

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7532353号
(P7532353)

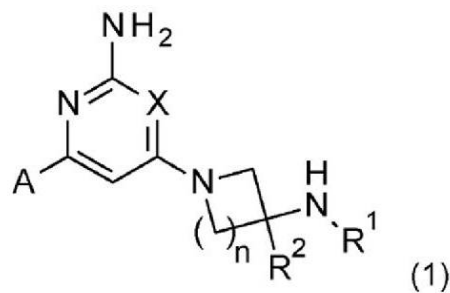
(45)発行日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(24)登録日 令和6年8月2日(2024.8.2)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14 C S P
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
		請求項の数 22 (全107頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-521390(P2021-521390)	(73)特許権者	514120896
(86)(22)出願日	令和1年10月21日(2019.10.21)		ネクセラ・ファーマ・ユーケイ・リミテッド
(65)公表番号	特表2022-507013(P2022-507013 A)		Nxera Pharma UK Limited
(43)公表日	令和4年1月18日(2022.1.18)		イギリス国ケンブリッジ シービー21
(86)国際出願番号	PCT/GB2019/052997		6ディージー, グレート・アピントン,
(87)国際公開番号	WO2020/079457		グランタ・パーク
(87)国際公開日	令和2年4月23日(2020.4.23)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和4年10月21日(2022.10.21)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	1817047.2	(74)代理人	100106208
(32)優先日	平成30年10月19日(2018.10.19)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100106080
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 H 4 アンタゴニスト化合物としてのピラゾール誘導体

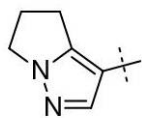
(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(1)の化合物：
【化1】



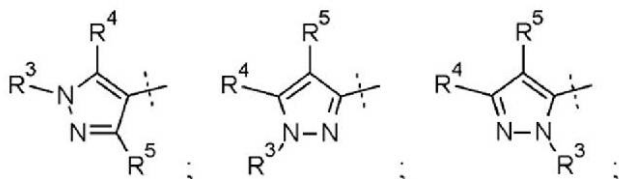
またはその塩
(式中、
Xは、CHまたはNであり；
nは、1または2であり；
R¹は、HまたはC₁~3アルキルから選択され、C₁~3アルキル基は、NHR¹が結合した環へと戻るように環化されて、第2の環を形成していてもよく；
R²は、Hまたはメチルであり；

Aは、炭素－炭素結合によってXを含有する環に連結した、置換されていてもよいピラゾール環であるか、またはAは、

【化2】



であるか、あるいはAは、



10

(式中、 R^3 は、H；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ 非芳香族炭化水素基； $(CH_2)_m R^6$ (m は1～3であり、 R^6 は、CN、OH、 $C_1\sim C_3$ アルコキシおよび基SR⁸またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1\sim C_3$ アルキルである)；OおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含有する置換されていてもよい4～6員飽和複素環式環(任意選択の置換基は、 $CO_2 R^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 3$ アルキルである)から選択され； R^4 および R^5 は、独立して、1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ 非芳香族炭化水素基； $(CH_2)_p R^9$ (p は0～3であり、 R^9 は、CN、ハロ、OH、 $C_1\sim C_3$ アルコキシおよび基SR⁸またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1\sim C_3$ アルキルである)から選択されるか；または R^4 および R^5 は、結合して縮合5もしくは6員環を形成していてもよいか；または R^4 および R^3 は、結合して縮合5もしくは6員環を形成していてもよい)から選択される)。

20

【請求項2】

XがNである、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R^1 が、Hまたはメチルである、請求項1または請求項2に記載の化合物またはその塩。

30

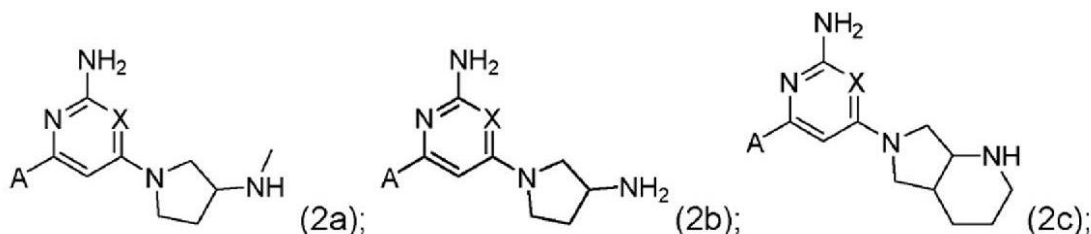
【請求項4】

R^2 がHである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

式(2a)、(2b)または(2c)の化合物：

【化3】



40

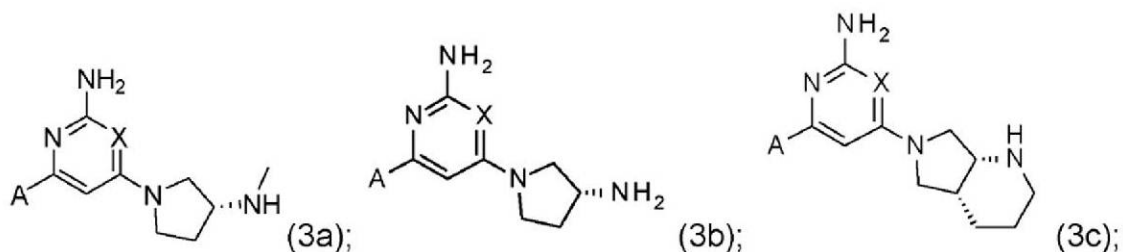
である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

式(3a)、(3b)または(3c)の化合物：

50

【化 4】



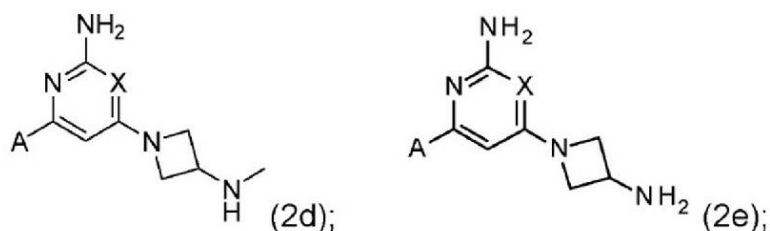
である、請求項 5 に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 7】

