1H)、7.82(m,1H)、7.77(s,1H)、7.15(s,1H)、4.88(m,1H)、3.81(m,1H)、3.66(m,3H)、3.32(m,2H)、2.86(m,1H)、1.65(m,2H)
62	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.7(s,1H)、9.03(s,1H)、8.86(s,1H)、8.56(s,1H)、8.31(dd,1H)、7.94(dd,1H)、7.82(s,1H)、7.18(s,1H)、6.70(dd,1H)、4.90(m,1H)、3.91(m,1H)、3.78(m,1H)、3.60(m,2H)、3.35(m,2H)、2.89(m,1H)、1.70(m,2H)
63	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.5(s,1H)、8.97(s,1H)、8.80(s,1H)、8.51(s,1H)、8.00(d,1H)、7.74(s,1H)、7.10(s,1H)、4.86(m,1H)、3.92(m,1H)、3.71(m,1H)、3.54(m,2H)、3.35(m,2H)、2.85(m,1H)、1.64(m,2H)
64	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、9.00(s,1H)、8.84(s,1H)、8.54(s,1H)、8.17(s,1H)、7.97(s,1H)、7.79(s,1H)、7.14(s,1H)、4.88(m,1H)、3.84(m,1H)、3.71(m,1H)、3.62(m,2H)、3.40(m,1H)、3.29(m,1H)、2.94(m,1H)、1.75(m,1H)、1.63(m,1H)

10

20

30

40

【表 9】

実施例	¹ H NMR
67	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D ₆): δ 12.6(s,1H)、8.98(s,1H)、8.81(s,1H)、8.51(s,1H)、7.97(m,1H)、7.76(s,1H)、7.12(s,1H)、4.84(m,1H)、3.75(m,1H)、3.57(m,1H)、3.26 - 3.45(m,4H)、2.83(m,1H)、1.61(m,2H)
68	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D ₆): δ 12.7(s,1H)、9.02(s,1H)、8.84(s,1H)、8.55(s,1H)、7.96(d,1H)、7.80(s,1H)、7.43(dd,1H)、7.23(d,1H)、7.15(s,1H)、4.88(m,1H)、3.72(m,1H)、3.45-3.65(m,3H)、3.40(m,1H)、3.28(m,1H)、2.93(m,1H)、1.68(m,2H)
69	SEM保護中間体の ¹ H NMR(500MHz、DMSO-D ₆ 、90℃で記録): δ 8.89(s,1H)、8.84(s,1H)、8.46(s,1H)、7.86(d,1H)、7.82(d,1H)、7.12(d,1H)、6.51(d,1H)、5.67(s,2H)、4.87(m,1H)、3.82(m,1H)、3.59(t,2H)、3.55(br m,1H)、3.42(m,1H)、3.38(m,1H)、3.36(m,1H)、3.29(m,1H)、2.98(m,1H)、1.78(m,2H)、0.86(t,2H)、-0.07(s,9H) ¹ H NMR(300MHz、DMSO-D ₆): δ 12.6(s,1H)、8.99(s,1H)、8.83(s,1H)、8.53(s,1H)、7.90(m,1H)、7.78(s,1H)、7.13(s,1H)、6.51(m,1H)、4.87(m,1H)、3.22-3.94(m,6H)、2.91(m,1H)、1.69(m,2H)

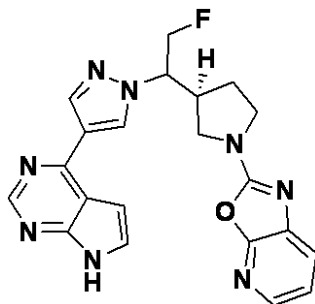
10

20

【0450】

実施例 70 . 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジンリン酸塩

【化 7 4】



30

【0451】

ステップ 1 . tert - ブチル (3 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

THF (54 mL) 中の (3 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (Chem - Impex 、 2.5 g 、 12 mmol) の溶液を、0 に冷却し、THF (14 mL 、 14 mmol) 中の 1.0 M BH₃ を徐々に添加した。反応液を周囲温度に温め、4 時間攪拌し、その時点で、LCMS 分析は、アルコールへの完全還元を示した。溶液を 0 に冷却し、1 N HCl を慎重に添加することによってクエンチした。EtOAc を添加し、相を分離して、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO₃、次に飽和 NaCl で洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空で還元して粗生成物を無色の油 2.15 g として得た。¹H NMR (300 MHz 、 CDCl₃) : 3.7 - 3.2 (m , 5 H) 、 3.1 (m , 1 H) 、 2.4 (m , 1 H) 、 1.95 (m , 1 H) 、 1.7 (s , 2 H) 、 1.45 (s , 9 H) 。 MS (EI) : 146.0 (M - tBu + 2 H) 、 128.1 (M - OtBu) 。

40

【0452】

ステップ 2 : tert - ブチル (3 S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレ

50

ート

塩化オキサリル (1.4 mL、16 mmol) を DCM (28 mL) に溶解し、この溶液を -78 に冷却した後、DMSO (1.8 mL、26 mmol) を添加した。次に、これに DCM (28 mL) 中の tert - ブチル (3S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.15 g、10.7 mmol) の溶液を添加し、続いて 20 分で 4 - メチルホルホルリン (5.9 mL、53 mmol) を添加した。反応液を -78 で 20 分間保持した後、0 に 1 時間加温し、その時点で、t l c 分析は、アルデヒドへの完全酸化を示した。水および CHCl₃ を添加することによって、反応液をクエンチし、相を分離し、水相を追加の CHCl₃ で抽出した。合わせた有機相を水、次に 1N HCl、次に飽和 NaHCO₃、飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空で還元して粗生成物を得て、さらなる精製を行わずに使用した (2.1 g)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 9.68 (s, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.37 (m, 2H)、3.0 (m, 1H)、2.13 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。MS (EI) : 144.1 (M - tBu + 2H)、126.0 (M - OtBu)。

【0453】

ステップ 3 : tert - ブチル (3S) - 3 - [2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート

N, N - ジイソプロピルアミン (1.62 mL、11.59 mmol) を THF (9.89 mL) に添加し、この溶液を -78 に冷却した後、ヘキサン中の 1.60 M n - ブチルリチウム (6.59 mL、10.54 mmol) を添加した。反応液を -78 で 5 分間保持した後、0 に 15 分間加温して、再度 -78 に冷却した。これに THF (14 mL) 中のフルオロメチルフェニルスルホン (2.02 g、11.59 mol) の溶液を添加し、反応液を 20 分間保持した後、THF (14 mL) 中の tert - ブチル (3S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.1 g、10.0 mmol) の溶液を添加した。反応液を -78 で 1.5 時間保持し、その時点で、LCMS 分析は完全反応を示した。飽和 NH₄Cl 溶液を添加することによって、反応液を -78 でクエンチし、EtOAc に抽出した。相を分離し、有機相を水、次に飽和 NaCl で洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させた。触媒を真空で除去し、残渣を精製して (120 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、85 mL / 分、25 分で勾配 0 ~ 65 % EtOAc / ヘキサン)、所望の生成物 2.96 g を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 7.91 (m, 2H)、7.75 (m, 1H)、7.66 (m, 2H)、5.06 (m, 0.5H)、4.91 (m, 0.5H)、4.31 (m, 1H)、3.51 (m, 2H)、3.24 (m, 2H)、2.99 (m, 1H)、2.54 (m, 1H)、1.92 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。MS (EI) : 318.1 (M - tBu + 2H)、300.0 (M - OtBu)、274.1 (M - BOC + H)。

【0454】

ステップ 4 : tert - ブチル (3S) - 3 - (2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル (3S) - 3 - [2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.96 g、7.93 mmol) を CH₃OH (290 mL) に溶解し、Na₂HPO₄ (6.8 g、48 mmol) を添加し、反応液を -5 に冷却し、ナトリウム - 水銀アマルガム (10 % Na) (11 g、48 mmol) を添加した。反応液を -5 で 1 ~ 3 時間保持し、その時点で、LCMS 分析は完全反応を示した。攪拌を中断し、固体を沈殿させた。上澄みのメタノール相を写し、固体残渣をメタノールで洗浄して、混合メタノール相を 0 で保持した。1N HCl を慎重に添加することによって、pH を中性に調製した後、溶液を真空で還元し、温度を 15 以下で保持した。残渣を飽和 NaCl と EtOAc とに分割し、相を分離して、水相を再度 EtOAc で抽出した。混合 EtOAc 相を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空で還元して、粗生成物、1.8 g を得て、さらなる精製を行わずに進行させた。MS (E

I) : 178.0 (M - tBu + 2H)、160.0 (M - OtBu)。

【0455】

ステップ5: tert-ブチル(3S)-3-{2-フルオロ-1-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート

DCM(35 mL)中のtert-ブチル(3S)-3-(2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.80 g、7.72 mmol)の溶液を0 に冷却し、塩化メタンスルホニル(657 μ L、8.49 mmol)に続いて、Et₃N(2.15 mL、15.4 mmol)を添加し、反応液を0 で1時間保持して、その時点でLCMS分析は、完全反応を示した。反応混合液を水とCHCl₃とに分割し、相を分離して、水相を追加のCHCl₃で抽出した。合わせた有機相を1N HCl、飽和NaHCO₃、水、次に飽和NaClで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、真空で還元すると、粗生成物が残り、これを精製して(120 g プレパックドSiO₂カートリッジ、85 mL/分、ヘキサン2分、次に12分で勾配0~70% EtOAc/ヘキサン、70% EtOAc/ヘキサンで10分間保持、KMnO₄染色を用いて、tlcプレート上で精製物を可視化した)、所望の生成物1.6 gを得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): 4.9-4.4(m, 3H)、3.50(m, 2H)、3.22(m, 2H)、3.09(s, 3H)、2.50(m, 1H)、2.2-1.7(m, 2H)、1.43(s, 9H)。¹⁹F NMR(300 MHz、CDCl₃): -226.39(td, J = 49.5, 17.4 Hz)、-227.34(td, J = 47.3, 19.0 Hz)、-227.59(td, J = 47.3, 19.5 Hz)。MS(EI): 256.0 (M - tBu + 2H)、238.0 (M - OtBu)。

【0456】

ステップ6: tert-ブチル(3S)-3-{2-フルオロ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート

4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンに(1.71 g、5.41 mmol、第WO2007/070514に記載のとおり調製)、水素化ナトリウム(鉍物油中60%、60%、247 mg、6.17 mmol)、続いてDMF(4.1 mL)を添加した。ガス発生が停止した後、DMF(17.1 mL)中のtert-ブチル(3S)-3-{2-フルオロ-1-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ピロリジン-1-カルボキシレート(1.6 g、5.1 mmol)を添加し、反応液を60 に16~36時間加熱した。反応液を周囲温度に冷却し、水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相を追加のEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和NaClで洗浄した後、MgSO₄上で乾燥させて、真空で還元すると、粗生成物が残った。混合液を分離し(120 g プレパックドSiO₂カートリッジ、85 mL/分、溶媒A = 92/5/3ヘキサン/EtOAc/IPA、溶媒B = 49/45/6ヘキサン/EtOAc/IPA)、勾配0~40% Bで20分かけて溶出して、40% Bで10分間保持した。混合画分を再混合し、同一の方法で精製して、所望の(最初に溶出する)異性体、0.8 gを得た。

¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): 8.91(s, 1H)、8.374(s, 1H)、8.367(s, 1H)、7.46(d, 1H, J = 3.68 Hz)、6.86(d, 1H, J = 3.78 Hz)、5.74(s, 2H)、5.0-4.6(m, 2H)、4.4(m, 1H)、4.1(m, 1H)、3.76(m, 1H)、3.60(m, 2H)、3.54(m, 1H)、3.25(m, 2H)、2.92(m, 1H)、1.9-1.6(m, 1H)、1.52(s, 9H)、0.97(m, 2H)。¹⁹F NMR(300 MHz、CDCl₃): -225.12(td, J = 49.5, 19.0 Hz)、-225.52(td, J = 49.5, 19.8 Hz)。MS(EI): 531.2 (M + H)。

【0457】

10

20

30

40

50

ステップ7: 4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

tert - ブチル (3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (800 . 0 mg、1 . 507 mmol) を THF (12 mL) に溶解した後、12 . 0 M HCl (1 . 40 mL、16 . 7 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で16時間攪拌し、その時点でLCMS分析は、完全BOC脱保護を示した。飽和NaHCO₃に続いて固体NaHCO₃の添加によって、pHが塩基性になるまで反応液を中和した。反応溶液をEtOAcで抽出し、相を分離して、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水、次に飽和NaClで洗浄した後、MgSO₄上で乾燥させ、真空で還元すると、粗生成物が残った。MS (EI) : 431 . 2 (M + H) 。

【 0 4 5 8 】

ステップ8: 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン

[1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 (1 H) - チオン (233 mg、1 . 53 mmol、実施例33、ステップ4と同様に調製) および4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (550 mg、1 . 3 mmol) を、1 , 4 - ジオキサン (6 . 0 mL) 中で混合し、反応液を70℃に2時間加熱して、その時点でLCMS分析は、中間物ヒドロキシピリジニルチオ尿素への完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、真空で濃縮した後、EtOH (7 . 4 mL) を添加して、チオ尿素が溶媒中に遊離懸濁するまで、混合液を攪拌した。次に、この混合液をAgNO₃ (434 mg、2 . 55 mmol) およびNH₄OH (790 μL、11 . 5 mmol) で処理し、反応液を周囲温度で16時間攪拌して、その時点でLCMS分析は、所望の生成物への完全変換を示した。焼成ガラス漏斗上でセライトのプラグを通して反応液をろ過し、ジオキサン (20 mL) およびEtOAc (20 mL) で洗浄した。ろ液を真空で還元し、残渣を水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相を追加のEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和NaClで洗浄した後、MgSO₄上で乾燥させ、真空で還元すると粗生成物が残り、これを精製して (40 g プレパックドSiO₂カートリッジ、40 mL / 分、DCM3分、次に5% MeOH / DCMで15分間、定組成溶離)、生成物592 mgを回収した。MS (EI) : 549 . 2 (M + H) 。

【 0 4 5 9 】

ステップ9: 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジントリフルオロ酢酸

2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン (592 mg、1 . 07 mmol) に、DCM (5 . 0 mL) およびTFA (5 . 0 mL) を添加した。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール (5 . 0 mL) およびNH₄OH (5 . 0 mL) を添加した。30分後、LCMS分析は、SEM基の完全除去を示した。溶媒を真空で除去し、質量指向分析を使用するWaters FractionLynxシステム上で (カラムWaters SunFire C18、5 μM粒径、30 x 100 mm、移動相A: 水 (0 . 1 % TFA)、B: アセトニトリル (0 . 1 % TFA)、5分で勾配17 ~ 37% B、流量60 mL /

10

20

30

40

50

分) 逆相分取 L C M S により残渣物質を精製して、生成物をトリス - T F A 塩、455 mg として単離した。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD): 8.97 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.88 (d, 1H, $J = 3.88$ Hz)、7.86 (dd, 1H, $J = 5.40, 1.45$ Hz)、7.58 (dd, 1H, $J = 7.64, 1.38$ Hz)、7.31 (d, 1H, $J = 3.58$ Hz)、7.20 (dd, 1H, $J = 7.83, 4.90$ Hz)、5.09 (m, 1H)、5.0 - 4.8 (m, 2H)、4.02 (m, 1H)、3.76 (m, 1H)、3.61 (m, 2H)、3.15 (m, 1H)、1.96 (m, 2H)。MS (EI): 419.1 (M+H)。

【0460】

ステップ10: 2 - ((3S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジンリン酸塩

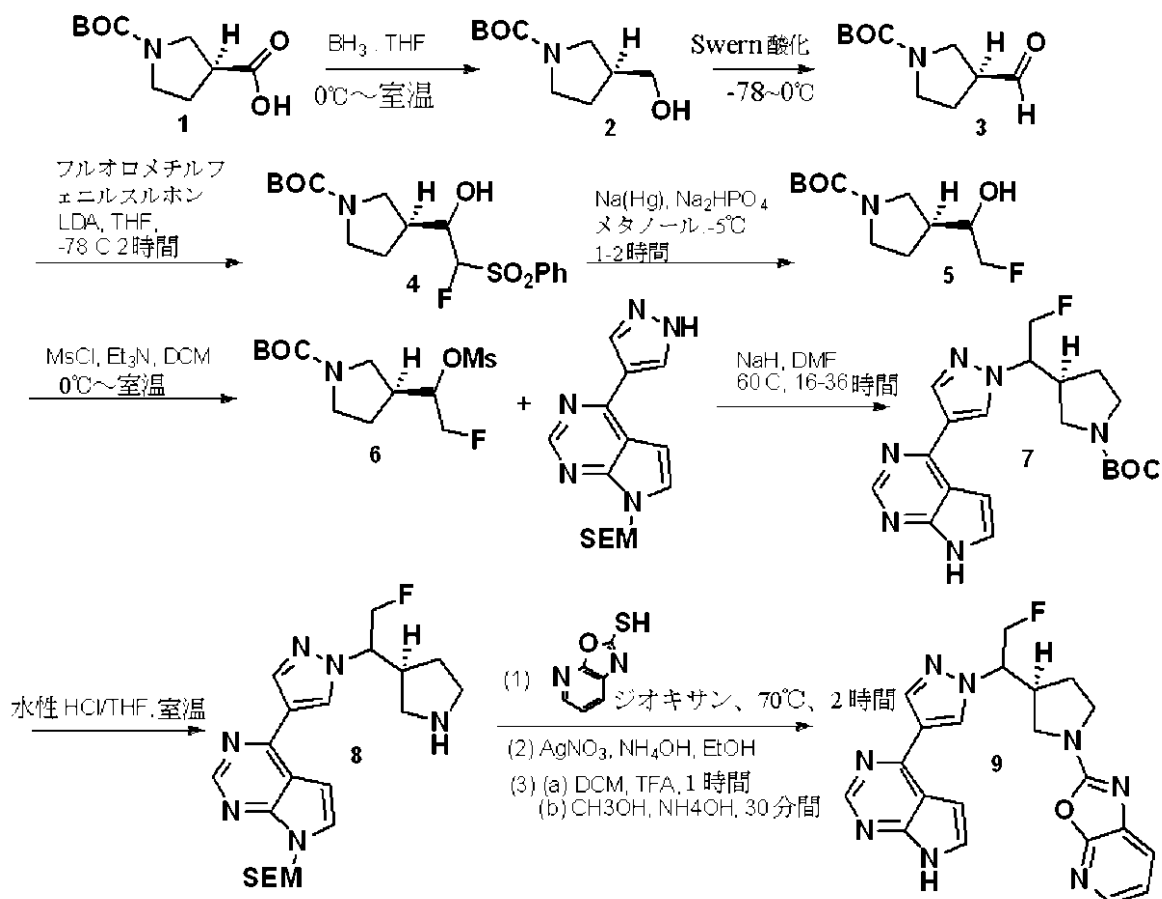
2 - ((3S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジントリス - トリフルオロ酢酸 (455 mg、0.60 mmol) を飽和 NaHCO_3 と 3 : 1 CHCl_3 / IPA とに分割し、相を分離して、水相を追加の溶媒で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて、真空で還元すると、遊離塩基が残った。この物質に、IPA (10 mL) および EtOH (3 mL) を添加し、還流冷却器下、完全溶解が起こるまで、反応液を 90 に加熱した。次に 200 μL / IPA 中の H_3PO_4 (61 mg、0.63 mmol) の溶液を添加し、反応液を油浴から除去して、放置して冷却した。冷却時に、固体が沈殿し、これをろ過により収集した。固体を真空で乾燥させて、生成物をリン酸塩 204 mg として得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 12.1 (bs, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.84 (dd, 1H, $J = 5.22, 1.32$ Hz)、7.58 (m, 2H)、7.17 (dd, 1H, $J = 7.63, 5.15$ Hz)、6.96 (m, 1H)、5.00 (m, 1H)、4.81 (m, 2H)、3.88 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、3.47 (m, 2H)、2.95 (m, 1H)、1.72 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): -223.176 (td, $J = 46.1, 15.9$ Hz)。MS (EI): 419.1 (M+H)。

【0461】

スキーム1. カルボン酸1をホウ酸の作用によって、アルコール2に還元し、続いて Swern 酸化によって対応するアルデヒド3に酸化した。フルオロメチルフェニルスルホンのアニオンを3に添加し、中間体4を得て、これを還元条件下、アマルガムナトリウムを使用して脱スルホニル化して、フルオロアルコール5を得た。次に、化合物をメシレート6に変換し、これをピラゾールコアのアニオンに添加し、得られるジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーにより分離して、N - BOC ピロリジン誘導体7を得た。これを酸性条件下で清潔に脱保護して、高度な中間体8を得て、これを2ステップ手順において、続いて2ステップ脱保護手順に従って、示されるオキサゾロピリジン - 2 - チオールと反応させて、良好な収率および高ジアステレオマー過剰で最終生成物9を得た。

【0462】

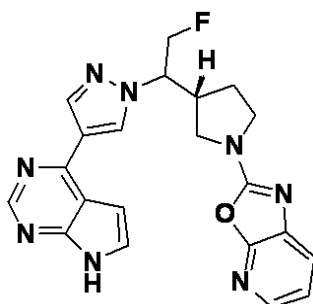
【化 7 5】



【 0 4 6 3】

実施例 7 1 . 2 - ((3 R) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジンホスホン酸塩

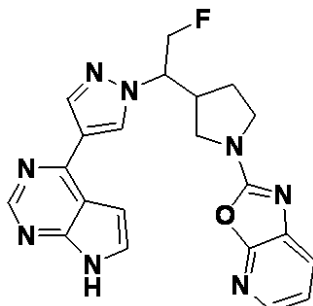
【化 7 6】



この実施例は、実施例 7 0 の以下のステップ 1 ~ 1 0 によって調製することができ、(3 R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸をステップ 1 における (S) 異性体と置換する。以下のステップはすべて、同様に実行する。 1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - D_6) : 12.1 (b s , 1 H) , 8.80 (s , 1 H) , 8.65 (s , 1 H) , 8.38 (s , 1 H) , 7.84 (d d , 1 H , J = 5.22 , 1.32 H z) , 7.58 (m , 2 H) , 7.17 (d d , 1 H , J = 7.63 , 5.15 H z) , 6.96 (m , 1 H) , 5.00 (m , 1 H) , 4.81 (m , 2 H) , 3.88 (m , 1 H) , 3.65 (m , 1 H) , 3.47 (m , 2 H) , 2.95 (m , 1 H) , 1.72 (m , 2 H) 。 ^{19}F NMR (3 0 0 M H z , D M S O - D_6) : - 22.3 , 17.6 (t d , J = 46.1 , 15.9 H z) 。 MS (E I) : 419.1 (M + H) 。

【 0 4 6 4】

実施例 72 . 2 - (3 - (1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロエチル) ピロリジン - 1 - イル) オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジントリフルオロ酢酸
【化 77】



10

上記のラセミ生成物を、実施例 70 のステップ 1 ~ 9 によって調製することができ、ラセミ 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸をステップ 1 で利用した。代替として、以下の配列を使用して、ラセミ生成物にアクセスしてもよい。

【 0465】

ステップ 1 : tert - ブチル 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート

1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 . 0 g、4 . 6 mmol) に、DMF (26 mL) に続いて N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (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リン酸塩 (2 . 6 g、7 . 0 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 9 mL、22 mmol) を添加した。次に N , O - ジメチルヒドロキシルアミン HCl (910 mg、9 . 3 mmol) を添加し、反応液を周囲温度で 16 時間攪拌して、その時点で LCMS および tlc は、ワインレブアミドへの完全変換を示した。反応混合液を水と EtOAc とに分割し、相を分離して、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、真空中で濃縮すると、粗生成物が残り、次にこれをカラムクロマトグラフィにより精製して (40 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、40 mL / 分、20 分で勾配 0 ~ 90 % EtOAc / ヘキサン)、所望の生成物、1 . 05 g を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 3 . 71 (s , 3 H)、3 . 7 - 3 . 3 (m , 5 H)、3 . 20 (s , 3 H)、2 . 1 (m , 2 H)、1 . 45 (s , 9 H)。MS (EI) : 203 . 1 (M - tBu + 2 H)、185 . 1 (M - OtBu)。

20

30

【 0466】

ステップ 2 : tert - ブチル 3 - アセチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

THF (11 mL) 中の tert - ブチル 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 00 g、3 . 87 mmol) の溶液を - 78 °C に冷却した後、エーテル (3 . 87 mL、11 . 6 mmol) 中の 3 . 0 M CH₃MgBr を添加した。反応液を - 78 °C で 1 . 5 時間保持した後、0 °C に 1 時間温め、その時点で、薄層クロマトグラフィ分析は、ケトンへの完全変換を示した。反応液を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。相を分離し、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、真空中で濃縮すると粗生成物が残り、これを直接次の反応で利用した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 3 . 6 - 3 . 4 (m , 3 H)、3 . 33 (s , 1 H)、3 . 12 (m , 1 H)、2 . 20 (s , 3 H)、2 . 06 (m , 2 H)、1 . 45 (s , 9 H)。MS (EI) : 158 . 1 (M - tBu + 2 H)、140 . 1 (M - OtBu)。

40

【 0467】

ステップ 3 : tert - ブチル 3 - { 1 - [(トリメチルシリル) オキシ] ビニル } ピロリジン - 1 - カルボキシレート

N , N - ジイソプロピルアミン (631 μL、4 . 50 mmol) を THF (4 . 2 mL)

50

L)に添加し、この溶液を -78°C に冷却した後、ヘキサン(2.81 mL, 4.50 mmol)中の1.60 M *n*-ブチルリチウムを添加した。反応液を -78°C で5分間保持した後、 0°C に15分間温め、次に再度 -78°C に冷却した。これに、THF(10 mL)中の*tert*-ブチル3-アセチルピロリジン-1-カルボキシレート(800 mg、3.75 mmol)の溶液を添加した。これを -40°C で20分間保持した後、TMSCl(714 μL 、5.63 mmol)を添加した。反応液を -40°C から -10°C に1.5時間かけて温めた後、反応液を再度 -40°C に冷却し、飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチして、EtOAcに抽出した。相を分離し、水相を追加のEtOAcで抽出した。水性洗浄液のpHが酸性になるまで、合わせた有機相を水、続いて0.1 N HCl溶液で洗浄した。次に有機相を水で2回、次に飽和NaClで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて、真空中で濃縮すると、粗生成物、1.01が残った。 ^1H NMR(300 MHz、 CDCl_3): 3.95(s, 1H)、3.91(s, 1H)、3.40(m, 2H)、3.20(m, 2H)、2.72(m, 1H)、1.90(m, 2H)、1.30(s, 9H)、0.05(m, 9H)。MS(EI): 230.1(M-tBu+2H)。

【0468】

ステップ4: *tert*-ブチル3-(フルオロアセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

CH_3CN (26 mL)中の*tert*-ブチル3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}ピロリジン-1-カルボキシレート(847 mg、2.97 mmol)の溶液に、Select Fluor(登録商標)(1.38 g、3.88 mmol)を添加した。混合液を周囲温度で1.5時間攪拌し、その時点でLCMS分析は、フルオロメチルケトンへの変換を示した。反応混合液を飽和 NaHCO_3 とEtOAcとに分割し、相を分離して、水相を追加のEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和NaClで洗浄した後、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物が残った。生成物を精製して(40 g プレバックド SiO_2 カートリッジ、40 mL/分、20分で勾配0~80% EtOAc/ヘキサン)、フルオロメチルケトン、351 mgを回収した。 ^1H NMR(300 MHz、 CDCl_3): 4.89(d, 2H, $J=47.4\text{ Hz}$)、3.35-3.15(m, 5H)、2.10(m, 2H)、1.45(s, 9H)。MS(EI): 176.0(M-tBu+2H)、158.1(M-OtBu)。

【0469】

ステップ5: *tert*-ブチル3-(2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

CH_3OH (0.61 mL)中の*tert*-ブチル3-(フルオロアセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(245 mg、1.06 mmol)の溶液を 0°C に冷却し、 NaBH_4 (28 mg、0.74 mmol)を添加した。反応液を 0°C で30分間攪拌した後、試料を取り除き、0.1 N HCl/EtOAcにクエンチすると、続くtlc分析は、ケトンの完全還元を示した。 0.1 N HCl およびEtOAcの添加によって反応液をクエンチし、相を分離して、水相を追加のEtOAcで抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO_3 、次に法あNaClで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させて、真空中で濃縮すると粗生成物、240 mgが残り、さらなる精製を行わずに進行させた。MS(EI): 178.0(M-tBu+2H)、160.0(M-OtBu)。

【0470】

実施例70に関して示される残りのステップに従って、合成を完了させる。

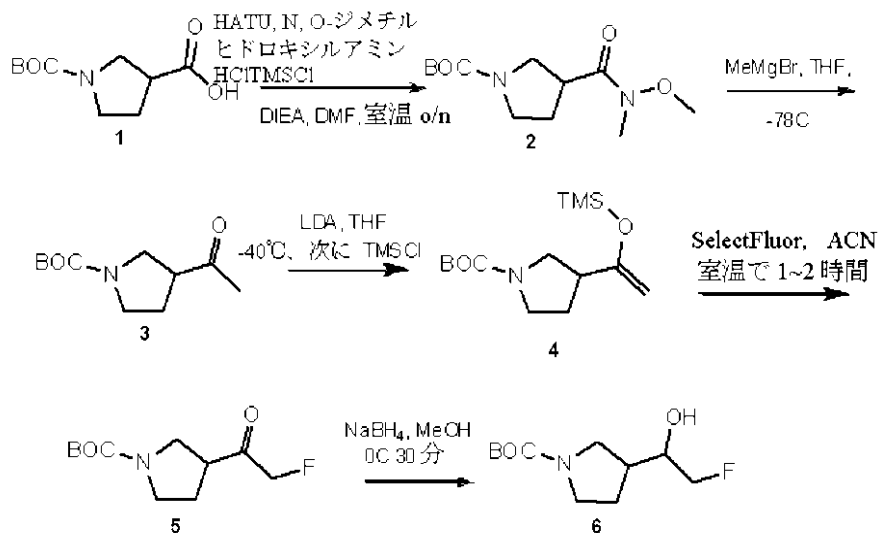
【0471】

スキーム2.カルボン酸1をワインレブアミド2に変換した後、メチルグリニャールで処理して、良好な収率のメチルケトン3を得た。ケトン3をシリルエノールエーテル4に変換した後、Select fluor(登録商標)と反応させて、フルオロメチルケトン5を得た。ホウ化水素ナトリウムで5を還元して、フルオロアルコール6を得て、これを次に用いて、スキーム1に示される手順によって、ラセミフルオロメチルピロリジン化合物

を形成した。

【 0 4 7 2 】

【 化 7 8 】



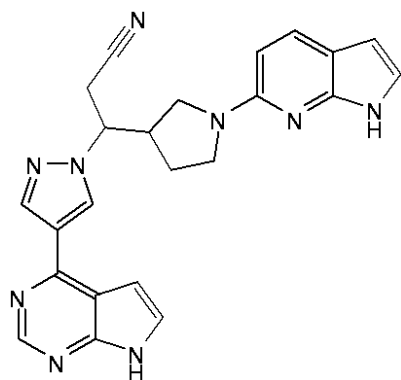
10

【 0 4 7 3 】

実施例 73 . 3 - (1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

20

【 化 7 9 】



30

【 0 4 7 4 】

ステップ 1 : 3 - (1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンニトリル

1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - オキシド半水和物 (31 mg、0.22 mmol、Sigma-Aldrich) を CH₃CN (0.4 mL) に懸濁し、硫酸ジメチル (25 μL、0.27 mmol) を添加した。反応液を 55 に加熱し、その時点で溶液は均質になった。反応液を 55 で 16 時間保持した。次に、溶液に 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (98 mg、0.22 mmol、実施例 15、ステップ 1 ~ 3 と同様に調製、ステップ 2 で行われるキラル分離を省略) および 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (75 μL、0.45 mmol) を添加した。次に、反応液を 50 に 4 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は完全な反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和 NaCl で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空で還元して粗生成物を得

40

50

た。これを精製して(4 g プレパックドSiO₂ カートリッジ、20 mL / 分、16 分間で勾配0 - 100 %のEtOAc / ヘキサン)、生成物31 mgを回収した。MS (EI) : 554 . 2 (M + H)。

【0475】

ステップ2 : 3 - [1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

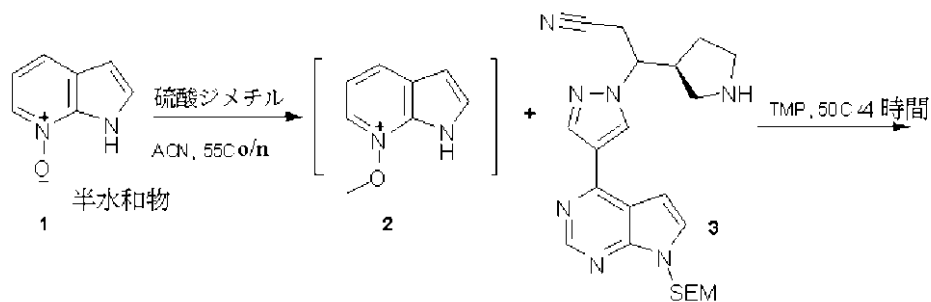
3 - 1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (31 mg、0 . 056 mmol) に、DCM (500 μ L) およびTFA (500 μ L) を添加した。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を除去し、メタノール (500 μ L) およびNH₄OH (500 μ L) を添加した。30分後、LCMS分析は、SEM基の完全除去を示した。溶媒を真空で除去し、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分別 (カラムWaters SunFire C18、5 μ m粒径、19 x 100 mm、移動相A : 水 (0 . 1 % TFA)、B : アセトニトリル (0 . 1 % TFA)、流量30 mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物をTFA塩43 mgとして得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - D₆) : 12 . 61 (bs , 1 H)、11 . 10 (bs , 1 H)、8 . 97 (s , 1 H)、8 . 78 (s , 1 H)、8 . 50 (s , 1 H)、7 . 79 (d , 1 H , J = 8 . 2 Hz)、7 . 73 (m , 1 H)、7 . 10 (m , 1 H)、6 . 97 (m , 1 H)、6 . 31 (d , 1 H , J = 8 . 8 Hz)、6 . 24 (m , 1 H)、4 . 84 (m , 1 H)、3 . 72 (m , 1 H)、3 . 48 (m , 1 H)、3 . 4 - 3 . 2 (m , 4 H)、2 . 90 (m , 1 H)、1 . 67 (m , 2 H)。MS (EI) : 424 . 0 (M + H)。

【0476】

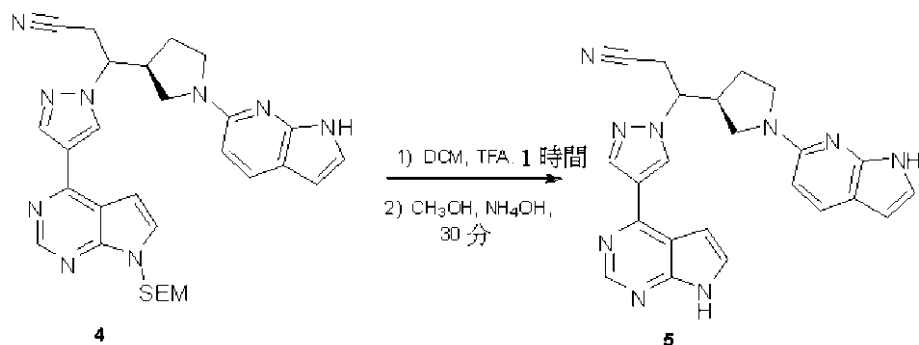
スキーム3 . ピロロピリジン1を硫酸ジメチルで処理し、中間体7 - メトキシピロロピリジン2を形成し、これは単離されなかったが、ピロリジンコア3と直接反応して、高度な中間体4を得た。SEM保護基を2つのステップ手順で除去し、所望の標的5を得た。

【0477】

【化 8 0】



10

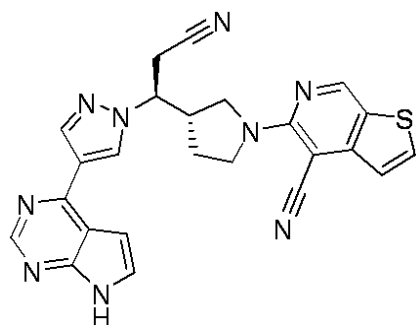


20

【 0 4 7 8】

実施例 74 . 5 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル

【化 8 1】



30

【 0 4 7 9】

ステップ 1 . 5 - クロロチエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル

3 - チエニルアセトニトリル (1 . 16 g、9 . 42 mmol)、塩化ホスホリル (10 . 1 g、65 . 9 mmol) の混合液に、DMF (2 . 2 mL、28 mmol) を添加した。得られた混合液を 100 で 2 . 5 時間加熱した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 28 g、18 . 4 mmol) を滴下添加し、さらに 20 分間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、得られる沈殿物をろ過して、アセトンで洗浄し、所望の生成物を白色固体として得た (収率 26 %)。LCMS (M + H)⁺ : 194 . 9。

40

【 0 4 8 0】

ステップ 2 . 5 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニトリル

エタノール (0 . 09 mL) 中の (3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

50

(実施例 15, ステップ 3 から、18 mg、0.041 mmol)、5 - クロロチエノ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボニトリル (18 mg、0.095 mmol)、および DIPEA (20 μ L、0.1 mmol) の混合液を加熱して、2.5 時間かん流させた。LCMS によって精製して (Sunfire C18 カラム 19 x 100 mm、0.1% TFA を含有するアセトニトリル / 水の勾配、流量 30 mL / 分で溶出)、7 mg の薄黄色固体 (収率 30%) を得た。LCMS (M + 1) : 596.0。

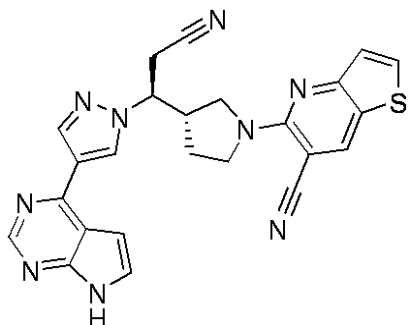
【0481】

上記の薄黄色固体 (7 mg) を 0.5 mL DCM および 0.5 mL TFA 中で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、残渣を 50 μ L EDA および 1 mL MeOH 中で 1 時間攪拌した。反応溶液を LCMS によって精製して (C18 カラム 19 x 100 mm、0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配、流量 30 mL / 分で溶出)、所望の生成物を白色固体として得た (1.6 mg、収率 8%)。LCMS (M + H)⁺ : 466.1。

【0482】

実施例 75. 5 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - カルボニトリル

【化 82】



【0483】

ステップ 1. 3 - アセチルチオフエンオキシム

エタノール (43 mL) および水 (13 mL) 中の 1 - (3 - チエニル)エタノン (1.49 g、11.8 mmol) の溶液に、N - ヒドロキシアミン塩酸塩 (1.96 g、28.2 mmol) および酢酸ナトリウム (2.32 g、28.3 mmol) を順次添加した。得られた溶液を 1 時間再かん流させた後、100 mL の冷水を添加し、得られる沈殿物を収集して所望の生成物を白色粉末として得た (816 mg、49%)。LCMS (M + H)⁺ : 142.0。

【0484】

ステップ 2. 5 - クロロチエノ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - カルボニトリル

エーテル (20 mL) 中の 3 - アセチルチオフエンオキシム (0.816 g、5.78 mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (5.2 mL、56 mmol) を、10 で 20 分かけて滴下添加した。得られた混合液を 10 で 2 時間攪拌した。次に DMF (1.1 mL、14.5 mmol) を滴下添加し、混合液を加熱してエーテルを沸騰させた。すべてのエーテルが除去され、反応混合液の温度が 110 に到達するまで、加熱を続けた。反応混合液は 110 に到達した。反応混合液を 110 で 1 時間加熱した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.800 g、11.5 mmol) を 15 分かけて滴下添加し、さらに 20 分間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、得られた混合液を攪拌しながら 40 g の氷および 60 g の水の混合液に注いだ。形成した黄色沈殿物をろ過によって収集し、所望の生成物を得た (449 mg、40%)。LCMS (M + H)⁺ : 195.0。

【0485】

ステップ 3. 5 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロ

リジン - 1 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

エタノール (0 . 1 m L) 中の (3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (18 m g 、 0 . 041 m m o l 、 実施例 15 , ステップ 3 から) 、 5 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (18 m g 、 0 . 095 m m o l) 、 および D I P E A (20 μ L 、 0 . 1 m m o l) の溶液を加熱して、 2 . 5 時間かん流させた。 L C M S によって精製して (S u n f i r e C 18 カラム 19 x 100 m m 、 0 . 1 % T F A を含有するアセトニトリル / 水の勾配、流量 30 m L / 分で溶出) 、 7 m g の黄色固体を得た (収率 30 %) 。 L C M S (M + 1) : 596 . 2。