式 (2 d) または (2 e) の化合物：

【化 5】



20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R^3 が、H、メチル、 CF_3 、 CF_2H 、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2CF_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2CN 、オキセタン、エチルピペリジンカルボキシレートから選択され、または R^4 および R^3 が結合して縮合 5 員脂肪族環を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R^4 または R^5 が、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CF_2H 、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メトキシから選択されるか、または R^4 および R^5 が結合して縮合 5 もしくは 6 員環を形成するか、または R^4 および R^3 が結合して縮合 5 員脂肪族環を形成する、請求項 1 または請求項 8 に記載の化合物またはその塩。

30

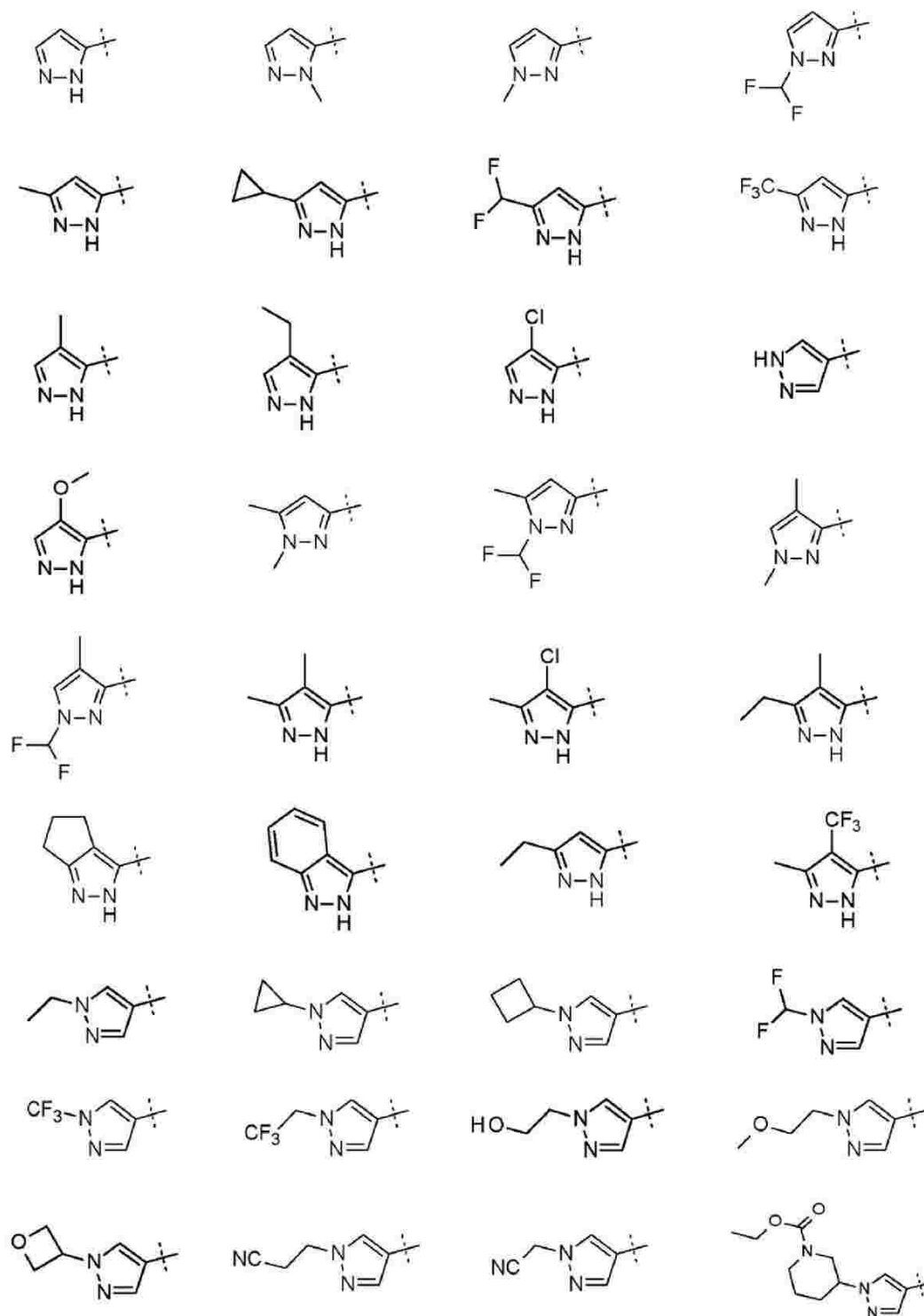
【請求項 10】

A が、

40

50

【化 6 - 1】



10

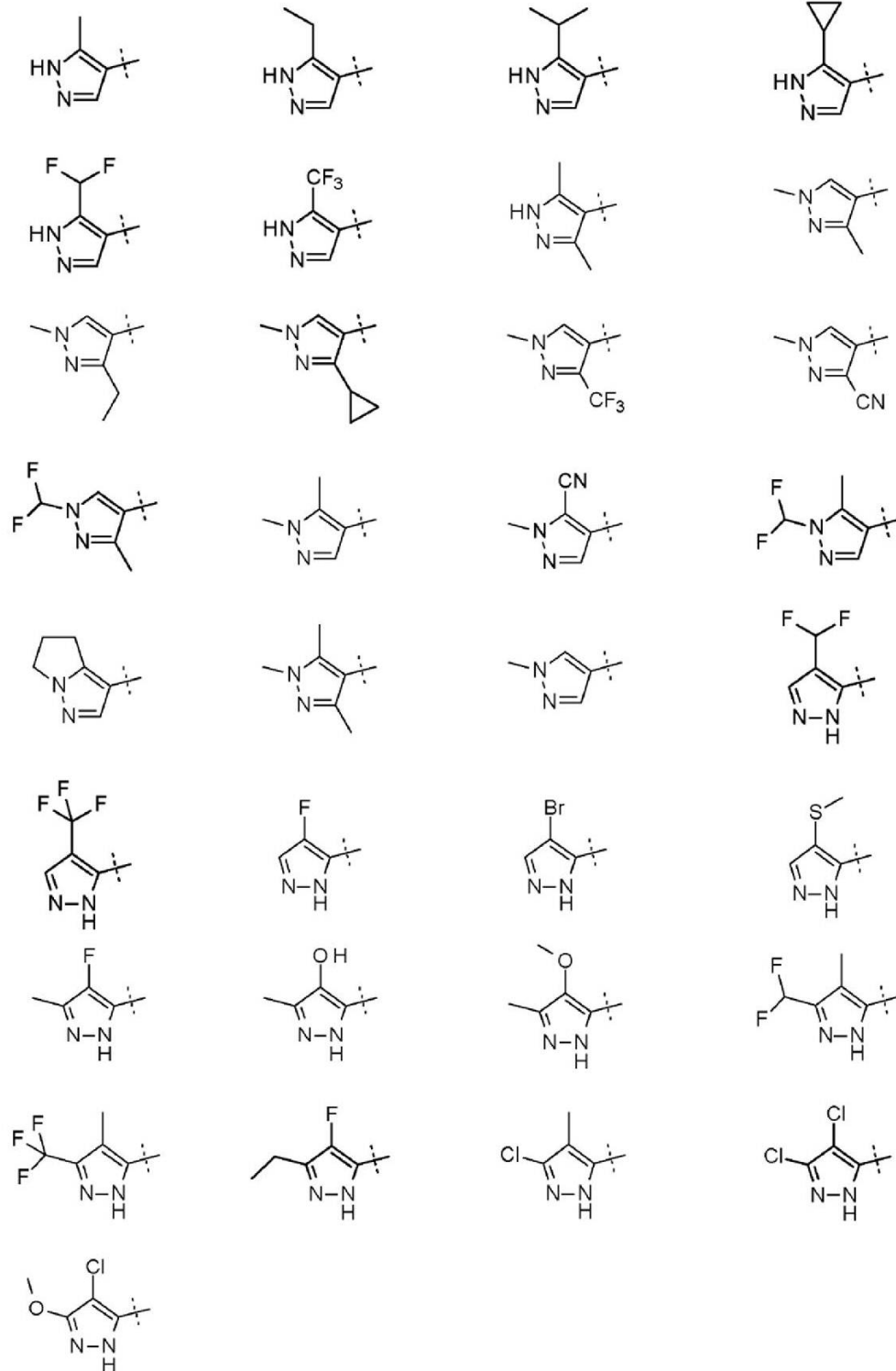
20

30

40

50

【化 6 - 2】



10

20

30

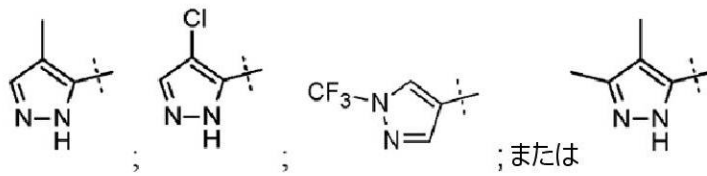
40

からなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 1】

A が、

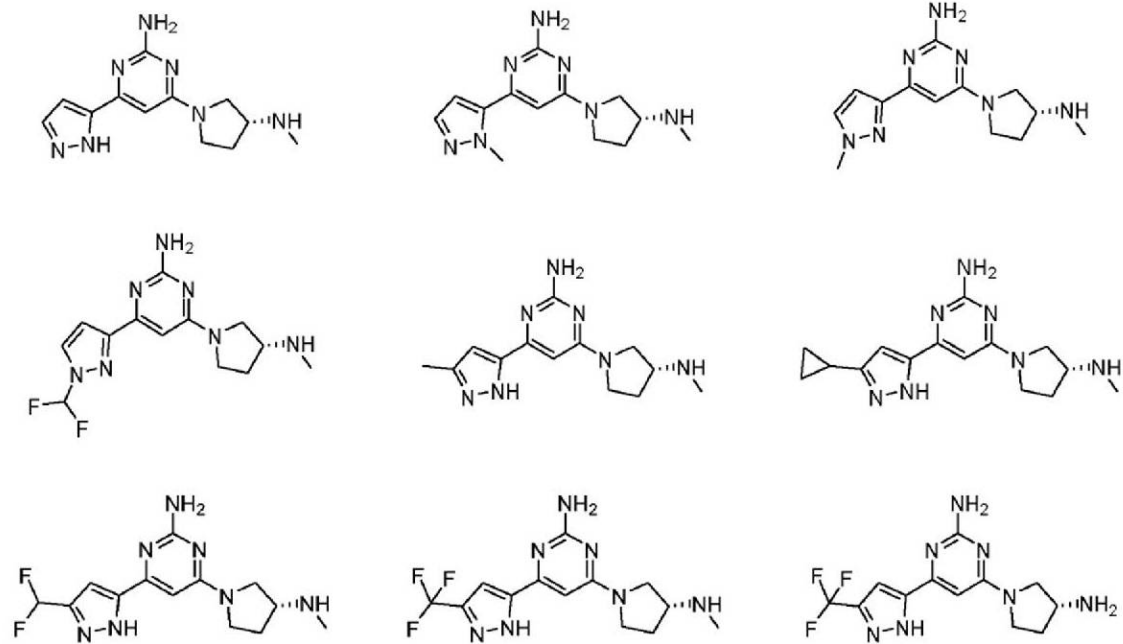
【化 7】



である、請求項 10 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

【化 8 - 1】



10

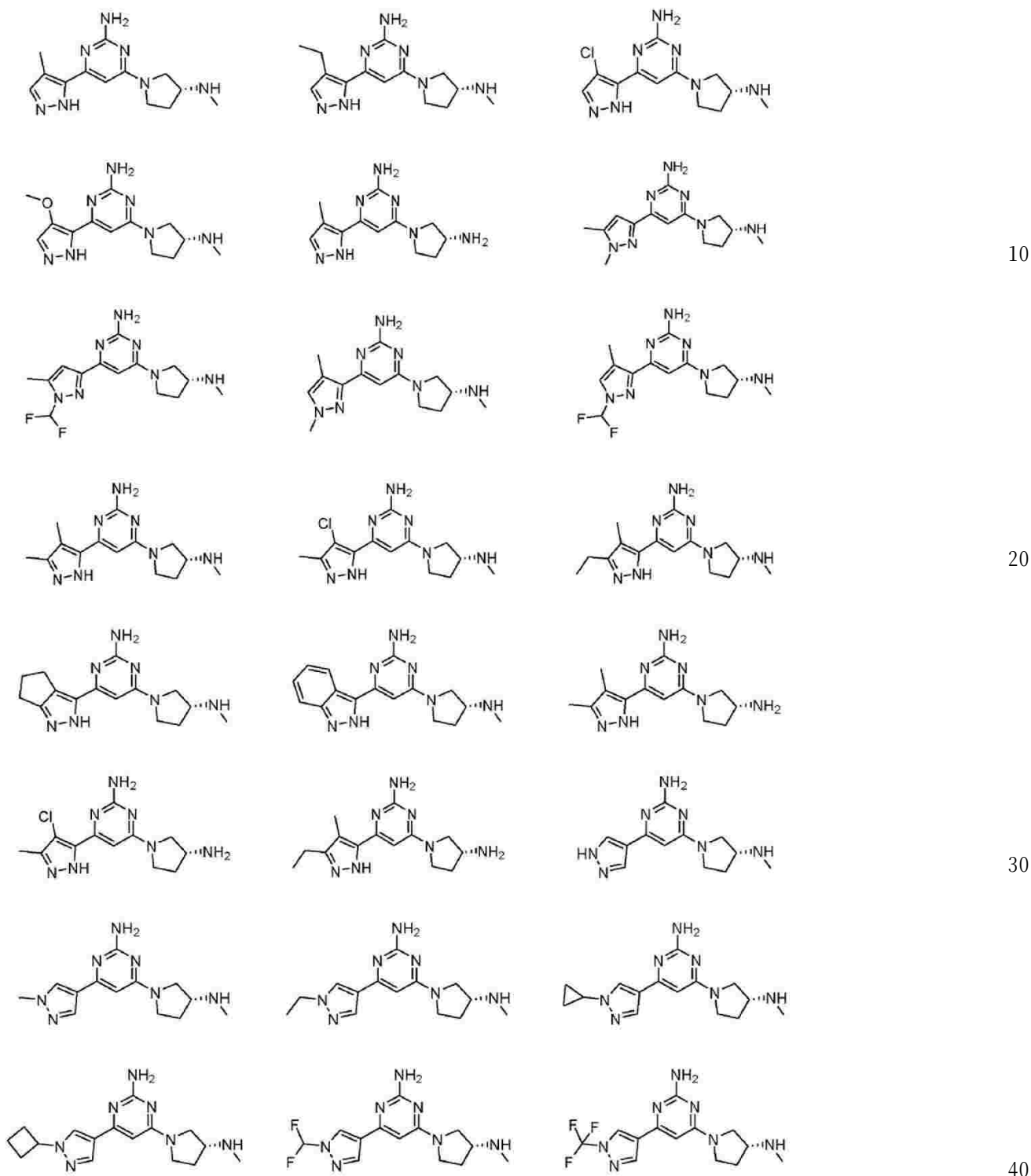
20

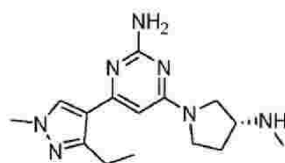
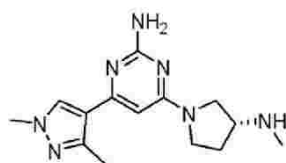
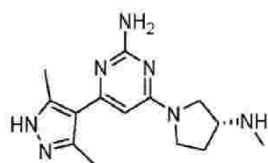
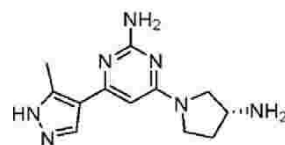
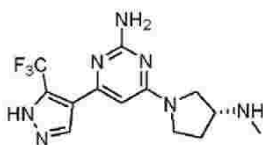