10

【 0486 】

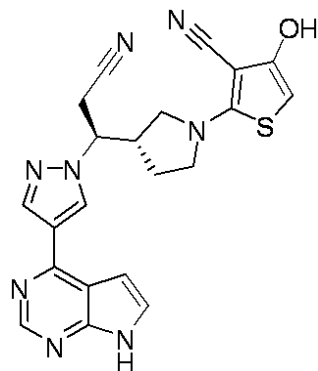
黄色固体 (7 m g) を 1 m L D C M および 1 m L T F A 中で 1 時間攪拌した。濃縮し、残渣を 50 μ L E D A および 1 m L M e O H 中で 1 時間攪拌した。反応溶液を L C M S によって精製して C 18 カラム 19 x 100 m m 、 0 . 15 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配、流量 30 m L / 分で溶出) 、 所望の生成物を白色固体として得た (2 . 0 m g 、 収率 10 %) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 466 . 0。

【 0487 】

実施例 76 . 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシチオフェン - 3 - カルボニトリル

20

【 化 83 】



30

【 0488 】

ステップ 1 . 2 , 4 - ジブromo - 3 - メチルチオフェン

酢酸 (5 . 20 m L , 91 . 4 m m o l) 、 水 (14 . 0 m L) 、 および T H F (2 . 0 m L) 中の亜鉛 (1 . 94 g 、 29 . 7 m m o l) の懸濁液を緩やかにかん流させた後、熱を除去した。次に T H F (1 . 0 m L) 中の 2 , 3 , 5 - トリブromo - 4 - メチルチオフェン (T C I から、 10 . 0 g 、 29 . 9 m m o l) を、反応混合液がかん流し続けるような速度で滴下添加した。添加が完了した後、混合液を一晩かん流させた後、室温に冷却して、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を水、飽和 N a H C O ₃ 、 およびブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させて濃縮した。高真空下の粗生成物の蒸留から、所望の生成物を無色の液体として得た (4 g 、 52 %) 。 ¹ H N M R (300 M H z 、 C D C l ₃) : 7 . 22 (s , 1 H) 、 2 . 20 (s , 3 H) 。

40

【 0489 】

ステップ 2 . 2 , 4 - ジブromo - 3 - (ブromoメチル) チオフェン

四塩化炭素 (15 . 4 m L) 中の 2 , 4 - ジブromo - 3 - メチルチオフェン (1 . 89 g 、 7 . 38 m m o l) および N - ブromosクシニミド (1 . 42 g 、 7 . 98 m m o l) 、 ならびに 2 , 2 ' - アゾビス (イソブチロニトリル) (A l d r i c h から、 10 . 3 m g 、 0 . 0626 m m o l) の懸濁液を 80 に 2 時間加熱した。反応懸濁液を室温に冷却した。沈殿物をろ過して、少量の D C M で洗浄した。ろ液を濃縮して固体を得た。粗物質を、精製を行わずに次のステップで使用した。

50

【0490】

ステップ3. (2, 4 - ジブロモ - 3 - チエニル) 酢酸メチル

DMF (20 mL) 中の2, 4 - ジブロモ - 3 - (ブロモメチル) チオフェン (2.47 g、7.38 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (3.02 g、36.9 mmol) を添加した。混合液を110 で3時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで1回抽出した。混合有機抽出液を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して (0% ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を透明な油として得た (1.89 g、81%)。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD): 7.57 (s, 1H)、5.06 (s, 2H)、2.05 (s, 3H)、LCMS ($\text{M} + \text{Na}$)⁺: 336.7。

10

【0491】

ステップ4. (2, 4 - ジブロモ - 3 - チエニル) メタノール

アセトニトリル (10 mL) および水 (10 mL) 中の (2, 4 - ジブロモ - 3 - チエニル) 酢酸メチル (1.89 g、6.02 mmol) の溶液に、水中の50% NaOH を添加した (50:50、水:水酸化ナトリウム、0.651 mL、18.0 mmol)。得られる溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液を2N H_2SO_4 および酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで1回抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させて、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して (0% ~ 15% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を白色固体として得た (1.46 g、89%)。LCMS ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$)⁺: 254.9。

20

【0492】

ステップ5. 2, 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルバルデヒド

DCM (50 mL) 中の (2, 4 - ジブロモ - 3 - チエニル) メタノール (1.46 g、5.37 mmol) の溶液に、Desse - Martin ペルヨージナン (2.5 g、5.9 mmol) を添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液をエーテルおよび飽和 NaHCO_3 で希釈した。1時間攪拌した後、反応混合液をセライトのパッドを通してろ過した。水層を酢酸エチルで1回抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮し、所望の生成物を得た (1.45 g、100%)。粗生成物を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

30

【0493】

ステップ6. 2, 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルバルデヒドオキシム

エタノール (19.5 mL) および水 (5.9 mL) 中の2, 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルバルデヒド (1.45 g、5.37 mmol) の溶液に、N - ヒドロキシアミン塩酸塩 (0.410 g、5.91 mmol) および酢酸ナトリウム (0.617 g、7.52 mmol) を連続して添加した。得られる溶液を1時間かん流させた。有機溶媒を真空中で除去し、溶液を水で希釈した。得られる沈殿物を収集し、真空中で乾燥させて、所望の生成物を白色固体 (1.38 g、90%) として得た。LCMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 285.8。

【0494】

ステップ7. 2, 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルボニトリル

ピリジン (15 mL) 中の2, 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルバルデヒドオキシム (1.37 g、4.81 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (1.5 mL、19 mmol) を添加した。それを60 で2時間加熱した。反応溶液を酢酸エチルおよび飽和 CuSO_4 溶液で希釈した。有機層を CuSO_4 で2回、続いて1N HCl 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製して (0 ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を白色固体として得た (1.18 g、92%)。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3OD): 7.73 (s, 1H)。

40

【0495】

50

ステップ 8 . 4 - ブロモ - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル

1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - テトラフルオロホウ酸塩イウム (3 1 5 m g) 中の (3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (1 2 2 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l 、 実施例 1 5 , ステップ 3 から) 、 2 , 4 - ジブプロモチオフェン - 3 - カルボニトリル (8 3 . 0 m g 、 0 . 3 1 1 m m o l) および D I P E A (5 3 . 4 μ L 、 0 . 3 0 7 m m o l) の混合物を、120 で2時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、所望の生成物を黄色固体として得た (8 8 m g 、 5 0 %) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 6 2 3 . 0 , 6 2 5 . 1 。

【 0 4 9 6 】

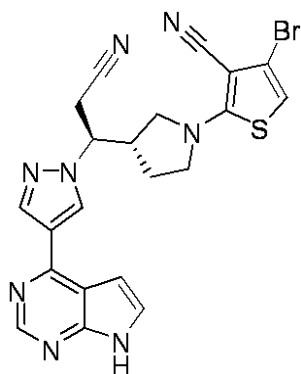
ステップ 9 . 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシチオフェン - 3 - カルボニトリル

D C M (0 . 5 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル (1 6 . 1 m g 、 0 . 0 2 5 8 m m o l) の溶液に、T F A (0 . 5 0 m L) を添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。残渣をメタノール (1 m L) に溶解し、処理した (1 0 0 μ L , 1 . 5 0 m m o l) 。反応溶液を1時間攪拌し、E D A メタノールで希釈して、E D A メタノールで希釈して、L C M S によって精製して (C 1 8 カラム、19 x 100 mm、0 . 1 5 % NH₄OH を含有する A C N / H₂O の勾配、流量 3 0 m L / 分で溶出) 、所望の生成物を白色固体として得た (5 . 7 m g 、 5 1 %) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 4 3 1 . 1 。

【 0 4 9 7 】

実施例 7 7 . 4 - ブロモ - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル

【 化 8 4 】



アセトニトリル (0 . 2 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル (実施例 7 6 , ステップ 8 から、24 . 2 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l) の攪拌懸濁液に、室温で三フッ化ホウ素エーテル

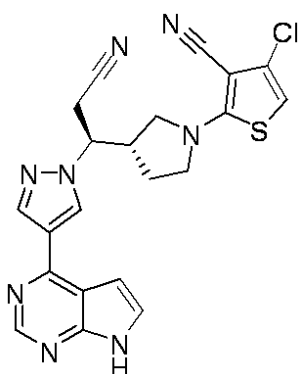
(12.3 μ L、0.097 mmol)を得た。得られる透明な茶色の溶液を2時間攪拌した。反応溶液をメタノール(0.5 mL)で希釈し、EDAで処理した(50 μ L、0.75 mmol)。反応溶液を1時間攪拌して、メタノールで希釈し、分取LCMSで精製して(C18カラム、19 x 100 mm、0.15% NH_4OH を含有するACN/ H_2O の勾配、流量30 mL/分で溶出)、所望の生成物を得た(5.3 mg、27%)。 ^1H NMR(300 MHz、DMSO- D_6): 12.1(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.42(s, 1H)、7.59(d, 1H)、6.97(d, 1H)、6.75(s, 1H)、4.84(m, 1H)、3.72-3.20(m, 6H)、2.96(m, 1H)、1.74(m, 2H)、LCMS(M+H) $^+$: 493.0, 495.0。

10

【0498】

実施例78.4-クロロ-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

【化85】



20

【0499】

ステップ1.4-クロロ-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

30

ピリジン(100 μ L)中の4-ブromo-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリル(実施例76,ステップ8から、21 mg、0.034 mmol)の溶液に、一塩化第一銅(16.7 mg、0.168 mmol)を添加した。得られた混合液を120 で一晩加熱した。反応溶液をメタノールで希釈し、分取LCMSで精製して(C18カラム、19 x 100 mm、0.1% TFAを含有するACN/ H_2O の勾配、流量30 mL/分で溶出)、所望の生成物を得た(3.2 mg、16%)。LCMS(M+H) $^+$: 579.2。

【0500】

40

ステップ2.4-クロロ-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリル

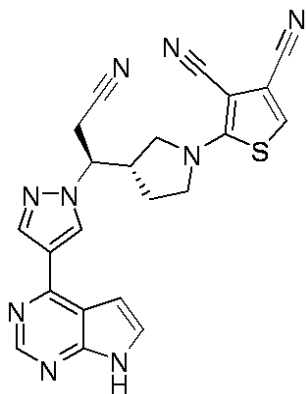
実施例77の手順に従い、4-クロロ-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリルを開始物質として使用して、この化合物を調製した。LCMS(M+H) $^+$: 449.1。

【0501】

実施例79.2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロ

50

ロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3, 4-ジカルボニトリル
【化86】



10

【0502】

ステップ1. 2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3, 4-ジカルボニトリル

NMP(0.4 mL)中の4-ブromo-2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3-カルボニトリル(実施例76, ステップ8から、30.0 mg、0.0481 mmol)の溶液に、シアン化亜鉛(28.2 mg、0.240 mmol)を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(13.9 mg、0.012 mmol)および溶液を窒素で洗い流した。マイクロウェーブ反応器内で、溶液を150 で15分間加熱した。反応溶液をメタノールで希釈し、分取LCMSによって精製して(Sunfire C18カラム、19x100 mm、0.1% TFAを含有するACN/H₂Oの勾配、流量30 mL/分で溶出)、所望の生成物を得た(8.3 mg、30%)。LCMS(M+H)⁺: 570.2。

20

30

【0503】

ステップ2. 2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3, 4-ジカルボニトリル

実施例77の手順に従い、2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3, 4-ジカルボニトリルを開始物質として使用して、この化合物を調製した。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆): 12.06(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.62(s, 1H)、8.36(s, 1H)、7.59(s, 1H)、7.54(d, 1H)、6.92(d, 1H)、4.80(m, 1H)、3.69-3.16(m, 6H)、2.96(m, 1H)、1.72(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 440.1。

40

【0504】

実施例80. 2-((3S)-3-{2-フルオロ-1-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)チオフェン-3, 4-ジカルボニトリル

N#Cc1cc(C#N)c(N2CC[C@H](C2Cc3cc4nn(Cc5cnc6c5c7cnc6n7)c8cnc58)c3)cc1S

10

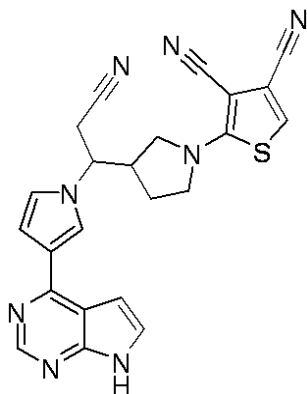
20

30

40

50

【化 8 8】



10

【0509】

ステップ1. 4 - ブロモ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリル

実施例 7 6 , ステップ 8 の手順に従い、3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (実施例 3 3 , ステップ 3 から) および 2 , 4 - ジブロモチオフェン - 3 - カルボニトリルを開始物質として使用して、この化合物を調製した。C₂₈H₃₃BrN₇OSSi (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 622 . 1 , 624 . 1 .

20

【0510】

ステップ2. 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル

実施例 7 9 , ステップ 1 の手順に従い、4 - ブロモ - 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 - カルボニトリルを開始物質として使用して、この化合物を調製した。この物質をキラル HPLC により分離して (Chiral Technologies Chiralpak AD - H、5 μ、20 x 250 mm、80 % EtOH / ヘキサン、8 mL / 分で溶出)、エナンチオマー 1 (最初に溶出) およびエナンチオマー 2 (2 番目に溶出) を得た。LCMS (M + H)⁺ : 569 . 2 .

30

【0511】

ステップ3. 2 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) チオフェン - 3 , 4 - ジカルボニトリル (単離される 2 つのエナンチオマー)

40

最後のステップから得た各エナンチオマーを、1 : 1 TFA / DCM の混合液中で 1 時間連続して攪拌することによって、別個に脱保護し、溶媒を除去した後、EDA (0 . 2 mL) を含有するメタノール (1 . 5 mL) 中で 30 分間攪拌した。分取 HPLC / MS (C18 カラム (19 x 100 mm) 0 . 15 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出) を使用して、生成物を精製した。

エナンチオマー 1 LCMS (M + H)⁺ : 439 . 0、エナンチオマー 2 LCMS (M + H)⁺ : 439 . 1 .

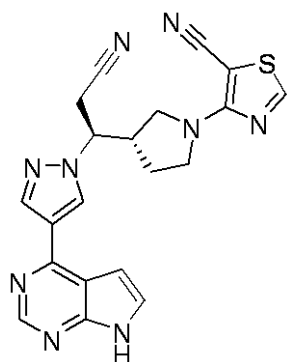
【0512】

実施例 8 2 . 4 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロ

50

リジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル

【化 89】



10

【0513】

ステップ 1. 2, 4 - ジクロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルバルデヒド

塩化ホスホリル (48.0 mL, 515 mmol) 中の 2, 4 - チアゾリジンジオン (10.0 g, 85.4 mmol) の懸濁液に、0 で DMF (7.3 mL, 94 mmol) を滴下添加した。反応混合液を周囲温度に加熱し、1 時間攪拌した。次に、混合液を 85 で 1 時間加熱した後、115 で 3.5 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合液をゆっくり攪拌しながら氷上に慎重に注いだ。水層を DCM で 3 回抽出した。混合有機抽出液を飽和 NaHCO₃、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して (0% ~ 20% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た (8.1 g, 52%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.92 (s, 1H)、LCMS (M + H - CO)⁺ : 153.9

20

【0514】

ステップ 2. 2, 4 - ジクロロ - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾール

無水トルエン (50 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (4.0 g, 22 mmol) および 1, 2 - エタンジオール (3.6 mL, 64 mmol) の混合液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.31 g, 1.6 mmol) を添加した。フラスコを Dean - Stark トラップに適合させ、混合液を加熱して 3.5 時間かん流させた。周囲温度に冷却した後、反応液を 10% Na₂CO₃ 溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して (0% ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を黄色の油として得た (4.17 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 6.03 (s, 1H)、4.10 (m, 4H)、LCMS (M + H)⁺ : 225.9。

30

【0515】

ステップ 3. 4 - クロロ - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾール

THF (20 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1, 3 - チアゾール (1.0 g, 4.4 mmol) の溶液に、-78 で、ヘキサン (2.28 mL, 5.69 mmol) 中の 2.5 M n - ブチルリチウムを滴下添加した。得られた暗色溶液を -78 で 75 分間攪拌した。反応液を水でクエンチした後、ブラインに注いだ。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液を MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して (0% ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を黄色の油として得た (770 mg, 91%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.74 (s, 1H)、6.18 (s, 1H)、4.10 (m, 4H)、LCMS (M + H)⁺ : 191.9。

40

【0516】

50

ステップ４．４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルバルデヒド

THF (10 mL) 中の４ - クロロ - ５ - (１，３ - ジオキソラン - ２ - イル) - １，３ - チアゾール (0.75 g、3.9 mmol) の溶液に、水中の 5.0 M HCl 溶液 (2 mL、10 mmol) を添加した。得られた混合液を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応溶液をブラインに注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過および濃縮して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た (0.53 g、92%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 10.16 (s, 1H)、9.03 (s, 1H)。

【0517】

ステップ５．４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルバルデヒドオキシム

10

水 (6.4 mL) 中の重炭酸ナトリウム (0.17 g、2.0 mmol) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.14 g、2.0 mmol) を数回に分けて添加した。混合液に、エタノール (2.0 mL) 中の４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルバルデヒド (0.30 g、2.0 mmol) の溶液を添加した。混合液を 1 時間、周囲温度で攪拌した。反応溶液を水で希釈した。得られる沈殿物を収集し、真空下で乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た (0.25 g、76%)。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) : 9.02 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、LCMS (M+H)⁺ : 162.9。

【0518】

ステップ６．４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルボニトリル

20

４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルバルデヒドオキシム (0.24 g、1.5 mmol) および無水酢酸 (1.2 mL、13 mmol) の混合液を、140 °C で 3 時間加熱した。混合液を真空で濃縮し、茶色の固体を得た (65 mg、30%)。さらなる精製を行わずに、粗物質を次のステップで使用した。

【0519】

ステップ７．４ - (３ - {２ - シアノ - １ - [４ - (７H - ピロロ[２，３ - d]ピリミジン - ４ - イル) - １H - ピラゾール - １ - イル]エチル}ピロリジン - １ - イル) - １，３ - チアゾール - ５ - カルボニトリル (単一エナンチオマー)

実施例 74，ステップ 2 の手順に従い、(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [４ - (７ - { [２ - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[２，３ - d]ピリミジン - ４ - イル) - １H - ピラゾール - １ - イル]プロパンニトリル (実施例 15，ステップ 3 から) および ４ - クロロ - １，３ - チアゾール - ５ - カルボニトリルを開始物質として使用して、この化合物を調製した。LCMS (M+H)⁺ : 416.1。

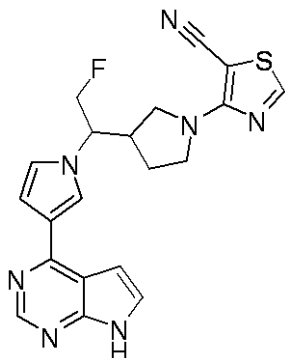
30

【0520】

実施例 83．５ - (３ - {２ - フルオロ - １ - [３ - (７H - ピロロ[２，３ - d]ピリミジン - ４ - イル) - １H - ピラゾール - １ - イル]エチル}ピロリジン - １ - イル) - １，３ - チアゾール - ４ - カルボニトリル (単一のエナンチオマー)

【化 90】

40



【0521】

50

ステップ 1 . *tert* - ブチル 3 - [(E) - 2 - フルオロ - 2 - (フェニルスルホニル) ピリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 3 - [2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルスルホニル) エチル] ピリジン - 1 - カルボキシレート (実施例 70 , ステップ 3 の手順に従い、*tert* - ブチル - 3 - ホルミルピリジン - 1 - カルボキシレートを開始物質として使用して合成、0.53 g、1.4 mmol) および DCM (7.0 mL) 中のトリエチルアミン (0.80 mL、5.7 mmol) の混合液に、0 で塩化メタンスルホニル (132 μ L、1.70 mmol) を添加した。混合液を 0 で 1 時間攪拌した後、周囲温度に加熱した。4 時間後、別の分量のトリエチルアミン (2.0 eq) を添加し、一晩攪拌した。反応溶液をブラインで希釈し、水層を DCM で 3 回抽出した。混合抽出液を MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して (0 % ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を得た (350 mg、69 %)。LCMS (M + Na)⁺ : 378.1。

【 0522 】

ステップ 2 *tert* - ブチル 3 - { 2 - フルオロ - 2 - (フェニルスルホニル) - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピリジン - 1 - カルボキシレート

アセトニトリル (6.0 mL) 中の 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 33 , ステップ 1 から、0.33 g、1.0 mmol) および *tert* - ブチル 3 - [(E) - 2 - フルオロ - 2 - (フェニルスルホニル) ピリジン - 1 - カルボキシレート (0.35 g、0.98 mmol) の混合液に、1,8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (180 μ L、1.2 mmol) を添加し、反応溶液を 65 で 36 時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルカラムにより精製して (0 % ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン)、所望の生成物を 1 : 1 の 2 つのジアステレオマーとして得た (134 mg、20 %)。LCMS (M + H)⁺ : 670.3。

【 0523 】

ステップ 3 . *tert* - ブチル 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 70 , ステップ 4 の手順に従い、*tert* - ブチル 3 - { 2 - フルオロ - 2 - (フェニルスルホニル) - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピリジン - 1 - カルボキシレートを開始物質として使用して、この化合物を調製した。5 ~ 60 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出する、シリカゲルカラムを使用して、2 つのジアステレオマーを単離した。LCMS (M + H)⁺ : 530.1。

【 0524 】

ステップ 4 . 4 - [1 - (2 - フルオロ - 1 - ピリジン - 3 - イルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

DCM (0.5 mL) 中の *tert* - ブチル 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピリジン - 1 - カルボキシレート (104 mg、0.196 mmol) の溶液に、1,4 - ジオキサン (0.5 mL、2.0 mmol) 中の 4.0 M 塩酸を添加した。反応溶液を室温で 90 分間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を 1.0 N NaOH 溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過および濃縮して、所望の生成物を茶色の粘着性のゴム状物質として得た (86 mg、100 %)。LCMS (M + H)⁺ : 430.1。

【0525】

ステップ5 . 5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル

4 - [1 - (2 - フルオロ - 1 - ピロリジン - 3 - イルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル] - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (ステップ3からのジアステレオマー2) (54 mg、0 . 12 mmol) および 5 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (29 . 5 mg、0 . 156 mmol) の混合液に、1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムテトラフルオロホウ酸 (0 . 2 mL) および D I P E A (32 . 4 μ L、0 . 186 mmol) を添加した。得られた混合液を 120 で3時間攪拌した後、周囲温度に冷却した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をメタノールで希釈し、分取LCMSにより精製して (0 . 15 % NH_4OH を含有する ACN/H_2O の勾配で溶出する C18 カラム (19 x 100 mm))、所望の生成物を得た (20 mg、28 %)。エナンチオマーをキラル HPLC によって分離した (Chiral Technologies Chiralcel OD - H、5 μ 、20 x 250 mm、20 % EtOH / ヘキサン、12 mL / 分)。所望のエナンチオマー1 (最初に溶出) を収集した (12 . 7 mg、18 %)。LCMS (M + H) + : 538 . 2。別のエナンチオマー2 (2 番目に溶出) を収集した (6 . 2 mg、9 %)。LCMS (M + H) + : 538 . 2

10

20

【0526】

ステップ6 . 5 - (3 - { 2 - フルオロ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (単一のエナンチオマー)

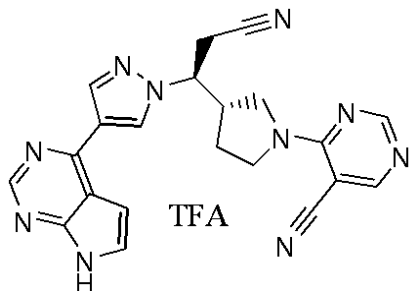
所望のエナンチオマー1 (ステップ5 から) を 1 : 1 TFA / DCM で1時間処理し、再度濃縮して、0 . 2 mL EDA を含有するメタノール (1 mL) の溶液中で30分間攪拌した。生成物を分取LCMSにより精製して (0 . 15 % NH_4OH を含有する ACN/H_2O の勾配で溶出する C18 カラム (19 x 100 mm))、所望の生成物を得た。LCMS (M + H) + : 408 . 1。

30

【0527】

実施例84 . 4 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸

【化91】



40

【0528】

ステップ1 : (3 S) - 3 - [(3 S) - 1 - (5 - ヨードピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

(3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ

50

ル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (60.0 mg、0.1371 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) を 4 - クロロ - 5 - ヨードピリミジン (第 WO 2008/079965 号、48.35 mg、0.2011 mmol) および DIPEA (36.0 μ L、0.2067 mmol) と混合し、NMP (0.40 mL) に溶解した。反応液を 130 で 2 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は主に生成物を示した。残渣を分取 LC 上で精製し、生成物を得た。これを EtOAc と飽和 NaHCO₃ とに分離し、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、真空で取り除き、次の反応を続行した。MS (EI) : 642 (M + H)

【0529】

ステップ 2 : 4 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - シアノ - 1 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

1 首丸底フラスコに、3 - [1 - (5 - ヨードピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (32.0 mg、0.0499 mmol) を DMF (0.3 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (17.6 mg、0.150 mmol) を添加した。反応液を脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11.5 mg、0.00998 mmol) を添加して、100 で 4 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物が存在することを示した。反応液を濾過し、生成物を分取 LC によって精製した。MS (EI) : 541 (M + H)

【0530】

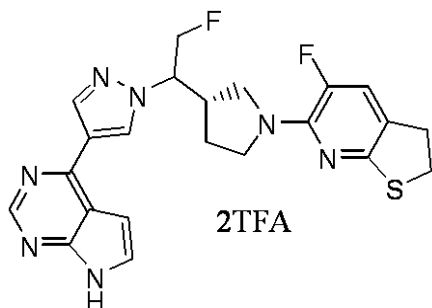
ステップ 3 : 4 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸

実施例 1 と同様に、ステップ 2 からの生成物を脱保護し (CH₂Cl₂ / TFA、MeOH / NH₄OH)、生成物を LC によって精製した (実施例 5 と同様の ACN / 水 / TFA 方法)。MS (EI) : 411 (M + H)。

【0531】

実施例 85 : 4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - 1 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジンビス(トリフルオロ酢酸)

【化 92】



【0532】

ステップ 1 : 3 - [(E) - 2 - エトキシビニル] - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン

1 首丸底フラスコ中で、3 - クロロ - 2, 5, 6 - トリフルオロピリジン (Lancaster Synthesis Inc.、1.0 g、5.97 mmol) を、(2 - エトキシエチル) トリ - n - ブチルチン (Synthonix Corporation、2.01 g、5.57 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジ

ウム(0)(348.0mg、0.3012mmol)とともにトルエン(6.7mL)に溶解し、脱気した。反応液を加熱して4時間かん流させ、その時点でTLC分析は、開始物質の大部分が消費されたことを示した。3%EtOAc/ヘキサンを使用して、反応混合液をクロマトグラフ分析し、いくらかの塩化ブチルチンで汚染された3-[(E)-2-エトキシビニル]-2,5,6-トリフルオロピリジンを得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.41(m, 1H)、6.40(dd, 1H), 5.35(dd, 1H)、4.10(q, 2H)、1.30(t, 3H)。

【0533】

ステップ2: 1-エトキシ-2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノール

THF(26.6mL)中のステップ1からの3-[(E)-2-エトキシビニル]-2,5,6-トリフルオロピリジンおよび水中の5.0M HCl(17mL、83mmol)を添加し、25℃で20時間攪拌し、その時点で精密検査した試料(EtOAc/NaHCO₃)のTLC分析は、開始物質の非存在を示した。反応液をNaHCO₃で中和し、エーテルと水とに分割し、エーテル抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で取り除いた。NMR分析は、アルデヒドピークを示さず、エチルヘミアセタール1-エトキシ-2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノールと一致した。30%エーテル/ヘキサンを使用し、生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィにより精製して、生成物を得た(0.75g、2ステップの場合61%)。HPLC分析は1つのピークを示した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 7.72(m, 1H)、5.42(m, 1H)、5.02(m, 1H)、4.38(m, 1H)、3.70-3.85(m, 2H)、2.90(m, 2H)、1.35(m, 2H)、1.22(m, 3H)。

【0534】

ステップ3: 2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノール

10mLの密閉管中で、1-エトキシ-2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノール(250.0mg、1.130mmol)をTHF(10.0mL)に溶解し、水中の1.0M HCl(5.0mL、5.0mmol)を添加した。反応液を75℃で90分間加熱し、NaHCO₃で中和し、エーテルで抽出した。反応混合液を蒸発乾燥させると、粗生成物のNMR分析は、それがアルデヒド水和物2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタン-1,1-ジオールであることを示した。

【0535】

10mLの密閉管中で、粗2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタン-1,1-ジオール(138.0mg、0.7146mmol)をイソプロピルアルコール(6.0mL)に溶解し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(16.22mg、0.4287mmol)を添加した。反応液を0℃で2時間攪拌し、NH₄Clでクエンチして、エーテルで抽出した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノール(80mg)を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 7.90(m, 1H)、3.75(m, 2H)、2.80(m, 2H)。

【0536】

ステップ4: S-[2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エチル]エタンチオエート

1首丸底フラスコ中で、2-(2,5,6-トリフルオロピリジン-3-イル)エタノール(0.520g、2.94mmol)を、トリフェニルホスフィン(0.770g、2.94mmol)とともにTHF(13.0mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.578mL、2.94mmol)を添加して、10分後にチオ酢酸(0.210mL、2.94mmol)を添加した。混合液を0℃で60分間攪拌した。TLC、LC、およびLCMSは、生成物への最大50%の変換を示した。反応液を飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcと水とに分割して、Et

10

20

30

40

50

OA c 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空で取り除いた。2% EtOAc / ヘキサンを使用し、反応液をシリカゲル上でクロマトグラフ分析し、少量の不純物 (0.30 g) で汚染された生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.60 (m, 1H)、3.10 (m, 2H)、2.85 (m, 2H)、2.30 (s, 3H)。

【0537】

ステップ5: 5, 6 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン

1 首丸底フラスコ中で、S - [2 - (2, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 3 - イル) エチル] エタンチオエート (190.0 mg、0.80773 mmol) を、THF (30.0 mL) および水 (30.0 mL) に溶解し、脱気した。反応液に、水中の 1.0 M 水酸化ナトリウム (7.0 mL) を添加して、25 °C で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS 分析は、主に 2 - (2, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 3 - イル) エタンチオールを示した。反応液を 2 日間攪拌し、その時点で LCMS 分析は、ジスルフィドおよびいくつかの生成物を示した。反応混合液をエーテルと水とに分割し、エーテル抽出液をブラインで洗浄して、乾燥させ (MgSO₄)、真空で取り除いた。次に、3% EtOAc / ヘキサンを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフ分析して、生成物を得た (13 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.29 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)、3.25 (m, 2H)。

【0538】

ステップ6: 4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - 1 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (実施例 70, ステップ 7 から、31.58 mg、0.073332 mmol) を、5, 6 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン (12.7 mg、0.07333 mmol) および DIPEA (21.88 μL、0.1256 mmol) と混合し、NMP (0.24 mL) に溶解した。反応液を 130 °C で 5 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、いくつかの生成物の存在を示した。生成物を LC により精製して (実施例 5 と同様に、ACN / TFA / 水方法)、精製物質を得た。MS (EI): 584 (M + H)。

【0539】

ステップ7: 4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - 1 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンビス (トリフルオロ酢酸)

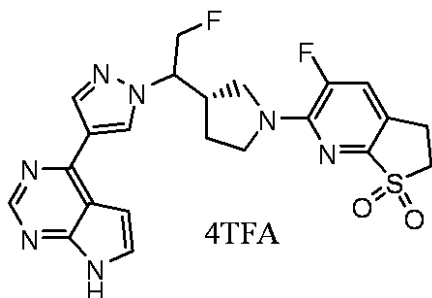
実施例 1 と同様に、4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - 1 - (5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンを脱保護し (TFA / CH₂Cl₂、MeOH / NH₄OH)、脱保護化合物を分取 LC 上で精製して (実施例 5 と同様の ACN / TFA 方法)、生成物を得た。MS (EI): 454 (M + H)。¹H NMR (CD₃OD): 8.92 (m, 1H)、8.86 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、7.85 (m, 1H)、7.30 (m, 1H)、7.10 (m, 1H)、5.05 (m, 1H)、4.80 (m, 2H)、3.85 (m, 1H)、3.62 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)、3.35 (m, 2H)、3.10 (m, 2H)、2.95 (m, 1H)、1.80 (m, 2H)。

【0540】

実施例 86: 4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - 1 - (5 - フルオロ - 1,

1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンテトラキス (トリフルオロ酢酸)

【化 9 3】



10

1 首丸底フラスコ中で、4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンビス (トリフルオロ酢酸) (実施例 8 5 から、3 . 0 m g 、 0 . 0 0 4 4 m m o l) をメタノール (1 . 0 m L) に溶解し、水 (0 . 3 0 m L) を添加した。反応液に、O x o n e (登録商標) (5 . 4 m g 、 0 . 0 0 8 8 m m o l) を添加して、2 5 で一晩攪拌し、その時点で L C M S 分析は、主にスルホンおよび過酸化スルホンを示した。反応液を濾過し、生成物を分取 L C によって精製して (実施例 5 と同様の A C N / T F A 方法) 、4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - 1 - (5 - フルオロ - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンテトラキス (トリフルオロ酢酸) を得た。MS (E I) 4 8 6 (M + 1) 。 ¹ H N M R (D M S O - D 6) : 1 2 . 2 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 2 (s , 1 H) 、 8 . 7 0 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (m , 2 H) 、 7 . 0 0 (m , 1 H) 、 5 . 0 0 (m , 1 H) 、 4 . 9 0 (m , 2 H) 、 4 . 8 0 (m , 2 H) 、 3 . 9 0 (m , 1 H) 、 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 5 0 (m , 2 H) 、 3 . 1 0 (m , 2 H) 、 2 . 9 (m , 1 H) 、 1 . 6 5 (m , 2 H) 。

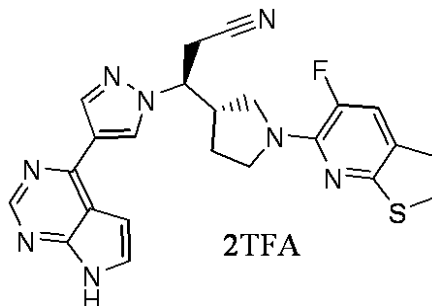
20

【 0 5 4 1 】

30

実施例 8 7 . (3 S) - 3 - [(3 S) - 1 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビス (トリフルオロ酢酸)

【化 9 4】



40

【 0 5 4 2 】

ステップ 1 : ブタ - 3 - イン - 1 - イルメタンスルホン酸塩

1 首丸底フラスコ中で、3 - b u t y n - 1 - o l (0 . 5 0 m L 、 6 . 6 m m o l) を D C M (7 . 0 m L) に溶解し、D I P E A (1 . 6 m L 、 9 . 2 m m o l) を添加して、0 で冷却した。反応液に、塩化メタンスルホニル (0 . 6 1 m L 、 7 . 9 m m o l) を添加して、0 で 1 時間攪拌し、その時点で T L C 分析は、開始物質の非存在を示した。反応混合液を E t O A c と水とに分割し、E t O A c 抽出液を水、1 N H C l 、 N

50

a H C O₃、ブラインで洗浄し、乾燥させて (M g S O₄)、真空で取り除いた。得られたブタ - 3 - イン - 1 - イルメタンスルホン酸塩を、精製を行わずに次の反応で使用した。¹ H N M R (3 0 0 M H z、C D C l₃) : 4 . 5 2 (m , 2 H)、3 . 1 0 (s , 3 H)、2 . 6 5 (m , 2 H)、2 . 0 5 (m , 1 H)。

【 0 5 4 3 】

ステップ 2 : S - ブタ - 3 - イン - 1 - イルエタンチオエート

1 首丸底フラスコ中で、炭酸セシウム (0 . 5 7 g、1 . 8 m m o l) をメタノール (5 . 0 m L、1 2 3 m m o l) に溶解し、チオ酢酸 (0 . 2 4 1 m L、3 . 3 7 m m o l) を添加した。反応液を 3 0 分間攪拌し、メタノール (4 . 0 m L) 中のブタ - 3 - イン - 1 - イルメタンスルホン酸塩 (0 . 5 0 g、3 . 4 m m o l) を添加し、2 5 で一晩攪拌し、その時点で T L C 分析は、開始物質および生成物を示した。反応液を蒸発乾燥させ、D M F (5 . 0 m L) を添加して、2 5 で一晩攪拌し、その時点で T L C 分析は、開始物質を示さなかった。反応混合液を E t O A c と水とに分割して、E t O A c 抽出液を水、ブラインで洗浄し、乾燥させて (M g S O₄)、真空で取り除いた。精製を行わずに次の反応で使用した。¹ H N M R (3 0 0 M H z、C D C l₃) : 3 . 0 1 (m , 2 H)、2 . 4 5 (s , 3 H)、2 . 3 5 (m , 2 H)、2 . 0 2 (m , 1 H)。

【 0 5 4 4 】

ステップ 2 a : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリミジン

1 首丸底フラスコ中で、2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (F r o n t i e r S c i e n t i f i c , I n c . から、0 . 8 0 g、4 . 8 m m o l) を水素化ナトリウム (鈹物油中 6 0 %、0 . 2 3 g、5 . 7 m m o l) と混合し、乾燥させた。反応液を 0 で冷却し、T H F (9 . 0 m L) に続いて 4 - メトキシベンゼンメタノール (0 . 6 0 m L、4 . 8 m m o l) を添加した。反応液を 2 5 で一晩攪拌した。次に、それを E t O A c と水とに分割し、E t O A c 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (M g S O₄)、真空で取り除いた。5 % E t O A c / ヘキサンを使用し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフに供して、生成物 (1 . 2 g) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l₃) : 8 . 2 0 (s , 1 H)、7 . 4 2 (d , 2 H)、6 . 9 1 (d , 2 H)、5 . 4 2 (s , 2 H)、3 . 8 0 (s , 3 H)。

【 0 5 4 5 】

ステップ 3 : 2 - (ブタ - 3 - イン - 1 - イルチオ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - オール

1 首丸底フラスコ中で、S - ブタ - 3 - イン - 1 - イルエタンチオエート (0 . 6 9 g、5 . 4 m m o l) を、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ピリミジン (1 . 4 g、5 . 4 m m o l) とともに D M F (4 . 0 m L) に溶解し、水酸化リチウム (0 . 2 5 9 g、1 0 . 8 m m o l) および水 (0 . 5 m L) を添加して、6 0 で一晩攪拌し、その時点で H P L C 分析および L C M S 分析は、脱ベンジル化生成物および開始物質を示した。反応は、著しい変化なしに 2 4 時間継続した。次に、それを E t O A c と水とに分割し、E t O A c 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (M g S O₄)、真空で取り除いた。有機抽出液は、生成物を含有していなかった。水層を蒸発乾燥させ、メタノールで洗浄して、ろ過した。メタノールウォッシュを蒸発させ、1 : 1 E t O A c / ヘキサンおよび E t O A c を溶離液として使用して、クロマトグラフ分析し、生成物 2 - (ブタ - 3 - イン - 1 - イルチオ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - オール (0 . 2 g) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z、D M S O - d₆) : 7 . 9 0 (m , 1 H)、3 . 3 0 (m , 2 H)、2 . 6 0 (m , 2 H)、2 . 3 5 (m , 1 H)。

【 0 5 4 6 】

ステップ 4 : 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - オール

1 0 m L の密閉管中で、2 - (ブタ - 3 - イン - 1 - イルチオ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - オール (1 8 5 m g、0 . 9 3 1 m m o l) を N M P (1 . 0 m L) に溶解し

10

20

30

40

50

て、200 で3時間加熱し、その時点でLCMS分析は、主に生成物を示した。反応混合液を分取LCによって精製して、5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-オール(81mg)を得た。LCMS: 172 (M+1)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.36 (d, 1H)、3.55 (m, 2H)、3.16 (m, 2H)。

【0547】

ステップ5: 5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩

5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-オール(40.0mg、0.234mmol)をDCM(1.72mL)に溶解し、トリエチルアミン(48.85μL、0.3505mmol)を添加し、溶液を0 に冷却して、N-フェニルビス(トリフルオロメタン-スルホンイミド)(0.1043g、0.2921mmol)を添加した。反応液を25 で48時間攪拌し、その時点でLCMS分析は、開始物質の非存在を示した。20%EtOAc/ヘキサンを使用して、反応液をシリカゲル上でクロマトグラフに供し、少量の試薬で汚染された生成物5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.55 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)、3.30 (m, 2H)。

【0548】

ステップ6: (3S)-3-[(3S)-1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

10mLの密閉管中で、(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.08246g、0.1884mmol、実施例15, ステップ3から)を、DIPEA(21.88μL、0.1256mmol)とともに、NMP(0.24mL)中の5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩(0.067g、0.22mmol)と混合して、130 で2時間加熱し、その時点でLCMS分析は、主に生成物を示した。生成物をLCによって精製して(実施例5と同様のACN/TF A/水方法)、(3S)-3-[(3S)-1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを得た。MS(EI): 591 (M+1)

【0549】

ステップ7: (3S)-3-[(3S)-1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)

(3S)-3-[(3S)-1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを、実施例1と同様に脱保護し(TF A/CH₂Cl₂、MeOH/NH₄OH)、脱保護した化合物を分取LC上で精製して(実施例5と同様のACN/TF A/水方法)、生成物(3S)-3-[(3S)-1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)を得た。質量分