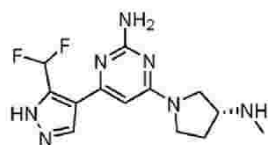
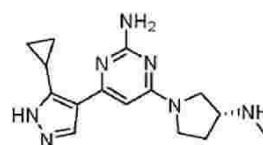
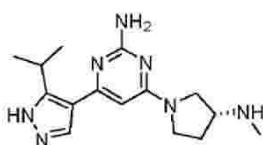
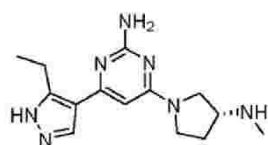
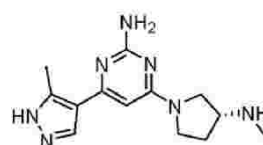
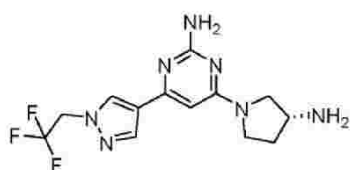
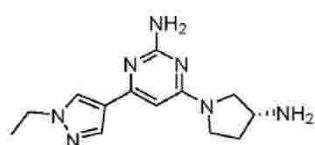
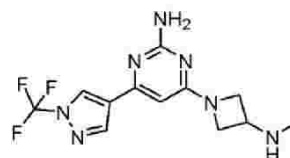
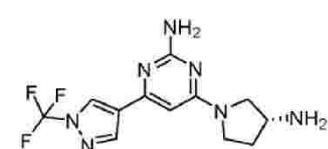
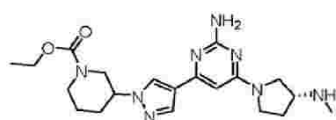
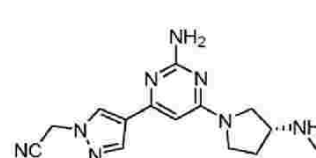
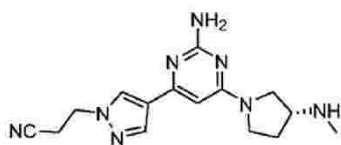
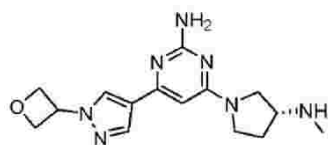
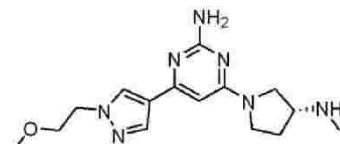
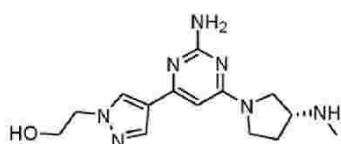
30