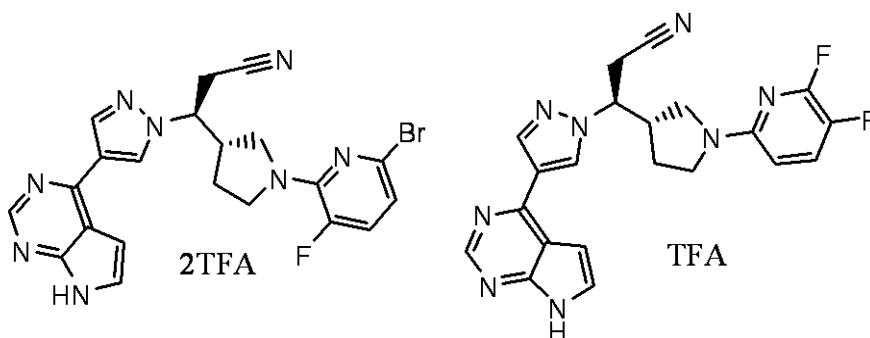
析 (EI) : 461 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 9.00 (s, 1H)、8.90 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.85 (m, 1H)、3.40 - 3.60 (m, 2H)、3.20 - 3.40 (m, 4H)、3.10 (m, 2H)、2.95 (m, 1H)、1.80 (m, 2H)。

【0550】

実施例 88. (3S)-3-[(3S)-1-(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)および

実施例 89. (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-ジフルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化95】



【0551】

ステップ1: 2,3-ジフルオロ-6-ヒドラジノピリジン

1首丸底フラスコ中で、2,3,6-トリフルオロピリジン (Alpha Aesar から、0.40 mL、4.5 mmol) を THF (5.0 mL) に溶解し、ヒドラジン水和物 (0.44 mL、9.012 mmol) を添加して、25 で一晩攪拌し、加熱して2時間かん流させた。反応混合液を蒸発乾燥させて、2,3-ジフルオロ-6-ヒドラジノピリジンを生じ、精製を行わずにこれを次の反応で使用した。

【0552】

ステップ2: 6-ブロモ-2,3-ジフルオロピリジン

1首丸底フラスコ中で、2,3-ジフルオロ-6-ヒドラジノピリジン (0.65 g、4.5 mmol) を、クロロホルム (5.0 mL) に懸濁し、ブロミン (0.46 mL、9.0 mmol) を滴下添加した。反応液を加熱して、酸捕集とともに3時間かん流させ、 NaHSO_3 でクエンチして、 NaHCO_3 で中和した。次に、それをエーテルと水とに分割して、エーテル抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO_4)、真空で取り除いた。粗混合液の NMR 分析は、それが 2:1 の 6-ブロモ-2,3-ジフルオロピリジンと 2,3-ジブロモ-5,6-ジフルオロピリジンとの混合液で構成されることを示した。5% エーテル/ヘキサンを使用し、反応混合液をシリカゲル上でクロマトグラフ分析して生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.55 (m, 1H)、6.90 (m, 1H)。

【0553】

ステップ3: (3S)-3-[(3S)-1-(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸および

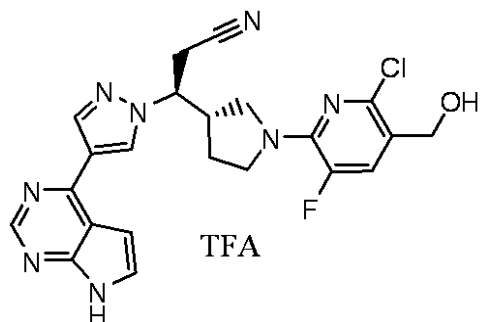
(3S)-3-[(3S)-1-(5,6-ジフルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (100.0 mg、0.2285 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) を、6 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロピリジン (53.2 mg、0.27421 mmol) および DIPEA (50.0 μ L、0.2870 mmol) と混合し、NMP (0.62 mL) に溶解した。反応液を 130 で 2 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、主に 2 つの生成物 (3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを示した。反応混合液を分取 LC によって精製して (実施例 5 と同様の ACN / TFA / 水方法)、2 つの化合物、(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルおよび (3S) - 3 - [(3S) - 1 - (5, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを得て、実施例 1 と同様にこれらを脱保護して (TFA / CH₂Cl₂、MeOH / NH₄OH)、(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (5, 6 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを TFA 塩として { m/z : 421 (M+1) }。¹H NMR (400 MHz CD₃OD) : 8.95 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、6.04 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.93 (m, 1H)、3.70 (m, 1H)、3.51 (m, 2H)、3.40 (m, 1H)、2.95 (m, 1H)、1.80 (m, 2H) }、および (3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルをビス TFA 塩として得た { m/z : 482, 484 (M+1) }。¹H NMR (400 MHz CD₃OD) : 9.00 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.25 (d, 1H)、6.39 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.80 (m, 1H)、3.20 - 3.50 (m, 5H)、3.04 (m, 1H)、1.85 (m, 2H) }。

【 0554 】

実施例 90. (3S) - 3 - { (3S) - 1 - [6 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオ酢酸

【 化 96 】



【 0555 】

ステップ1: (2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール

THF (10.0 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 (Aldrich, 0.50 g, 2.4 mmol) の溶液を 0 に冷却し、THF (2.8 mL) 中の 1.0 M ボランを徐々に添加し、反応液を 25 で加温して、一晚攪拌した。反応混合液の LCMS 分析は、開始物質の存在を示し、THF (1.50 mL) 中の 1.0 M のボランを添加して、25 で一晚攪拌し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物を示した。反応液を水および 1 N HCl でクエンチし、EtOAc と水とに分割して、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄) 真空で取り除き、(2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノールを得た。精製を行わずに次の反応で使用した。m/z 197 (M+1)

10

【0556】

ステップ2: (3S)-3-{(3S)-1-[6-クロロ-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル (52.0 mg, 0.1188 mmol、実施例15, ステップ3から) を、(2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール (62.0 mg, 0.316 mmol) および DIPEA (25.0 μ L, 0.1435 mmol) と混合し、NMP (0.31 mL) に溶解した。反応液を 130 で2時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、いくつかの生成物を示した。これを LC によって精製して (実施例5と同様の ACN / TFA / 水方法)、生成物を得た (3S)-3-{(3S)-1-[6-クロロ-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル。

20

【0557】

ステップ3: (3S)-3-{(3S)-1-[6-クロロ-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオ酢酸

30

(3S)-3-{(3S)-1-[6-クロロ-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを、実施例1と同様に脱保護し (TFA / CH₂Cl₂、MeOH / NH₄OH)、脱保護した化合物を分取 LC 上で精製して (実施例5と同様の ACN / TFA 方法)、(3S)-3-{(3S)-1-[6-クロロ-3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオ酢酸を得た。MS (EI): 466 (M+1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.95 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.40 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、4.85 (m, 1H)、4.46 (s, 2H)、2.90-4.00 (m, 7H)、1.80 (m, 2H)

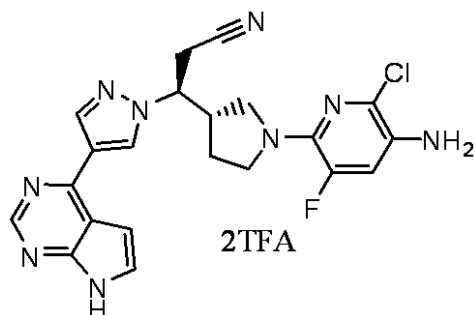
40

【0558】

実施例91: (S)-3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-((S)-1-(5-アミノ-6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンニトリルビス(トリフルオ酢酸)

50

【化 97】



10

【0559】

ステップ1：2-クロロ-6-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-5-フルオロニコチン酸トリフルオロ酢酸

(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(250.0mg、0.57128mmol、実施例15、ステップ3から)を2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸(167.95mg、0.79979mmol)およびDIPEA(125.0μL、0.7176mmol)と混合し、NMP(1.5mL)に溶解した。反応液を130で3時間加熱し、その時点でLCMS分析は、最大5:1の位置異性体混合液中で、主に生成物を示した。実施例5と同様に分取LCにより精製して、生成物2-クロロ-6-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-5-フルオロニコチン酸トリフルオロ酢酸(248mg)を得た。

20

【0560】

ステップ2：(3S)-3-[(3S)-1-(5-アミノ-6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

30

1首丸底フラスコ中で、2-クロロ-6-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-5-フルオロニコチン酸(50.0mg、0.08181mmol)をTHF(1.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(30.0μL、0.2152mmol)に続いて、ジフェニルホスホン酸アジド(19.39μL、0.090mmol)を添加した。反応液を25で3時間攪拌し、その時点でLCMS分析は、主にイソシアン酸中間体、(3S)-3-[(3S)-1-(6-クロロ-3-フルオロ-5-イソシアン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを示した。反応混合液に水(150.0μL、8.3263mmol)を添加し、加熱して2時間かん流させ、その時点でLCMS分析は、主にアミン(3S)-3-[(3S)-1-(5-アミノ-6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを示した。生成物を分取LCによって精製して(実施例5と同様のACN/TF A/水方法)、脱保護ステップに進んだ。MS(EI): 582(M+1)

40

50

【0561】

ステップ3: 3 - [(3S) - 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)

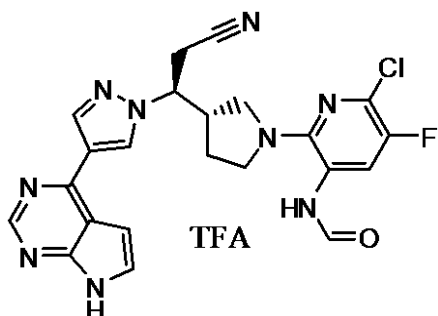
(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを、実施例1と同様に脱保護し(TFA/CH₂Cl₂、MeOH/NH₄OH)、脱保護化合物を分取LC上で精製して(実施例5と同様のACN/TFA方法)、生成物3 - [(3S) - 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)を得た。MS(EI): 452(M+1)。¹H NMR(300 MHz CD₃OD): 9.00(s, 1H)、8.90(s, 1H)、8.55(s, 1H)、7.85(m, 1H)、7.30(m, 1H)、7.00(m, 1H)、4.85(m, 1H)、3.90(m, 1H)、3.20-3.50(m, 5H)、3.00(m, 1H)、1.85(m, 2H)。

異性体アミン(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)も単離した。MS(EI): 452(M+1)。

【0562】

実施例92: N - (2 - ((S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - シアノエチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ホルムアミドトリフルオロ酢酸

【化98】



1 首丸底フラスコ中で、2 - クロロ - 6 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロニコチン酸(実施例91, ステップ1から、200.0 mg、0.32726 mmol)をTHF(4.5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(120.0 μ L、0.8610 mmol)に続いて、ジフェニルホスホン酸アジド(77.58 μ L、0.36 mmol)を添加した。反応液を25℃で3時間攪拌し、その時点でLCMS分析は、主にイソシアン酸中間体を示した。

【0563】

水素雰囲気下(1 atm)で30分間、反応液を水素化し、その時点でLCMS分析は、主にホルムアミドおよびいくつかの脱塩素化副産物を示した。これをLCによって精製して(実施例5と同様のACN/TFA/水方法)、実施例1と同様に脱保護し、分取LCにより精製して(実施例5と同様のACN/TFA/水方法)、両方のアミド位置異性

体を得た。

【0564】

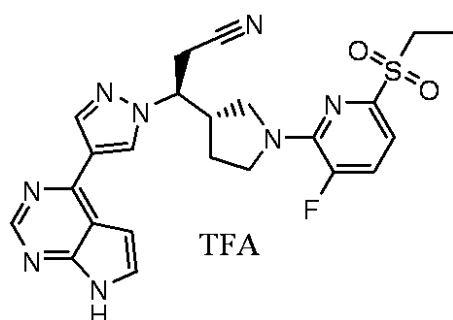
N - [2 - クロロ - 6 - ((3 S) - 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル] ホルムアミドトリフルオロ酢酸 MS (EI) : 481 (M + 1) 、 ^1H NMR (300 MHz 、 CD_3OD) : 8.95 (s , 1 H) 、 8.85 (s , 1 H) 、 8.55 (s , 1 H) 、 7.80 (d , 1 H) 、 7.58 (d , 1 H) 、 7.20 (d , 1 H) 、 4.85 (m , 1 H) 、 4.46 (s , 2 H) 、 2.90 - 4.00 (m , 7 H) 、 1.80 (m , 2 H) 、 および N - [6 - クロロ - 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d]

10

【0565】

実施例 93 . (3 S) - 3 - { (3 S) - 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化 99】



20

【0566】

ステップ 1 : 6 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジフルオロピリジン

30

バイアル中で、2, 3, 6 - トリフルオロピリジン (0.1 mL 、 1.13 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (鉱物油中 60 % 、 0.050 g 、 1.2 mmol) を添加し、0 で冷却した。エタンチオール (0.077 g 、 1.2 mmol) を添加して、25 で 16 時間攪拌し、蒸発乾燥させて 6 - (エチルチオ) - 2 , 3 - ジフルオロピリジンを得た。

【0567】

これをメタノール (10.0 mL) および水 (5.0 mL) に溶解し、Oxone (登録商標) (1.38 g 、 2.25 mmol) を添加し、25 で 16 時間攪拌した。次に、反応混合液を EtOAc と水とに分割して、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO_4) 、真空で取り除いた。LCMS 分析は、主に生成物を示した MS (EI) : 207 (M + 1) 。

40

【0568】

ステップ 2 : (3 S) - 3 - { (3 S) - 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

(3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (50.0 mg 、 0.1142 mmol 、 実施例 15 , ステップ 3 から) を、6 - (エチルスルホニル) - 2 , 3 - ジフル

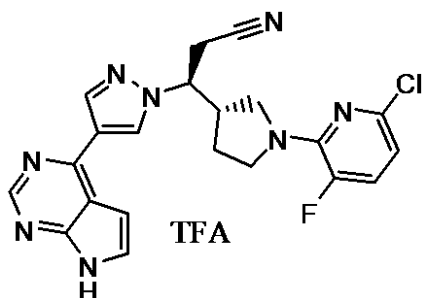
50

オロピリジン (33.143 mg、0.15996 mmol) および DIPEA (25.0 μ L、0.1435 mmol) と混合し、NMP (0.3 mL) に溶解した。反応液を 130 で 2 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物を示した。実施例 5 と同様に、これを分取 LC により精製して、(3S) - 3 - {(3S) - 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを得た。実施例 1 と同様に、SEM 基を開裂し、分取 LC により精製して (実施例 5 と同様の ACN / TFA / 水方法)、最大 10 % の位置異性体で汚染された (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [6 - (エチルスルホニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸を得た。MS (EI) : 495 (M + 1), ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 8.95 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.82 (d, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、6.75 (dd, 1H)、4.85 (m, 1H)、4.46 (s, 2H)、2.90 - 4.00 (m, 9H)、1.90 (m, 2H)、1.30 (t, 3H)。

【0569】

実施例 94. (3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化100】



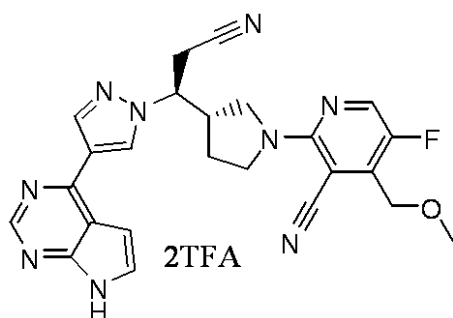
1 首丸底フラスコ中で、(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (5 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビストリフルオロ酢酸 (実施例 91、60.02 mg、0.08621 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解し、tert - 亜硝酸ブチル (15.0 μ L、0.1135 mmol) を添加した。反応液を加熱して 3 時間かん流させ、その時点で LCMS 分析は、(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル生成物を示し、開始物質は示さなかった。生成物を分取 LC により精製し (実施例 5 と同様の ACN / TFA / 水方法)、実施例 1 と同様に脱保護し、実施例 5 と同様に精製して、(3S) - 3 - [(3S) - 1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸を得た。MS (EI) : 437 (M + 1)。

【0570】

実施例 95. 2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリルビス(ト

リフルオロ酢酸)

【化101】



10

【0571】

ステップ1: 2, 3 - ジブromo - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン

1 首丸底フラスコ中で、N, N - ジイソプロピルアミン (0.09898 mL、0.7062 mmol) を THF (2.14 mL) に溶解し、-78 で冷却した。ヘキサン中の 1.6 M n - ブチルリチウム (0.3825 mL、0.6120 mmol) を反応液に添加し、-78 で30分間攪拌して、THF (2.0 mL) 中の 2, 3 - ジブromo - 5 - フルオロピリジン (Matrix Scientific、120.0 mg、0.4708 mmol) の溶液を添加して、-78 で2時間攪拌し、ブromoメチルメチルエーテル (0.079 mL、0.96 mmol) を添加して、-78 で1時間攪拌した。反応液を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc と水とに分割して、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、真空で取り除いた。NMR 分析は、主に生成物 2, 3 - ジブromo - 5 - フルオロ - 4 - (メオキシメチル) ピリジンを示した。精製を行わずに次の反応で使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 8.24 (s, 1H)、4.65 (d, 2H)、3.02 (s, 3H)。

20

【0572】

ステップ2: (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3 - ブromo - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

30

(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (80.0 mg、0.1828 mmol、実施例15、ステップ3から) を 2, 3 - ジブromo - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン (100.0 mg、0.3345 mmol) および DIPEA (60.0 μL、0.3445 mmol) と混合し、NMP (0.40 mL) に溶解した。反応液を 130 で3時間加熱した。残渣を分取LCにより精製して (実施例5と同様の ACN/TFA/水方法)、生成物 (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3 - ブromo - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを得た。これを蒸発させ、EtOAc と飽和 NaHCO₃ とに分割し、EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、真空で取り除いた (33 mg)。LCMS (EI): 656 (M+1)。

40

【0573】

ステップ3: 2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル

1 首丸底フラスコ中で、(3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3 - ブromo - 5 - フルオロ

50

- 4 - (メトキシメチル)ピリジン - 2 - イル}ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ] - メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (33 . 0 mg、0 . 0503 mmol) を NMP (0 . 4 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (17 . 7 mg、0 . 151 mmol) および亜鉛粉末 (9 . 87 mg、0 . 151 mmol) を添加した。反応液を脱気し、ビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (12 . 9 mg、0 . 0252 mmol) を添加し、脱気して、130 で100分間加熱し、その時点でLCMS分析は、それが主に生成物から成ることを示した。反応液をろ過し、生成物を分取LCにより精製して (実施例5と同様のACN / TFA / 水)、2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)ニコチノニトリルを得た。MS (EI) : 602 (M + 1)。

【0574】

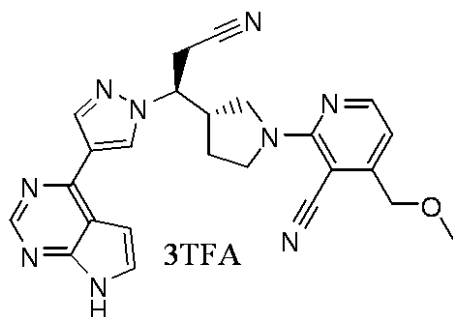
ステップ3 : 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)ニコチノニトリルビス (トリフルオロ酢酸)

2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシメチル)ニコチノニトリルを、実施例1と同様に脱保護した。脱保護した生成物をLCにより精製して (実施例5と同様のACN / TFA / 水方法)、表題の生成物を得た。MS (EI) : 472 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz CD₃OD) : 8 . 95 (s, 1H)、8 . 86 (s, 1H)、8 . 55 (s, 1H)、8 . 22 (d, 1H)、7 . 83 (d, 1H)、7 . 23 (d, 1H)、4 . 85 (m, 1H)、4 . 52 (s, 2H)、4 . 00 (m, 1H)、3 . 70 - 3 . 80 (m, 3H)、3 . 40 (s, 3H)、3 . 00 - 3 . 40 (m, 5H)

【0575】

実施例96 . 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル)ニコチノニトリルトリス (トリフルオロ酢酸)

【化102】



ステップ1 : 2 , 3 - ジブromo - 4 - (メトキシメチル)ピリジン

1 首丸底フラスコ中で、N , N - ジイソプロピルアミン (3 . 550 mL、25 . 33 mmol) を THF (60 . 0 mL) に溶解し、- 78 で冷却して、ヘキサン中の1 . 6 M n - ブチルリチウム (14 . 51 mL、23 . 22 mmol) を添加し、30分間攪拌した。THF (33 mL) 中の2 , 3 - ジブromoピリジン (5 . 0 g、21 . 1 mmol) を添加し、- 78 で1時間攪拌して、ブロモメチルメチルエーテル (1 . 895 mL、23 . 22 mmol) を添加し、30分間 - 78 で攪拌した。LCMS分析は、

最大 3 : 1 の 2 , 3 - ジブロモ - 4 - (メトキシメチル) ピリジンおよび 2 , 4 - ジブロモ - 3 - (メトキシメチル) ピリジンの混合液を示した。反応液を飽和 NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc と水とに分割して、 EtOAc 抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO_4)、真空で取り除いた。5 % EtOAc / ヘキサンを使用し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフ分析して、生成物 2 , 3 - ジブロモ - 4 - (メトキシメチル) ピリジンを得た。MS : 282 ($M+1$) , ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.36 (d, 1H)、7.00 (d, 1H)、4.48 (s, 2H)、3.50 (s, 3H)。

【0576】

ステップ 2 : (3S) - 3 - { (3S) - 1 - [3 - ブロモ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (600.0 mg、1.371 mmol、実施例 15、ステップ 3 から) を 2 , 3 - ジブロモ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン (610.0 mg、2.17 mmol) および DIPEA (235 μL 、1.35 mmol) と混合し、NMP (1.6 mL) に溶解した。反応液を 140 ° で 3 時間加熱し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物を示した。残渣をクロマトグラフィにより精製して、生成物 (3S) - 3 - { (3S) - 1 - [3 - ブロモ - 4 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを得た (391 mg)。MS (EI) : 637, 639 ($M+1$)。

【0577】

ステップ 3 : 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル

1 首丸底フラスコ中で、(3S) - 3 - { (3S) - 1 - [3 - ブロモ - 4 - (メトキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (390.0 mg、0.6116 mmol) を NMP (4.0 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (215 mg、1.83 mmol) および亜鉛粉末 (120 mg、1.83 mmol) を添加した。反応液を脱気し、ビス(トリ - t - ブチルホスフィン)パラジウム (50.0 mg、0.09784 mmol) を添加して、130 ° で 100 分間加熱し、その時点で LCMS 分析は、それが主に開始物質および最大比 3 : 1 のいくつかの生成物であることを示した。ビス(トリ - t - ブチルホスフィン)パラジウム (80.0 mg、0.156 mmol) を反応液に添加して、130 ° で 100 分間加熱し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物を示した。混合液をろ過し、クロマトグラフィにより精製して、生成物 (190 mg) を得た。MS (EI) : 584 ($M+1$)

【0578】

ステップ 4 : 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリルトリス(トリフルオロ酢酸)

1 首丸底フラスコ中で、2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ

10

20

30

40

50

リミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ニコチノニトリル (0.380 g, 0.651 mmol) を DCM (2.0 mL) に溶解し、TFA (1.0 mL, 13.0 mmol) を添加した。反応液を 25 で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS 分析は、最大 3 : 1 の生成物および開始物質を示した。次に、追加量の TFA (1.0 mL, 13.0 mmol) を添加して、1 時間攪拌し、その時点で LCMS 分析は、生成物のみを示した。反応混合液を蒸発乾燥させ、メタノール (4.0 mL) に溶解し、水中の 16 M アンモニア (1.0 mL, 16.4 mmol) を添加して、25 で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS 分析は、主に生成物を示した。反応混合液を蒸発させ、実施例 5 と同様に分取 LCMS により精製して、生成物を得た。MS (EI) : 454 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz CD₃OD) : 9.00 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.22 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.25 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、4.90 (m, 1H)、4.50 (s, 2H)、4.02 (m, 1H)、3.82 (m, 1H)、3.75 (m, 2H)、3.42 (s, 3H)、3.40 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)、3.03 (m, 1H)、1.86 (m, 2H)。

【0579】

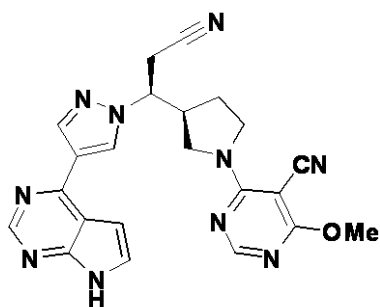
以下の表における実施例は、実施例 84 ~ 96 を生成するためのものに類似する手順によって作製した。

【表 10】

実施 構造

例

98



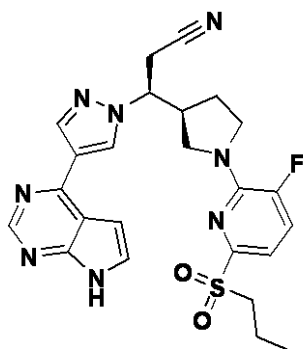
名称

M+H

4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-6-メトキシピリミジン-5-カルボニトリルトリフルオロ酢酸

10

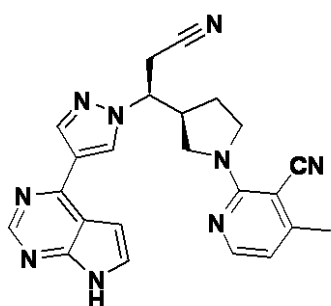
99



(S)-3-(4-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-((S)-1-(6-(エチルスルホニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

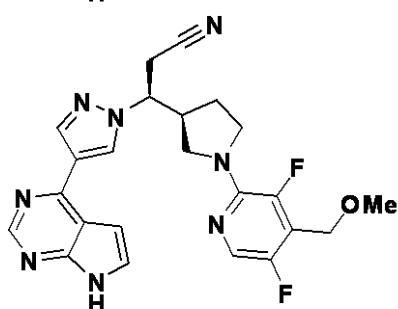
20

100



2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-4-メチルニコチノニトリルトリフルオロ酢酸

101



(3S)-3- { (3S)-1- [3, 5-ジフルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル] ピロリジン-3- -3- [4-(7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] オクタンニトリル

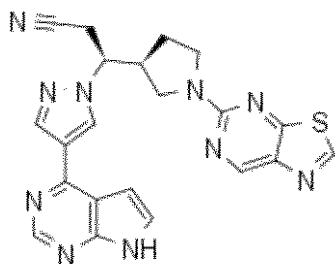
30

【 0580】

実施例 102 . (3 S) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [(3 S) - 1 - [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 5 - イルピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリル b i s (トリフルオロ酢酸)

40

【化 103】



【0581】

ステップ1. 5 - アミノ - 2 - クロロピリミジン - 4 - チオール

硫化水素ナトリウム (1.0 g、18 mmol) を、エタノール (40 mL) 中の 2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン (1 g、6 mmol) の溶液に、 N_2 下で添加した。60 °C で 2 時間撹拌した。LCMS は、ほぼ完全反応を示し、予想される生成物 ($M + H$: 162) を示し、いくつかのジスルフィド ($M + H$: 321) も示した。反応混合液を蒸発させ、水 (25 mL) に続いて酢酸 (5 mL、90 mmol) を添加して、pH 3 に調製した。混合液を 2 日間撹拌し、ろ過して、水で洗浄し、空気乾燥させた後、高真空で乾燥させた。単離生成物 (0.6 g、収率 60%) は、恐らくいくつかの硫黄を含有する。 $C_4H_5ClN_3S$ ($M + H$)⁺ に対して計算される LCMS: $m/z = 161.989$ 。

【0582】

ステップ2. 5 - クロロ [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン

5 - アミノ - 2 - クロロピリミジン - 4 - チオール (0.3 g、2 mmol) を、オルトギ酸エチル (3 mL、20 mmol) 中で 2 時間、21 °C で撹拌した。LCMS は、ほぼ完了を示した (極めて弱い $M + H$ 172)。反応混合液を蒸発乾燥させた。残渣を ACN で抽出し、ろ過して硫黄等を除去した。Waters Fraction-Lynx instrument および 30 mm x 100 mm Xbridge C18 カラム、25% $CH_3OH - H_2O$ (0.1% TFA)、0.6 分、45% に対して 6 分勾配、60 mL / 分、検出器は 220 nm に設定、保持時間 3.7 分を使用して、生成物を分取 HPLC により単離した。収集した画分を蒸発乾燥させて、黄色固体を収率 5% で得た。HPLC は、生成物 UV_{max} 220 nm を示した。 $C_5H_3ClN_3S$ ($M + H$)⁺ に対して計算される LCMS: $m/z = 171.974$ 。

【0583】

ステップ3. (3S) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - [(3S) - 1 - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 5 - イルピロリジン - 3 - イル] プロパンニトリルビス (トリフルオロ酢酸)

(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (38 mg、0.087 mmol、実施例 15、ステップ 3 から) を NMP (0.41 mL) および 4 - メチルモルホリン (24 μ L、0.22 mmol) に溶解した。5 - クロロ [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン (15 mg、0.087 mmol) を添加した。マイクロウェーブ反応器において、120 °C で 10 分間撹拌した。LCMS は、予想される中間体に対してほぼ完全反応を示した ($M + H$, 573)。Waters Fraction-Lynx instrument および 30 mm x 100 mm Sunfire C18 カラム、30% ACN - H_2O (0.1% TFA)、2.0 分、60% に対して 10 分勾配、60 mL / 分、保持時間 10.9 分を使用して、生成物を分取 HPLC / MS により単離した。生成物画分を凍結乾燥させて、20 mg (TFA 塩) を得た。

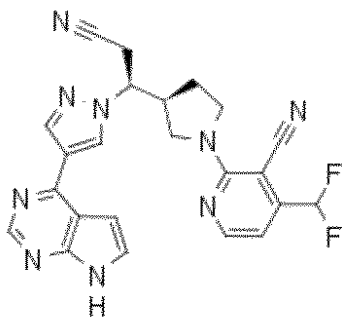
【0584】

脱保護：上記残渣を CH_2Cl_2 (0.4 mL) に 21 で溶解し、TFA (0.34 mL、4.4 mmol) を添加して、1.2 時間攪拌した。溶液を濃縮して TFA を除去した。残渣をアセトニトリル (0.8 mL) に溶解し、水中の 15.0 M 水酸化アンモニウム (0.20 mL、2.9 mmol) を添加した。溶液を 21 で 3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完全であることを示した。反応混合液を濃縮した。Waters Fraction-Lynx instrument および 19 mm x 100 mm Sunfire C18 カラム、9% ACN- H_2O (0.1% TFA)、2.5 分、35% に対して 10 分勾配、3 mL/分、保持時間 11.8 分を使用して、生成物を分取 HPLC/MS により単離した。収集した画分を凍結乾燥させて、白色固体を得た (11 mg、ビス-TFA 塩と推定される)。HPLC は、228、268、288、および 330 nm で UV_{max} を示した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- D_6) : 12.5 (s, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.95 (s, 2H)、8.77 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、4.84 (m, 1H)、3.86 (m, 1H)、3.61 (m, 1H)、3.35 (m, 4H)、2.88 (m, 1H)、1.64 (m, 2H)、 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_{10}\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ に対して計算される LCMS : $m/z = 443.151$ 、検出値 : 443。

【0585】

実施例 103. 2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル)ニコチノニトリルビス(トリフルオロ酢酸)

【化104】



【0586】

ステップ 1. 2, 3 - ジクロロ - 4 - (ジフルオロメチル)ピリジン

2, 3 - ジクロロイソニコチンアルデヒド (146 mg、0.830 mmol) を、2 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - (トリフルオロ - (4) - スルファニル)エタンアミン (Aldrich、0.30 mL、1.6 mmol) 中、21 で攪拌した。エタノール (10 μL 、0.2 mmol) を添加して、HF 触媒を得た。1.5 時間後、LCMS は、生成物への清潔な変換を示した (イオン化しなかった)。5% NaHCO_3 溶液に注ぎ込み、続いて EtOAc で抽出することにより、反応液をクエンチした。EtOAc 層を 5% クエン酸で振動させて、ビス(メトキシエチル)アミンを除去した。有機抽出物を蒸発乾燥させ、130 mg の油を得て、徐々に結晶化した。生成物は、精製を行わずに使用するのに十分清潔であった。HPLC は、 UV_{max} 216 および 280 nm を示した。FMR は、-118.9 ppm において、 CHF_2 のダブルットを示した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 8.46 (d, $J = 4.9$ Hz、1H)、7.53 (d, $J = 4.9$ Hz、1H)、6.90 (t, $J = 53.8$ Hz、1H)、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ に対して計算される LCMS : $m/z = 197.969$ 。

【0587】

ステップ 2. (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3 - クロロ - 4 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチ

ルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

バイアルに、(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(68mg、0.16mmol、実施例15,ステップ3から)、NMP(0.75mL)、4-メチルモルホリン(34μL、0.31mmol)、および2,3-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン(46mg、0.23mmol)を添加した。マイクロウェーブ反応器において、150で15分間攪拌した。LCMSおよびHPLCは、生成物への約60%変換とともに、80%反応を示した(M+H 599)。Waters Fraction-Lynx instrumentおよび30mm×100mm Xbridge C18カラム、67%CH₃OH-H₂O(0.1%TFA)、0.5分、次に85%に対して5分勾配、60mL/分、254nmに設定された検出器、保持時間5.6分を使用して、生成物を分取HPLCにより単離した。収集した溶出液を蒸発乾燥させて、40mg(収率36%、恐らくTFA塩)を得た。HPLCは、UV_{max}208、226、260、および314nmを示した。C₂₂H₃₃N₆O₅i(M+H)⁺に対して計算されるLCMS:m/z=599.228。

【0588】

ステップ3.2-(3S)-3-[(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル]ピロリジン-1-イル)-4-(ジフルオロメチル)ニコチニトリルビス(トリフルオロ酢酸)

(3S)-3-[(3S)-1-[3-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(34mg、0.057mmol、40mg TFA塩)をNMP(1.0mL)中で攪拌した。シアン化亜鉛(21mg、0.18mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(14mg、0.012mmol)を添加し、溶液を窒素で洗い流した(表面下)。バイアルを密閉した。μウェーブ反応器において、溶液を180で15分間加熱した。LCMSは、約50%反応を示し、M+H 590を得た。反応混合液をMeOHで希釈し、ろ過した。Waters Fraction-Lynx instrumentおよび30mm×100mm Sunfire C18カラム、40%ACN-H₂O(0.1%TFA)、2.0分、次に65%に対して10分勾配、60mL/分、m/z590および599に設定された検出器、保持時間10.5分および11.8分を使用して、生成物を分取LCMSにより単離した。収集した画分を蒸発乾燥させた。

【0589】

脱保護:上記をDCM(0.35mL)およびTFA(0.35mL、4.5mmol)に溶解し、1.1時間攪拌した。溶液を濃縮してTFAを除去した。アセトニトリル(0.8mL)および水中の15.0M水酸化アンモニウム(0.21mL、3.2mmol)を残渣に添加した。反応液を20で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合液を濃縮した。Waters Fraction-Lynx instrumentおよび30mm×100mm Sunfire C18カラム、18%ACN-H₂O(0.1%TFA)、2.5分、44%に対して10分勾配、60mL/分、m/z460に設定された検出器、保持時間11.8分を使用して、生成物を分取HPLC/MSにより単離した。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて、6mgの白色固体を得た。HPLC:UV_{max}220、266、292、および330nm。FMRは、生成物がジ-TFA塩であることを示し、2つの回転異性体からCHF₂(-116.8ppm)の2つのダブレットを示した。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆): 12.5(s, 1H)、8.98(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.5

10

20

30

40

50

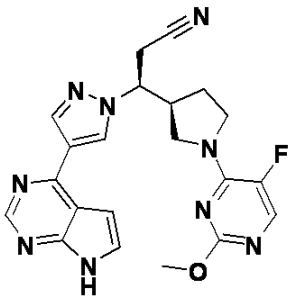
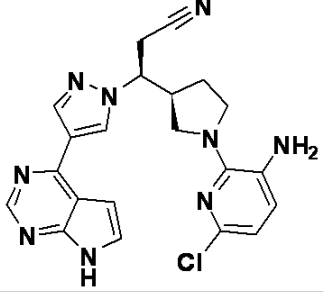
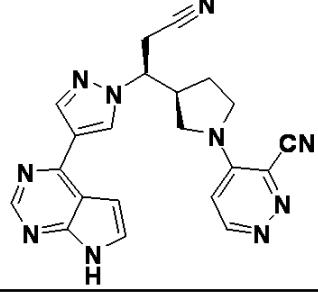
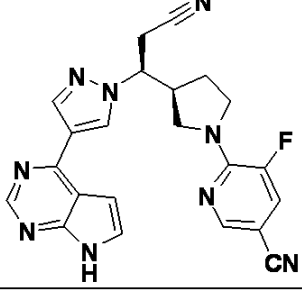
2 (s, 1H)、8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.13 (t, J = 53.8 Hz, 1H)、7.11 (s, 1H)、6.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、4.90 (m, 1H)、3.95 (m, 1H)、3.81 (m, 1H)、3.66 (m, 2H)、3.35 (m, 2H)、2.90 (m, 1H)、1.72 (m, 2H)、 $C_{23}H_{20}F_2N_9$ (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 460.181、検出値 : 460。

【0590】

実施例 104 - 116

以下の表における実施例は、実施例 47 ~ 50 を生成するためのものに類似する手順によって作製した。

【表 11】

実施例	構造	名称	M+H
104		(S)-3-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(((S)-1-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩	434
105		(S)-3-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(((S)-1-(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩	434
106		4-(((S)-3-(((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩	411
107		6-(((S)-3-(((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	428

【0591】

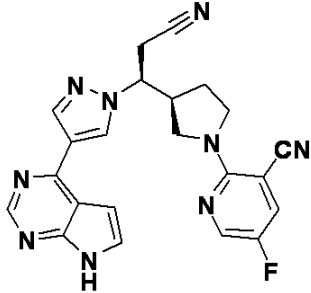
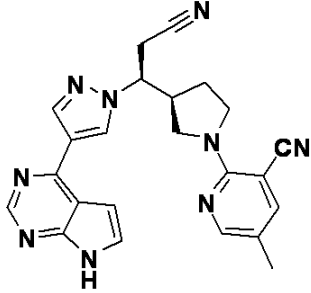
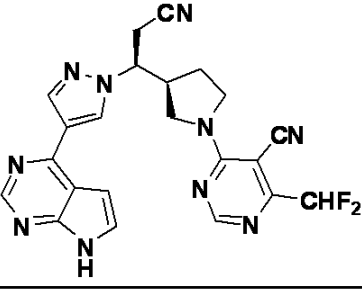
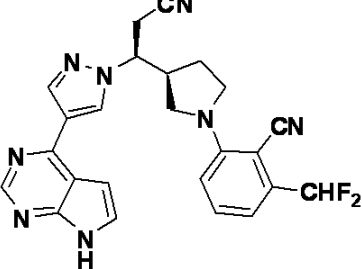
10

20

30

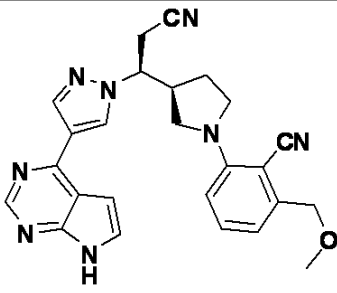
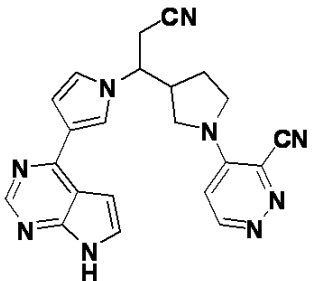
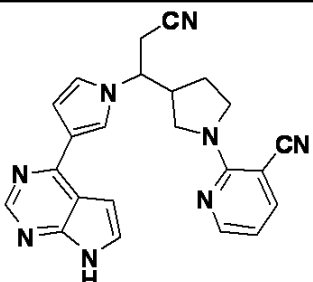
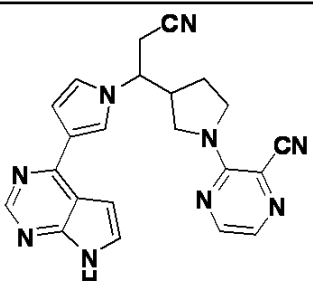
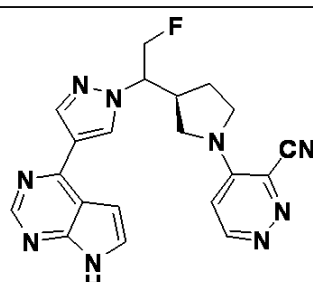
40

【表 1 2】

実施例	構造	名称	M+H
108		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	428
109		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチルニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩	424
110		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩	461
111		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-6-(ジフルオロメチル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩	459

【 0 5 9 2 】

【表 1 3】

実施例	構造	名称	M+H
112		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)-6-(メトキシメチル)ベンゾニトリル	453
113		4-(3-(1-(3-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩、ラセミ化合物	410
114		2-(3-(1-(3-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩、単一エナンチオマー	409
115		3-(3-(1-(3-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-2-シアノエチル)ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩、単一エナンチオマー	410
116		4-((3S)-3-(1-(4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-フルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩、単一エナンチオマー	404

10

20

30

40

【 0 5 9 3 】

【表 1 4】

実施例	¹ H NMR
104	該当なし
105	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D6): δ 12.8(s,1H)、9.01(s,1H)、8.84(s,1H)、8.53(s,1H)、7.80(s,1H)、7.16(s,1H)、6.94(d,1H)、6.63(d,1H)、4.79(m,1H)、3.49(m,1H)、3.29(m,5H)、2.77(m,1H)、1.52(m,2H)
106	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、9.2(br s,1H)、8.98(s,1H)、8.86(br s,1H)、8.52(s,1H)、7.75(s,1H)、7.24(br s,1H)、7.12(s,1H)、4.86(m,1H)、3.76(br s,2H)、3.53(br s,2H)、3.40(dd,1H)、3.26(dd,1H)、2.91(m,1H)、1.77(m,1H)、1.62(m,1H)
107	¹ H NMR(500MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、8.99(s,1H)、8.84(s,1H)、8.53(s,1H)、8.33(t,1H)、7.87(dd,1H)、7.78(s,1H)、7.13(s,1H)、4.88(m,1H)、3.95(m,1H)、3.76(m,1H)、3.56(m,2H)、3.41(dd,1H)、3.32(dd,1H)、2.88(m,1H)、1.68(m,2H)
108	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.5(s,1H)、8.97(s,1H)、8.88(s,1H)、8.51(s,1H)、8.37(d,1H)、8.07(dd,1H)、7.75(s,1H)、7.11(s,1H)、4.87(m,1H)、3.86(m,1H)、3.72(m,1H)、3.67(m,2H)、3.40(dd,1H)、3.26(dd,1H)、2.87(m,1H)、1.69(m,2H)
109	該当なし
110	該当なし
111	¹ H NMR(400MHz、DMSO-D6): δ 12.6(s,1H)、8.99(s,1H)、8.82(s,1H)、8.53(s,1H)、8.17(s,1H)、7.77(s,1H)、7.52(t,1H)、7.13(s,1H)、7.07(t,J=54Hz,1H)、6.98(d,2H)、4.88(m,1H)、3.73(m,1H)、3.60(m,2H)、3.53(m,1H)、3.40(dd,1H)、3.27(dd,1H)、2.92(m,1H)、1.68(m,2H)
112	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.1(s,1H)、8.81(s,1H)、8.62(s,1H)、8.37(s,1H)、7.54(s,1H)、7.34 dd,1H)、6.93(s,1H)、6.75(d,1H)、6.71(d,1H)、4.78(m,1H)、4.39(s,2H)、3.61(m,1H)、3.51(m,2H)、3.39(m,1H)、3.15-3.35(m,2H)、3.26(s,3H)、2.85(m,1H)、1.61(m,2H)
113	該当なし
114	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 13.2(s,1H)、8.90(s,1H)、8.41(s,1H)、8.31(dd,1H)、7.94(m,2H)、7.38(m,2H)、7.19(s,1H)、6.72(dd,1H)、4.68(m,1H)、3.90(m,1H)、3.78(m,1H)、3.64(m,1H)、3.51(m,2H)、3.29(m,1H)、2.87(m,1H)、1.67(m,2H)
115	¹ H NMR(300MHz、DMSO-D6): δ 12.9(s,1H)、8.78(s,1H)、8.33(d,1H)、8.25(s,1H)、7.93(d,1H)、7.80(s,1H)、7.28(s,1H)、7.21(s,1H)、7.08(s,1H)、4.61(m,1H)、3.86(m,1H)、3.75(m,1H)、3.35-3.69(m,3H)、3.23(m,1H)、2.83(m,1H)、1.64(m,2H)
116	該当なし

10

20

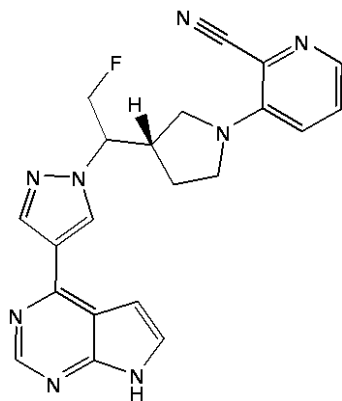
30

40

【 0 5 9 4】

実施例 1 1 7 . 3 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボニトリルトリフルオロ酢酸

【化 105】



10

NMP (0.7 mL) 中の 4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 70 , ステップ 7 から、37 mg、0.087 mmol)、および DIPEA (30.0 μ L、0.17 mmol) の溶液を、3 - フルオロピリジン - 2 - カルボニトリル (Alfa Aesar から、16 mg、0.13 mmol) とともに、130 °C に 2 時間加熱した。LCMS は、予想される中間体への変換を示した。反応混合液を水と EtOAc とに分割し、水相をさらに 2 回、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過して真空中で濃縮した。粗残渣を、少量の水とともに 5 mL の MeOH / ACN に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 で精製して、生成物を回収した。精製した生成物を真空中で濃縮し、脱保護を行った。

20

【 0595】

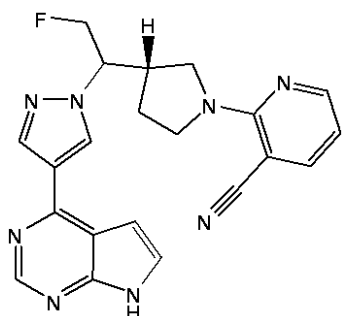
DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を残渣に添加し、反応液を周囲温度で 1 時間攪拌し、蒸発乾燥させた後、メタノール (0.5 mL) および水酸化アンモニウム (0.5 mL) を添加し、45 分後、LCMS は完全脱保護を示した。溶媒を除去し、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 で精製して、生成物管を合わせ、凍結乾燥させて、生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 12.8 (s, 1H)、8.9 (s, 1H)、8.8 (s, 1H)、8.5 (s, 1H)、7.9 (m, 1H)、7.8 (s, 1H)、7.4 (m, 1H)、7.25 (m, 1H)、7.2 (s, 1H)、4.8 (m, 3H)、3.7 (m, 1H)、3.5 (m, 3H)、2.9 (m, 1H)、1.7 (m, 2H)。C₂₁H₂₀FN₈ (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 403.179、検出値 : 403.2。

30

【 0596】

実施例 118. 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリルトリフルオ酢酸

【化 106】



40

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H

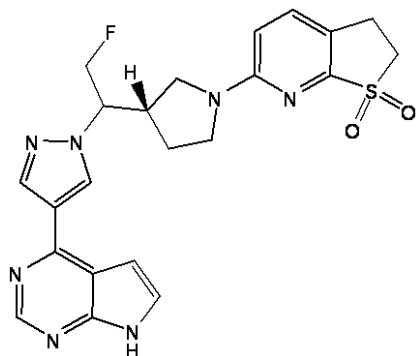
50

- ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン (実施例 70 , ステップ 7 から、37 mg、0.087 mmol) および DIPEA (30 μ L、0.17 mmol) を、NMP (0.7 mL) に溶解することによって溶液を調製し、2 - フルオロニコチノニトリル (Alfa Aesar、16 mg、0.13 mmol) とともに 130 に 2 時間加熱した。反応混合液を水と EtOAc とに分割し、水相をさらに 2 回、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮して、実施例 5 と同様の分取 LCMS によって pH 2 で精製して、生成物を回収した。これを真空中で濃縮し、SEM 基を実施例 1 と同様に除去した。溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS によって pH 2 で精製して、生成物管を
10
合わせ、凍結乾燥させて、生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 12.8 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.5 (s, 1H)、8.3 (m, 1H)、7.9 (m, 1H)、7.8 (s, 1H)、7.2 (s, 1H)、6.7 (m, 1H)、4.9 (m, 3H)、3.9 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、3.6 (m, 2H)、2.9 (m, 1H)、1.7 (m, 2H)。C₂₁H₂₀FN₈ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 403.179、検出値 : 403.1。

【0597】

実施例 119. 4 - (1 - {1 - [(3S) - 1 - (1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 2 - フルオ
20
ロエチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジントリフルオ酢酸

【化107】



4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン (実施例 70 , ステップ 7 から、25 mg、0.058 mmol) および DIPEA (2.0 μ L、0.12 mmol) を NMP (0.2 mL) に溶解することによって、溶液を調製した。この溶液に、6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - b]ピリジン 1, 1 - ジオキシド (実施例 28 , ステップ 4、18 mg、0.087 mmol) を添加して、反応液を 100 に 2 時間加熱し、その時
40
点で LCMS 分析は、所望の生成物への変換を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割した。相を分離し、水相を追加の EtOAc で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得て、次にこれを ACN / MeOH に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 MeOH / 水方法で精製して、生成物を回収した。生成物管を蒸発乾燥させて、残渣を DCM (0.4 mL) および TFA (0.4 mL) で 30 分間処理した。溶媒を除去し、水酸化アンモニウム (0.4 mL) およびメタノール (0.4 mL) を添加して、反応液を周囲温度で 45 分間攪拌した。溶媒を蒸発乾燥させ、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 で精製した。生成物管を
50
合わせ、凍結乾燥させて、生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DM

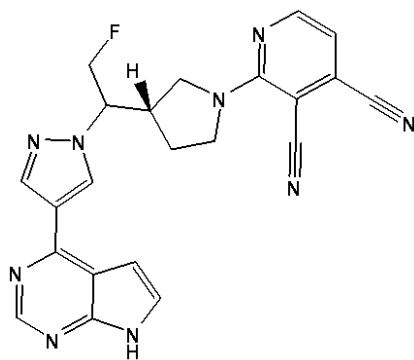
SO-D₆) : 12.5 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.4 (s, 1H)、7.5 (s, 1H)、7.4 (d, 1H)、7.1 (s, 1H)、6.7 (d, 1H)、4.95 (m, 1H)、4.8 (m, 2H)、3.75 (m, 1H)、3.5 (m, 1H)、3.45 (t, 2H)、3.25 (m, 2H)、3.05 (t, 2H)、2.85 (m, 1H)、1.65 (m, 2H)。C₂₂H₃₃FN₇O₂S (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 468.162、検出値 : 468.15。

【0598】

実施例 120.2 - ((3S)-3-(1-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-フルオロエチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジカルボニトリルトリフルオロ酢酸

10

【化108】



20

【0599】

ステップ 1. 3-クロロ-2-((3S)-3-{2-フルオロ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)イソニコチノニトリル

4-(1-{2-フルオロ-1-[(3S)-ピロリジン-3-イル]エチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (実施例 70, ステップ 7 から、60 mg、0.1 mmol) および DIPEA (48 μL、0.28 mmol) を NMP (0.5 mL) に溶解することによって、溶液を調製した。この溶液に、2,3-ジクロロイソニコチノニトリル (36 mg、0.21 mmol) を添加し、反応液を 130 に 1.5 時間加熱した。LCMS は、所望の生成物への清潔な変換を示した (m/z = 567/569)。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。C₂₇H₃₃ClFN₈OSi (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 567.222、検出値 : 567.15。

30

【0600】

ステップ 2. 2-((3-{2-フルオロ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジカルボニトリルトリフルオロ酢酸

40

1 首丸底フラスコ中で、3-クロロ-2-((3-{2-フルオロ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)イソニコチノニトリル (35.7 mg、0.0629 mmol) を NMP (0.4 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (22.2 mg、0.189 mmol) および亜鉛 (12.3 mg、0.189 mmol) を添加した。反応液を真空/N₂ で脱気し、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム (16.1 mg、0.0315 mmol) を添加した。反応液を再度脱気した後、130 に 3 時間加熱した。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc

50

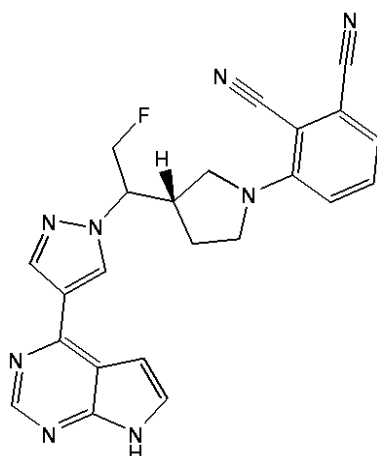
c とに分割して、相を分離し、水相を追加の E t O A c で抽出した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄した後、M g S O ₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物を得、これを M e O H / A C N に溶解し、実施例 5 と同様の分取 L C M S により精製した。溶出液を真空で濃縮し、D C M (0 . 5 m L) および T F A (0 . 2 m L) で処理して、反応液を周囲温度で 1 時間攪拌し、蒸発乾燥させた後、メタノール (0 . 5 m L) および水酸化アンモニウム (0 . 5 m L) を添加して、1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を M e O H / A C N / 水に溶解し、実施例 5 と同様の分取 L C M S によって p H 2 で精製した。生成物管を凍結乾燥させて、生成物を T F A 塩として得た。C ₂₂ H ₁₈ F N ₉ (M + H) ⁺ に対して計算される L C M S : m / z = 428 . 175、検出値 : 428 . 10。

10

【 0 6 0 1 】

実施例 121 . 3 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリルトリフルオロ酢酸

【 化 1 0 9 】



20

【 0 6 0 2 】

ステップ 1 . 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ヨードベンゾニトリル

30

4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 70 , ステップ 7 から、45 m g、0 . 10 m m o l) および D I P E A (36 μ L、0 . 21 m m o l) を N M P (0 . 4 m L) に溶解することによって、溶液を調製した。この溶液に、2 - フルオロ - 6 - ヨードベンゾニトリル (39 m g、0 . 16 m m o l) を添加し、溶液を 100 に 2 時間加熱した。反応液を周囲温度に冷却し、水と E t O A c とに分割して、相を分離し、水相を追加の E t O A c で洗浄した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄した後、M g S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮して、粗生成物を得、ヘキサン 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶出する、シリカゲルクロマトグラフィによって精製した。C ₂₈ H ₃₄ F I N ₇ O S i (M + H) ⁺ に対して計算される L C M S : m / z = 658 . 68、検出値 : 658 . 15。

40

【 0 6 0 3 】

ステップ 2 . 3 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリル

N M P (0 . 764 m L) 中の 2 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ

50

ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ヨードベンゾニトリル (22 mg、0.033 mmol) の溶液に、シアン化亜鉛 (58.1 mg、0.495 mmol) を添加した。混合液を 2 つの真空 / N₂ サイクルで脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (38.1 mg、0.0330 mmol) を添加し、反応液を 2 つの真空 / N₂ サイクルで再度脱気した。反応液を 130 に 2 時間加熱した後、LCMS は、所望の生成物の形成を示した。反応液を周囲温度に冷却し、ろ過して固体を除去した後、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、実施例 5 と同様の分取 LCMS によって精製し、生成物管を蒸発乾燥させて、3 - ((3 S) - 3 - {2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリルを得た。C₂₉H₃₄FN₈O Si (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 557.261、検出値 : 557.25。

【0604】

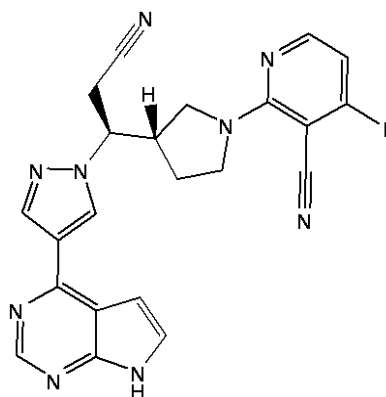
ステップ 3 . 3 - ((3 S) - 3 - {2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリルトリフルオロ酢酸

ステップ 3 からの残渣に、DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加し、反応液を周囲温度で 1 時間攪拌して、蒸発乾燥させた後、メタノール (0.5 mL) および水酸化アンモニウム (0.5 mL) を添加した。30 分後、LCMS は、完全脱保護を示した。溶媒を除去し、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解して、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 で精製した。生成物管を合わせ、凍結乾燥させて、生成物 3 - ((3 S) - 3 - {2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) フタロニトリルを TFA 塩として得た。C₂₃H₂₀FN₈ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 427.179、検出値 : 427.05。

【0605】

実施例 122 . 2 - ((3 S) - 3 - {(1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリルトリフルオロ酢酸

【化 110】



【0606】

ステップ 1 . 2 - クロロ - 4 - ヨードニコチノニトリル

THF (11 mL) に溶解された 2 - クロロ - 4 - ヨードニコチンアルデヒド (1.0 g、3.7 mmol) に、水酸化アンモニウム (11 mL、280 mmol) に続いて、ヨード (1040 mg、4.11 mmol) を添加し、反応液を周囲温度で 3.5 時間保持し、色は、反応が進行するにつれて、ほぼ無色になる終了まで、目に見えて薄くなる。

LCMSは、反応が完了したことを示す。反応液を追加の飽和NaHSO₃によりクエンチし、EtOAc中で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物926mgを得た。CHCl₃/MeOHに溶解し、120gのシリカゲルカラムに適用して、生成物画分を真空で濃縮し、生成物728mgを得た。精製した物質は、直接次のステップに使用した。

【0607】

ステップ2. 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリル

10

および

2 - クロロ - 4 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

NMP (0 . 112 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - ヨードニコチノニトリル (50 . 8 mg、0 . 192 mmol) の溶液に、(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (56 . 0 mg、0 . 128 mmol、実施例15、ステップ3)、続いてDIPEA (31 . 9 μ L、0 . 183 mmol) を添加し、反応液を蓋で覆い、加熱ブロックにおいて100 に3時間加熱した。LCMSは、ヨード置換に起因する生成物(主要)とともに、塩素置換から副生成物の形成を示した。反応液を周囲温度に冷却し、ACN/MeOHで希釈して、生成物を実施例5と同様の分取LCMSにより精製して、2つの生成物 2 - クロロ - 4 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (C₂₈H₃₃IN₉OSi (M + H)⁺ に対して計算されるLCMS : m / z = 666 . 162、検出値 : 666 . 20)、および 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリル (C₂₈H₃₃ClN₉OSi (M + H)⁺ に対して計算されるLCMS : m / z = 574 . 227、検出値 : 574 . 20) を回収した。

20

30

【0608】

ステップ3. 2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリルトリフルオロ酢酸

2 - ((3S) - 3 - { (1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - ヨードニコチノニトリルをDCM (400 μ L) およびTFA (400 μ L) に溶解した。1時間後、LCMSは、完全反応を示し、溶媒を蒸発させて、メタノール (800 μ L) および水酸化アンモニウム (400 μ L) を添加すると、LCMSは、完全脱保護を示す。溶媒を蒸発させて、MeOH/ACN中の残渣を取り除き、実施例5と同様の分取LCMSにより精製して (ACN / 水、pH2)、生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - D₆) : 12 . 6 (s , 1H)、9 . 0 (s , 1H)、8 . 8 (s , 1H)、8 . 5 (s , 1H)、7 . 9 (d , 1H)、7 . 75 (s , 1H)、7 . 25 (d , 1H)、7 . 1 (s , 1H)、4 . 9 (m , 1H)、3 . 9 (m , 1H)、3 . 7 (m , 1H)、3 . 6 (m , 2H)、3 . 3 (m , 2H)、2 . 9 (m , 1H)、1 . 7 (m

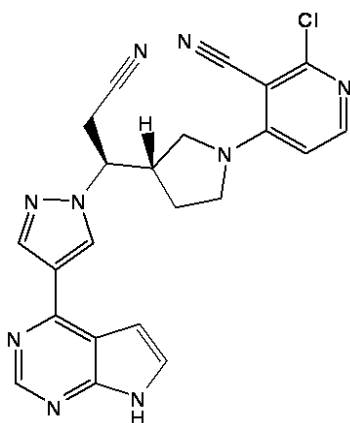
40

50

, 2H), $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{IN}_9$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ に対して計算される LCMS: $m/z = 536.081$ 、検出値: 535.85 。

【0609】

実施例 123. 2-クロロ-4-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸
【化111】



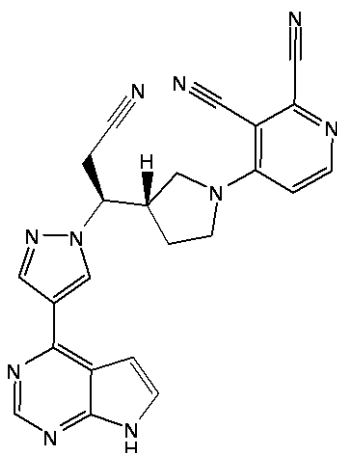
10

2-クロロ-4-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル(実施例 122, ステップ 2 から)を脱保護し、実施例 122, ステップ 3 と同様に精製して、生成物を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): 12.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_9$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ に対して計算される LCMS: $m/z = 444.15$ 、検出値: 443.90 。

20

【0610】

実施例 124. 4-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ピリジン-2,3-ジカルボニトリルトリフルオロ酢酸
【化112】



40

NMP (1.00 mL) 中の 2-クロロ-4-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル(実施例 123; 32 mg, 0.056 mmol)

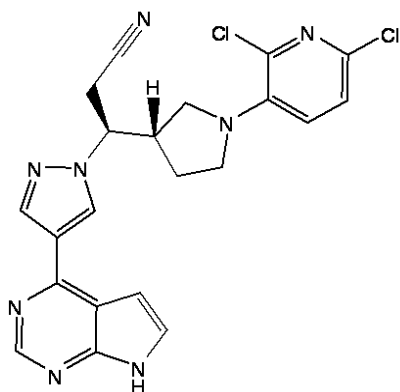
50

の溶液に、シアン化亜鉛（26.2 mg、0.223 mmol）を添加した。混合液を2回の真空/N₂サイクルで脱気した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（51.5 mg、0.0446 mmol）を添加し、反応液を2回の真空/N₂サイクルで再度脱気した。反応液を120℃に16時間加熱した。LCMSは、生成物へのほぼ完全な変換を示した。反応物を周囲温度に冷却し、水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、実施例5と同様の分取LCMSによって精製した。生成物を蒸発乾燥させた。生成物をDCM（800 μL）およびTFA（800 μL）に溶解し、蒸発乾燥させた後、メタノール（800 μL）および水酸化アンモニウム（800 μL）を添加した。45分後、LCMSは、完全脱保護を示した。溶媒を蒸発させ、生成物を実施例5と同様の分取LCMSによってpH2で精製した。生成物を合わせ、凍結乾燥させて、（4-（（3S）-3-（（1S）-2-シアノ-1-〔4-（7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕エチル〕ピロリジン-1-イル）ピリジン-2,3-ジカルボニトリルをTFA塩として得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：12.5（s, 1H）、8.9（s, 1H）、8.8（s, 1H）、8.5（s, 1H）、8.3（d, 1H）、7.75（s, 1H）、7.1（s, 1H）、6.9（d, 1H）、4.85（m, 1H）、3.8（m, 1H）、3.7（m, 1H）、3.6（m, 2H）、3.3（m, 2H）、2.95（m, 1H）、1.75（m, 1H）、1.6（m, 1H）、C₂₃H₁₉N₁₀（M+H）⁺に対して計算されるLCMS：m/z = 435.179、検出値：434.90。

【0611】

実施例125.（3S）-3-〔（3S）-1-（2,6-ジクロロピリジン-3-イル）ピロリジン-3-イル〕-3-〔4-（7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

【化113】



【0612】

ステップ1.（3S）-3-〔（3S）-1-（2,6-ジクロロピリジン-3-イル）ピロリジン-3-イル〕-3-〔4-（7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパンニトリル

NMP（0.1 mL）中（3S）-3-〔（3S）-ピロリジン-3-イル〕-3-〔4-（7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕プロパンニトリル（18.4 mg、0.0422 mmol、実施例15, ステップ3から）およびDIPEA（11.0 μL、0.0633 mmol）の溶液に、2,6-ジクロロ-3-フルオロピリジン（1等量）を添加し、反応液を100℃に24時間加熱した。反応液をMeOH/ACN/水で希釈し、実施例5と同様の分取LCMSによって精製して、2つの生成物（3S）-3-〔（3S）-1-（6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル）ピロリジン-

3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルおよび (3 S) - 3 - [(3 S) - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルを分離した。画分をプールし、蒸発乾燥させて、ジクロロ生成物を得た。C₂₇H₃₃Cl₂N₈O Si (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 583 . 192、検出値 : 583 . 05。

【 0613 】

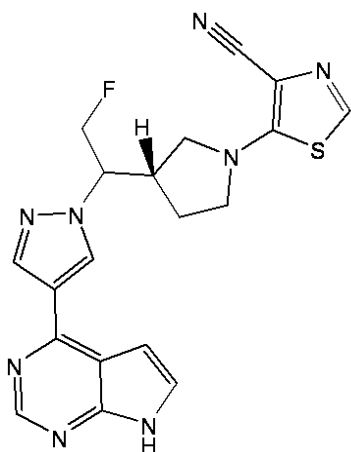
ステップ 2 . (3 S) - 3 - [(3 S) - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルトリフルオロ酢酸

(3 S) - 3 - [(3 S) - 1 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルに、DCM (300 μ L) および TFA (200 μ L) を添加し、反応液を周囲温度で 1 時間攪拌し、蒸発乾燥させた後、メタノール (300 μ L) および水酸化アンモニウム (300 μ L) を添加した。45 分後、LCMS は、完全脱保護を示した。溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解し、実施例 5 と同様の分取 LCMS により pH 2 で精製した。生成物管を合わせ、凍結乾燥させて、生成物を TFA 塩として得た。C₂₂H₁₉ClN₉ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 453 . 111、検出値 : 453 . 00。

【 0614 】

実施例 126 . 5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

【 化 114 】



【 0615 】

ステップ 1 . 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル

DCM (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボキシアミド (第 WO 2008 / 057336 号において報告される手順に従って、SynChem から入手した 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸から調製、714 mg、3 . 45 mmol) およびトリエチルアミン (7 . 21 mL、51 . 7 mmol) の混合液に、トリクロロ無水酢酸 (6 . 30 mL、34 . 5 mmol) を 0 で滴下添加した。混合液を 0 で 1 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物を CHCl₃ に溶解し、120 g シリカゲルカラムに適用し、溶出して生成物 593 mg を回収した。¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 8 . 82 (s , 1 H) .

【0616】

ステップ2. 5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル

1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - テトラフルオロホウ酸イウム (350 μ L、0.0019 mol) 中の 4 - (1 - { 2 - フルオロ - 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (実施例 70 , ステップ 7 から、84.8 mg、0.000197 mol)、5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (66 mg、0.00035 mol)、および DIPEA (62 μ L、0.00035 mol) を、120 で 3 時間加熱した。周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割し、相を分離して、水相を EtOAc で抽出した。混合した有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して、粗生成物を得た。これを CHCl₃ / ヘキサンに溶解し、4 g シリカゲルカラムに適用し、29.5 mg の 5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリルを回収した。C₂₅H₃₂FN₈OSSi (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 539.217、検出値 : 539.05。

【0617】

ステップ3. 5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

クロマトグラフに供した 5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリルに、DCM (0.50 mL) および TFA (0.50 mL) を添加し、反応液を周囲温度で 2 時間攪拌し、蒸発乾燥させた後、メタノール (1 mL) および水酸化アンモニウム (1 mL) を添加した。一晩攪拌させた。溶媒を蒸発させ、残渣を MeOH / ACN / 水に溶解し、実施例 129 (MeOH / 水 / TFA) と同様に、分取 LCMS によって pH 2 で精製した。生成物管を合わせ、凍結乾燥させて、5 - ((3 S) - 3 - { 2 - フルオロ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリルをビス - TFA 塩 (¹⁹F NMR) として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - D₆) : 12.7 (s , 1 H)、8.95 (s , 1 H)、8.85 (s , 1 H)、8.55 (s , 1 H)、8.15 (s , 1 H)、7.8 (s , 1 H)、7.2 (s , 1 H)、4.9 (m , 3 H)、3.75 (m , 1 H)、3.6 (m , 1 H)、3.5 (m , 2 H)、3.0 (m , 1 H)、1.75 (m , 2 H)、C₁₉H₁₈FN₈S (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 409.136、検出値 : 409.00。

【0618】

実施例 127. 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ) トリフルオロ酢酸ニコチノニトリル

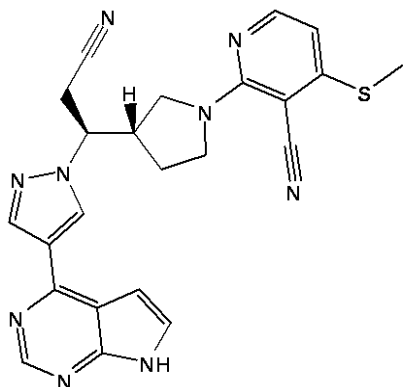
10

20

30

40

【化 1 1 5】



10

【0619】

ステップ1. 2-クロロ-4-(メチルチオ)ニコチノニトリル

2-クロロ-4-ヨードニコチノニトリル(実施例122, ステップ1から、209.5 mg、0.7922 mmol)を、1,4-ジオキサン(1.85 mL)に溶解し、メチルメルカプタンナトリウム(61.0 mg、0.871 mmol)を添加した。反応液を周囲温度で攪拌した。40時間後、反応混合液を水とEtOAcとに分割し、相を分離して、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して、180 mgの粗生成物を得た。CHCl₃/ヘキサンに溶解し、40 gシリカゲルカラムに適用して、52 mgの生成物を回収した。C₇H₆ClN₂S(M+H)⁺に対して計算されるLCMS: m/z = 184.994、検出値: 184.90。

20

【0620】

ステップ2. 2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-3-イル)-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

NMP(0.23 mL)中の(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(62 mg、0.14 mmol、実施例15, ステップ3から)の溶液に、2-クロロ-4-(メチルチオ)ニコチノニトリル(52 mg、0.28 mmol)、続いてDIPEA(35.1 μL、0.202 mmol)を添加し、反応液を蓋で覆い、油浴中130℃に3時間加熱した。LCMSは、所望の生成物に対してほぼ完全反応を示した。分取LCMSアセトン/水/pH2方法で単離した(Waters Fraction-Lynx instrument, 20x100 mm C18カラム、アセトン/水(0.1% TFA)、30 mL/分)。生成物管を蒸発させて乾燥に近づけた。NaHCO₃を添加した後、EtOAcで抽出した。有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して、2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-3-イル)-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを得た。

30

40

【0621】

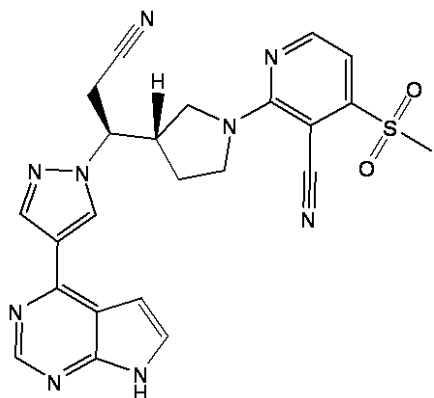
残渣にDCM(400 μL)およびTFA(400 μL)を添加し、反応液を周囲温度で1時間攪拌し、蒸発乾燥させた後、メタノール(600 μL)および水酸化アンモニウム(600 μL)を添加して、一晩攪拌させた。LCMSは、完全な脱保護を示した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOH/ACN/水に溶解し、実施例129と同様に、分取LCMSによってpH2で精製し、生成物管を合わせて凍結乾燥させて、生成物2-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-3-イル)-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルを得た。

50

(メチルチオ)ニコチノニトリルをTFA塩として得た。 $C_{23}H_{22}N_9S(M+H)^+$ に対して計算されるLCMS： $m/z = 456.172$ 、検出値：456.00。

【0622】

実施例128. 2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルホニル)ニコチノニトリル
【化116】



10

2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルチオ)ニコチノニトリル(実施例127から、30.0mg、0.0658mmol)を、メタノール(0.2mL)および水(0.2mL)に溶解した。Oxone(登録商標)(81.0mg、0.132mmol)を添加し、溶液を周囲温度で4時間攪拌した。LCMSは、スルホンに対してほぼ完全な酸化を示し(いくつかのスルホキシドが残留した)、過酸化の証拠は示さなかった。反応液を真空で濃縮し、残渣をDMSO/MeOHに溶解して、不溶性物質をろ過によって除去した後、実施例5と同様に、ろ液を分取LCMSによってACN/水、pH2で精製し、2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (メチルスルホニル)ニコチノニトリルを回収した。 1H NMR(500MHz, DMSO- D_6): 12.5(s, 1H)、8.95(s, 1H)、8.8(s, 1H)、8.55(d, 1H)、8.5(s, 1H)、7.7(s, 1H)、7.2(d, 1H)、7.1(s, 1H)、4.9(m, 1H)、4.0(m, 1H)、3.8(m, 1H)、3.7(m, 2H)、3.4(m, 1H)、3.35(s, 3H)、3.3(m, 1H)、2.9(m, 1H)、1.7(m, 2H)、 $C_{23}H_{22}N_9O_2S(M+H)^+$ に対して計算されるLCMS： $m/z = 488.162$ 、検出値：487.90。

20

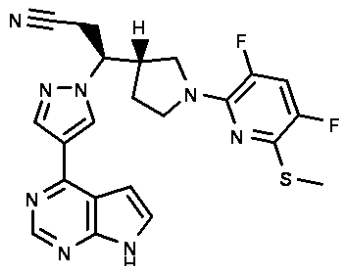
30

【0623】

実施例129. (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3,5-ジフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル

40

【化117】



50

【0624】

ステップ1. 2, 3, 5 - トリフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン

2, 3, 5, 6 - テトラフルオロピリジン (310 μ L、3.0 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解し、0 に冷却した。この溶液に、MeOH (1 mL) 中のメチルメルカプタンナトリウム (227.8 mg、3.25 mmol) を徐々に添加した。反応液を 0 で 70 分間保持し、その時点で HPLC 分析は、完全反応を示した。反応混合液を水と Et₂O とに分割し、相を分離して、水相を追加の Et₂O で洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物 424 mg を得た。この物質を直接次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.29 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)。

10

【0625】

ステップ2. (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

NMP (0.32 mL) 中の (3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (86 mg、0.20 mmol、実施例15, ステップ3から) 溶液に、2, 3, 5 - トリフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン (70.1 mg、0.391 mmol) に続いて DIPEA (48.8 μ L、0.280 mmol) を添加し、反応液を蓋で覆い、油浴中 100 に 3.5 時間加熱し、その時点で HPLC 分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、メタノールおよびアセトニトリル (添加される総溶媒 2 mL) で希釈して、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μ m 粒径、30 x 100 mm、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して精製し、生成物を TFA 塩 43 mg として単離した。C₂₈H₃₅F₂N₈OSSi (M + H)⁺ に対して計算される LCMS: m/z = 597.239、検出値: 597.30。

20

【0626】

ステップ3. (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3, 5 - diフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル

30

(3S) - 3 - {(3S) - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (43 mg、0.072 mmol) に、DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加した。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、メタノール (0.5 mL) および NH₄OH (0.5 mL) を添加した。30 分後、LCMS 分析は、SEM 基の完全除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μ m 粒径、30 x 100 mm、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を TFA 塩 18.9 mg として単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 12.58 (bs, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.08 (m, 1H)、4.77 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.40 (m, 3H)、3.31 (m, 2H)、2.82 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.57 (m, 2H)、C₂₂H₂₁

40

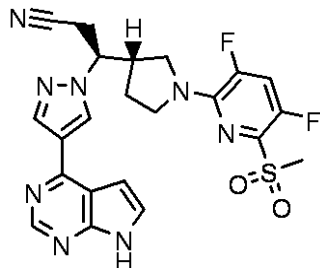
50

$F_2N_8S(M+H)^+$ に対して計算される LCMS : $m/z = 467.158$ 、検出値 : 466.95 。

【0627】

実施例 130. (3S) - 3 - { (3S) - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] トリフルオロ酢酸プロパンニトリル

【化 118】



10

(3S) - 3 - { (3S) - 1 - [3, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルチオ) ピリジン - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (実施例 129 から、 45 mg 、 0.096 mmol) を水 (0.3 mL) に溶解し、Oxone (登録商標) (119 mg 、 0.193 mmol) を添加して、溶液を周囲温度で 3.5 時間攪拌し、その時点で、LCMS 分析は、N - オキシドに対して過酸化されたスルホキシドおよびスルホンの存在を示した。反応混合液を水と 3 : 1 $CHCl_3$ / IPA とに分割し、有機相を真空中で濃縮して、残渣を MeOH および DMSO (合計約 4 mL) に溶解した。混合液をろ過して不溶性の固体を除去し、逆相分取 HPLC によってろ液を精製して、生成物を回収した。生成物を EtOH (3.0 mL) に溶解し、10% Pd/C (15 mg) を添加して、反応液を Parr シェーカー上、 20 psi H_2 で 1 時間水素化し、その時点で、LCMS 分析は、N - オキシドの減少を示した。反応液を濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction - Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、 5 Tm 粒径、 $30 \times 100\text{ mm}$ 、移動相 A : 水 (0.1% TFA)、B : メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL/分) を使用して残渣物質を精製し、スルホン生成物を TFA 塩 2.0 mg として回収した。 $C_{22}H_{21}F_2N_8O_2S(M+H)^+$ に対して計算される LCMS : $m/z = 499.147$ 、検出値 : 499.20 。

20

30

【0628】

実施例 131 - 133.

以下の表における実施例は、実施例 130 を調製するために使用されるものに類似する手順によって作製した。

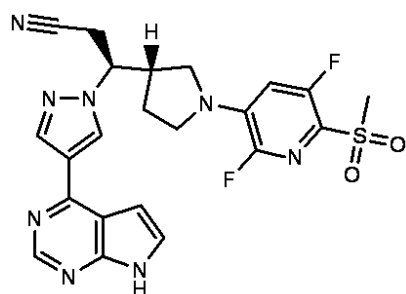
【表 15】

実施例	構造	名称	MS (M+H)
131		(3S)-3-((3S)-1-{3,5-ジフルオロ-6-[(2,2,2-トリフルオロエチル)-スルホニル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル	567
132		4-[1-(1-((3S)-1-[3,5-diフルオロ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル)-2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジントリフルオロ酢酸	492
133		(3S)-3-((3S)-1-[3-フルオロ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]ピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル	481

【0629】

実施例 134 . (3S)-3-((3S)-1-[2,5-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]ピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル

【化 119】



【0630】

ステップ 1 . 2,3,5-トリフルオロ-6-(メチルスルホニル)ピリジン

2,3,5-トリフルオロ-6-(メチルチオ)ピリジン (74 mg、0.42 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (208 mg、0.904 mmol) を添加した。溶液を周囲温度で 4 時間攪拌し、その時点で、HPLC 分析は、完全反応を示した。反応混合液を水と Et₂O とに分割し、相を分離して、水相を追加の Et₂O で洗浄した。合わせた有機相を飽和 NaHSO₃、飽和 NaHCO₃、水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空で濃縮して、粗生成物を白色固体 80 mg として得た。生成物は、さらなる精製を行わずに次のステップで利用した。

【0631】

10

20

30

40

50

ステップ2. (S) - 3 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパンニトリル

NMP (0.096 mL) 中の (3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (26 mg、0.059 mmol、実施例15, ステップ3から) の溶液に、2, 3, 5 - トリフルオロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン (25.1 mg、0.119 mmol)、続いて DIPEA (14.8 μ L、0.0851 mmol) を添加した。反応液を蓋で覆い、油浴中 100 に 1.5 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、メタノールおよびアセトニトリル (添加される総溶媒: 2 mL) で希釈して、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction - L yn x システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μ m 粒径、30 x 100 mm、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して精製し、生成物を得た。C₂₈H₃₅F₂N₈O₃SSi (M+H)⁺ に対して計算される LCMS: m/z = 629.229、検出値: 629.00.

【0632】

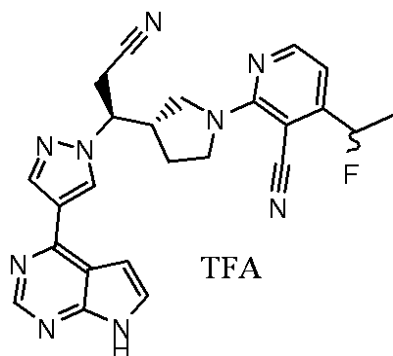
ステップ3. (3S) - 3 - {(3S) - 1 - [2, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]トリフルオロ酢酸プロパンニトリル

(S) - 3 - ((S) - 1 - (2, 5 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパンニトリルに、DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加した。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール (0.5 mL) および NH₄OH (0.5 mL) を添加した。30 分後、LCMS 分析は、SEM 基の完全な除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction - L yn x システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μ m 粒径、30 x 100 mm、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を TFA 塩 14 mg として単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 12.60 (bs, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.05 (m, 1H)、4.82 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.56 (m, 1H)、3.20 (m, 4H)、3.19 (s, 3H)、2.90 (m, 1H)、1.65 (m, 2H)、C₂₂H₂₁F₂N₈O₂S (M+H)⁺ に対して計算される LCMS: m/z = 499.148、検出値: 498.95.