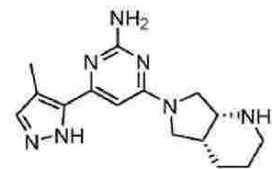
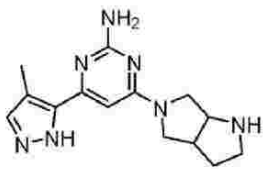
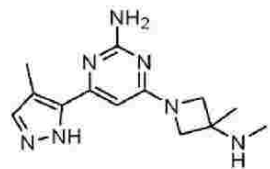
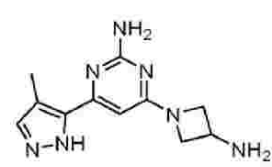
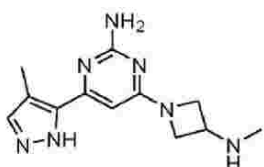
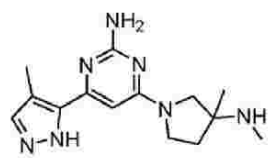
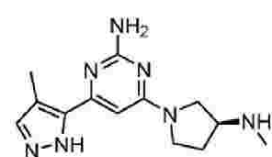
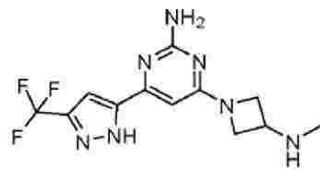
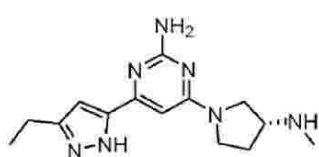
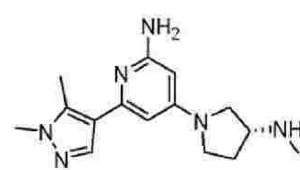
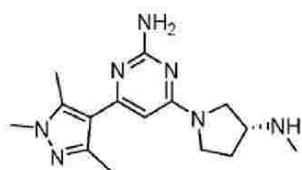
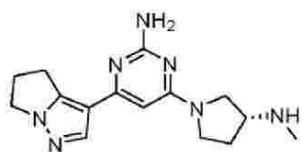
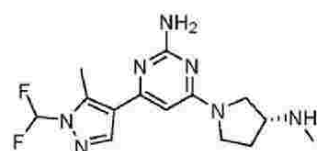
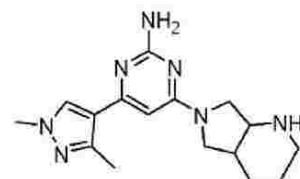
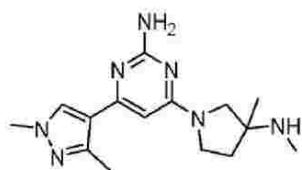
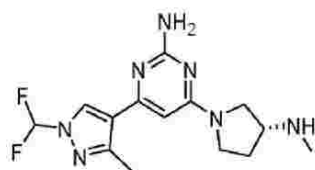
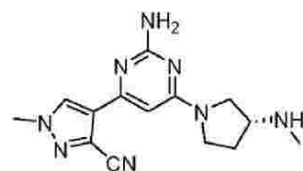
40

50

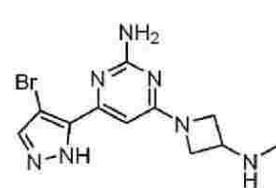
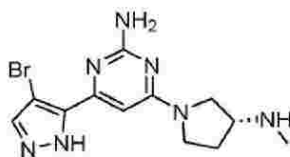
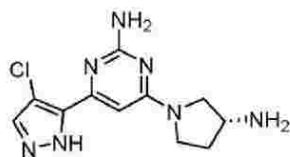
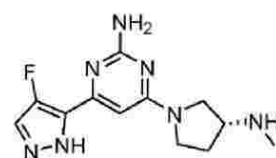
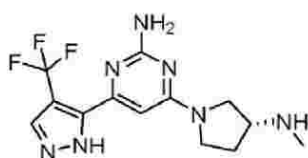
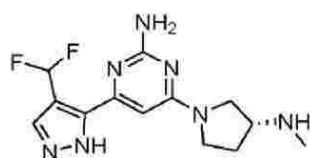
【化 8 - 2】



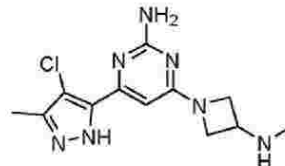
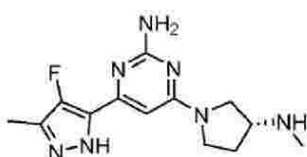
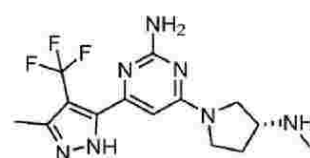
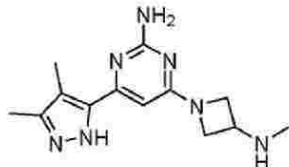
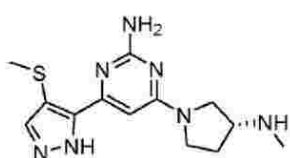
Nc1nc2cc(N3CC[C@H](C3)c4ccccc4)ccn2c1C(F)(F)F

CN1CCN1C2=CN=C(N)N=C2C3=CC=NC3C4C(C2)C5CC5

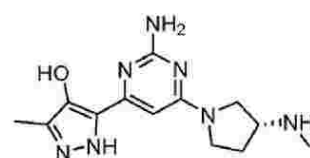
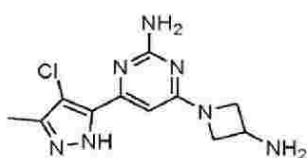
【化 8 - 5】



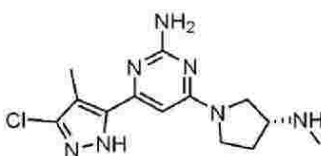
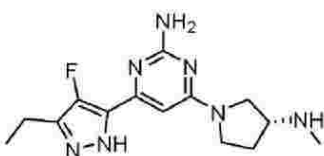
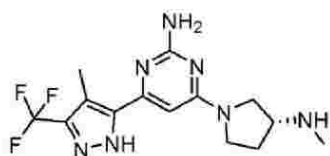
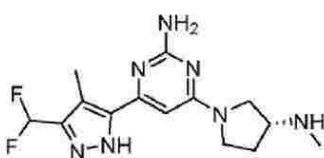
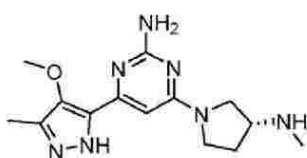
10



20



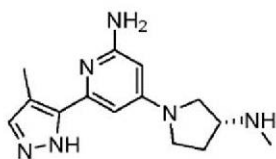
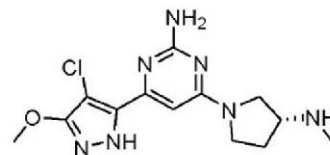
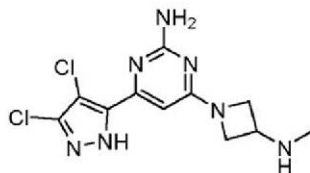
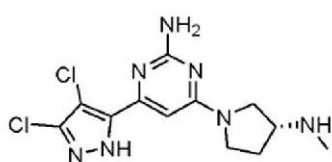
30