【0633】

実施例136. 2 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル)トリフルオロ酢酸ニコチノニトリル

【化 1 2 0】



10

【0 6 3 4】

ステップ 1 . 2 - クロロ - 4 - (1 - エトキシビニル) ニコチノニトリル

トルエン (3 . 2 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - ヨードニコチノニトリル (実施例 1 2 2 , ステップ 1 から、2 4 0 . 0 m g、0 . 9 0 7 5 m m o l) およびトリブチル (1 - エトキシビニル) 錫 (3 9 8 . 5 8 μ L、1 . 1 7 9 8 m m o l) の溶液を脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 0 4 . 9 m g、0 . 0 9 0 7 5 m m o l) を添加した。反応液を再度脱気し、1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合液を水と E t O A c とに分割し、相を分離して、水相を追加の E t O A c で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物 1 9 5 . 6 m g を得た。粗生成物を 4 0 g カラム上でクロマトグラフ分析し、1 4 3 m g の生成物を回収した。¹ H N M R (3 0 0 M H z C D C l ₃) : 8 . 5 1 (d , 1 H)、7 . 4 4 (d , 1 H)、4 . 8 5 (d , 1 H)、4 . 6 0 (d , 1 H)、3 . 9 7 (q , 2 H)、1 . 4 2 (t , 3 H)。

20

【0 6 3 5】

ステップ 2 . 4 - アセチル - 2 - クロロニコチノニトリル

2 - クロロ - 4 - (1 - エトキシビニル) ニコチノニトリル (1 4 3 m g、0 . 6 8 5 m m o l) を T H F (9 . 1 m L) に溶解し、水 (5 . 7 m L、1 7 m m o l) 中の 3 . 0 M 塩化水素を添加して、反応液を 2 5 ° で 2 0 時間攪拌し、その時点で、L C M S 分析は、加水分解の進行を示したが、完了しなかった。反応混合液を水と E t O A c とに分割し、水相を追加の E t O A c で抽出した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物を得た。次に、これを C H C l ₃ / ヘキサンに溶解し、1 2 g I S C O カラムに適用して、クロマトグラフ分析し、精製された生成物 9 5 . 6 m g を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z C D C l ₃) : 8 . 7 6 (d , 1 H)、2 . 7 1 (s , 3 H)。

30

【0 6 3 6】

ステップ 3 . 4 - アセチル - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル

40

N M P (0 . 8 5 m L) 中の 4 - アセチル - 2 - クロロニコチノニトリル (9 5 m g、0 . 5 3 m m o l) の溶液に、(3 S) - 3 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (2 3 0 m g、0 . 5 3 m m o l、実施例 1 5 , ステップ 3 から) に続いて D I P E A (1 3 1 μ L、0 . 7 5 4 m m o l) を添加し、反応液を蓋で覆い、油浴中 1 0 0 ° に 2 時間加熱した。反応液を周囲温度に冷却し、水と E t O A c とに分割して、相を分離し、水相を追加の E t O A c で洗浄した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物 3 2 0 m g を得た。粗生成物を C H C l ₃ / ヘキサンに溶解し、4 0 g I S C O カラムに適用して、クロマトグラフに供し、

50

生成物 (98 . 5 m g)、4 - アセチル - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリルを得た。MS (EI) : 582 (M + 1)。

【 0637 】

ステップ 4 . 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル) ニコチノニトリル

0 に冷却したメタノール (0 . 5 m L) 中の 4 - アセチル - 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル (50 . 0 m g、0 . 0859 m m o l) に、トラヒドロホウ酸ナトリウム (6 . 50 m g、0 . 172 m m o l) を添加し、10 分間攪拌した。反応液を 1 N H C l で酸性 pH にクエンチした後 (多くのオフガスが発生)、固体の N a H C O₃ で pH 8 に中和し、E t O A c で 2 回中和した。E t O A c 相をブラインで洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させてろ過した。E t O A c 相を蒸発乾燥させて、粗アルコールを残した。MS (EI) : 584 (M + 1)。D C M (0 . 89 m L) 中の 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) ニコチノニトリルの混合液に、2 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - (トリフルオロ - (4) - スルファニル) エタンアミン (47 . 5 μ L、0 . 258 m m o l) に続いて 1 滴のエタノール (9 . 4 μ L、0 . 16 m m o l) を添加した。反応液を室温で 5 . 5 時間攪拌し、水と E t O A c とに分割して、相を分離し、水相を追加の E t O A c で洗浄した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させて、ろ過し、真空で濃縮して粗生成物 41 . 3 m g を得た。粗生成物を M e O H / A C N に溶解し、実施例 129 と同様に分取 L C M S によって精製して、26 . 6 m g の精製フルオリドを得た。

【 0638 】

ステップ 5 . 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル) トリフルオロ酢酸ニコチノニトリル

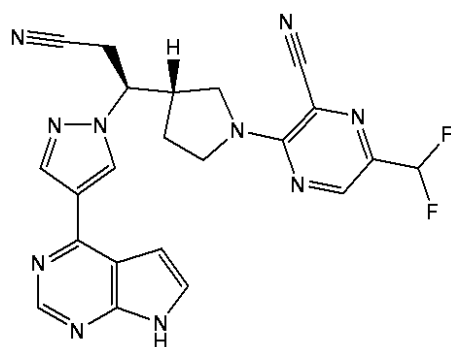
精製された 2 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - フルオロエチル) ニコチノニトリルに、D C M (1 . 0 m L) および T F A (1 . 0 m L、0 . 02 m o l) を添加し、1 時間後に溶媒を除去して、メタノール (1 . 0 m L) および水酸化アンモニウム (1 . 0、0 . 03 m o l) を添加し、20 分間攪拌して、溶媒除去後の残渣を A C N / M e O H に溶解し、調製 L M C S によって精製して、生成物を T F A 塩としてを回収した。MS (EI) : 456 M + 1)。 ¹ H N M R (300 M H z D M S O - D₆) : 12 . 5 (b r s , 1 H)、9 . 02 (s , 1 H)、8 . 83 (s , 1 H)、8 . 55 (s , 1 H)、8 . 35 (d d , 1 H)、7 . 82 (m , 1 H)、7 . 18 (m , 1 H)、6 . 80 (d d , 1 H)、5 . 88 (m , 1 H)、4 . 80 (m , 1 H)、3 . 2 . 00 - 4 . 00 (m , 6 H)、2 . 90 (m , 1 H)、1 . 70 (m , 2 H)、1 . 60 (m , 3 H)。

【 0639 】

実施例 138 . 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カル

ボニトリル

【化 1 2 1】



【0 6 4 0】

ステップ 1 . 3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - カルボニトリル

無水 DMF (1 3 m L) 中の NaCN (1 4 0 m g 、 2 . 8 5 m m o l) および銅 (I) シアン化物 (2 5 5 m g 、 2 . 8 5 m m o l) の混合液を、1 2 0 ° で 2 0 分間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。得られた透明な溶液に、DMF (4 . 8 m L) 中の 3 , 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (Aldrich から、8 0 0 m g 、 3 . 1 6 m m o l) の溶液を滴下添加し、1 2 0 ° で攪拌を続けた。反応液を 1 2 0 ° で 4 0 時間保持し、その時点で、LCMS 分析は、完全な変換を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で洗浄した。合わせた有機相を水に

10

20

【0 6 4 1】

ステップ 2 . 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル

アセトニトリル (2 9 . 4 m L) 中の 3 - アミノ - 6 - ブロモピラジン - 2 - カルボニトリル (5 8 7 m g 、 2 . 9 5 m m o l) の溶液に、銅 (II) 塩化物 (4 7 0 m g 、 3 . 5 m m o l) を添加した。反応液を 6 0 ° に 1 0 分間加熱した後、t - 亜硝酸ブチル (5 1 0 μ L 、 4 . 3 m m o l) を滴下添加した。反応液を 6 0 ° で 1 6 時間保持し、その時点で、LCMS は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、1 N HCl と EtOAc とに分割して、相を分離した。有機相を水に続いてブラインで 2 回洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、立位で結晶化させた。生成物を精製し (1 2 0 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、8 5 m L / 分、1 2 分間で勾配 0 ~ 2 0 % EtOAc / ヘキサン) 、所望の生成物 4 4 2 m g を回収した。¹H NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l₃) : 8 . 6 8 (s , 1 H) 。

30

【0 6 4 2】

ステップ 3 . 3 - クロロ - 6 - [(E) - 2 - エトキシビニル] ピラジン - 2 - カルボニトリル

トルエン (1 . 8 m L) 中の 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (2 2 0 m g 、 1 . 0 1 m m o l) および (2 - エトキシエチニル) トリ - n - ブチル錫 (4 3 4 μ L 、 1 . 3 1 m m o l) の溶液を N₂ で脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 7 . 8 m g 、 0 . 0 5 8 7 m m o l) を添加した。反応液を再度脱気し、1 0 0 ° に 1 6 時間加熱して、その時点で、LCMS は、所望の生成物への完全な変換を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。これを精製して (4 0 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、4 0 m L / 分、2 0 分間で勾配 0 ~ 5 0 % EtOAc / ヘキサン) 、生成物 1 3 4 m g を回収した。¹H NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l₃) : 9 . 1 9 (s , 1 H) 、 6 . 6 9 (d , 1 H) 、 5 . 5 2 (d , 1 H) 、 4 . 1 4 (m , 2 H) 、 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 C₉H₉ClN₃O (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 2 1 0 . 0 4 3 、検出値 : 2 0 9 . 9 。

40

50

【0643】

ステップ4. 3-クロロ-6-ホルミルピラジン-2-カルボニトリル

3-クロロ-6-[(E)-2-エトキシビニル]ピラジン-2-カルボニトリル(70.5mg、0.303mmol)に、1,4-ジオキサン(8.8mL)、水(2.2mL)、および過ヨウ素酸ナトリウム(190mg、0.91mmol)を添加し、続いて水中の4%四酸化オスミウム溶液(66.7μL、0.0105mmol)を添加した。反応液を周囲温度で16時間攪拌し、その時点で、TLC分析は、完全反応を示した。反応混合液を水とEtOAcとに分割し、相を分離して、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。これを精製して(12g プレパックドSiO₂カートリッジ、30mL/分、16分間で勾配0~50% EtOAc/ヘキサン)、生成物を結晶性固体43.2mgとしてを回収した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃)。デルタ10.12(s, 1H)、9.11(s, 1H)。

10

【0644】

ステップ5. 3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル

DCM(1.9mL)中の3-クロロ-6-ホルミルピラジン-2-カルボニトリル(31.0mg、0.185mmol)に、2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N-(トリフルオロ-(4)-スルファニル)エタンアミン(100μL、0.55mmol)、続いて1滴のエタノールを添加した。反応液を周囲温度で16時間保持し、その時点で、TLC分析(3:1 ヘキサン:EtOAc)は、完全反応を示した。反応混合液を水とCHCl₃とに分割して。相を分離し、水相を追加のCHCl₃で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して生成物43mgを得た。生成物は、さらなる精製を行わずに使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.92(s, 1H)、6.73(t, 1H)。

20

【0645】

ステップ6. 3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル

NMP(257μL)中の3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル(30.0mg、0.158mmol)の溶液に、(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(69mg、0.16mmol、実施例15, ステップ3から)、続いてDIPEA(39.5μL、0.227mmol)を添加した。反応液を密閉して、100℃に1時間加熱し、その時点で、LCMS分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水、次にブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。これを精製して(4g プレパックドSiO₂カートリッジ、20mL/分、16分間で勾配10~90% EtOAc/ヘキサン)、生成物49mgを回収した。C₂₈H₃₃F₂N₁₀O₅Si(M+H)⁺に対して計算されるLCMS:m/z=591.257、検出値:591.05。

30

40

【0646】

ステップ7. 3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-トリフルオロ酢酸カルボニトリル

3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-カルボニトリル

50

ル)ピラジン-2-カルボニトリル(49mg、0.083mmol)に、DCM(0.5mL)およびTFA(0.5mL)を添加した。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール(0.5mL)およびNH₄OH(0.5mL)を添加した。30分後、LCMS分析は、SEM基の完全な除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分析(カラムWaters SunFire C18、5μm粒径、30×100mm、移動相A:水(0.1% TFA)、B:メタノール(0.1% TFA)、流量60mL/分)を使用して残渣物質を精製し、生成物をTFA塩34mgとして単離した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 9.00(s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.57(s, 1H)、8.51(s, 1H)、7.86(d, 1H)、7.28(d, 1H)、6.63(t, 1H)、4.90(m, 2H)、4.15(m, 1H)、3.97(m, 1H)、3.75(m, 2H)、3.22(m, 1H)、3.12(m, 1H)、3.09(m, 1H)、1.91(m, 2H)。C₂₂H₁₉F₂N₁₀(M+H)⁺に対して計算されるLCMS:m/z=461.18、検出値:460.90。

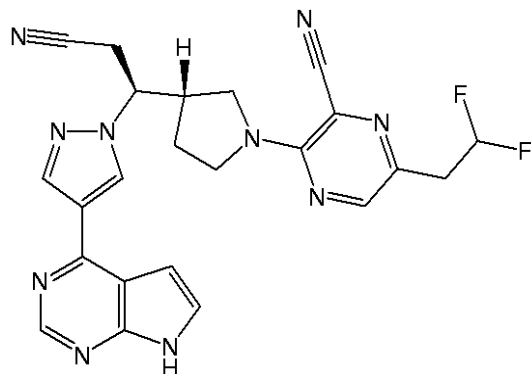
10

【0647】

実施例139. 3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(2,2-ジフルオロエチル)ピラジン-2-トリフルオロ酢酸カルボニトリル

20

【化122】



30

【0648】

ステップ1. 3-クロロ-6-(2-オキソエチル)ピラジン-2-カルボニトリル
3-クロロ-6-[(E)-2-エトキシビニル]ピラジン-2-カルボニトリル(実施例138, ステップ3から, 395mg、1.88mmol)をTHF(25mL)に溶解し、3.0M HCl(16mL、47mmol)を添加した。反応液を60℃に3.5時間加熱し、その時点で、LCMSは、完全反応を示した。反応混合液を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとに分割し、相を分離して、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物417mgを得た。この物質は、放置すると分解することが分かったため、次の反応に直接使用した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): 9.91(s, 1H)、8.53(s, 1H)、4.08(s, 2H)。

40

【0649】

ステップ2. 3-クロロ-6-(2,2-ジフルオロエチル)ピラジン-2-カルボニトリル

新たに調製した3-クロロ-6-(2-オキソエチル)ピラジン-2-カルボニトリル(90.0mg、0.496mmol)をDCM(5.1mL)に溶解し、2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N-(トリフルオロ(4)-スルファニル)エタンアミン(274μL、1.49mmol)に続いて1滴のエタノールを添加した。反応液を周囲温度で16時間攪拌し、その時点で、TLCおよびLCMS分析は、完全反応を示

50

した。反応混合液を水と CHCl_3 とに分割した。相を分離し、水相を追加の CHCl_3 で洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物 109mg を得た。この物質は、次のステップで直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CDCl_3): 8.49 (s, 1H)、 6.12 (tt, 1H)、 3.38 (m, 2H)。

【0650】

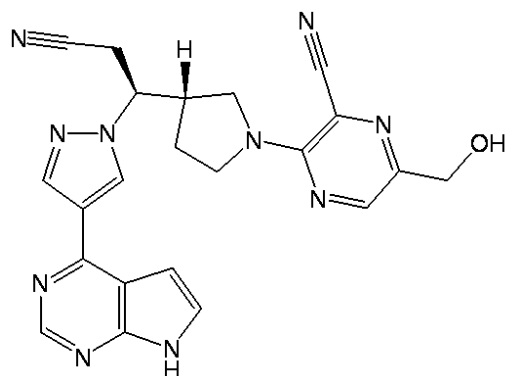
ステップ3.3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2,2 - ジフルオロエチル)ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

NMP ($400\mu\text{L}$) 中の3 - クロロ - 6 - (2,2 - ジフルオロエチル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (100mg , 0.49mmol) の溶液に、((3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (110mg , 0.24mmol , 実施例15, ステップ3から)、続いてDIPEA ($61.3\mu\text{L}$, 0.352mmol) を添加した。反応液を蓋で覆い、油浴中 100°C に1.5時間加熱し、その時点で、LCMS分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、メタノールおよびアセトニトリル (添加される総溶媒: 2mL) で希釈して、逆相分取LCMSによって、Waters Fract

【0651】

実施例140.3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

【化123】



【0652】

ステップ1.クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - カルボニトリル

3 - クロロ - 6 - ホルミルピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例138, ステップ4から、 20.0mg , 0.12mmol) に、エーテル (0.79mL) を添加した。混合液を -78°C に冷却し、THF ($140\mu\text{L}$, 0.14mmol) 中の 1.0M のボランを添加した。反応液を -78°C で1.5時間保持し、次に -78°C で 0.1N HCl を添加することによってクエンチした。溶液を加温し、EtOAcを添加した。相を分離して、水相を NaHCO_3 で中和し、追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄した後、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物 20mg を得た。この物質を次の反応に直接用いた。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CD_3O

D) : 8.78 (s, 1H)、4.77 (s, 2H)。

【0653】

ステップ2.3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - カルボニトリル

NMP (172 μ L) 中の3 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (20.0 mg、0.106 mmol) の溶液に、(3S) - 3 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (46 mg、0.11 mmol、実施例15, ステップ3から)、続いてDIPEA (26.5 μ L、0.152 mmol) を添加し、反応液を蓋で覆い、油浴中100 に1時間加熱し、その時点で、LCMS分析は、完全反応を示した。粗反応溶液をMeOH/ACN (添加される総溶媒2 mL) で希釈して、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分析 (カラムWaters SunFire C18、5 Tm粒径、30 x 100 mm、移動相A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量60 mL/分) を使用して精製した。生成物を凍結乾燥させて、生成物をTFA塩34 mgとして回収した。 $C_{28}H_{32}N_{10}O_2Si$ (M+H)⁺ に対して計算されるLCMS: m/z = 571.271、検出値: 571.00。

10

20

【0654】

ステップ3.3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル)ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (2,2 - ジフルオロエチル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (12 mg、0.02 mmol) に、DCM (0.5 mL) およびTFA (0.5 mL) を添加した。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール (0.5 mL) およびNH₄OH (0.5 mL) を添加した。30分後、LCMS分析は、SEM基の完全な除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分析 (カラムWaters SunFire C18、5 Tm粒径、30 x 100 mm、移動相A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量60 mL/分) を使用して残渣物質を精製し、生成物をTFA塩4.9 mgとして単離した。 $C_{22}H_{21}N_{10}O$ (M+H)⁺ に対して計算されるLCMS: m/z = 441.190、検出値: 441.00。

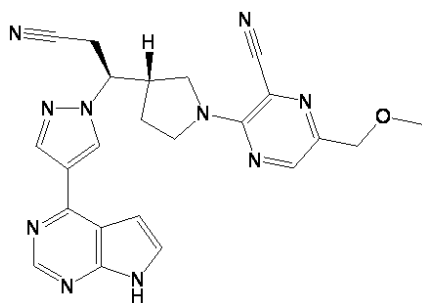
30

【0655】

実施例141.3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (メトキシメチル)ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

40

【化 1 2 4】

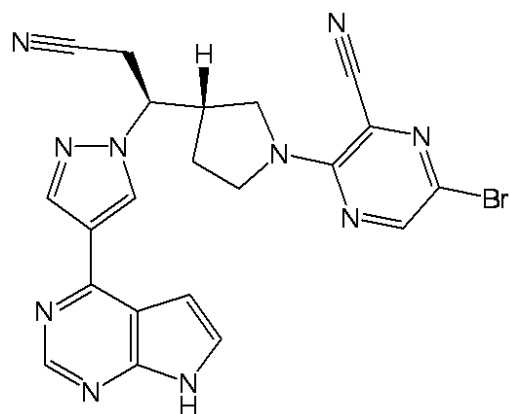


3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 1 4 0 、 2 4 . 3 m g 、 0 . 0 4 2 6 m m o l) を、 T H F (0 . 2 m L) 中の銀 (I I) 酸化物 (5 2 . 7 m g 、 0 . 4 2 6 m m o l) およびヨードメタン (5 3 . 0 μ L 、 0 . 8 5 2 m m o l) と混合した、反応液を密閉容器内で 3 . 5 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、0 . 4 5 μ m テフロンフィルターを通してろ過した。ろ液をメタノールで洗浄し、得られた有機ろ液を真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物に、DCM (0 . 5 m L) および T F A (0 . 5 m L) を添加した。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール (0 . 5 m L) および N H ₄ O H (0 . 5 m L) を添加した。3 0 分後、LCMS 分析は、SEM 基の完全な除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18 、 5 T m 粒径、3 0 \times 1 0 0 m m 、移動相 A : 水 (0 . 1 % T F A) 、 B : メタノール (0 . 1 % T F A) 、流量 6 0 m L / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を T F A 塩 5 . 5 m g とし単離した。C₂₃H₂₃N₁₀O (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 4 5 5 . 2 0 6 、検出値 : 4 5 5 . 0 。

【 0 6 5 6 】

実施例 1 4 2 . 6 - ブロモ - 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

【化 1 2 5】



【 0 6 5 7 】

ステップ 1 . 6 - ブロモ - 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル

NMP (2 1 6 μ L) 中の 6 - ブロモ - 3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 1 3 8 ステップ 2 、 2 9 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液に、(3 S) - 3 - [(

2 - カルボニトリル (実施例 142、40.0 mg、0.0646 mmol) を DMF (0.323 mL) に溶解し、CuI (0.969 mg、0.00509 mmol) を添加した。反応混合液を 3 回の真空 / N₂ パージサイクルで脱気した後、Et₃N (13.34 μL、0.09568 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (18.2 μL、0.129 mmol)、続いてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物 (1.93 mg、0.00276 mmol) を添加した。反応液を周囲温度で 1.5 時間保持し、その時点で、LCMS 分析は、完全反応を示した。反応液をエーテルおよび 9 : 1 の飽和 NH₄Cl / NH₄OH 水溶液で処理し、相を分離した。水相を追加のエーテルで抽出し、混合エーテル溶液を H₂O に続いてブラインで洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。生成物を精製して (4 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、20 mL / 分、18 分間で勾配 0 ~ 75 % EtOAc / ヘキサン)、所望の生成物 41 mg を回収した。C₃₂H₄₁N₁₀OSi₂ (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 637.300、検出値 : 637.10。

【0661】

ステップ 2. 3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチニルピラジン - 2 - カルボニトリル

3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - [(トリメチルシリル) エチニル] ピラジン - 2 - カルボニトリル (41 mg、0.064 mmol) を THF (51.0 μL) に溶解し、この溶液を 0 ° に冷却して、水 (3.4 μL) を添加した後、THF (75 μL、0.075 mmol) 中の 1.0 M TBFA を滴下添加した。反応液を 1 時間かけて 0 ° から 15 ° まで加温し、その時点で、LCMS 分析は、完全反応を示した。反応混合液を水と EtOAc とに分割し、相を分離して、水相を追加の EtOAc で洗浄した。合わせた有機相を水で 3 回、続いてブラインで洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物 44 mg を得た。C₂₉H₃₃N₁₀OSi (M+H)⁺ に対して計算される LCMS : m/z = 565.261、検出値 : 565.00。

【0662】

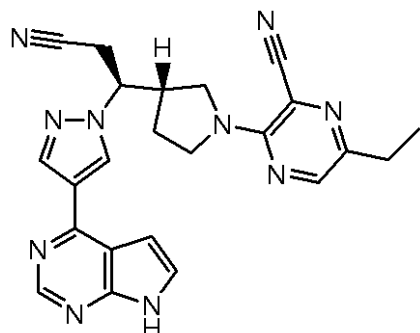
ステップ 3. 3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチニルピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチニルピラジン - 2 - カルボニトリル (10.8 mg、0.0191 mmol) に、DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加し、反応液を周囲温度で 3 時間攪拌した。反応液を蒸発乾燥させた後、メタノール (0.5 mL) および NH₄OH (0.5 mL) を添加した。反応液を 30 分間攪拌し、その時点で、LCMS は、完全脱保護を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μm 粒径、30 × 100 mm、移動相 A : 水 (0.1 % TFA)、B : メタノール (0.1 % TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を TFA 塩 4.8 mg として単離した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : 12.40 (bs, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.43 (m, 2H)、7.70 (s, 1H)、7.03 (s, 1H)、4.82 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、3.78 (m, 1H)、3.60 (m, 2H)、3.29 (m, 3H)、2.85 (m, 1H)、1.68 (m, 2H)、C₂₃H₁₉N₁₀ (M+H)⁺ に対して計算される L

CM S : m / z = 435 . 179、検出値 : 434 . 95。

【0663】

実施例144 . 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチルピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル
【化127】



10

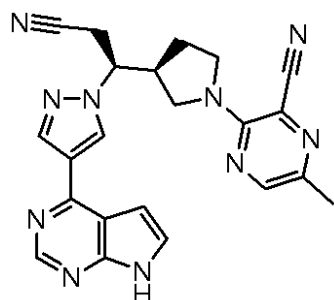
3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - エチルピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例143、33mg、0.058mmol) を EtOH (2 . 3 mL) に溶解し、10% Pd / C (8.7mg、0.0082mmol) を添加した。混合液を、Parrシェーカー内で3時間、29psiで水素化し、その時点で、LCMS分析は、完全還元を示した。反応液を0.45Tm テフロンフィルターを通してろ過し、ろ液をMeOHで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮して、生成物を得た。残渣にDCM (0.5mL) およびTFA (0.5mL) を添加した。反応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、メタノール (0.5mL) およびNH₄OH (0.5mL) を添加した。30分後、LCMS分析は、SEM基の完全除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5Tm 粒径、30 x 100mm、移動相 A : 水 (0.1% TFA)、B : メタノール (0.1% TFA)、流量 60mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物をTFA塩 9.8mg として単離した。¹H NMR (300MHz、DMSO - D₆) : 12.62 (bs, 1H)、8.99 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.12 (s, 1H)、4.90 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)、3.74 (m, 1H)、3.59 (m, 2H)、3.36 (m, 3H)、2.90 (m, 1H)、2.61 (m, 2H)、1.70 (m, 2H)、1.11 (m, 3H)、C₂₃H₂₃N₁₀ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 439.211、検出値 : 438.95。

20

30

【0664】

実施例145 . 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル
【化128】



40

50

【0665】

ステップ1. 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル

6 - ブロモ - 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 142、55.8 mg、0.09 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (4.16 mg、0.00360 mmol) を THF (0.28 mL) に溶解し、トルエン (90.0 μ L, 0.180 mmol) 中の 2.0 M トリメチルアンモニウムを滴下添加した。反応液を 70 に 3.5 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は、完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、トルエン (0.28 mL) で希釈し、反応性が消失するまで MeOH (71 μ L) を添加した。次に反応液を 70 に 10 分間、再加熱した後、2 mL の飽和水性 NH₄Cl を添加し、70 で 10 分間加熱し続けた。反応液を周囲温度に冷却し、水と EtOAc とに分割して、相を分離し、水相を追加の EtOAc で洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮させて粗生成物を得た。生成物を精製して (4 g プレパックド SiO₂ カートリッジ、20 mL / 分、20 分間で勾配 0 ~ 90 % EtOAc / ヘキサン)、所望の生成物 44 mg を回収した。C₂₈H₃₅N₁₀O Si₂ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 555.276、検出値 : 555.05。

10

20

【0666】

ステップ2. 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - カルボニトリル (44 mg、0.08 mmol) に DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加した。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去して、メタノール (0.5 mL) および NH₄OH (0.5 mL) を添加した。30 分後、LCMS 分析は、SEM 基の完全除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 μ m 粒径、30 x 100 mm、移動相 A : 水 (0.1 % TFA)、B : メタノール (0.1 % TFA)、流量 60 mL / 分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を TFA 塩 25.8 mg として単離した。C₂₂H₂₁N₁₀ (M + H)⁺ に対して計算される LCMS : m / z = 425.195、検出値 : 425.20。

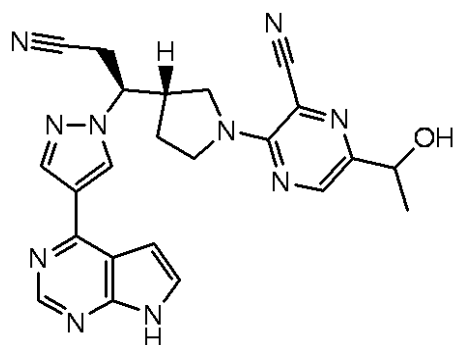
30

【0667】

実施例 146. 3 - ((3 S) - 3 - { (1 S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

40

【化 1 2 9】



10

【0668】

ステップ1. 3-クロロ-6-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボニトリル
トルエン(0.64 mL)中の6-ブロモ-3-クロロピラジン-2-カルボニトリル
(実施例138, ステップ2, 39.4 mg, 0.18 mmol)およびトリブチル(1-
エトキシビニル)錫(79.2 μ L, 0.23 mmol)の溶液を、3回の真空/ N_2
サイクルで脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
(20.84 mg, 0.01804 mmol)を添加した。反応液を再度脱気して、100
に3時間加熱し、その時点で、LCMS分析は完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、
水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせ
た有機相をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物119
.4 mgを得た。生成物を精製して(4 g プレパックド SiO_2 カートリッジ、20 mL/分、10分間で勾配0~20%
EtOAc/ヘキサン)、所望の生成物19 mgを回収した。 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): 8.87(s, 1H)、5.
54(d, 1H)、4.59(d, 1H)、4.01(m, 2H)、1.48(t, 3H)、 $C_9H_9ClN_3O$ (M+H) $^+$ に対して計算されるLCMS:
 $m/z = 209.85$ 、検出値: 209.85。

20

【0669】

ステップ2. 6-アセチル-3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル

30

NMP(0.0806 mL)中の3-クロロ-6-(1-エトキシビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(9.0 mg, 0.043 mmol)の溶液に、(3S)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(22 mg, 0.050 mmol, 実施例15, ステップ3から)、続いてDIPEA(12.4 μ L, 0.0710 mmol)を添加した。反応液を蓋で覆い、油浴中100に2時間加熱し、その時点で、LCMS分析は完全反応を示した。反応液を周囲温度に冷却し、水とEtOAcとに分割して、相を分離し、水相を追加のEtOAcで洗浄した。合わせた有機相を水に続いてブラインで洗浄した後、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物32.8 mgを得た。これを精製して(4 g プレパックド SiO_2 カートリッジ、20 mL/分、14分間で勾配0~90% EtOAc/ヘキサン)、所望の生成物22 mgを回収した。 $C_{29}H_{35}N_{10}O_2Si$ (M+H) $^+$ に対して計算されるLCMS:
 $m/z = 583.271$ 、検出値: 583.05。

40

【0670】

ステップ3. 3-((3S)-3-{(1S)-2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-トリフルオロ酢酸カルボニトリル

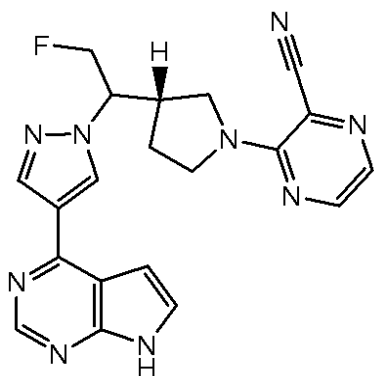
50

MeOH (219.6 μ L) 中の 6 - アセチル - 3 - ((3S) - 3 - {(1S) - 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (22 mg, 0.038 mmol) の溶液を、0 に冷却し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (2.86 mg, 0.0755 mmol) を添加した。反応液を 0 で 10 分間保持し、その時点で、TLC 分析はケトンの完全還元を示した。反応液を 1N HCl の滴下添加でクエンチして、pH を最大 3 にした後、反応液を固体 NaHCO₃ を徐々に添加することによって pH 8 に中和した。反応液を EtOAc で 2 回抽出し、得られる有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。C₂₉H₃₇N₁₀O₂Si (M+H)⁺ に対して計算される LCMS: m/z = 585.287、検出値: 585.05。この生成物に、DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) を添加した。反応液を周囲温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空中で除去し、メタノール (0.5 mL) および NH₄OH (0.5 mL) を添加した。30 分後、LCMS 分析は、SEM 基の完全除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取 LCMS によって、Waters Fraction-Lynx システム上で、質量指向分析 (カラム Waters SunFire C18、5 Tm 粒径、30 x 100 mm、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、B: メタノール (0.1% TFA)、流量 60 mL/分) を使用して残渣物質を精製し、生成物を TFA 塩 5.2 mg として単離した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): NMR (300 MHz, CD₃OD): 8.98 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.26 (d, 1H)、4.77 (m, 2H)、4.08 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)、3.71 (m, 2H)、3.40 (m, 1H)、3.22 (m, 2H)、3.08 (m, 1H)、1.90 (m, 2H)、1.42 (m, 3H)、C₂₃H₂₃N₁₀O (M+H)⁺ に対して計算される LCMS: m/z = 455.206、検出値: 454.95。

【0671】

実施例 147. 3 - フルオロ - 5 - ((3S) - 3 - {2 - フルオロ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - トリフルオロ酢酸カルボニトリル

【化 130】



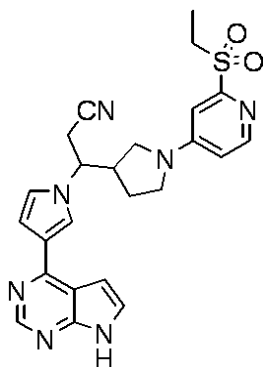
NMP (0.7 mL) 中の 4 - (1 - {2 - フルオロ - 1 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル]エチル} - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン (実施例 70, ステップ 7 から、37 mg, 0.087 mmol) および DIPEA (3.0 E1 μ L, 0.17 mmol) の溶液に、3 - クロロピラジン - 2 - カルボニトリルを添加し、反応液を 130 に 2 時間加熱し、その時点で、LCMS 分析は完全反応を示した。反応混合液を水と EtOAc とに分割し、水相を EtOAc でさらに 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。C₂₆H₃₃FN₉OSi (M+H)⁺ に対して計算される LCMS: 534.256、検出値: 534.15。粗生成物を DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) で処理した。反

応液を周囲温度で1時間攪拌した後、溶媒を真空で除去し、メタノール(0.5 mL)およびNH₄OH(0.5 mL)を添加した。30分後、LCMS分析はSEM基の完全除去を示した。溶媒を除去し、逆相分取LCMSによって、Waters Fraction-Lynxシステム上で、質量指向分析(カラムWaters SunFire C18、5 μm粒径、30×100 mm、移動相A:水(0.1% TFA)、B:メタノール(0.1% TFA)、流量60 mL/分)を使用して残渣物質を精製し、生成物をTFA塩13.4 mgとして単離した。C₂₁H₂₀FN₈(M+H)⁺に対して計算されるLCMS:m/z=403.179、検出値:404.10。

【0672】

実施例148. 3-{1-[2-(エチルスルホニル)ピリジン-4-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(ラセミ化合物)

【化131】



【0673】

ステップ1. 4-クロロ-2-(エチルスルホニル)ピリジン

1,4-ジオキサン(1 mL)中の2,4-ジクロロピリジン(0.20 mL、1.8 mmol)およびエタノール(0.14 mL、1.8 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱物油中60%、0.074 g、1.8 mmol)を1分量で添加した。混合液を室温で3日間攪拌した。水を反応液に添加し、生成物をジエチルエーテルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して、溶媒を回転蒸発によって除去した。ヘキサン中の勾配0~10%酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィーを、生成物の部分精製に使用した。生成物をDCM(10 mL)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(0.28 g、1.1 mmol)で処理して、2時間攪拌した。混合液をNaHCO₃溶液で洗浄し、DCM層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配0~50%酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製から、生成物(48 mg、12%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.65(d, 1H)、8.11(d, 1H)、7.56(dd, 1H)、3.44(q, 2H)、1.32(t, 3H)、LCMS(M+H)⁺: 206.0。

【0674】

ステップ2. 3-{1-[2-(エチルスルホニル)ピリジン-4-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル

NMP(0.20 mL)および4-メチルモルホリン(16 μL)中の4-クロロ-2-(エチルスルホニル)ピリジン(15 mg、0.073 mmol)および3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(32 mg、0.073 mmol、実施例33, ステップ3から)の溶液を、マイクロウェーブで15分間120 °Cに加熱した。反応混合液を水と酢酸エチルとに分割した。層を分離し、水層を酢酸エチルで計3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾

10

20

30

40

50

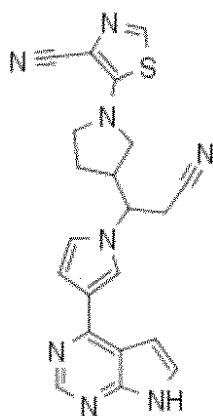
燥させ、上澄み液を移して濃縮した。粗生成物を50% TFA/DCM中で1時間攪拌することによって脱保護し、蒸発させた後、メタノール中の過剰EDAで攪拌した。生成物を分取HPLC-MSによって精製し、0.15% NH₄OHを含有するACNおよびH₂Oの勾配で溶出し、冷凍および凍結乾燥させて、生成物を遊離塩基として得た(11mg、31%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.96(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.25(d, 1H)、8.01(t, 1H)、7.52(d, 1H)、7.16(t, 1H)、7.06(br s, 1H)、6.95(dd, 1H)、6.94(d, 1H)、6.68(dd, 1H)、4.54(td, 1H)、3.63(dd, 1H)、3.52-3.22(m, 7H)、2.97-2.85(m, 1H)、1.76-1.59(m, 2H)、1.10(t, 3H)、LCMS(M+H)⁺: 476.1。

10

【0675】

実施例149.5-(3-{2-シアノ-1-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル(単離される両方のラセミ化合物および単一エナンチオマー)

【化132】



20

【0676】

ステップ1. 5-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル

5-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド(第WO2008/057336号において報告される手順に従って、SynChemから得られる5-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボン酸から調製、2.75g、13.3mmol)およびDCM(50mL)中のトリエチルアミン(9.26mL、66.4mmol)の混合液に、トリクロロ酢酸無水物(7.28mL、39.8mmol)を0で滴下添加した。混合液を0で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液の添加によって反応液をクエンチし、DCMで抽出して、MgSO₄上で乾燥させて濃縮し、シリカゲル上で精製して(勾配0~20% EtOAc/ヘキサンで溶出)、生成物を得た(2.19g、87%)。LCMS(M+H)⁺: 190.9/188.9。

40

【0677】

ステップ2. 5-(3-{2-シアノ-1-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル

5-ブromo-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル(24mg、0.13mmol)および3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(51mg、0.12mmol、実施例33,ステップ3から)を1-ブチル-3-メチル-1H-イミダゾール-3-テトラフルオロホウ酸イ

50

ウム (0.15 g、0.66 mmol) と混合し、4-メチルモルホリン (14 μ L、0.13 mmol) を添加した。混合液を 120 で 2 時間加熱した後、室温に冷却して、EtOAc とブラインとに分割し、ブライン層を EtOAc で 3 回抽出した。混合有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を得た (27 mg、42 %)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.82 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.04 - 6.99 (m, 1H)、6.94 (t, 1H)、6.84 (d, 1H)、5.66 (s, 2H)、4.28 - 4.16 (m, 1H)、3.96 (dd, 1H)、3.68 - 3.41 (m, 5H)、3.20 - 3.02 (m, 1H)、2.97 (m, 2H)、2.09 - 1.73 (m, 2H)、0.99 - 0.85 (m, 2H)、-0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺: 545.2。

【0678】

この物質の一部分を脱保護して、以下の手順、ステップ 3 でラセミ化合物を得た。

【0679】

この SEM 保護生成物の一部分 (20 mg) を、キラルクロマトグラフィによって、そのエナンチオマーに分離した (Chiral Technologies Chiral Cell OD-H: 30 x 250 mm、5 μ m、15 mL / 分で 45 % EtOH / 55 % ヘキサン、エナンチオマー 1: 保持時間 41.8 分、エナンチオマー 2: 保持時間 47.4 分)。ステップ 4 およびステップ 5 における以下の手順に従って、各エナンチオマーを蒸発させ、別個に脱保護した。

【0680】

ステップ 3. 5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (ラセミ化合物)

ラセミ 5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (7.0 mg、0.013 mmol) を 1:1 DCM / TFA の混合液に溶解し、1 時間攪拌して濃縮した。残渣を MeOH (1 mL) に溶解し、0.2 mL EDA を添加して、反応液を 15 分間攪拌した。ACN および 0.15 % NH₄OH を含有する H₂O の勾配で溶出する、分取 HPLC - MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩基として得た (3.5 mg, 66 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.99 (t, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.14 (t, 1H)、6.96 - 6.92 (m, 2H)、4.58 (td, 1H)、3.68 (dd, 1H)、3.66 - 3.59 (m, 1H)、3.54 - 3.37 (m, 3H)、3.22 (dd, 1H)、3.02 - 2.91 (m, 1H)、1.80 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: m/z = 415.0。

【0681】

ステップ 4. 5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (単一エナンチオマー 1)

5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (6.0 mg、0.011 mmol、ステップ 2 からのピーク 1) を 1:1 DCM / TFA の混合液に溶解し、混合液を 1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を 1 mL MeOH に再溶解し、0.2 mL EDA を添加した。0.15 % NH₄OH を含有する ACN および H₂O の勾配で溶出する、分取 HPLC - MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩

10

20

30

40

50

基として得た (2.5 mg、54%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) : 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.99 (t, 1H)、7.52 (dd, 1H)、7.14 (dd, 1H)、6.96 - 6.93 (m, 2H)、4.58 (td, 1H)、3.68 (dd, 1H)、3.66 - 3.59 (m, 1H)、3.54 - 3.36 (m, 3H)、3.22 (dd, 1H)、3.03 - 2.90 (m, 1H)、1.80 - 1.64 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 415.0。

【0682】

ステップ5. 5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (単一エナンチオマー2)

10

5 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボニトリル (6.0 mg, 0.011 mmol、ステップ2からのピーク2) を1:1 DCM/TFAの混合液に溶解し、混合液を1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を1 mL MeOHに再溶解し、0.2 mL EDAを添加した。0.15% NH₄OHを含有するACNおよびH₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC-MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩基として得た (2.5 mg、54%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) : 11.97 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.99 (t, 1H)、7.52 (dd, 1H)、7.14 (t, 1H)、6.96 - 6.93 (m, 2H)、4.58 (td, 1H)、3.68 (dd, 1H)、3.66 - 3.60 (m, 1H)、3.54 - 3.38 (m, 3H)、3.22 (dd, 1H)、3.02 - 2.90 (m, 1H)、1.81 - 1.62 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 415.0。

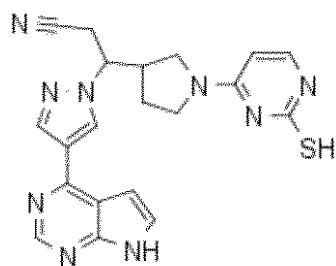
20

【0683】

実施例150. 3 - [1 - (2 - メルカプトピリミジン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単一エナンチオマー)

【化133】

30



【0684】

ステップ1. 3 - [1 - (2 - メルカプトピリミジン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

40

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (150 mg、0.34 mmol、実施例15, ステップ3から) および2, 4 - ジクロロピリミジン (61 mg、0.41 mmol) を1, 4 - ジオキサン (0.30 mL) に溶解し、DIPEA (119 μ L、0.686 mmol) を添加した。溶液を100 に30分間攪拌した。混合液を濃縮し、エタノール (1.0 mL) を添加した後、硫化水素ナトリウム二水和物 (82 mg、0.9 mmol) を添加し

50

た。次に、懸濁液を室温で24時間攪拌した。追加の硫化水素ナトリウム二水和物(31 mg、0.34 mmol)を添加し、室温でさらに3日間攪拌した。混合液をアセトニトリルで希釈し、ろ過した。0.15% NH_4OH を含有するACNおよび H_2O の勾配で溶出する、分取HPLC-MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩基75 mgとして得た。LCMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 548.1。

【0685】

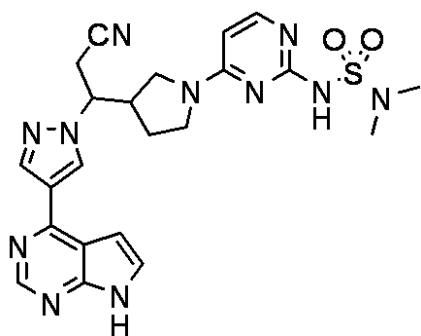
ステップ2: 3-[1-(2-メルカプトピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

3-[1-(2-メルカプトピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(19 mg、0.024 mmol)をTFA/DCMの1:1混合液に溶解し、1時間室温で攪拌した後、濃縮した。残渣を1 mL メタノールに溶解し、0.2 mL EDAを添加して、反応液を30分間攪拌した。0.15% NH_4OH を含有するACNおよび H_2O の勾配で溶出する、分取HPLC-MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩基として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 8.87 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.50 (br d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.01 (br d, 1H)、4.82 (br m, 1H)、4.00-2.73 (m, 7H)、1.79-1.47 (m, 2H)、LCMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 418.0。

【0686】

実施例151: N-[4-(3-{2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-N,N-ジメチルスルホンアミド(単一エナンチオマー)

【化134】



【0687】

ステップ1: 3-[1-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル 3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.100 g、0.228 mmol、実施例15, ステップ3から)およびエタノール(0.1 mL)およびDIEA(0.1 mL, 0.6 mmol)中の4-クロロピリミジン-2-アミン(0.031 g、0.24 mmol, SynChem)の溶液を、120 に1.5時間加熱した。反応混合液を水と酢酸エチルとに分割し、水相を3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。さらなる精製を行わずに、生成物を以下のステップで使用した(120 mg、99%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 531.2。

【0688】

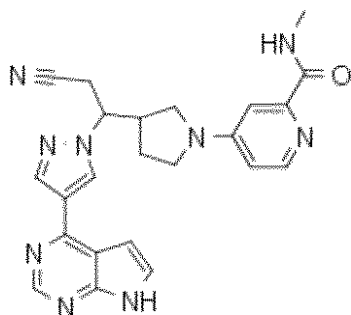
ステップ2. N - [4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - N , N - ジメチルスルホンアミド

3 - [1 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (20 mg、0.04 mmol) を DCM (0.20 mL) に溶解し、DIPEA (13 μ L、0.075 mmol)、続いて塩化ジメチルスルファモイル (4.0 μ L、0.038 mmol) を添加した。反応液を16時間攪拌した。追加のジメチル塩化スルファモイル (2.0 μ L、0.019 mmol) を添加し、数時間攪拌した後、濃縮した。残渣を50% TFA / DCM で1時間攪拌し、濃縮した後、メタノールに再溶解し、過剰EDAで処理した。0.15% NH₄OHを含有するACNおよびH₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC - MS、続いて凍結乾燥から、生成物を遊離塩基として得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) (回転異性体 S) : 8.82 (s , 1 H)、8.77 (s , 1 H)、8.49 - 8.45 (m , 1 H)、7.68 (d , 1 H)、7.67 および 7.54 (それぞれ d として、合わせて 1 H)、7.10 (d , 1 H)、6.21 および 6.03 (それぞれ d として、合わせて 1 H)、4.86 (td , 1 H)、4.04 - 2.95 (m , 7 H)、2.81 - 2.77 (br 単項、合わせて 6 H)、2.00 - 1.77 (m , 2 H)、LCMS (M + H)⁺ : 508.1。

【0689】

実施例152. 4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキシアミド (単一エナンチオマー)

【化135】



【0690】

ステップ1. 4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (250 mg、0.57 mmol、実施例15、ステップ3 から) および 4 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (135 mg、0.857 mmol) をエタノール (1.2 mL) および DIPEA (0.20 mL、1.14 mmol) 中で混合し、密閉バイアル中で120℃に2時間加熱して、1時間後、追加の4 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (0.135 g、0.857 mmol) を添加して反応を完了させた。分取HPLC - MS (0.15% NH₄OHを含有するMeOH / H₂Oの勾配で溶出) を使用して、生成物を精製した。溶出した画分を蒸発させ、生成物をカルボン酸アンモニウム塩として得た (150 mg、47%)。LCMS (M + H)⁺ : 559.2。

【0691】

ステップ2. 4 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ

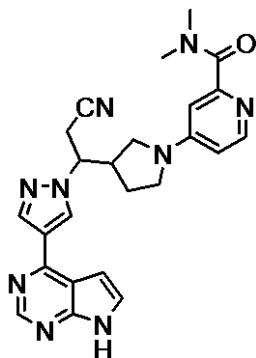
ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキシアミド

4 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - カルボン酸 (20 mg、0.036 mmol) を DCM (1 mL) に溶解した。DIPEA (20 μ L、0.1 mmol) に続いて N, N, N', N' - テトラメチル - O - (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ァート (0.020 g、0.054 mmol) を添加し、1 時間攪拌した。これに続いて、2 M メチルアミンを THF (36 μ L、0.072 mmol) に添加した。反応液を 16 時間継続した。溶媒を真空で除去した。2 : 1 DCM / TFA の混合液を 3 時間攪拌することによって、粗生成物を脱保護し、蒸発させた後、メタノール (1.4 mL) および EDA (0.1 mL) の混合液中で攪拌した。分取 HPLC - MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出) を使用して生成物を精製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - D₆) : 12.10 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.66 - 8.59 (m, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.17 - 7.14 (m, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.58 (dd, 1H)、4.88 - 4.76 (m, 1H)、3.68 - 3.57 (m, 1H)、3.48 - 3.19 (m, 5H)、3.01 - 2.87 (m, 1H)、2.79 (d, 3H)、1.75 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M + H)⁺ : 442.0。

【0692】

実施例 153. 4 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキシアミド (単一エナンチオマー)

【化 136】

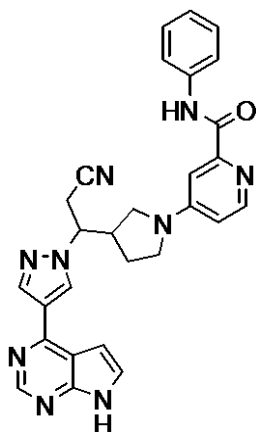


メチルアミンの代わりに、THF (36 μ L、0.072 mmol) 中の 2 M ジメチルアミンを置換して、実施例 152, ステップ 2 と同様に調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - D₆) : 12.05 (br s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.10 - 7.98 (m, 1H)、7.54 (d, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.54 - 6.46 (m, 1H)、6.42 (dd, 1H)、4.79 - 4.69 (m, 1H)、3.61 - 2.78 (m, 7H)、2.89 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、1.67 - 1.56 (m, 2H)、LCMS (M + H)⁺ : 456.0。

【0693】

実施例 154. 4 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - N - フェニルピリジン - 2 - カルボキシアミド (単一エナンチオマー)

【化 1 3 7】



10

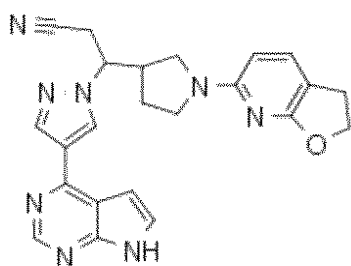
メチルアミンの代わりに、アニリン (6.5 μ L、0.072 mmol) を置換して、実施例 152, ステップ 2 と同様に調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 8.68 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.19 (d, 1H)、7.80 - 7.72 (m, 2H)、7.50 (d, 1H)、7.42 - 7.30 (m, 3H)、7.18 - 7.10 (m, 1H)、6.94 (d, 1H)、6.62 (dd, 1H)、4.89 - 4.76 (m, 1H)、3.73 (dd, 1H)、3.55 - 3.17 (m, 5H)、3.16 - 3.01 (m, 1H)、1.92 - 1.80 (m, 2H)、LCMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 504.1。

20

【0694】

実施例 155.3 - [1 - (2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単一エナンチオマー)

【化 1 3 8】



30

【0695】

ステップ 1.3 - [1 - (2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (86.6 mg、0.198 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) を NMP (0.20 mL, 2.1 mmol)、DIPEA (53.0 μ L、0.305 mmol) と混合し、2,3 - ジヒドロフロ[2,3 - b]ピリジン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (Org. Lett. 2006, 8 (17), 3777 - 3779 に記載されるとおり調製、50.0 mg、0.152 mmol) を添加した。混合液をマイクロウェーブにおいて、130 で合計 1 時間加熱した。反応混合液を EtOAc で希釈し、水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 100% 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィによって、生成物を精製して、精製生成物を得た (16 mg、17%)。 ^1H NMR (300 MHz

40

50

$z, CDCl_3$) : 8.85 (s, 1H)、8.36 (s, 2H)、7.40 (d, 1H)、7.28 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、5.81 (d, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.57 (t, 2H)、4.43 (td, 1H)、3.88 (dd, 1H)、3.55 (dd, 2H)、3.55 - 3.38 (m, 1H)、3.38 - 3.26 (m, 2H)、3.22 (dd, 1H)、3.12 (t, 2H)、3.09 - 2.99 (m, 1H)、2.97 (dd, 1H)、1.98 - 1.85 (m, 1H)、1.82 - 1.64 (m, 1H)、0.92 (dd, 2H)、-0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺ : 557.2。

【0696】

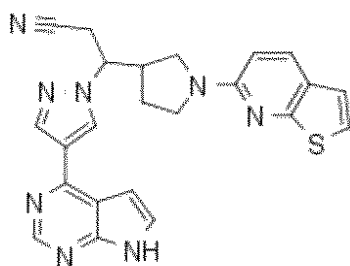
ステップ2. 3 - [1 - (2, 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

3 - [1 - (2, 3 - ジヒドロフロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (8 mg, 0.01 mmol) を、DCM : TFA の1 : 1 混合液に溶解し、室温で1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を1.5 mL MeOHに溶解し、0.2 mL EDAを添加した。混合液を30分間室温で攪拌した後、分取HPLC - MS (0.15% NH_4OH を含有するACN/ H_2O の勾配で溶出)を使用して、生成物を精製した (3 mg, 49%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO - D_6) : 12.08 (br s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、6.98 (d, 1H)、5.85 (d, 1H)、4.79 (td, 1H)、4.46 (t, 2H)、3.64 (dd, 1H)、3.43 - 3.12 (m, 5H)、3.04 (t, 2H)、2.93 - 2.81 (m, 1H)、1.74 - 1.56 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 427.2。

【0697】

実施例156. 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (1 - チエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル)プロパンニトリル (単一エナンチオマー)

【化139】



【0698】

ステップ1. 3 - [1 - (1 - オキシド - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (0.140 g, 0.320 mmol、実施例15, ステップ3から) および6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - オキシド (50.0 mg, 0.266 mmol、実施例28, ステップ4から) をエタノール (0.20 mL) に溶解し、DIPEA (83.6 μ L, 0.480 mmol) を添加した。マイクロウェーブにおいて、125 で100分間、混合液を加熱した。LCMS

は、所望の生成物への60%を超える変換を示した。混合液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して（最初にヘキサン中の勾配0～100酢酸エチル、続いて酢酸エチル中の5% MeOHで溶出）、生成物を薄黄色の固体として得た（46 mg、29%）。LCMS (M+H)⁺: 589.2。

【0699】

ステップ2. 3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(1-チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イルピロリジン-3-イル)プロパンニトリル

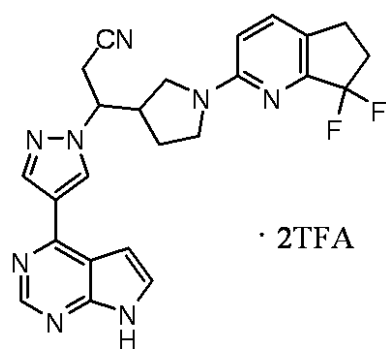
3-[1-(1-オキシド-2,3-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(15.0 mg、0.0255 mmol)を、酢酸無水物(0.50 mL、5.3 mmol)中で3時間、140℃に加熱した。混合液を濃縮し、残渣を1:1 TFA/DCMの混合液に溶解して、1時間室温で攪拌し、再度濃縮した。次に、残渣を1.0 mL MeOH中の0.2 mL EDAと共に攪拌した。分取HPLC-MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出)を使用して、生成物を精製した(3 mg、26%)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃):

9.16(br s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.38(s, 2H)、7.81(d, 1H)、7.37(dd, 1H)、7.06(s, 1H)、6.79(dd, 1H)、6.44(d, 1H)、4.49(td, 1H)、4.01(dd, 1H)、3.66-3.54(m, 1H)、3.51-3.38(m, 2H)、3.27(dd, 1H)、3.18-3.03(m, 1H)、3.04(dd, 1H)、2.05-1.91(m, 1H)、1.88-1.72(m, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 441.1。

【0700】

実施例157. 3-[1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルビス(トリフルオロ酢酸)(単一エナンチオマー)

【化140】



【0701】

ステップ1. 2-クロロ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-one

デス-マーチンペルヨージナン(0.550 g、1.30 mmol)を、DCM(5 mL)中の2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール(第WO2006/103511号に記載のとおり調製、0.200 g、1.18 mmol)の溶液に添加した。溶液を2時間攪拌した後、1N NaOHで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移して濃縮した。さらなる精製を行わずに生成物を使用した(180 mg、91%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃およびCD₃OD中): 7.64(d, 1H)、7.39(d, 1H)、3.06-2.96(m, 2H)、2.74-2.58(m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 168.1。

【0702】

ステップ 2 . 2 - クロロ - 7 , 7 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン

2 - メトキシ - N - (2 - メトキシエチル) - N - (トリフルオロ - (4) - スルファニル) エタンアミン (0 . 3 m L , 1 . 5 m m o l) を、 D C M (0 . 8 m L) およびエタノール (4 μ L) 中の 2 - クロロ - 5 , 6 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - o n e (0 . 0 7 1 g , 0 . 4 2 m m o l) の溶液に添加し、反応液を 4 日間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加し、層を分離して、水相をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中の勾配 1 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルで溶出) から生成物を無色の結晶性固体 (2 6 m g , 3 2 %) として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 6 4 (d , 1 H) , 7 . 3 9 (d , 1 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , ^{19}F NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : - 9 2 . 8 8 (t) , L C M S (M + H) ⁺ : 1 9 0 . 1 / 1 9 2 . 0 .

10

【 0 7 0 3 】

ステップ 3 . 3 - [1 - (7 , 7 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリルビス (トリフルオロ酢酸)

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0 . 0 5 0 g , 0 . 1 1 m m o l , 実施例 1 5 , ステップ 3 から) および 4 - メチルモルホリン (0 . 0 3 8 m L , 0 . 3 4 m m o l) を含有する、 1 - ブチル - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - テトラフルオロホウ酸イウム (0 . 3 m L) 中の 2 - クロロ - 7 , 7 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン (0 . 0 2 6 g , 0 . 1 4 m m o l) の溶液を、 1 2 0 に合計 1 5 時間加熱した。反応混合液を水と酢酸エチルとに分割し、水相を合計 3 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。残渣を 1 : 1 T F A : D C M で 2 時間攪拌した後、濃縮した。混合液をメタノール中で再構成し、過剰 E D A を添加した。 1 6 時間攪拌した後、反応混合液中に存在する固体をろ過して取り除き、ろ液を分取 H P L C - M S によって精製して (0 . 1 % T F A を含有する A C N および H ₂ O の勾配で溶出) 、生成物をトリフルオロ酢酸塩 (2 m g , 2 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 6 9 (b r s , 1 H) , 9 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (b r s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , 1 H) , 7 . 1 7 (b r s , 1 H) , 6 . 6 0 (d , 1 H) , 4 . 8 8 (t d , 1 H) , 3 . 7 7 (d d , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 2 3 (m , 6 H) , 2 . 9 1 (d d , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 5 9 - 2 . 4 9 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , L C M S (M + H) ⁺ : 4 6 1 . 2 .

20

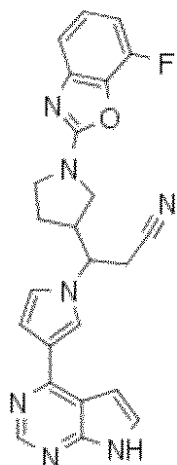
30

【 0 7 0 4 】

実施例 1 5 8 . 3 - [1 - (7 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (単離される単一エナンチオマー)

40

【化 1 4 1】



10

1,4-ジオキサン(1 mL)中の7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン(0.076 g、0.45 mmol、実施例21と同様に調製)、3-ピロリジン-3-イル-3-[3-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロパンニトリル(0.150 g、0.240 mmol、実施例33,ステップ3から)、およびDIEA(250 μ L、1.4 mmol)の混合液を、80 に3時間加熱した。ジオキサンを真空で除去し、エタノール(1 mL)で置換した。亜硝酸銀(0.0817 g、0.481 mmol)および水酸化アンモニウム溶液(0.2 mL)を添加した。一晚攪拌した後、混合液を濾過し、メタノールで洗浄した。蒸発させた後、0~10% MeOH/DCMで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィによって、残渣を精製した。生成物を含有する画分を蒸発させた後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1N NaOHで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、再度蒸発させた。25% TFA/DCM中で3時間攪拌することによって、生成物を脱保護した後、蒸発させ、メタノール中の過剰EDAで一晚攪拌した。分取HPLC-MS(NH₄OHを含有するMeOHおよびH₂Oの勾配で溶出)を使用して、生成物を遊離塩基として得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃): 9.37(br s, 1H)、8.81(s, 1H)、7.75(t, 1H)、7.34(d, 1H)、7.18-7.07(m, 2H)、7.03(dd, 1H)、6.97(t, 1H)、6.84(d, 1H)、6.82(dd, 1H)、4.22(td, 1H)、4.09(dd, 1H)、3.85(ddd, 1H)、3.65(ddd, 1H)、3.49(dd, 1H)、3.16-3.04(m, 1H)、2.98(app d, 2H)、2.13-1.99(m, 1H)、1.91-1.74(m, 1H)、LCMS(M+H)⁺: 442.2。キラルHPLC(Phenomenex Luxセルロース-1カラム、21.2 x 250 mm、5 μ m、45% EtOH/55% ヘキサンにより20 mL/分の速度で溶出)を使用して、ラセミ化合物を単一エナンチオマーに分離した(エナンチオマー1保持時間: 17.8分、エナンチオマー2保持時間: 20.1分)。溶媒の除去時に、単一エナンチオマー生成物をACN/H₂O中で別個に再構成し、凍結乾燥させた。ピーク1(最初に溶出): ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆, 90): 11.71(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.94(t, 1H)、7.45(dd, 1H)、7.17-7.09(m, 3H)、6.94(dd, 1H)、6.91-6.86(m, 2H)、4.59(td, 1H)、3.91(dd, 1H)、3.69(ddd, 1H)、3.57-3.49(m, 2H)、3.40(dd, 1H)、3.26(dd, 1H)、3.03-2.94(m, 1H)、1.84-1.69(m, 2H)、LCMS(M+H)⁺: 442.2。ピーク2(2番目に溶出): ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 11.96(br s, 1H)、8.61(s, 1H)、8.01(t, 1H)、7.51(dd, 1H)、7

20

30

40

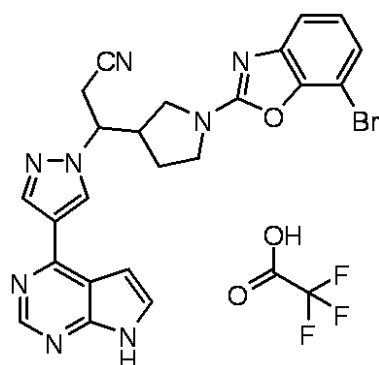
50

. 18 - 7.10 (m, 3H)、6.96 - 6.89 (m, 3H)、4.58 (td, 1H)、3.86 (dd, 1H)、3.71 - 3.63 (m, 1H)、3.54 - 3.10 (m, 4H)、2.99 - 2.87 (m, 1H)、1.73 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 442.2。

【0705】

実施例159. 3-[1-(7-ブロモ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルトリフルオロ酢酸(単一エナンチオマー)

【化142】



【0706】

ステップ1. 2-アミノ-6-ブロモフェノール

2-ブロモ-6-ニトロフェノール(Aldrich、0.25g、1.1mmol)をTHF(6.4mL)に溶解し、水(6.4mL)および塩化第一スズ二水和物(1.3g、5.7mmol)を添加した。混合液を80℃に1時間加熱した。室温に冷却する際に、飽和炭酸ナトリウムを添加し、続いて酢酸エチルを添加した。不溶性物質をろ過して取り除いた。層を分離し、水相をさらに2分量の酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して所望の生成物をオフホワイトの結晶固体として得て、さらなる精製を行わずに使用した(200mg、93%)。LCMS (M+H)⁺: 188.0/190.0。

【0707】

ステップ2. 7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン

カルボノチオ二塩化物(0.122mL、1.60mmol)を、2-アミノ-6-ブロモフェノール(0.20g、1.1mmol)の溶液に0℃で滴下添加した。混合液を室温に加温し、2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、さらなる精製を行わずに、粗固体を次のステップで使用した。LCMS (M+H)⁺: m/z = 229.9/231.9。

【0708】

ステップ3. 3-[1-(7-ブロモ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン(0.105g、0.457mmol)、DIPEA(0.159mL、0.914mmol)、および1,4-ジオキサン(0.20mL)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.10g、0.23mmol、実施例15, ステップ3)の溶液を80℃で3時間攪拌した。次に、混合液を濃縮した。ヘキサン中の勾配0~100%酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィーから、生成物を薄黄色の固体として得た(47mg、32%)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): 8.86(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.36

(s, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.26 (dd, 1H)、7.14 (dd, 1H)、7.04 (t, 1H)、6.81 (d, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.55 (td, 1H)、4.05 (dd, 1H)、3.88 - 3.78 (m, 1H)、3.69 - 3.45 (m, 4H)、3.27 (dd, 1H)、3.25 - 3.09 (m, 1H)、3.00 (dd, 1H)、2.07 - 1.77 (m, 2H)、0.92 (dd, 2H)、0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺: 633.1 / 635.1。

【0709】

ステップ4.3 - [1 - (7 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル トリフルオロ酢酸

10

1:1 TFA / DCM中の3 - [1 - (7 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (10 mg、0.016 mmol)の溶液を、1時間室温で攪拌し、濃縮した後、0.2 mL EDAを含有する1 mL MeOH中で、脱保護が完了するまで攪拌した。分取HPLC - MS (0.1% TFAを含有するACN / H₂Oの勾配で溶出)で精製し、続いて凍結乾燥させて、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た (5.8 mg、59%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - D₆):

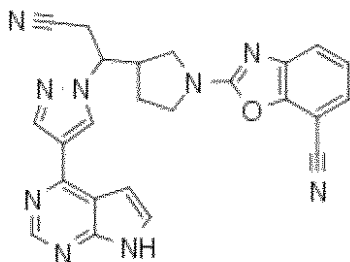
12.45 (br s, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.77 - 7.68 (m, 1H)、7.24 (dd, 1H)、7.17 (dd, 1H)、7.13 - 7.04 (m, 2H)、4.90 (td, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.70 - 2.86 (m, 6H)、1.81 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: m/z = 503.0 / 505.1。

20

【0710】

実施例160.2 - (3 - {[2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボニトリル (単一エナンチオマー)

【化143】



30

3 - [1 - (7 - ブロモ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (22 mg、0.035 mmol、実施例159、ステップ3から)、シアン化亜鉛 (8.2 mg、0.069 mmol)、およびDMF (0.3 mL)中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8.0 mg、0.0069 mmol)の溶液を、マイクロウェーブにおいて、120 °Cに60分間加熱した。追加分量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24 mg、0.020 mmol)を添加し、油浴中で120 °Cに2時間加熱した。次に、混合液をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を1:1 TFA / DCMで1時間攪拌し、濃縮した後、0.2 mL EDAを含有する1 mL MeOH中で15分間攪拌した。分取HPLC - MS (0.15% NH₄OHを含有するACN / H₂Oの勾配で溶出)から生成物を遊離塩基として得た (9 mg、57%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - D₆): 8.89 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、

40

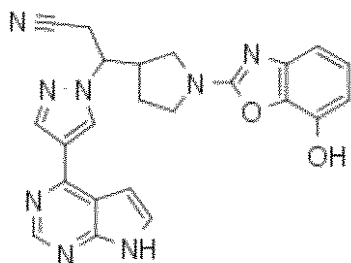
50

8.43 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.57 (dd, 1H)、7.41 (dd, 1H)、7.28 (t, 1H)、6.98 (d, 1H)、4.87 (td, 1H)、3.91 (dd, 1H)、3.73 - 3.62 (m, 1H)、3.61 - 3.26 (m, 4H)、3.06 - 2.89 (m, 1H)、1.82 - 1.66 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 450.1。

【0711】

実施例161.3-[1-(7-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単一エナンチオマー)

【化144】



ステップ1. 7-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン

エタノール(5.2 mL)中の3-アミノベンゼン-1,2-ジオール(第WO2007/071434号に記載のとおり調製、0.5 g、4 mmol)およびカリウムO-エチルジチオ炭酸塩(0.80 g、5.0 mmol)の混合物を加熱して1.5時間、次に室温で3日間かん流させた。希釈HClを反応液に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して、濃縮した。勾配0~100%酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を精製した(80 mg、12%)。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 7.04 (t, 1H)、6.69 (dd, 1H)、6.64 (dd, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 167.9。

【0712】

ステップ2. 3-[1-(7-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

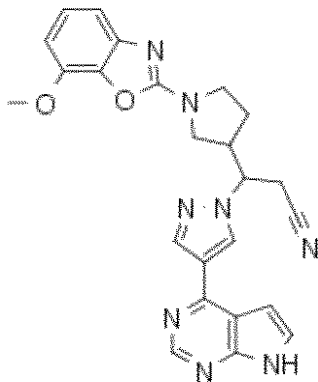
1,4-ジオキサン(1 mL、10 mmol)中の7-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン(0.080 g、0.48 mmol)および3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.17 g、0.38 mmol、実施例15、ステップ3から)を、開始物質が消費されるまで、80℃に数時間加熱した。溶媒を真空で除去し、エタノール(1 mL)で置換した。亜硝酸銀(0.065 g、0.38 mmol)および水酸化アンモニウム溶液(0.12 mL)を添加し、反応を16時間継続させた。反応混合液を水と酢酸エチルとに分割し、層を分離して、水相を酢酸エチルで合計3回抽出した。抽出液をろ過して、不溶性残渣を除去し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移し、濃縮した。分取HPLC-MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出)を使用して、脱保護ステップの前に、粗生成物を精製した。1:1 TFA:DCMで2時間、脱保護ステップを行い、続いて蒸発させた後、メタノール中の過剰EDAで1時間攪拌した。分取HPLC-MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出)から生成物を遊離塩基として得た(12 mg、7%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 8.89 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.90 (t, 1H)、6.71 (dd, 1H)、6.50 (dd, 1H)、4.86 (td, 1H)、3.85

(dd, 1H)、3.67 - 3.60 (m, 1H)、3.51 - 3.19 (m, 4H)、3.02 - 2.91 (m, 1H)、1.79 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 441.0。

【0713】

実施例162. 3-[1-(7-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単一エナンチオマー)

【化145】



10

【0714】

ステップ1. 7-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-チオン

エタノール(11mL)中の2-アミノ-6-メトキシフェノール(第EP333176号に記載のとおり調製、1.2g、8.6mmol)およびカリウムO-エチルジチオ炭酸塩(1.7g、11mmol)の混合液を加熱し、3時間かん流させた後、室温に冷却し、続いて氷浴中で冷却した。希釈HClを反応液に添加した。白色沈殿物をろ過によって単離し、水で洗浄した。得られる粘着性固体を、ベンゼン(700mg、45%)で共沸した。¹H NMR(300MHz, DMSO-D₆): 13.86(br s, 1H)、7.22(t, 1H)、6.93(dd, 1H)、6.82(dd, 1H)、3.93(s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 182.0。

20

【0715】

ステップ2. 3-[1-(7-メトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(0.6mL、8mmol)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.050g、0.11mmol、実施例15, ステップ3から)および4-mエトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-チオン(0.031g、0.17mmol)の混合液を、80℃に3時間加熱した。溶媒を真空で除去し、エタノール(0.6mL)と置換した。亜硝酸銀(0.019g、0.11mmol)および水酸化アンモニウム溶液(0.036mL)を添加し、反応液を4時間攪拌した。混合液をPTFEフィルターリングを通してろ過し、メタノールで洗浄した。メタノールを真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水とに分割し、層を分離して、水相をさらに2回抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC-MSによって、生成物を精製した。1:1 TFA/DCMで1時間攪拌し、続いて溶媒を除去した後、メタノール中の過剰EDAで脱保護が完了するまで攪拌することによって、この生成物を脱保護した。0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC-MSによる精製から生成物を遊離塩基として得た(10mg、19%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-D₆): 8.89(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.43

30

40

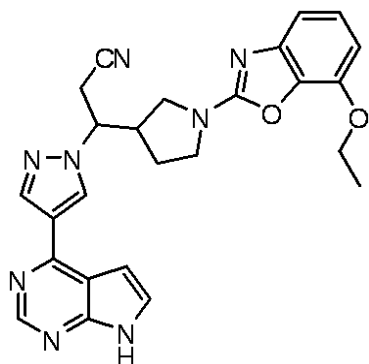
50

(s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.06 (t, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.88 (dd, 1H)、6.69 (dd, 1H)、4.85 (td, 1H)、3.89 (s, 3H)、3.86 (dd, 1H)、3.67 - 3.59 (m, 1H)、3.52 - 3.29 (m, 4H)、3.02 - 2.90 (m, 1H)、1.79 - 1.63 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 455.1。

【0716】

実施例163.3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(1-(7-エトキシベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンニトリル(単一エナンチオマー)

【化146】



【0717】

ステップ1. 2-エトキシ-6-ニトロフェノール

亜硝酸(3.89 mL、60 mmol)を、水(20 mL)およびジエチルエーテル(49 mL)中の2-エトキシ-フェノール(Alrich、5.00 mL、39.4 mmol)に滴下添加した。得られた混合液をエーテルのかん流点まで加熱した後、室温に冷まし、3時間攪拌した。反応混合液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。残渣を少量のDCMおよびヘキサンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィのためのシリカゲルカラムを載置する際に、不溶解物質を除外した。生成物をヘキサン中の勾配20~50% クロロホルムで溶出し、生成物をオレンジ色の固体として得た(1.36 g、19%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 10.73 (br s, 1H)、7.68 (dd, 1H)、7.12 (dd, 1H)、6.88 (dd, 1H)、4.14 (q, 2H)、1.50 (t, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 183.9。

【0718】

ステップ2. 2-アミノ-6-エトキシフェノール

水(30 mL)およびメタノール(30 mL)中の2-エトキシ-6-ニトロフェノール(1.36 g、7.42 mmol)の懸濁液に、ジチオナイトナトリウム(最大85%、9.58 g、46.8 mmol)を添加した。無色になるまで、反応液を60℃に30分間加熱した。室温に冷却して、ブラインを添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した(1.01 g、89%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 6.58 (t, 1H)、6.40 (dd, 1H)、6.38 (dd, 1H)、4.04 (q, 2H)、1.39 (t, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 154.1。

【0719】

ステップ3. 7-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-チオン

2-アミノ-6-エトキシフェノール(1.01 g、6.59 mmol)から実施例162, ステップ1の方法によって調製した(1 g、77%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): 13.86 (br s, 1H)、7.21 (t, 1H)、6.93 (dd, 1H)、6.81 (dd, 1H)、4.21 (q, 2H)、1.38 (t, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 196.1。

【 0 7 2 0 】

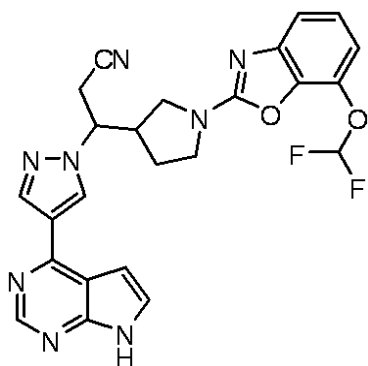
ステップ 4 . 3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - エトキシベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル

1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0 . 0 7 0 g 、 0 . 1 6 m m o l 、 実施例 1 5 , ステップ 3 から) に、 7 - エトキシ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - チオンを添加し、溶液を 8 0 に 3 . 5 時間加熱した。溶媒を真空で除去し、エタノール (1 m L) で置換した。亜硝酸銀 (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 8 0 m m o l) および水酸化アンモニウム溶液 (5 0 μ L) を添加し、反応液を 1 6 時間攪拌した。さらなる亜硝酸銀 (0 . 0 1 9 g 、 0 . 1 1 m m o l) および水酸化アンモニウム溶液 (5 0 μ L) を添加し、反応をさらに 7 時間継続させた。1 N NaOH に続いて酢酸エチルを反応液に添加した。二相混合液を濾過し、層を分離した。水相をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカの短パッドを通して過した後、濃縮した。1 : 1 TFA / DCM で 1 時間攪拌し、続いて蒸発させて、少量の MeOH 中の EDA (0 . 1 m L) で攪拌することによって、生成物を脱保護した。0 . 1 5 % NH₄OH を含有する ACN / H₂O の勾配で溶出する、分取 HPLC - MS による精製から生成物を遊離塩基として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z 、 C D₃ O D) : 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 6 4 (d , 1 H) 、 8 . 4 1 (s , 1 H) 、 7 . 4 8 (d d , 1 H) 、 7 . 0 3 (d t , 1 H) 、 6 . 9 3 (d d , 1 H) 、 6 . 8 3 (d , 1 H) 、 6 . 6 4 (d , 1 H) 、 4 . 9 1 - 4 . 7 9 (m , 1 H) 、 4 . 1 8 (q , 2 H) 、 3 . 9 6 (d d , 1 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m , 1 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 0 3 (m , 5 H) 、 1 . 9 7 - 1 . 8 4 (m , 2 H) 、 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 LCMS (M + H)⁺ : 4 6 9 . 2 。

【 0 7 2 1 】

実施例 1 6 4 . 3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (単一エナンチオマー)

【 化 1 4 7 】



【 0 7 2 2 】

ステップ 1 . 2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - ニトロフェノール

酢酸 (1 m L) 中の 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノール (米国特許第 4 , 5 1 2 , 9 8 4 号に記載のとおり調製、 0 . 9 0 g 、 5 . 6 m m o l) の溶液に、 0 で、白色亜硝酸 (6 5 % 、 0 . 4 3 m L 、 6 . 7 m m o l) を滴下添加した。次に、反応混合液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配 2 0 ~ 5 0 % C H C l₃ で溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を黄色シロップとして得た (2 5 0 m g 、 2 2 %) 。¹H NMR (3 0 0 M H z 、 C D C l₃) : 1 0 . 7

7 (s, 1H)、8.03 (dd, 1H)、7.56 - 7.51 (m, 1H)、6.99 (t, 1H)、6.67 (t, 1H)。

【0723】

ステップ2. 2 - アミノ - 6 - (ジフルオロメトキシ)フェノール

2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - ニトロフェノール (0.25 g、1.2 mmol) から、実施例 163, ステップ2 に関して記載されるとおりの方法によって調製した (170 mg、79%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 6.67 (t, 1H)、6.63 - 6.60 (m, 2H)、6.50 - 6.47 (m, 1H)、¹⁹F NMR (400 MHz、CD₃OD) : -83.03 (d)、LCMS (M+H)⁺ : 176.1。

10

【0724】

ステップ3. 7 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3H) - チオン

2 - アミノ - 6 - (ジフルオロメトキシ)フェノール (0.17 g、0.97 mmol) から、実施例 162, ステップ1 に関して記載されるとおりの方法によって調製した (120 mg、57%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : 14.14 (br s, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.32 (t, 1H)、7.16 - 7.11 (m, 2H)、¹⁹F NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : -82.65 (d)、LCMS (M+H)⁺ : 218.0。

20

【0725】

ステップ4. 3 - (4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (1 - (7 - (ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル)プロパンニトリル

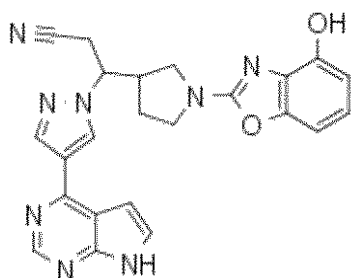
7 - (ジフルオロメトキシ) - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3H) - チオンから (ステップ3 から)、実施例 163, ステップ4 の方法によって調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO - D₆) : 8.88 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.30 (t, 1H)、7.15 - 7.11 (m, 2H)、6.99 (d, 1H)、6.85 (t, 1H)、4.86 (td, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.71 - 3.60 (m, 1H)、3.57 - 3.26 (m, 4H)、3.04 - 2.91 (m, 1H)、1.80 - 1.66 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 491.2。

30

【0726】

実施例 165. 3 - [1 - (4 - ヒドロキシ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (単一エナンチオマー)

【化148】



40

ステップ1. 2 - アミノベンゼン - 1, 3 -ジオール

DCM (12 mL, 12 mmol) 中の 1.0 M 三臭化ホウ素を、DCM (5 mL) 中の 2, 6 - ジメトキシアニリン (Alfa Aesar, 0.5 g、3 mmol) の溶液に、-45、窒素化で徐々に滴下添加した。混合液を室温に加温しながら3日間攪拌した。混合液を氷浴中で冷却し、水を滴下添加した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、pHを5~6に調製し、水相をDCMで抽出した。生成物を含有した水層を蒸発させ

50

て、固体混合物を得た。固体をエタノール中でスラリー化し、固体をろ過して取り除いた。エタノール溶液を次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 6.68 (t, 1H)、6.37 (d, 2H)。

【0727】

ステップ2. 4-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン

エタノール(3.8 mL)中の2-アミノベンゼン-1,3-ジオール(0.37 g、3.0 mmol)およびカリウムO-エチルジチオ炭酸塩(0.59 g、3.7 mmol)の溶液を加熱して3時間かん流させた後、室温に冷却した。希釈HClを反応液に添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ(勾配0~100%酢酸エチル-ヘキサンで溶出)から生成物を得た(300 mg、60%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.04 (t, 1H)、6.83 (dd, 1H)、6.70 (dd, 1H)、4.92 (br s, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 168.0。

【0728】

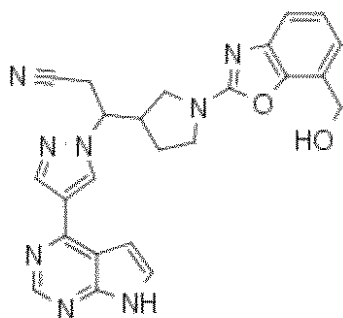
ステップ3. 3-[1-(4-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(1 mL、10 mmol)中の3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.080 g、0.18 mmol、実施例15,ステップ3から)および4-ヒドロキシベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-チオン(0.046 g、0.27 mmol)の溶液を、100 に3時間加熱した。溶媒を真空で除去し、エタノールで置換した(1 mL)。亜硝酸銀(0.031 g、0.18 mmol)および水酸化アンモニウム(0.057 mL、1.5 mmol)を添加し、反応液を16時間攪拌した。1N NaOHを反応液に添加し、混合液をPVDFフィルターシリンジ(Whatman)を通してろ過し、メタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水とに分割し、層を分離して、水相を合計3回抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC-MSによって、生成物を精製し、溶出液を蒸発させた。生成物を1:1 TFA/DCMで1時間攪拌し、蒸発させた後、脱保護が完了するまでメタノール中の過剰EDAで攪拌した。0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配で溶出する、分取HPLC-MSにより生成物を単離し、生成物を遊離塩基として得た(5 mg、6%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 8.89 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.86 (dd, 1H)、6.82-6.77 (m, 1H)、6.58 (dd, 1H)、4.86 (td, 1H)、3.85 (dd, 1H)、3.67-3.60 (m, 1H)、3.50-3.25 (m, 4H)、3.02-2.90 (m, 1H)、1.79-1.62 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : m/z = 441.1。

【0729】

実施例16. 3-{1-[7-(ヒドロキシメチル)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピロリジン-3-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(単一エナンチオマー)

【化 1 4 9】



10

【0730】

ステップ1. メチル 2 - チオ x o - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボキシレート

実施例 162 , ステップ1の方法に従って、メチル 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (Ap o l l o , 1 . 0 g , 6 . 0 m m o l) から調製した (830 m g , 66 %) 。
¹ H NMR (400 MHz , DMSO - D6) : 7 . 73 (d d , 1 H) , 7 . 49 (d d , 1 H) , 7 . 40 (t , 1 H) , 3 . 92 (s , 3 H) , L C M S (M + H) ⁺ : 210 . 0。

【0731】

20

ステップ2. 7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - チオン

ヘキサン (4 . 1 m L , 4 . 1 m m o l) 中の 1 . 0 M ジイソブチルアルミニウム水素化物を、THF (8 m L) 中のメチル 2 - チオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボキシレート (0 . 430 g , 2 . 06 m m o l) の溶液に、0 で添加した。2時間後、ヘキサン (4 . 1 m L , 4 . 1 m m o l) 中の 1 . 0 M ジイソブチルアンモニウム水素化物のさらなる分量を添加し、反応液を室温に到達させた。ロシエル塩および酢酸エチルの飽和溶液を添加し、層が分離するまで攪拌した。水相を酢酸エチルでさらに1回抽出し、混合有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した (320 m g , 86 %) 。 L C M S (M + H) ⁺ : 182 . 0。

30

【0732】

ステップ3. 3 - { 1 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル

1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 中の 7 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - チオン (0 . 32 g , 1 . 8 m m o l) および 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (0 . 64 g , 1 . 5 m m o l , 実施例 15 , ステップ3から) の溶液を、80 に24時間加熱した。分取 H P L C - M S (0 . 1 % T F A を含有する A C N / H₂O の勾配) により所望の S E M 保護生成物を単離した。所望の生成物を含有する溶離液を、1 N N a O H を使用して塩基性かし、生成物を酢酸エチルで抽出した。1 : 1 T F A / D C M 中で1時間攪拌し、溶媒を蒸発させて、MeOH中のEDA (0 . 1 m L) で攪拌することによって、脱保護が完了するまで生成物を脱保護した。分取 H P L C - M S (0 . 15 % N H₄OH を含有する A C N / H₂O の勾配) を使用して、精製生成物を遊離塩基として得た (10 m g , 2 %) 。
¹ H NMR (300 MHz , C D₃ O D) : 8 . 68 (s , 1 H) , 8 . 64 (s , 1 H) , 8 . 42 (s , 1 H) , 7 . 49 (d , 1 H) , 7 . 19 - 7 . 08 (m , 2 H) , 7 . 06 - 7 . 01 (m , 1 H) , 6 . 93 (d , 1 H) , 4 . 93 - 4 . 79 (m , 1 H) , 4 . 77 (s , 2 H) , 3 . 97 (d d , 1 H) , 3 . 77 - 3 . 67 (m , 1 H) , 3 . 62 - 3 . 49 (m , 2 H) , 3 .