40

50

【化 8 - 6】

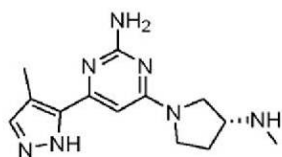


10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 3】

【化 9】

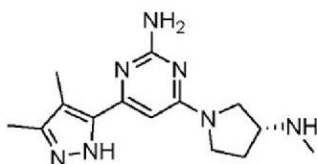


20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 4】

【化 1 0】

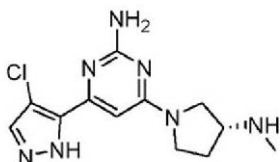


30

である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 5】

【化 1 1】

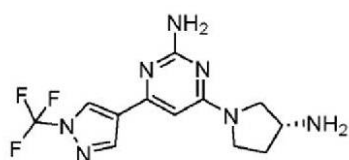


40

である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 6】

【化 1 2】

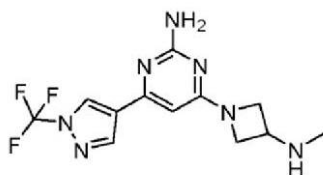


である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

50

【請求項 17】

【化 13】



である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 18】

H4 受容体活性を有する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 19】

低 hERG 活性を示す、請求項 18 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 20】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む医薬。

【請求項 22】

喘息、慢性掻痒、皮膚炎、関節リウマチ、胃潰瘍発生および大腸炎を含む炎症性障害の処置における使用のための、請求項 21 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、新規化合物、およびヒスタミン H4 受容体アンタゴニストとしてのその使用に関する。本明細書に記載されている化合物は、H4 受容体が関与する疾患の処置または予防に有用であり得る。本出願はまた、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびにこれらの化合物および組成物の製造および H4 受容体が関与するそのような疾患の予防または処置における使用も対象とする。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンは、短時間作用生体アミンであり、マスト細胞において生成され、そこで、サイトゾル顆粒に貯留され、種々の免疫および非免疫刺激に応答して放出される。マスト細胞からのヒスタミン放出は、従来より、紅斑、蕁麻疹、掻痒感、頻脈、低血圧、心室細動、気管支痙攣、ならびに心停止および呼吸停止を含む過敏症反応を特徴とする中等度から重度の兆候および症状と関連付けられている。今日まで、好塩基球、ニューロンおよびがん細胞を含む数多くのさらなる供給源が同定されている。広範囲の生理的プロセスをモジュレートすることに加えて、ヒスタミンは、アレルギーおよびアナフィラキシー、喘息および慢性炎症、自己免疫、心血管、精神神経系および内分泌障害、ならびがんを含む病的状態に関連付けられる。

【0003】

主に、種々の細胞型において示差的に発現され、種間でかなりの変動を示す、H1～H4 と示される 4 種の Gタンパク質カップリング受容体 (GPCR) への結合により、ヒスタミンはその多面的な作用を発揮する。H2 受容体は、胃酸分泌の要因であり、H3 受容体は、CNS においてヒスタミンおよび他の神経調節物質の放出を制御し、H1 受容体は、覚醒状態および炎症応答に関連する。

【0004】

高親和性 H4 受容体は構成的な活性を示し、マスト細胞、単球、樹状細胞、好酸球、好塩基球、好中球および T 細胞を含む免疫系の細胞で、排他的ではないが大部分が発現され

10

20

30

40

50

ることが2000年に確認された。この発見は、急性および慢性炎症、自己免疫疾患、宿主防御ならびに神経障害性疼痛における治療可能性を有する新しい薬物標的の価値ある展望につながる。

【0005】

H4Rは、それに最も近いH3Rと40%の相同性しか共有せず、H2アンタゴニストもH1アンタゴニストも、ヒスタミン誘導好酸球走化性の阻害を示さなかった。ヒスタミンは、百日咳毒素(PTx)感受性の様式でホルスコリン誘導cAMP応答を阻害することが示されており、これは、ヘテロ三量体Gαi/oタンパク質を介したH4Rシグナルを示唆している。異種細胞系(例えば、HEK293細胞)におけるH4Rの一過性発現は、H4リガンドシグナル伝達および結合を測定してそれぞれ機能的効力および受容体親和性を推定するために幅広く使用されている方法である。

10

【0006】

これらの技術を使用したH4Rアンタゴニストの発見、ならびに喘息、慢性掻痒、皮膚炎、関節リウマチ、胃潰瘍発生および大腸炎を含む種々の動物疾患モデルにおけるその研究は、H4R拮抗作用が、際立った抗炎症効果をもたらすことを確認し、この受容体を標的とするものの治療利益を確認した。中等度から重度のアトピー性皮膚炎に罹患した患者における最初のH4Rアンタゴニスト第2a相臨床研究が、既に行われており、患者において、H4が新薬開発につながる標的であることをさらに確認している。

【0007】

いくつかのH4Rリガンドが公表されているにも関わらず、良好な薬物候補品質を有する新しいH4Rアンタゴニストを開発する必要性が依然として存在する。これらのアンタゴニストは、優れた低nM効力および親和性と共にH1~H3受容体に対する完全選択性を示すべきである。それらは、炎症促進応答の誘導に関連するリスクがあるのでアゴニスト活性を示すべきではなく、理想的には、種々の疾患の動物モデルにおけるPK/PDを裏付ける、種間で類似の薬理学プロファイルを示すべきである。それらは、優れたPKを伴って代謝安定であり、非毒性であり、広い安全性パネルプロファイリングにおいて優れたH4特異性を示すべきである。

20

【0008】

ヒトether-a-go-go-related遺伝子(hERG)は、急速に活性化する遅延整流性カリウムチャネル(IKr)の孔形成サブユニットをコードし、これは、心室再分極においておよび心電図のQT間隔(QT間隔は心室脱分極および再分極にかかる時間である)の決定において重要な役割を果たす。hERGは、広範囲の構造的に異なる化合物による阻害を非常に受けやすいことが広く認識されている。細胞膜を横切って電流を伝導するチャネル能力は、薬物の適用によって阻害されまたは損なわれ、これは、QT症候群と呼ばれる潜在的に致死性の障害をもたらす得る。市販されているいくつかの臨床的に成功した薬物は、hERGを阻害する傾向を有し、副作用として付随する急死のリスクが生じ、これによりhERG阻害は薬物開発の間に回避しなくてはならない重要な抗標的となる。

30

【0009】

本発明の化合物は、H4受容体のアンタゴニストである。ある特定の化合物は、低hERG阻害を有することから、これらは特に有益である。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明

本発明は、H4受容体アンタゴニストとしての活性を有する化合物を提供する。より詳細には、本発明は、H4受容体拮抗作用と低いhERG活性とを合わせ持つ化合物を提供する。

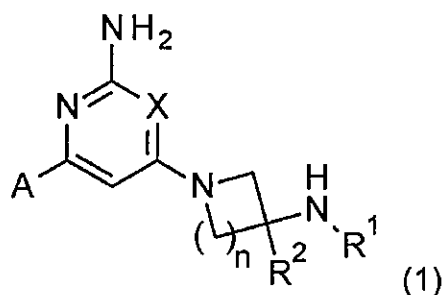
【0011】

したがって、一実施形態では、本発明は、式(1)の化合物

50

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



10

またはその塩（式中、

X は、C H または N であり；

n は、1 または 2 であり；

R¹ は、H または C₁～₃ アルキルから選択され、C₁～₃ アルキル基は、N H R¹ が結合した環へと戻るように環化されて、第 2 の環を形成していてもよく；

R² は、H またはメチルであり；

A は、置換されていてもよいピラゾール環を表す）

を提供する。

【 0 0 1 3 】

20

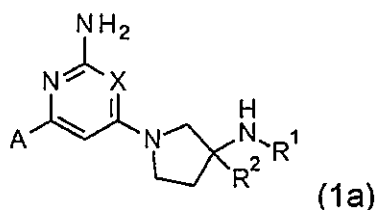
環 A は、炭素－炭素結合によって X を含有する環に連結した、置換されていてもよいピラゾール環を表してもよい。

【 0 0 1 4 】

特定の化合物は、式（1 a）の化合物：

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



30

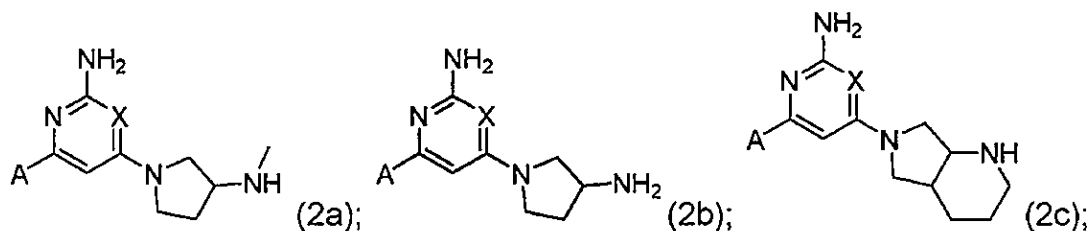
またはその塩（式中、A、X、R¹ および R² は、上で定義されている通りである）を含む。

【 0 0 1 6 】

特定の化合物はまた、式（2 a）、（2 b）および（2 c）の化合物：

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



40

またはその塩（式中、A および X は、上で定義されている通りである）も含む。

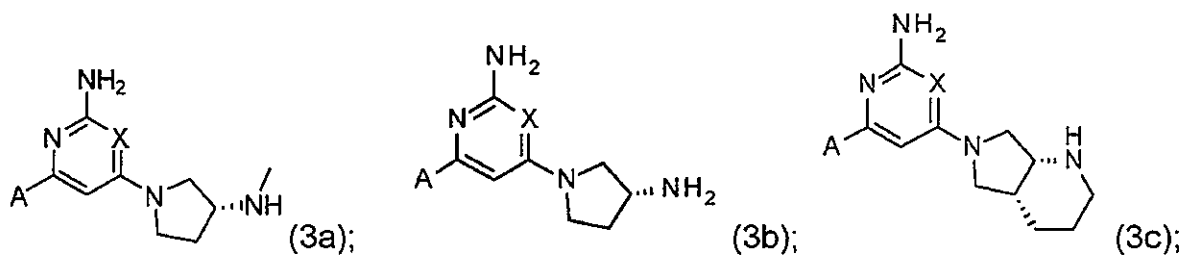
【 0 0 1 8 】

特定の異性体は、式（3 a）、（3 b）および（3 c）の化合物：

50

【 0 0 1 9 】

【 化 4 】



10

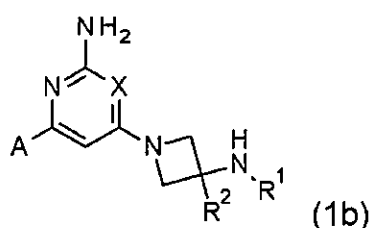
またはその塩（式中、AおよびXは、上で定義されている通りである）を含む。

【 0 0 2 0 】

特定の化合物は、式（1b）の化合物：

【 0 0 2 1 】

【 化 5 】



20

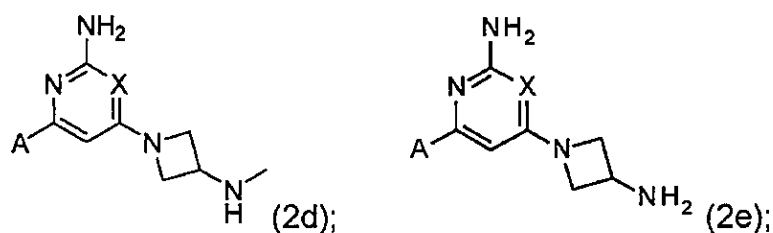
またはその塩（式中、A、X、 R^1 および R^2 は、上で定義されている通りである）を含む。

【 0 0 2 2 】

特定の化合物はまた、式（2d）および（2e）の化合物：

【 0 0 2 3 】

【 化 6 】



30

またはその塩（式中、AおよびXは、上で定義されている通りである）も含む。

【 0 0 2 4 】

本明細書の化合物において、 R^1 は、Hまたは $C_{1\sim3}$ アルキルであってもよい。

【 0 0 2 5 】

本明細書の化合物において、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはシクロプロピルであってもよい。

40

【 0 0 2 6 】

本明細書の化合物において、 R^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキルであってもよく、 $C_{1\sim3}$ アルキル基は、 NHR^1 が結合した環へと戻るように環化されて、第2の環を形成する。