40

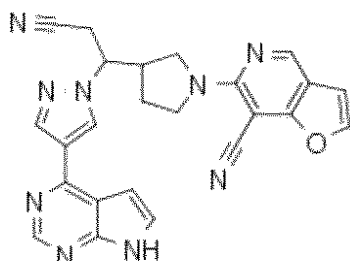
50

4.0 (dd, 1H)、3.22 (dd, 1H)、3.15 - 3.04 (m, 1H)、1.96 - 1.84 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 455.2。

【0733】

実施例 169. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)フロ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (単一エナンチオマー)

【化150】



10

【0734】

ステップ 1. 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル

N - ヨードスクシンイミド (22 g、0.10 mol) を、1, 2 - ジクロロエタン (200 mL) 中の 4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (10.0 g、0.0666 mol、Ryan Scientific) の溶液に添加した。混合液を温めて、一晚かん流させた。反応を完了させるために、追加の N - ヨードスクシンイミド (11.2 g、0.0500 mol) を添加し、かん流を 5 時間継続させた。溶媒を真空で除去した。残渣をメタノールで粉碎し、生成物を白色粉末として得た (16.4 g、89%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : 12.29 (br s, 1H)、8.01 (s, 1H)、4.28 (s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 277.0。

20

【0735】

ステップ 2. 4 - ヒドロキシ - 5 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル

ヨードトリメチルシラン (2.1 mL、14 mmol) を、アセトニトリル (80 mL) 中の 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (2.0 g、7.2 mmol) の溶液に添加した。混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。生成物を DCM で一晚粉碎した後、ろ過し、エーテルで洗浄して生成物を得た (1.69 g、89%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : 11.56 (br s, 1H)、7.81 (s, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 262.9。

30

【0736】

ステップ 3. 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 5 - [(トリメチルシリル)エチニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル

アセトニトリル (15 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (1.18 g、4.50 mmol) の溶液を脱気した。トリエチルアミン (0.942 mL、6.76 mmol)、続いて (トリメチルシリル) アセチレン (0.955 mL、6.76 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物 (0.190 g、0.271 mmol) および銅(I)ヨウ化物 (69 mg、0.36 mmol) を添加した。混合液を再度脱気した後、室温で 1 時間攪拌した。混合液をシリカゲル上に吸収した。DCM 中の 0 ~ 15% メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物をトリエチルアミン塩を得た (890 mg)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : 10.01 (d, 1H)、9.04 (br s, 1H)、2.95 (dd, 6H)、1.03 (t, 9H)、

40

50

0.14 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺: 233.1。

【0737】

ステップ4. 6-オキソ-5,6-ジヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

メタンスルホン酸(0.64 mL、9.9 mmol)を、THF(25 mL)中の4-ヒドロキシ-2-オキソ-5-[(トリメチルシリル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル/TEA(1.32 g、ステップ3から)の溶液に添加した。反応液を室温で16時間攪拌した後、40℃に8時間、続いて35℃に16時間加熱した。溶媒を真空で除去した。DCM中の0~10%メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、所望の生成物を得た(150 mg、23%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆): 12.77 (br s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、6.90 (d, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 161.1。

【0738】

ステップ5. 7-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩

6-オキソ-5,6-ジヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル(10.0 mg、0.062 mmol)およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(27.9 mg、0.078 mmol)をアセトニトリル(0.35 mL)に溶解し、トリエチルアミン(17 μ L、0.12 mmol)を添加した。混合液を50℃に40分間加熱した。溶媒を真空で除去し、生成物を次のステップで直接使用した。LCMS (M+H)⁺: 293.0。

【0739】

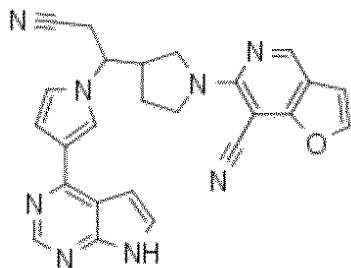
ステップ6. 6-(3-{2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(40.0 mg、0.092 mmol、実施例15、ステップ3から)をNMP(0.20 mL)および4-メチルモルホリン(14 μ L、0.12 mmol)に溶解し、粗7-シアノフロ[3,2-c]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩(18 mg、0.062 mmol、ステップ5において形成される)を添加した。反応混合液を90℃に1時間加熱した。溶媒を真空で除去した。水および酢酸エチル中で残渣を取り込んだ。層を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。混合有機抽出液硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の0~100%酢酸エチルの勾配で溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから所望の生成物を得た。生成物を1:1 DCM:TEAで1.5時間処理した後、濃縮した。残渣を1.5 mL MeOHに溶解し、0.2 mL EDAを添加して脱保護ステップを完了させた。分取HPLC-MS(0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配)により、生成物を精製した(5.9 mg、21%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-D₆): 12.13 (br s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、6.99 (d, 1H)、6.98 (d, 1H)、4.87 (td, 1H)、3.98 (dd, 1H)、3.86-3.79 (m, 1H)、3.72-3.58 (m, 2H)、3.42 (dd, 1H)、3.28 (dd, 1H)、2.97-2.84 (m, 1H)、1.79-1.67 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 450.2。

【0740】

実施例170. 6-(3-{2-シアノ-1-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル(ラセミ化合物)

【化 1 5 1】

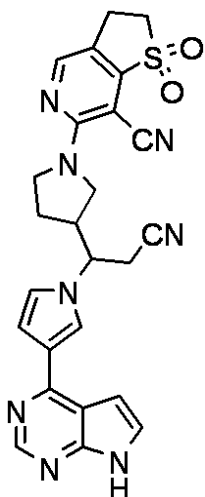


1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の *tert* - ブチル 3 - (2 - シアノ - 1 - {3 - [7 - (ジエトキシメチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] - 1H - ピロール - 1 - イル}エチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.62 g、0.98 mmol、実施例 32, ステップ 1 からのラセミジアステレオマー 1) の溶液に、1, 4 - ジオキサン (6.9 mL、28 mmol) 中の 4 M HCl を添加し、反応液を一晩攪拌した。溶媒を真空で除去した。分取 HPLC - MS による精製から、生成物を薄黄色の固体として得た (0.17 g、56%)。LCMS (M+H)⁺: 307.1。この生成物の一部分 (28 mg、0.092 mmol) を NMP (0.20 mL) および 4 - メチルモルホリン (14 μ L、0.12 mmol) に溶解した。粗 7 - シアノフロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (18 mg、0.062 mmol、実施例 169, ステップ 5 から) を添加した。反応液を 60 に 1 時間加熱した。分取 HPLC - MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN/H₂O の勾配) による精製から、生成物を遊離塩基として得た (5.5 mg、20%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆): 11.96 (br s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.00 (t, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.15 (dd, 1H)、7.01 (d, 1H)、6.96 - 6.93 (m, 2H)、4.59 (td, 1H)、3.96 (dd, 1H)、3.89 - 3.81 (m, 1H)、3.74 - 3.65 (m, 1H)、3.56 (dd, 1H)、3.47 (dd, 1H)、3.23 (dd, 1H)、2.93 - 2.81 (m, 1H)、1.79 - 1.60 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 449.2。

【0741】

実施例 171. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル 1, 1 - ジオキシド (ラセミ化合物)

【化 1 5 2】



【0742】

ステップ 1: 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ヨード - 4 - メトキシニコチノニトリル

トルエン (74 mL) 中の 5 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ
 ピリジン - 3 - カルボニトリル (3.7 g、13 mmol、実施例 169、ステップ 1 か
 ら)、酸化銀 (I) (3.4 g、15 mmol)、および塩化ベンジル (2.00 mL、
 17.4 mmol) の混合液を 107 に 4.5 時間加熱した。追加の塩化ベンジル (1
 .54 mL、13.4 mmol) を添加し、反応液を 120 に 16 時間加熱した。混合
 液を室温に冷ましてろ過した。ろ液から真空で溶媒を除去し、生成物をジエチルエーテル
 で粉碎して、トルエンで共沸混合物化した後、高真空下で乾燥させて、生成物を白色固体
 として得た (4.30 g、87%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8
 .43 (s , 1 H)、7.49 - 7.43 (m , 2 H)、7.42 - 7.30 (m , 3 H)、5.47 (s , 2 H)、4.35 (s , 3 H)、LCMS (M + H)⁺ : 367.0

10

【 0743 】

ステップ 2 : 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メトキ
 シニコチノニトリル

ヘキサン (4.85 mL、12.1 mmol) 中の 2.5 M n - ブチルリチウムを、
 THF (150 mL) 中の 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ヨード - 4 - メトキシニコチノ
 ニトリル (3.7 g、10 mmol) の溶液に、-78 で滴下添加した。反応液を -78
 で 1.5 時間保持し、その時点で、THF (5.0 mL) 中の 1,3,2 - ジオキサ
 チラン 2,2 - ジオキソド (1.25 g、10.1 mmol、Aldrich) を滴下導
 入した。混合液を室温に温め、16 時間攪拌した。濃縮 HCl を添加し (1.85 mL)
 、混合液を 30 分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を添加して、pH を 7 に調製した。
 いくらかの水を添加し、生成物を 3 分量の EtOAc で抽出した。抽出液を混合し、硫酸
 ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 70 % 酢酸エチルで溶出する
 、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を白色固体として得た (1.62 g、
 56%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.00 (s , 1 H)、7.
 51 - 7.45 (m , 2 H)、7.41 - 7.30 (m , 3 H)、5.47 (s , 2 H)
 、4.33 (s , 3 H)、3.77 (dd , 2 H)、2.77 (t , 2 H)、LCMS (M + H)⁺ : 285.1。

20

【 0744 】

ステップ 3 : 2 - [6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 3
 - イル] エチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩

DCM (50 mL) 中の 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4
 - メトキシニコチノニトリル (1.21 g、4.26 mmol) の溶液に、トリエチルア
 ミン (0.652 mL、4.68 mmol)、続いて p - トルエン塩化スルホニル (0.
 811 g、4.26 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (52 mg、0.42
 6 mmol) を添加した。反応液を 8 時間攪拌した。反応を完了させるために、追加の p
 - トルエン塩化スルホニル (0.243 g、1.28 mmol) を添加し、反応を 16 時
 間継続させた。溶媒量を真空で減少させ、ヘキサン中の勾配 0 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出
 する、フラッシュカラムクロマトグラフィから生成物を精製し、生成物を白色固体として
 得た (1.36 g、73%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 7.86
 (s , 1 H)、7.56 (d , 2 H)、7.56 - 7.48 (m , 2 H)、7.44 - 7.
 30 (m , 3 H)、7.14 (d , 2 H)、5.47 (s , 2 H)、4.18 (s , 3
 H)、4.15 (t , 2 H)、2.79 (t , 2 H)、2.42 (s , 3 H)、LCMS
 (M + H)⁺ : 438.9。

40

【 0745 】

ステップ 4 : S - { 2 - [6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノ - 4 - メトキシピリジ
 ン - 3 - イル] エチル } エタンチオエート

アセトニトリル (30 mL) および DMF (30 mL) 中の 2 - [6 - (ベンジルオキ
 シ) - 5 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル] エチル 4 - メチルベンゼンスル
 ホン酸塩 (1.36 g、3.10 mmol) の溶液を、チオ酢酸カリウム (0.50 g、

50

4.4 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。水を添加し、生成物を3 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液をろ過して、濃縮した。ヘキサン中の勾配0 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を精製した(698 mg、66 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 7.93 (s, 1H)、7.51 - 7.27 (m, 5H)、5.46 (s, 2H)、4.36 (s, 3H)、3.03 (t, 2H)、2.75 (t, 2H)、2.30 (s, 3H)、LCMS (M+H)⁺: 343.1。

【0746】

ステップ5. 6 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

10

メタノール(90 mL)中のS - {2 - [6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル]エチル}エタンチオエート(0.698 g、2.04 mmol)の溶液に、水酸化アンモニウム溶液(30 mL、400 mmol)を添加し、反応液を8 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、白色固体を得た。理論上の収率を推定し、さらなる精製を行わずに使用した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.98 (s, 1H)、7.48 - 7.25 (m, 5H)、5.43 (s, 2H)、3.56 (t, 2H)、3.36 - 3.27 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 268.9。

【0747】

ステップ6. 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

20

メタノール(90 mL)中の塩化アセチル(0.43 mL、6.1 mmol)の溶液を1.5 時間攪拌した後、この溶液を6 - (ベンジルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル(0.547 g、2.04 mmol)を添加した。反応液を3 日間攪拌し、溶媒を真空で除去した。理論上の収率を推定し、さらなる精製を行わずに使用した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): 7.37 (s, 1H)、7.19 (s, 1H)、3.49 (t, 2H)、3.18 (t, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 179.1。

【0748】

ステップ7. 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

30

6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル(70 mg、0.39 mmol)を、塩化ホスホリル(2 mL、20 mmol)中で110 °C に1 時間加熱した。過剰試薬を真空で除去した。残渣をDCM に溶解し、0.1 N NaOH で洗浄した。水相を酢酸エチルで3 回抽出し、これらの抽出液をDCM 層と混合した。混合有機液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮し、生成物をベージュ色の結晶性固体として得た(34 mg、44 %)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 8.14 (s, 1H)、3.59 (dd, 2H)、3.41 (dd, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 197.0 / 199.0。

【0749】

ステップ8. 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル 1, 1 - ジオキシド

40

DCM (2 mL)中の6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 7 - カルボニトリル(34 mg、0.17 mmol)の溶液に、0 °C で、m - クロロ過安息香酸(88 mg、0.38 mmol)を添加した。反応液を室温に温めながら一晩攪拌した。反応液を0.2 N NaOH および酢酸エチルで希釈した。固体NaCl を添加して、層の分離を助けた。水相を酢酸エチルで3 回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、上澄み液を移し、濃縮した。さらなる精製を行わずに、生成物をステップ9 で使用した。¹H NMR (300 MHz、CD₃OD): 8.78 (s, 1H)、3.71 (dd, 2H)、3.47 (dd, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 228.9 / 230.8。

50

【 0 7 5 0 】

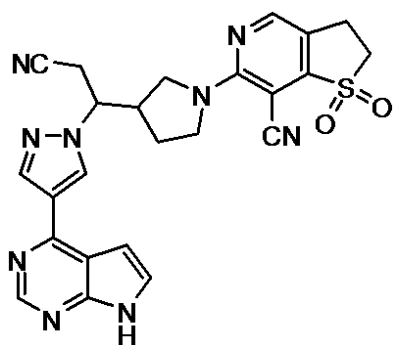
ステップ 9 . 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [3 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド (ラセミ化合物)

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (6 6 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 実施例 3 3 , ステップ 3 から) および 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド (ステップ 8 から) を D M F (0 . 5 m L) に溶解した。4 - メチルモルホリン (0 . 0 3 7 m L 、 0 . 3 4 m m o l) を添加し、反応液を 8 0 に 1 時間攪拌した。室温に冷却した時、反応混合液を水と酢酸エチルとに分割した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。混合抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移し、濃縮した。粗生成物を 1 : 1 T F A / D C M で 1 時間攪拌し、蒸発させた後、脱保護完了するまで、メタノール (4 m L) 中の 0 . 4 m L E D A で攪拌した。分取 H P L C - M S (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配) による精製から、生成物を遊離液として得た (1 5 m g 、 2 8 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) : 1 1 . 9 6 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 1 (s , 1 H) 、 8 . 5 7 (s , 1 H) 、 7 . 9 9 (b r t , 1 H) 、 7 . 5 1 (d , 1 H) 、 7 . 1 5 (t , 1 H) 、 6 . 9 7 - 6 . 9 1 (m , 2 H) 、 4 . 5 9 (t d , 1 H) 、 3 . 9 5 (d d , 1 H) 、 3 . 9 0 - 3 . 7 9 (m , 1 H) 、 3 . 7 7 - 3 . 1 4 (m , 8 H) 、 2 . 9 3 - 2 . 7 8 (m , 1 H) 、 1 . 8 0 - 1 . 5 7 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 4 9 9 . 2 。

【 0 7 5 1 】

実施例 1 7 2 . 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド (単一エナンチオマー)

【 化 1 5 3 】



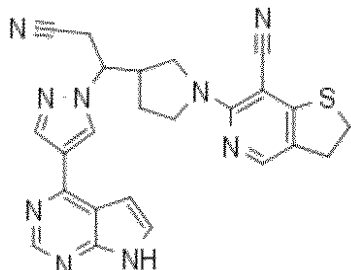
D C M (0 . 1 4 m L) 中の m - クロロ過安息香酸 (4 . 7 4 m g 、 0 . 0 2 1 2 m m o l) を、D C M (0 . 6 0 m L) 中の 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (3 . 3 m g 、 0 . 0 0 7 0 m m o l 、 実施例 1 7 3 から) の溶液に、0 で添加した。反応液を室温に 1 . 5 時間温めた後、溶媒を真空で除去した。分取 H P L C - M S (0 . 1 5 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配) による精製から、生成物を遊離塩基として得た (8 0 0 μ g 、 2 2 %) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) : 1 2 . 0 9 (b r s , 1 H) 、 8 . 8 5 (s , 1 H) 、 8 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 4 1 (s , 1 H) 、 7 . 5 9 (d , 1 H) 、 6 . 9 6 (d , 1 H) 、 4 . 8 7 (t d , 1 H) 、 3 . 9 8 (d d , 1 H) 、 3 . 8 5 - 3 . 7 9 (m , 1 H) 、 3 . 7 2 - 3 . 6 3 (m , 4 H) 、 3 . 4 1 (d d , 1 H) 、 3 . 3 3 - 3

. 23 (m, 1H)、3.23 - 3.13 (m, 2H)、2.95 - 2.86 (m, 1H)、1.80 - 1.67 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 500.0。

【0752】

実施例173. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (単一エナンチオマー)

【化154】



10

【0753】

ステップ1. 2,4 - ジクロロ - 5 - ヨードニコチンアミド

ベンゼン (20 mL) 中の 2,4 - ジクロロ - 5 - ヨードニコチン酸 (European Journal of Organic Chemistry, (7), 1371 - 1376, 2001 に記載のとおり調製、2.95 g, 7.33 mmol) に、塩化オキサリル (1.24 mL, 14.6 mmol) に続いて、触媒量の DMF (10 μ L) を添加した。混合液を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を THF (34 mL) に溶解し、混合液を通してアンモニアガスを 5 分間泡立てた。十分に密閉して、懸濁液をさらに 20 分間攪拌した。次に、溶媒を真空で除去した。固体を DCM (200 mL) および水 (75 mL) に溶解した。層を分離し、水相をさらなる分量の DCM で抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を精製した (1.64 g, 70%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ および CD₃OD): 8.67 (s, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 316.9 / 318.9。

20

30

【0754】

ステップ2. 2,4 - ジクロロ - 5 - ヨードニコチノニトリル

2,4 - ジクロロ - 5 - ヨードニコチンアミド (2.43 g, 7.67 mmol) および DCM (122 mL) の混合液に、0 で、トリエチルアミン (10.7 mL, 76.7 mmol)、続いてトリクロロ酢酸無水物 (14.0 mL, 76.7 mmol) を添加した。添加に続いて、溶液を 0 で 20 分間攪拌した。30 分間攪拌した後、この温度で水を添加することによって、混合液をクエンチし、酢酸エチルで希釈した。二相混合液を分離した。飽和 NaHCO₃、水、およびブラインで有機層を順次洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 15 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を黄色固体として得た (1.94 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.88 (s, 1H)。

40

【0755】

ステップ3. 2,4 - ジクロロ - 5 - [(Z) - 2 - エトキシビニル]ニコチノニトリル

トルエン (16 mL) 中の 2,4 - ジクロロ - 5 - ヨードニコチノニトリル (1.94 g, 6.49 mmol) および (2 - エトキシエテニル)トリ - n - ブチルチン (2.58 g, 7.14 mmol) の混合液を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (750 mg, 0.649 mmol) を添加し、反応液を 110 に 5

50

時間加熱した。溶媒を真空で除去した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 20 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を精製した (590 mg、37%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 9.26 (s, 1H)、6.55 (d, 1H)、5.47 (d, 1H)、4.09 (q, 2H)、1.37 (t, 3H)。

【0756】

ステップ 4.2, 4-ジクロロ-5-(2-オキシエチル)ニコチノニトリル

THF (10.0 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-5-[(Z)-2-エトキシビニル]ニコチノニトリル (0.670 g、2.76 mmol) および水 (2.75 mL、11.0 mmol) 中の 4.0 M HCl の溶液を加熱して、1.5 時間かん流させた。反応液を室温に冷まし、飽和重炭酸ナトリウム溶液に注いで、生成物を DCM で抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を油として得た (500 mg、84%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 9.83 (br t, 1H)、8.39 (s, 1H)、4.00 (s, 2H)。

【0757】

ステップ 5.2, 4-ジクロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル

DCM (2.4 mL、2.4 mmol) 中の 1.0 M ジイソブチルアルミニウム水素化物を、30 分かけて、DCM (30 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-5-(2-オキシエチル)ニコチノニトリル (500 mg、2.4 mmol) の溶液に -78 で滴下添加した。TLC および LCMS により反応が完了したと見なされた時、水を添加することによって -78 でクエンチした後、室温に温めた。ロシエル塩の飽和溶液を添加し、層が分離するまで混合液を撹拌した。生成物を DCM で 3 回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。ヘキサン中の勾配 50 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を精製した (120 mg、23%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.49 (s, 1H)、3.93 (dd, 2H)、3.04 (t, 2H)、LCMS (M+H)⁺ : 216.9 / 218.9。

【0758】

ステップ 6.6-クロロ-2, 3-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-7-カルボニトリル

2, 4-ジクロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル (0.060 g、0.28 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.109 g、0.415 mmol) を THF (2.12 mL) に溶解した。溶液を 0 で冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート (65.3 μ L、0.415 mmol) を添加した。10 分間撹拌した後、チオ酢酸 (29.6 μ L、0.415 mmol) を添加した。反応混合液を 2 時間 0 で撹拌した後、2 時間室温で撹拌した。ヘキサン中の勾配 0 ~ 10 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を油として得た。メタノール (1.5 mL) 中のこの生成物の溶液を塩化アセチル (59 μ L、0.829 mmol) で処理し、室温で 7 時間撹拌した後、冷凍庫で 3 日間保持した。溶媒を真空で除去した。次に、残渣をメタノール (6.0 mL) および水酸化アンモニウム溶液 (0.50 mL、3.7 mmol) 中で 10 分間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を水と酢酸エチルとに分割した。水層をさらに 3 分量の酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して生成物を白色固体として得て、これを直接ステップ 7 で使用した (11 mg、10%)。LCMS (M+H)⁺ : 196.9 / 199.0。

【0759】

ステップ 7.6-(3-{2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロチエノ [3,

10

20

30

40

50

2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル

NMP (100 μ L) および DIPEA (9.7 μ L、0.056 mmol) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (24 mg、0.056 mmol、実施例 15, ステップ 3 から) および 6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (11 mg、0.028 mmol) の混合液を、マイクロウェーブにおいて、135 で 15 分間加熱した。追加の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] プロパンニトリル (18 mg、0.042 mmol) を添加し、反応液を同一温度でさらに 10 分間マイクロウェーブで加熱した。次に反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで 4 回抽出して、抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。最初にヘキサン中の勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチル、次に酢酸エチル中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィを使用して、生成物を得た (10 mg、60%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 8.85 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.356 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.41 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、5.68 (s, 2H)、4.45 (td, 1H)、4.02 (dd, 1H)、3.92 - 3.82 (m, 1H)、3.81 - 3.68 (m, 1H)、3.65 - 1.63 (m, 12H)、0.92 (dd, 2H)、-0.06 (s, 9H)、LCMS (M+H)⁺: 598.2。

【0760】

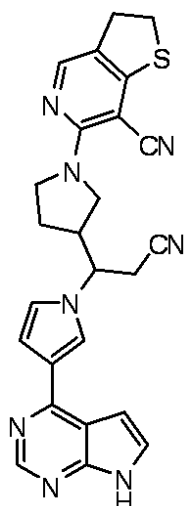
ステップ 8. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル

6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (10.0 mg、0.0167 mmol) を DCM (1.5 mL) に溶解し、TFA (0.8 mL) を添加した。混合液を室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空で除去した。残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、EDA (0.2 mL) を添加して、30 分間攪拌した。分取 HPLC - MS (0.15 % NH₄OH を含有する ACN/H₂O の勾配) による精製から、生成物を遊離塩基として得た (5.4 mg、69%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 9.42 (br s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.39 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、4.46 (td, 1H)、4.02 (dd, 1H)、3.93 - 3.84 (m, 1H)、3.81 - 3.70 (m, 1H)、3.61 (dd, 1H)、3.50 - 3.41 (m, 2H)、3.31 - 3.19 (m, 3H)、3.14 - 2.98 (m, 1H)、2.99 (dd, 1H)、1.98 - 1.85 (m, 1H)、1.82 - 1.64 (m, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 468.0。

【0761】

実施例 174. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (単離された単一エナンチオマー)

【化 1 5 5】



10

【0762】

ステップ1. 7 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩

アセトニトリル (3 mL) およびトリエチルアミン (0.038 mL、0.27 mmol) 中の 6 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (24 mg、0.13 mmol、実施例 171, ステップ 6 から) および N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (60 mg、0.168 mmol) の溶液を 50 °C に 3 時間加熱した後、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、さらなる精製を行わずに、生成物を後次ステップで使用した。LCMS (M + H)⁺: 311.0

20

【0763】

ステップ2. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] エチル} ピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (単離された単一エナンチオマー)

30

3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (59 mg、0.14 mmol、実施例 33, ステップ 3 から) を、4 - メチルモルホリン (45 μ L、0.41 mmol) および DMF (2 mL) 中の 7 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (40 mg、0.13 mmol) の溶液に添加した。溶液を 60 °C に 45 分間加熱した。分取 HPLC - MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN/H₂O の勾配) を使用して、SEM 保護した付加物を事前精製した。溶離液を真空で除去した。DCM 中の 25% TFA において攪拌し、続いて蒸発させて、メタノール中の過剰 EDA で攪拌することによって、SEM 保護基を除去した。分取 HPLC - MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN/H₂O の勾配) によって、脱保護生成物を精製した。キラル HPLC を使用して、ラセミ生成物を単一エナンチオマーに分離した (Phenomenex Lux セルコース - 1 21.2 x 250 mm、5 μ m、30% EtOH / 70% ヘキサンにより 16 mL / 分で溶出)。ピーク 1 (最初に溶出、保持時間 17.6 分) およびピーク 2 (2 番目に溶出、保持時間 37.1 分) を別個に蒸発させた。ピーク 1: (2.1 mg、3%)、ピーク 2: (2.3 mg、3%)。ピーク 1: ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD): 8.59 (s, 1H)、7.88 (br m, 1H)、7.86 (t, 1H)、7.44 (d, 1H)、7.11 (t, 1H)、7.01 (dd, 1H)、6.94 (d, 1H)、4.50 (td, 1H)、3.99 (dd, 1H)、3.81 (ddd, 1H)、3.69 (m, 1H)、3.60 (dd, 1H)、3

40

50

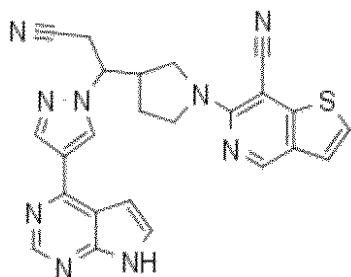
. 49 - 3.44 (m, 2H)、3.28 - 3.23 (m, 3H)、3.11 (dd, 1H)、2.97 - 2.87 (m, 1H)、1.87 (pd, 1H)、1.76 (dq, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 467.1。ピーク2: ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD): 8.58 (s, 1H)、7.88 (br m, 1H)、7.85 (t, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.10 (dd, 1H)、7.01 (dd, 1H)、6.93 (d, 1H)、4.49 (td, 1H)、3.99 (dd, 1H)、3.80 (ddd, 1H)、3.69 (m, 1H)、3.59 (dd, 1H)、3.49 - 3.43 (m, 2H)、3.29 - 3.21 (m, 3H)、3.10 (dd, 1H)、2.97 - 2.88 (m, 1H)、1.87 (pd, 1H)、1.76 (dq, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 467.1。

10

【0764】

実施例175.6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)チエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (単一エナンチオマー)

【化156】



20

【0765】

ステップ1.6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

DMF (2 mL) 中の3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]プロパンニトリル (56 mg、0.13 mmol、実施例15, ステップ3から)、7 - シアノ - 2,3 - ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (40 mg、0.13 mmol、実施例174, ステップ1から) および4 - メチルモルホリン (42 μ L、0.39 mmol) の溶液を、60 に3時間加熱した。分取HPLC-MS (0.15% NH₄OHを含有するACN/H₂Oの勾配) を使用して、精製生成物を得た (33 mg、43%)。LCMS (M+H)⁺: 598.2。

30

【0766】

ステップ2.6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)チエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

40

m - クロロ過安息香酸 (0.017 g、0.074 mmol) を、DCM (2 mL) 中の6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [4 - (7 - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2,3 - ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (33 mg、0.055 mmol) の溶液に0 で添加した。反応液をこの温度で2時間攪拌した。反応液をDCMで希釈し、0.1N NaOHで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。粗生成物を酢酸無水物 (0.5 mL、5 mmol) に溶解した後、140 に24時間、150 に2時間、次に160 に2時間加熱した後、マイクロウェーブにおいて200 に70分

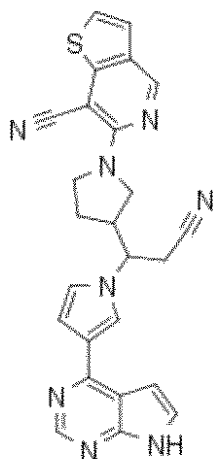
50

間加熱した。次に、溶媒を真空で除去した。粗反応混合液を 0.1 N NaOH と酢酸エチルとに分割した。水部分をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。DCM 中の 1:1 TFA で攪拌し、続いて蒸発させて、メタノール中の過剰 EDA で攪拌することによって、SEM 基の脱保護をもたらした。分取 HPLC-MS (0.15% NH₄OH を含有する ACN/H₂O の勾配) を使用して、精製生成物を得た (6 mg、23%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 12.03 (br s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.46 (d, 1H)、7.37 (d, 1H)、6.92 (d, 1H)、4.86 - 4.76 (m, 1H)、3.94 (dd, 1H)、3.85 - 3.72 (m, 1H)、3.69 - 3.52 (m, 2H)、3.42 - 3.16 (m, 2H)、2.93 - 2.79 (m, 1H)、1.74 - 1.60 (m, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 466.2。

【0767】

実施例 176. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)チエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (ラセミ化合物)

【化157】



【0768】

ステップ 1. 6 - クロロチエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル

DCM (10 mL) 中の 6 - クロロ - 2,3 - ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン - 7 - カルボニトリル (72 mg、0.37 mmol、実施例 171, ステップ 7 と同様に調製) の溶液に、0 で m - クロロ過安息香酸 (0.11 g、0.49 mmol) を添加し、反応液を 2 時間攪拌した。反応液を DCM でさらに希釈し、0.1 N NaOH で洗浄した。水相を 3 分量の酢酸エチルで逆抽出し、これらを DCM 溶液と混合した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。粗生成物を無水酢酸 (3 mL) に溶解し、140 に 16 時間加熱した。混合液を濃縮し、残渣をアセトン (2.0 mL) に溶解し、1.0 M 炭酸ナトリウム (2.0 mL) を添加した。混合液を 40 に 3.5 時間加熱した。アセトンを真空で除去し、生成物を水相から 3 分量の DCM で抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の 0 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を白色固体として得て、これをさらなる精製を行わずに、次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): 9.03 (s, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、LCMS (M+H)⁺: 195.0。

【0769】

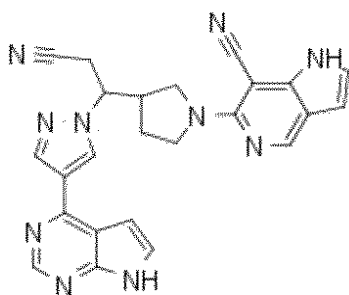
ステップ 2. 6 - (3 - {2 - シアノ - 1 - [3 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 1 - イル]エチル}ピロリジン - 1 - イル)チエ

ノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル

DMF (0 . 3 m L) 中の 3 - ピロリジン - 3 - イル - 3 - [3 - (7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル] プロパンニトリル (26 m g 、 0 . 059 m m o l 、 実施例 33 , ステップ 3 から) 、 6 - クロロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (23 m g 、 0 . 059 m m o l) および 4 - メチルモルホリン (0 . 019 m L 、 0 . 18 m m o l) の混合液を 80 に 2 時間加熱した。室温に冷却した際、反応混合液を水と酢酸エチルとに分割した。水層をさらに 2 分量の酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して濃縮した。生成物を 1 : 1 T F A / D C M で 1 時間攪拌し、蒸発させた後、メタノール (1 . 5 m L) 中の E D A (0 . 2 m L) で攪拌した。脱保護が完了した時、分取 H P L C - M S (0 . 15 % N H ₄ O H を含有する A C N / H ₂ O の勾配) を使用して、精製生成物を得た (11 m g 、 40 %) 。 ¹ H N M R (400 M H z , D M S O - D 6) : 11 . 96 (b r s , 1 H) 、 8 . 88 (s , 1 H) 、 8 . 61 (s , 1 H) 、 8 . 01 (t , 1 H) 、 7 . 54 (d , 1 H) 、 7 . 51 (d d , 1 H) 、 7 . 46 (d , 1 H) 、 7 . 16 (t , 1 H) 、 6 . 97 - 6 . 93 (m , 2 H) 、 4 . 60 (t d , 1 H) 、 3 . 99 (d d , 1 H) 、 3 . 91 - 3 . 83 (m , 1 H) 、 3 . 77 - 3 . 68 (m , 1 H) 、 3 . 60 (d d , 1 H) 、 3 . 48 (d d , 1 H) 、 3 . 25 (d d , 1 H) 、 3 . 95 - 2 . 82 (m , 1 H) 、 1 . 80 - 1 . 60 (m , 2 H) 、 L C M S (M + H) ⁺ : 464 . 9。

【 0770 】

実施例 177 . 6 - (3 - { 2 - シアノ - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] エチル } ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 7 - カルボニトリル (単一エナンチオマー)
【 化 158 】



【 0771 】

ステップ 1 . 5 - (2 - アミノエチル) - 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシニコチノニトリル

アジ化ナトリウム (330 m g 、 5 . 1 m m o l) を、DMF (15 m L) 中の 2 - [6 - (ベンジルオキシ) - 5 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル] エチル 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩 (1 . 5 g 、 3 . 4 m m o l 、 実施例 171 , ステップ 3 と同様に調製) の溶液に添加した。混合液を 60 に合計 85 分間加熱した。室温に冷却した際、反応混合液を E t O A c と水とに分割した。有機層を水で 2 回、飽和 N a H C O ₃ で 2 回、水で再度 1 回、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮し、薄黄色の油を得た。油を T H F (27 m L) および水 (3 . 0 m L) の混合液に溶解し、トリフェニルホスフィン (0 . 99 g 、 3 . 8 m m o l) を添加した。反応液を 16 時間攪拌し、次に溶媒を真空で除去した。1% トリエチルアミンを含有する D C m 中の勾配 0 ~ 10 % メタノールで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を薄黄色の油として得た (780 m g 、 80 %) 。 ¹ H N M R (300 M H z , C D C l ₃) : 7 . 96 (s , 1 H) 、 7 . 50 - 7 . 45 (m , 2 H) 、 7 . 41 - 7 . 27 (m , 3 H) 、 5 . 46 (s , 2 H) 、 4 . 32 (s , 3 H) 、 2 . 86 (t , 2 H) 、 2 . 63 (

t, 2H)、LCMS (M+H)⁺: 284.0。

【0772】

ステップ2. 6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

メタノール(80 mL)中の5-(2-アミノエチル)-2-(ベンジルオキシ)-4-メトキシニコチノニトリル(0.78 g、2.8 mmol)の溶液を、水酸化アンモニウム溶液(40 mL、600 mmol)で処理し、室温で6日間攪拌した。溶媒を真空で除去し、生成物を白色固体として得た(700 mg、100%)。LCMS (M+H)⁺: 252.1。

【0773】

ステップ3. 6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

メタノール(100 mL)中の塩化アセチル(0.50 mL、7.0 mmol)の溶液を調製し、3時間攪拌した。溶液を6-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル(0.59 g、2.3 mmol)と混合し、室温で3日間攪拌した。溶媒を真空で除去し、生成物を白色粉末として得て、理論上の収率を推定した。LCMS (M+H)⁺: 162.1。

【0774】

ステップ4. 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

塩化ホスホリル(12 mL、130 mmol)中の6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル(0.38 g、2.4 mmol)の溶液を110℃に2時間加熱した。混合液を室温に冷まし、粉碎した氷に注いだ。固体NaOHを冷却した溶液に徐々に添加し、pH 6~7を達成した。溶液をDCMで3回抽出した。混合抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させた。DCM中の勾配0~10% MeOHで溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、生成物を薄黄色の固体として得た(230 mg、49%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆): 8.31(br s, 1H)、7.76(s, 1H)、3.73(t, 2H)、3.02(dt, 2H)、(M+H)⁺: 180.0/182.1。

【0775】

ステップ5. 6-(3-{2-シアノ-1-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル

3-ピロリジン-3-イル-3-[4-(7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(0.14 g、0.32 mmol、実施例15、ステップ3から)、6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-カルボニトリル(0.045 g、0.25 mmol)および4-メチルモルホリン(0.083 mL、0.75 mmol)をNMP(0.10 mL)中で混合し、反応液を90℃で15時間加熱した。室温に冷ました際、反応混合液を水と酢酸エチルとに分割した。水相を追加の3分量の酢酸エチルで抽出した。混合有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、上澄み液を移して、濃縮した。ヘキサン:EtOAc:MeOH(100:0:0)~(0:98:2)の勾配混合液で溶出する、フラッシュカラムクロマトグラフィから、所望の生成物を得た(20 mg、14%)。LCMS (M+H)⁺: 581.1。

【0776】

ステップ6. 6-(3-{2-シアノ-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)-

10

20

30

40

50

遊離塩基として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 10.01 (br s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)、6.81 (d, 1H)、5.04 - 4.69 (m, 2H)、4.57 - 4.40 (m, 1H)、4.15 (dd, 1H)、4.04 - 3.94 (m, 1H)、3.86 - 3.65 (m, 2H)、3.56 (t, 2H)、3.24 (t, 2H)、3.16 - 2.98 (m, 1H)、2.03 - 1.72 (m, 2H)、LCMS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 493.2。

【0778】

実施例A: 管内JAKキナーゼ分析

本発明の化合物は、Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94~104に記載される、以下の管内分析に従って、JAK標的の阻害活性について試験した。N末端Hisタグを有するヒトJAK1 (a.a. 837~1142)、JAK2 (a.a. 828~1132)、およびJAK3 (a.a. 781~1124)の触媒ドメインは、昆虫細胞中のバキュロウイルスを使用して発現させ、精製した。JAK1、JAK2またはJAK3の触媒活性をビオチン化ペプチドのリン酸化を測定することによって分析した。リン酸化されたペプチドを均一時間分解蛍光法 (HTRF) によって検出した。IC₅₀を、100 mM NaCl、5 mM DTT、および0.1 mg/ml (0.01%) BSAを含む50 mM トリス (pH 7.8) 緩衝剤中に酵素、ATP、および500 nM ペプチドを含有する反応中で各キナーゼについて測定した。反応中のATP濃度は、Jak1について90 μM、Jak2について30 μM、Jak3について3 μMであった。1 mM IC₅₀測定値の場合、反応液中のATP濃度は、1 mMであった。反応を室温で1時間行った後、分析緩衝剤中の20 μL 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20で停止された (Perkin Elmer, Boston, MA)。ユーロピウム標識抗体に対する結合を、40分間行い、HTRFシグナルをFusionプレートリーダー (Perkin Elmer, Boston, MA) で測定した。

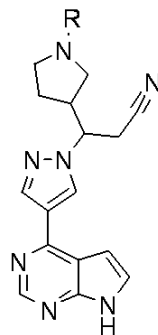
【0779】

実施例Aの分析に従って、JAK1およびJAK2標的の阻害活性に関して、本明細書における化合物を試験した (実験は、表示されるように、Kmまたは1 mMで行った)。データは、以下の表A~Eに示される。記号「+」は、IC₅₀が50 nM以下であることを示し、記号「++」は、IC₅₀が50より大きく、100 nM以下であることを示し、記号「+++」は、IC₅₀が100より大きく、500 nM以下であることを示す。

【0780】

【表 16】

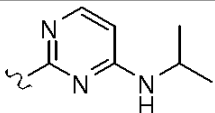
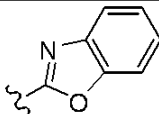
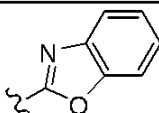
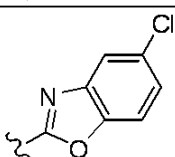
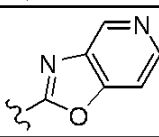
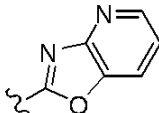
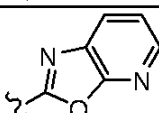
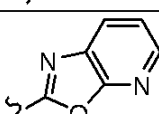
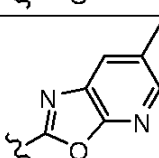
表 A



実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
1 (rac)		-	Km	+	3
2, ステ ップ2a		-	Km	+	7.3
2, ステ ップ2b		-	Km	+	3.7
3, ステ ップ2a		-	Km	+	2.3
3, ステ ップ2b		-	Km	+	8.5
4a		-	Km	+	8.8
4b		-	Km	+	3.7
5		TFA	Km	+	2.2
6		-	Km	+	>5

【 0 7 8 1 】

【表 17】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
7		-	Km	+	4.7
9, ステ ップ3a		-	Km	+	1.9
9, ステ ップ3b		-	Km	+	6.3
10		-	Km	+	1.9
11		-	Km	+	2.9
12		-	Km	+	2.4
13a		-	Km	+	12
13b		-	Km	+	2.1
14		-	Km	+	4

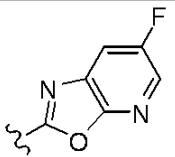
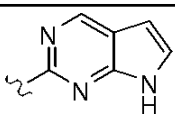
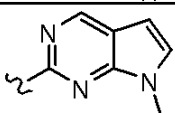
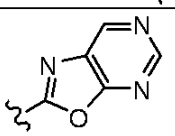
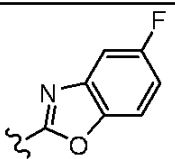
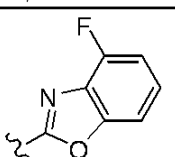
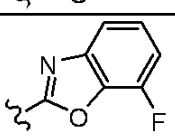
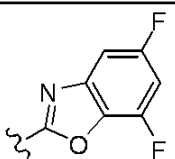
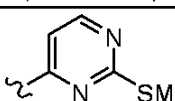
【 0 7 8 2 】

10

20

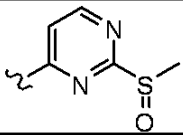
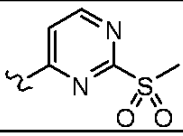
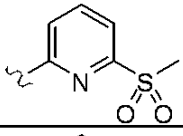
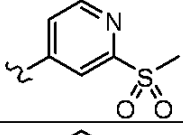
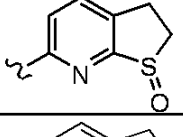
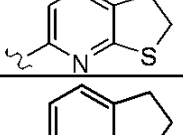
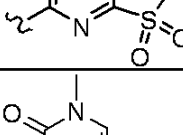
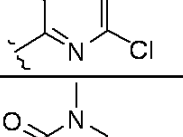
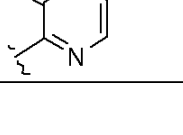
30

【表 18】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
15		-	Km	+	6.8
16		-	1 mM	+	11.4
17		-	1 mM	+++	8
18		-	1 mM	++	10.3
19		-	1 mM	+	5.3
20		-	1 mM	+	10.4
21		-	1 mM	+	31.8
22		-	1 mM	+	>7
23		-	1 mM	+	2.3

【 0 7 8 3 】

【表 19】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
24		-	1 mM	+	2.5
25		-	1 mM	+	34
26		-	1 mM	++	5.2
27		-	1 mM	+	14
28		-	1 mM	+	4
29		-	1 mM	+	12
30		-	1 mM	+	14.5
36		TFA	1 mM	++	6
37		TFA	1 mM	+	>8.7

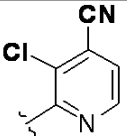
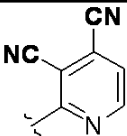
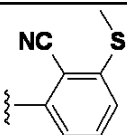
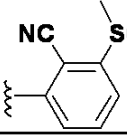
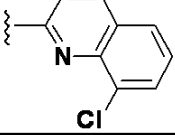
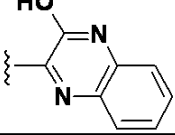
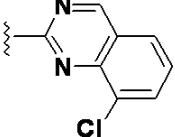
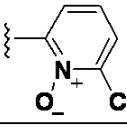
【 0 7 8 4 】

10

20

30

【表 20】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
38		TFA	1 mM	++	3.3
39		TFA	1 mM	+	15.5
40		-	1 mM	+	7.1
41		-	1 mM	+	11
42		-	Km	+	6.0
43		2TFA	Km	+	2.5
44		2TFA	Km	+	3
45		-	Km	+	7.4

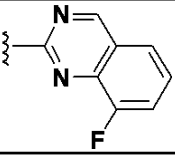
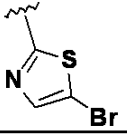
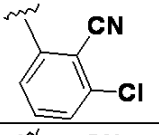
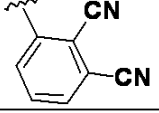
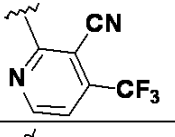
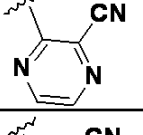
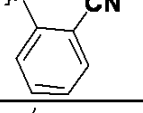
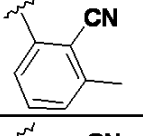
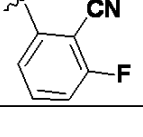
10

20

30

【 0 7 8 5 】

【表 2 1】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
46		—	1 mM	+	3.7
47		TFA	1 mM	+	6.9
48		TFA	1 mM	+	>30
49		TFA	1 mM	+	10.2
50		TFA	1 mM	+	15.4
51		TFA	1 mM	+	6.8
52		TFA	1 mM	+	2
53		TFA	1 mM	+	>7.7
54		TFA	1 mM	+	4.6

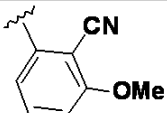
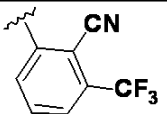
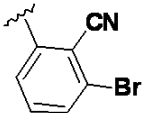
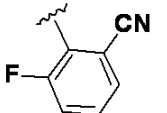
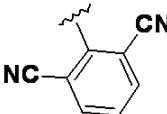
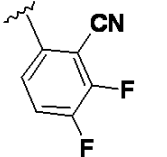
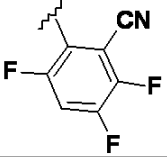
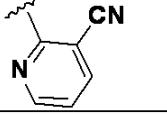
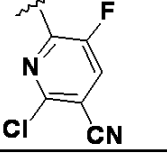
【 0 7 8 6 】

10

20

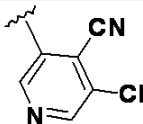
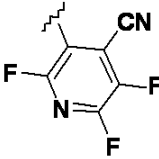
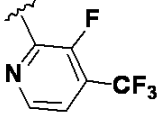
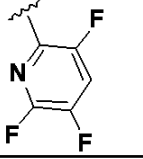
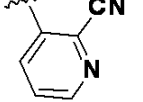
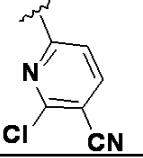
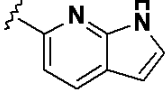

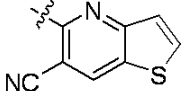
30

【表 2 2】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
55		TFA	1 mM	+	>8
56		TFA	1 mM	+	>10
57		TFA	1 mM	+	37
58		TFA	1 mM	+	8
59		TFA	1 mM	+	6.5
60		TFA	1 mM	+	6.6
61		TFA	1 mM	+	6.4
62		TFA	1 mM	+	7.1
63		TFA	1 mM	+	7.3

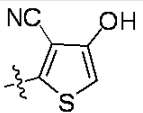
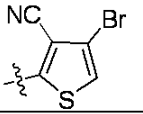
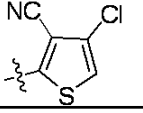
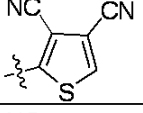
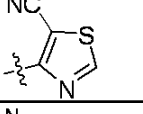
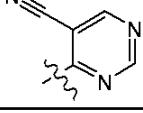
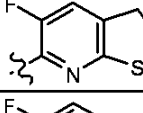
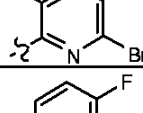
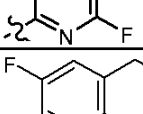
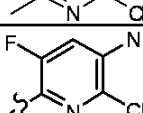
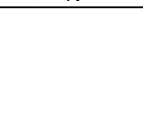
【 0 7 8 7 】

【表 2 3】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
64		TFA	1 mM	+	11
65		TFA	1 mM	+	9.4
66		TFA	1 mM	+	>20
67		TFA	1 mM	+	5.6
68		TFA	1 mM	+	8.2
69		TFA	1 mM	+	6.5
73		TFA	1 mM	+	1.7
74		-	1 mM	+	6.2
75		-	1 mM	+	4.6

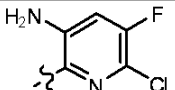
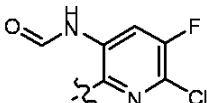
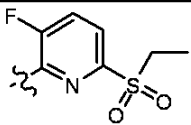
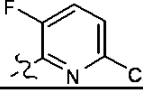
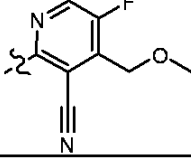
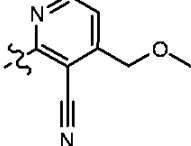
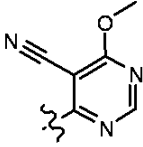
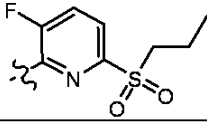
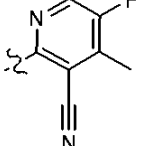
【 0 7 8 8 】

【表 2 4】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
76		—	1 mM	+	51.1
77		—	1 mM	+	39.1
78		—	1 mM	+	32.1
79		—	1 mM	+	20.0
82		—	1 mM	+	6.7
84		TFA	1 mM	+	11.5
87		2TFA	1 mM	+	8.1
88		2TFA	1 mM	+	40.0
89		TFA	1 mM	+	3.1
90		TFA	1 mM	+	4.3
91A		2TFA	1 mM	+	6.9

【 0 7 8 9 】

【表 2 5】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
91B		2TFA	1 mM	+	7.0
92		TFA	1 mM	+	>12.5
93		TFA	1 mM	+	5.3
94		TFA	1 mM	+	17.9
95		2TFA	1 mM	+	16.4
96		3TFA	1 mM	+	16.3
98		TFA	1 mM	+	>9.1
99		TFA	1 mM	+	7.6
100		2TFA	1 mM	+	>7.4

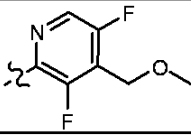
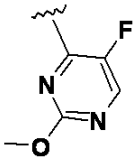
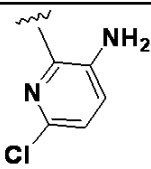
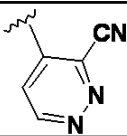
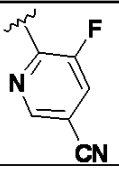
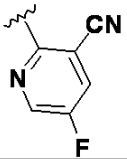
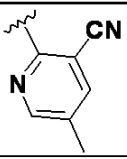
10

20

30

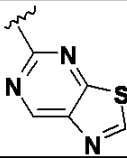
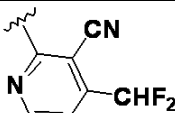
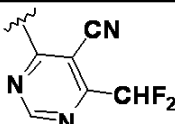
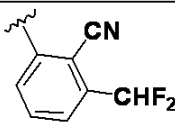
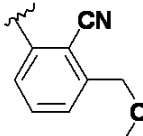
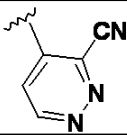
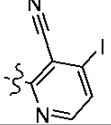
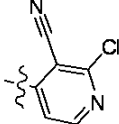
【 0 7 9 0 】

【表 2 6】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
101		1.5TFA	1 mM	+	4.0
104		TFA	1 mM	+	5.9
105		TFA	1 mM	+	3.0
106		TFA	1 mM	+	12.6
107		TFA	1 mM	+	4.8
108		TFA	1 mM	+	5.7
109		TFA	1 mM	+	5.0

【 0 7 9 1 】

【表 2 7】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
102		TFA	1 mM	+	12.8
103		TFA	1 mM	+	22.8
110		TFA	1 mM	+	17.6
111		TFA	1 mM	+	37.6
112		-	1 mM	+	35.7
116		TFA	1 mM	+	6.0
122		TFA	1 mM	+	188.0
123		TFA	1 mM	+	>16.7

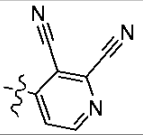
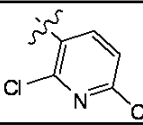
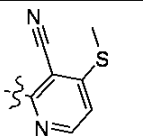
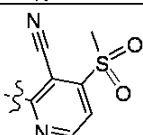
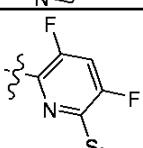
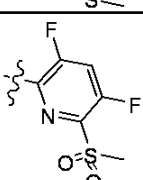
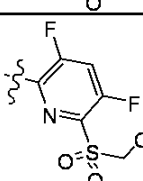
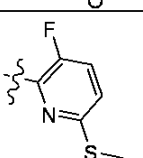
10

20

30

【 0 7 9 2 】

【表 2 8】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
124		TFA	1 mM	+	>10.5
125		TFA	1 mM	+	132.5
127		TFA	1 mM	+	11.0
128		TFA	1 mM	+	4.7
129		TFA	1 mM	+	5.9
130		TFA	1 mM	+	14.8
131		TFA	1 mM	+	8.1
133		TFA	1 mM	++	3

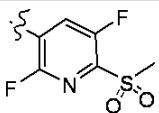
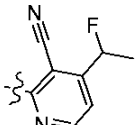
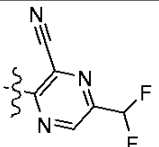
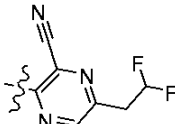
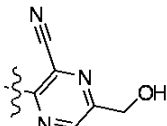
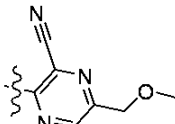
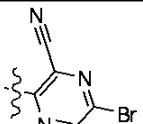
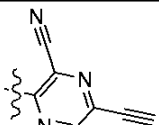
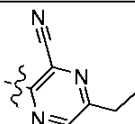
【 0 7 9 3 】

10

20

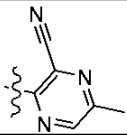
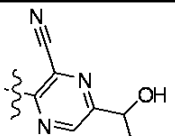
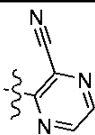
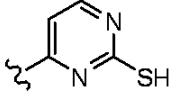
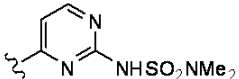
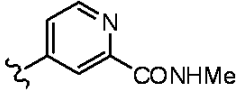
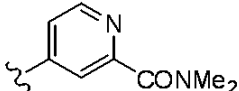
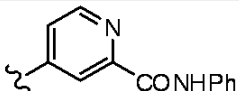
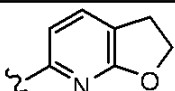
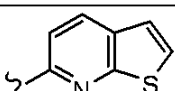
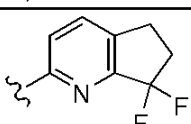
30

【表 29】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
134		TFA	1 mM	+	17
136		TFA	1 mM	+	>5
138		TFA	1 mM	+	17.5
139		TFA	1 mM	+	10.7
140		TFA	1 mM	+	17.4
141		TFA	1 mM	+	16.2
142		TFA	1 mM	+	14.2
143		TFA	1 mM	+	>4.5
144		TFA	1 mM	+	>6.9

【 0 7 9 4 】

【表 3 0】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
145		TFA	1 mM	+	>11.1
146		TFA	1 mM	+	>4.8
147		TFA	1 mM	+	3.3
150		-	1 mM	+	3.2
151		-	1 mM	+	12.5
152		-	1 mM	+	6.7
153		-	1 mM	+	>11.1
154		-	1 mM	+	>11.8
155		-	1 mM	++	5.3
156		-	1 mM	+	8.0
157		2 TFA	1 mM	+	>5.3

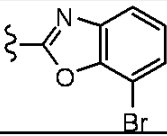
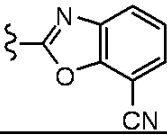
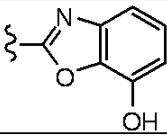
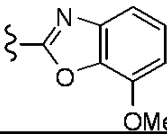
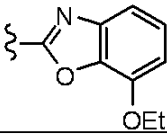
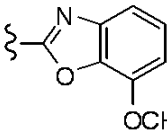
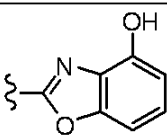
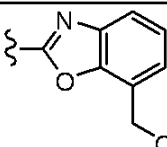
【 0 7 9 5 】

10

20

30

【表 3 1】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
159		TFA	1 mM	+	12.9
160		—	1 mM	+	>11.4
161		—	1 mM	+	24.7
162		—	1 mM	+	7.7
163		—	1 mM	+	3.3
164		—	1 mM	+	10.9
165		—	1 mM	+	7.1
166		—	1 mM	+	>8.7

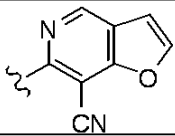
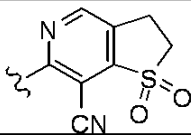
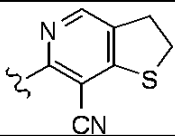
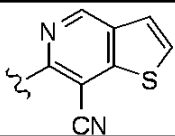
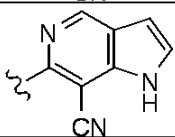
【 0 7 9 6 】

10

20

30

【表 3 2】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
169		—	1 mM	+	>13.3
172		—	1 mM	+	20.0
173		—	1 mM	+	>27.3
175		—	1 mM	+	15.4
177		—	1 mM	+	>5.4

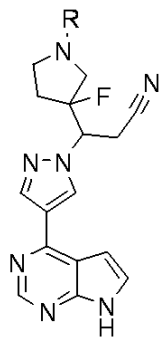
10

20

【 0 7 9 7 】

【表 3 3】

表 B



10

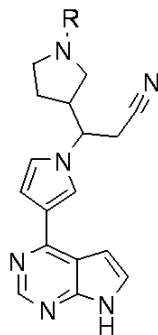
実施例No.	R=	塩形態	分析条件	JAK 1 の IC ₅₀ (nM)	JAK 2 /JAK 1 IC ₅₀ 比
31, ステップ 4a, エナ ンチオマー 1		-	1 mM	++	5.6
31, ステップ 4a, エナ ンチオマー 2		-	1 mM	++	5.1
31, ステップ 4b, エナ ンチオマー 1		-	1 mM	+++	>2.5
31, ステップ 4b, エナ ンチオマー 2		-	1 mM	+++	0.8

20

30

【表 3 4】

表 C



10

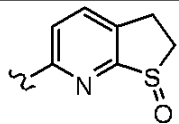
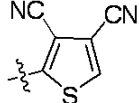
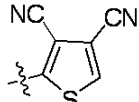
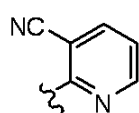
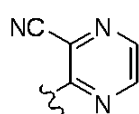
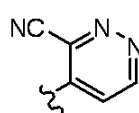
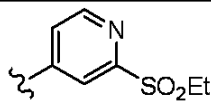
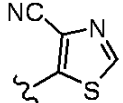
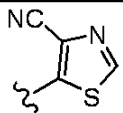
実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
32, ステ ップ2a, エナンチ オマー1		-	Km	+	3.7
32, ステ ップ2a, エナンチ オマー2		-	Km	+	5.7
32, ステ ップ2b (ラセミ化 合物)		-	Km	++	0.2
33		H ₃ PO ₄	1 mM	+	34
34, エナ ンチオマ ー1		-	1 mM	+	5.6
34, エナ ンチオマ ー2		-	1 mM	+	13.8

20

30

【 0 7 9 9 】

【表 3 5】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
35		-	1 mM	+	4.2
81 エナンチ オマー1		-	1 mM	+	40.0
81 エナンチ オマー2		-	1 mM	+	8.1
114, エナ ンチオマ ー1		TFA	1 mM	+	4.9
115, エナ ンチオマ ー1		TFA	1 mM	+	9.3
113, (ラセミ化 合物)		TFA	1 mM	+	8.7
148-rac		-	1 mM	+	4.0
149-rac		-	1 mM	+	14.5
149-1		-	1 mM	+	9.9

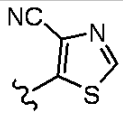
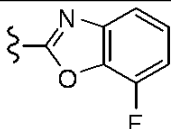
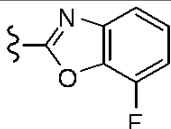
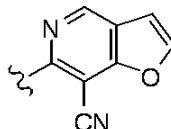
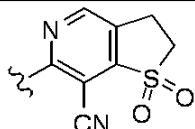
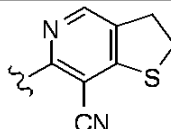
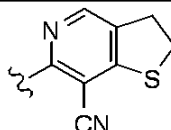
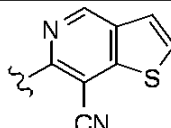
10

20

30

【 0 8 0 0 】

【表 3 6】

実施例 No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
149-2		—	1 mM	+	4.5
158-1		—	1 mM	+	22.5
158-2		—	1 mM	+	19.0
170-rac		—	1 mM	+	4.5
171-rac		—	1 mM	+	21.9
174-1		—	1 mM	+	28.5
174-2		—	1 mM	+	11.1
176-rac		—	1 mM	+	53.3

10

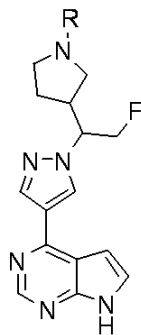
20

30

【 0 8 0 1 】

【表 3 7】

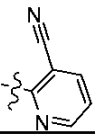
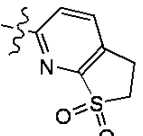
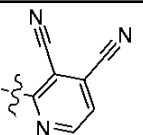
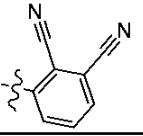
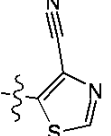
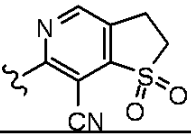
表 D



実施例No	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
70 (3S-エ ナンチオ マー)		H ₃ PO ₄	1 mM	+	15
71 (3R-エ ナンチオ マー)		H ₃ PO ₄	1 mM	+	5.9
80		-	1 mM	+	12.1
85		2TFA	1 mM	+	5.3
86		4TFA	1 mM	+	13.0
132		TFA	1 mM	+	8.9
117		TFA	1 mM	+	3.7

【 0 8 0 2 】

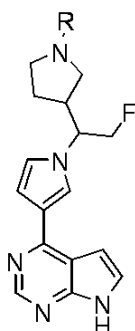
【表 3 8】

実施例No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1の IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
118		TFA	1 mM	+	2.8
119		TFA	1 mM	+	7.6
120		TFA	1 mM	+	3.5
121		TFA	1 mM	+	4.4
126		TFA	1 mM	+	5.9
178		-	1 mM	+	31.8

【 0 8 0 3 】

【表 3 9】

表 E



実施例No.	R=	塩形態	分析条件	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1 IC ₅₀ 比
83		-	1 mM	+	11.3

【 0 8 0 4 】

実施例 B : 細胞分析

成長のためにサイトカインおよびしたがって JAK / STAT シグナル変換に依存する
癌細胞株は、RPMI 1640、10% FBS、および 1 ng / mL の適切なサイトカ

10

20

30

40

50

イン中、ウェル当たり6000個の細胞(96ウェルプレート形式)をプレートに載置することができる。化合物を、DMSO/培地(最終濃度0.2%DMSO)中の細胞に添加し、72時間、37度、5%CO₂で培養することができる。細胞生存性に対する化合物の効果は、CellTiter-Glo[®]蛍光細胞生存性分析(Promega)に続いて、TopCount(Perkin Elmer(マサチューセッツ州ボストン))定量を使用して評価する。化合物の潜在的なオフターゲット効果は、同一の分析計測値を有する非JAK駆動細胞株を使用して、平行して測定する。全ての実験は、通常、二重で行う。

【0805】

上記細胞株を使用して、JAKキナーゼまたはSTATタンパク質、Akt、Shp2、またはErk等の潜在的な下流物質のリン酸化反応に対する化合物の効果を試験するために使用することもできる。これらの実験は、一晩のサイトカイン飢餓に続いて、化合物との短時間の前培養(2時間以下)および約1時間以下のサイトカイン刺激の後に行うことができる。次いで、タンパク質を細胞から抽出し、ウェスタンブロット法またはリン酸化タンパク質と総タンパク質とを区別することができる抗体を使用するELISAを含む、当業者によく知られる技法によって分析する。これらの実験は、正常または癌細胞を利用して、腫瘍細胞の生存生物学または炎症性疾患の伝達物質に対する化合物の活性を調査することができる。例えば、後者に関して、IL-6、IL-12、IL-23、またはIFN等のサイトカインを使用して、JAKの活性化を刺激し、STATタンパク質のリン酸化、および転写プロファイル(アレイまたはqPCR技法によって評価される)、またはIL-17等のタンパク質の生成および/または分泌をもたらすことができる。化合物がこれらのサイトカイン媒介作用を阻害する能力は、当該技術分野において教育を受けた者に一般的な技法を使用して測定することができる。

【0806】

本発明の化合物は、変異JAK、例えば、骨髓性増殖疾患において見られるJAK2V617F変異に対するそれらの能力および活性を評価するように設計される細胞モデルにおいて試験することもできる。これらの実験は、多くの場合、野生型または変異JAKキナーゼが異所的に発現する、血液系統(例えば、BaF/3)のサイトカイン依存性細胞を利用する(James, C., et al. Nature 434: 1144~1148; Staerk, J., et al. JBC 280: 41893~41899)。評価項目には、細胞生存、増殖、およびリン酸化JAK、STAT、Akt、またはErkタンパク質に対する化合物の効果が含まれる。

【0807】

本発明のある化合物は、T細胞の増殖を阻害するそれらの活性について既に評価されているか、または評価することができる。そのような分析は、第2のサイトカイン(すなわち、JAK)駆動増殖分析、および免疫活性の免疫抑制または阻害の単純化分析とみなすことができる。以下は、そのような実験をどのように行うことができるかについての簡単な概要である。末梢血単核細胞(PBMC)を、Ficoll Hypaque分離方法を使用して、ヒトの全血試料から調製し、T細胞(画分2000)を、洗浄によってPBMCから得る。新鮮に単離されたヒトT細胞を、培養培地中(10%ウシ胎仔血清、100U/mlペニシリン、100μg/mlストレプトマイシが補充されるRPMI 1640)、2×10⁶細胞/mlの密度で、37度で最長2日間維持することができる。IL-2刺激性細胞増殖分析の場合、最初にT細胞を、最終濃度10μg/mlのフィトヘムアグルチニン(PHA)で、72時間処置する。PBSで一度洗浄した後、ウェル当たり6000個の細胞を96ウェルプレートに載置し、100U/mlのヒトIL-2(ProSpec-Tany TechnoGene(イスラエル、レボト))の存在下、培養培地中、異なる濃度の化合物で処理する。プレートを37度で72時間培養し、CellTiter-Glo[®]蛍光試薬を使用し、製造者(Promega(ウィスコンシン州マディソン))が提案するプロトコルに従って、増殖指数を評価する。

【0808】

実施例 C：生体内抗腫瘍の有効性

本発明の化合物は、免疫不全のマウスのヒト腫瘍異種移植モデルにおいて評価することができる。例えば、INA-6 形質細胞腫細胞株の腫瘍形成変異型を使用して、SCID マウスに皮下的に接種することができる (Burger, R., et al. Hematol J. 2: 42-53, 2001)。担癌動物を、次いで薬物治療群またはビヒクル処置群にランダム化し、異なる用量の化合物を、経口、腹腔内を含む、任意の数の通常経路、または埋め込みポンプを使用する連続注入によって投与することができる。腫瘍成長は、キャリパーを使用して、経時的に追跡する。さらに、腫瘍試料は、上述されるような分析の場合 (実施例 B)、治療の開始後の任意の時点で採取し、JAK 活性および下流シグナル経路に対する化合物の効果を評価することができる。さらに、化合物の選択性は、K562 腫瘍モデル等の他の知られているキナーゼ (例えば、Bcr-Abl) によって駆動される、異種移植腫瘍モデルを使用して評価することができる。

10

【0809】**実施例 D：マウス皮膚接触遅延型過敏性反応試験**

本発明の化合物は、T細胞駆動マウス遅延型過敏症試験モデルにおいて、それらの有効性 (JAK 標的を阻害する) について試験することもできる。マウス皮膚接触遅延型過敏症 (DTH) 応答を、臨床接触性皮膚炎および他の皮膚の T-リンパ球媒介性免疫障害、例えば、乾癬の有効モデルとされている (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1): 37-44)。1998 Jan: 19(1): 37-44)。マウス DTH は、乾癬の複数の特徴を有し、それには例えば、免疫浸潤物、炎症性サイトカインの随伴上昇、およびケラチノサイト過剰増殖が含まれる。さらに、臨床において乾癬の治療に有用な多種の薬剤は、マウスにおける DTH 応答の有効な阻害剤でもある (Agents Actions. 1993 Jan: 38(1-2): 116-21)。

20

【0810】

0 および 1 日目に、Balb/c マウスを剪毛した腹部への抗原 2, 4, ジニトロ-フルオロベンゼン (DNFB) の局所塗布により感作させる。5 日目に、技術者用マイクロメーターを使用して耳の厚さを測定する。この測定を記録し、ベースラインとして用いる。次いで、動物の両耳を DNFB 合計 20 μ L (10 μ L を内側耳介、10 μ L を外側耳介) 0.2% 濃度の局所塗布によって攻撃する。攻撃の 24 ~ 72 時間後、耳を再び測定する。被験化合物による処置は、感作および攻撃相 (-1 ~ 7 日目) に渡って、または攻撃相の前およびその間に渡って (4 日目 ~ 7 日目の通常午後) 施した。被験化合物での (異なる濃度での) 処理は、全身的または局所的投与された (耳に対する処置の局所塗布)。被験化合物の有効性は、無処置の状態と比較しての耳の膨潤の低下によって示される。20% 以上の減少をもたらす化合物を有効と見なした。いくつかの実験では、マウスは攻撃を与えられたが感作されない (ネガティブコントロール)。

30

【0811】

被験化合物の (JAK-STAT 経路の活性化を阻害する) 阻害効果は、免疫組織化学分析により確認されることができる。JAK-STAT 経路の活性化は、機能的な転写因子の形成および転写位置をもたらす。さらに、免疫細胞の流入およびケラチノサイトの増殖の上昇は、耳における特有の発現プロファイル変化をもたらすはずであり、それを調査して定量化することができる。ホルマリン固定されパラフィン包埋された耳切片 (DTH モデルにおいて攻撃相の後に収集) をリン酸化 STAT3 (クローン 58E12、Cell Signaling Technologies) と特異的に相互作用する抗体を使用する免疫組織化学分析に供する。マウスの耳を、被験化合物、ビヒクル、またはデキサメタゾン (乾癬についての臨床的に有効な処置) で処置するか、または比較のために DTH モデルにおいて全く処置をしない。被験化合物およびデキサメタゾンは、定性的および定量的に類似の転写変化をもたらす得、被験化合物とデキサメタゾンはともに浸潤細胞の数を減らすことができる。被験化合物の全身投与および局所投与の両方が、阻害効果、すなわち、浸潤細胞の数の低下および転写変化の阻害をもたらすことができる。

40

【0812】

50

実施例 E : 生体内抗炎症活性

本明細書の化合物は、単回または複合炎症応答を再現するよう設計した齧歯動物または非齧歯動物モデルにおいて評価されることができる。例えば、関節炎の齧歯動物モデルは、予防的または治療的に投薬された化合物の治療有効性の評価に使用することができる。これらのモデルには、マウスまたはラットコラーゲン誘導性関節炎、ラットアジュバント - 誘導性関節炎、およびコラーゲン抗体 - 誘導性関節炎が含まれるが、これらに限定されない。また、多発性硬化症、I 型糖尿病、網膜ブドウ膜炎、甲状腺炎、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、気道感作（喘息）、狼瘡、または大腸炎を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患も、本明細書の化合物の治療有効性の評価に使用することができる。これらのモデルは、研究コミュニティにおいて十分に確立され、当業者によく知られている（Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J. E. et al, Wiley Press.; Method in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P. G. and Willoughby, D. A., Humana Press, 2003.）。

10

【0813】

実施例 F : ドライアイ、ブドウ膜炎、および結膜炎の処置のための動物モデル

薬剤は、ウサギコンカナバリン A (ConA) 涙腺モデル、スコポラミンマウスモデル（皮下または経皮）、ボツリヌスマウス涙腺モデル、または眼球腺機能障害をもたらす多数の自然齧歯動物自己免疫モデル（例えば、NOD-SCID、MRL/lpr、または NZB/NZW）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 および Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312）のうちのいずれかを含むがこれらに限定されない、当業者に既知であるドライアイの 1 つ以上の前臨床モデルにおいて評価され得る。これらのモデルにおける評価項目には、眼球腺および目（角膜等）の組織病理と、恐らくは、涙液産生を測定する典型的なシルマー試験またはその修正版（Barabino ら）とが含まれ得る。活性は、測定可能な病気が存在する前または存在した後を開始し得る複数の投与経路（例えば、全身的または局所的）を介して投薬することによって、査定され得る。

20

30

【0814】

薬剤は、当業者に既知であるブドウ膜炎の 1 つ以上の前臨床モデルにおいて評価され得る。これらは、実験的自己免疫ブドウ膜炎（EAU）およびエンドトキシン誘導性ブドウ膜炎（EIU）のモデルを含むが、これらに限定されない。EAU 実験は、ウサギ、ラット、またはマウスにおいて実行され得、受動免疫化または能動免疫化を伴い得る。例えば、多数の網膜抗原のうちのいずれかを使用して、動物を関連する免疫原に感作し得、その後、動物に同一の抗原で目を攻撃し得る。EIU モデルは、より急性であり、致死未満量のリボ多糖類の局所投与または全身投与を伴う。EIU モデルおよび EAU モデルの両方の評価項目には、とりわけ、眼底検査、組織病理が含まれ得る。これらのモデルは、Smith らによって総説されている（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512）。活性は、測定可能な病気が存在する前または存在した後を開始し得る複数の投与経路（例えば、全身的または局所的）を介して投薬することによって、査定される。また、上で列挙されたいくつかのモデルは、強膜炎 / 上強膜炎、脈絡膜炎、毛様体炎、または虹彩炎も発症し得るため、これらの病気の治療処置に関する化合物の潜在活性を調査する際に有用である。

40

【0815】

薬剤は、当業者に既知である結膜炎の 1 つ以上の前臨床モデルにおいて評価されてもよい。これらは、モルモット、ラット、またはマウスを利用する、齧歯動物モデルを含むが、これらに限定されない。モルモットモデルには、受動免疫化もしくは能動免疫化および

50

/またはオボアルブミンもしくはブタクサ等の抗原による免疫感染プロトコルを利用するモデルが含まれる(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Groneberg, D. A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113において総説されている)。ラットモデルおよびマウスモデルは、モルモットにおけるモデルと一般設計において類似する(これも、Gronebergによって総説されている)。活性は、測定可能な病気が存在する前または存在した後に開始し得る複数の投与経路(例えば、全身的または局所的)を介して投薬することによって、査定され得る。このような研究の評価項目には、例えば、結膜等の眼組織の組織学的分析、免疫学的分析、生化学的分析、または分子分析が含まれ得る。

【0816】

10

多数の本発明の実施形態が説明された。しかしながら、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の修正を行ってもよいことが理解されるであろう。特許、特許出願、および非特許文献を含む、本明細書において記述される各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
			A 6 1 P 37/08
			A 6 1 P 35/02
			A 6 1 P 19/08

- (72)発明者 ジェイムズ・ディ・ロジャース
アメリカ合衆国 1 9 3 5 0 ペンシルベニア州ランデンバーグ、ヒルサイド・レイン 2 番
- (72)発明者 ステイシー・シェパード
アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウエア州ウィルミントン、イングルウッド・ロード 2 2 0 0 シー番
- (72)発明者 アーギリオス・ジー・アーバニティス
アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ウィロー・グレン・ドライブ 1 0 1 番
- (72)発明者 ハイシェン・ワン
アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウエア州ホッケシン、ホッケシン・サークル 2 0 7 番
- (72)発明者 ルイス・ストレース
アメリカ合衆国 1 9 7 0 9 デラウエア州ミドルタウン、ボヘミア・ミル・ロード 1 4 0 9 番
- (72)発明者 ビバリー・フォルマー
アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウエア州ホッケシン、ディアグラス・ロード 2 0 1 番
- (72)発明者 リシン・シャオ
アメリカ合衆国 1 9 7 0 2 デラウエア州ニューアーク、アパートメント・エイ 5、ゴルフ・ビュー・ドライブ 2 2 番
- (72)発明者 チュ・ウェンユ
アメリカ合衆国 1 9 0 6 3 ペンシルベニア州メディア、エベル・プレイス 2 1 番
- (72)発明者 ジョゼフ・ピー・グレン
アメリカ合衆国 0 8 0 6 1 ニュージャージー州マウント・ローヤル、ディア・ホーン・ドライブ 1 0 3 番

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 1 7 4 9 4 (WO, A 1)
特表 2 0 0 9 - 5 1 9 3 4 0 (JP, A)
国際公開第 9 9 / 0 6 5 9 0 9 (WO, A 1)

国際公開第2008/157207(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

C07D 519/00

A61K 31/519

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

(54)【発明の名称】ヤヌスキナーゼ阻害剤としてのピラゾール-4-イル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンおよび
ピロール-3-イル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンのN-(ヘテロ)アリール-ピロリジン
誘導体