【 0 0 2 7 】

本明細書の化合物において、 R^2 は、Hまたはメチルであってもよい。

【 0 0 2 8 】

環Aは、置換されていてもよいピラゾール環を表す。

【 0 0 2 9 】

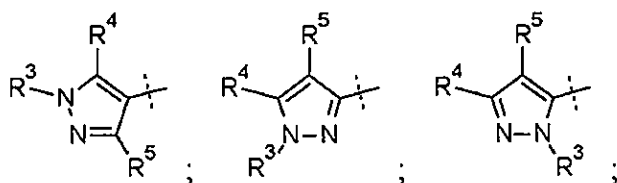
50

環 A は、
【 0 0 3 0 】
【 化 7 】



から選択される環、またはその互変異性体を表してもよい。

【 0 0 3 1 】
環 A は、
【 0 0 3 2 】
【 化 8 】



(式中、 R^3 は、H ; 1 ~ 6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 非芳香族炭化水素基 ; $(CH_2)_m R^6$ (m は 1 ~ 3 であり、 R^6 は、CN、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシおよび基 SR^8 またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) ; O および N から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する置換されていてもよい 4 ~ 6 員飽和複素環式環 (任意選択の置換基は、 $CO_2 R^7$ であり、 R^7 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである) から選択され ; R^4 および R^5 は、独立して、1 ~ 6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 非芳香族炭化水素基 ; $(CH_2)_p R^9$ (p は 0 ~ 3 であり、 R^9 は、CN、ハロ、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシおよび基 SR^8 またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである) から選択されるか ; または R^4 および R^5 は、結合して縮合 5 もしくは 6 員環を形成していてもよい ; または R^4 および R^3 は、結合して縮合 5 もしくは 6 員環を形成していてもよい)

から選択される環を表してもよい。

【 0 0 3 3 】

化合物は、H₄ 受容体アンタゴニストとして使用され得る。化合物は、医薬の製造において使用され得る。化合物または医薬は、喘息、慢性掻痒、皮膚炎、関節リウマチ、胃潰瘍発生および大腸炎を含む炎症性障害を処置、予防、改善、制御またはそのリスクを低減するために使用され得る。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 4 】

本発明は、新規化合物に関する。本発明はまた、H₄ 受容体のアンタゴニストとしての新規化合物の使用に関する。本発明は、H₄ 受容体アンタゴニストとして使用するためまたは H₄ 系機能障害の処置のための医薬の製造における新規化合物の使用にさらに関する。本発明は、選択的 H₄ 受容体アンタゴニストである化合物、組成物および医薬にさらに関する。

【 0 0 3 5 】

本発明は、急性および慢性炎症、自己免疫疾患、宿主防御障害および神経障害性疼痛の処置に有用な化合物、組成物および医薬にさらに関する。

【 0 0 3 6 】

本発明の化合物は、式 (1) による化合物

【 0 0 3 7 】

10

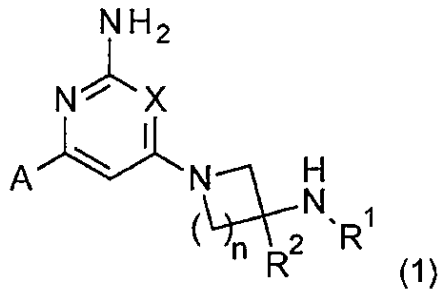
20

30

40

50

【化 9】



10

またはその塩（式中、

Xは、CHまたはNであり；

nは、1または2であり；

R¹は、HまたはC₁～3アルキルから選択され、C₁～3アルキル基は、NHR¹が結合した環へと戻るように環化されて、第2の環を形成していてもよく；

R²は、Hまたはメチルであり；

Aは、炭素－炭素結合によってXを含有する環に連結した、置換されていてもよいピラゾール環を表す）

を含む。

【0038】

20

本明細書の化合物において、Xは、CHまたはNであってもよい。Xは、CHであってもよい。Xは、Nであってもよい。

【0039】

本明細書の化合物において、nは、1または2であってもよい。nは1であってもよい。nは2であってもよい。

【0040】

本明細書の化合物において、R¹は、HまたはC₁～3アルキルであってもよい。C₁～3アルキル基は、NHR¹が結合した環へと戻るように環化されて、第2の環を形成していてもよい。

【0041】

30

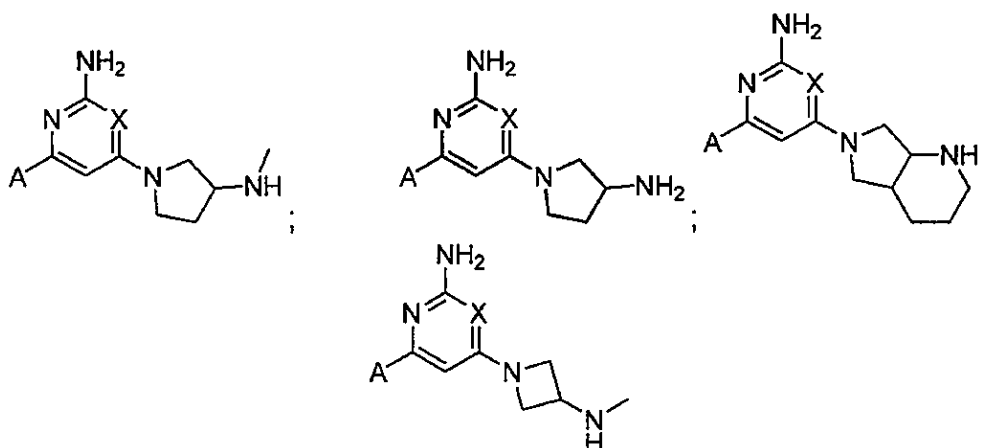
本明細書の化合物において、R²は、Hまたはメチルであってもよい。R²は、Hであってもよい。R²は、メチルであってもよい。

【0042】

例示的な化合物は、

【0043】

【化10】



40

50

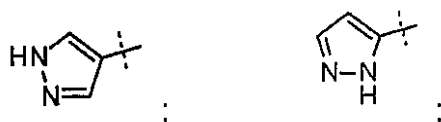
(式中、Aは、置換されていてもよいピラゾール環を表す)
を含み得る。

【0044】

本明細書の化合物において、Aは、

【0045】

【化11】



10

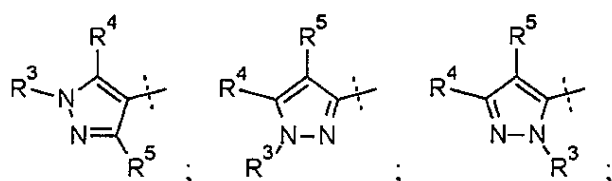
またはその互変異性体から選択され得る。

【0046】

環Aは、

【0047】

【化12】



20

(式中、 R^3 は、H；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ 非芳香族炭化水素基； $(CH_2)_m R^6$ (m は1～3であり、 R^6 は、CN、OH、 $C_1\sim C_3$ アルコキシおよび基 SR^8 またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1\sim C_3$ アルキルである)；OおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含有する置換されていてもよい4～6員飽和複素環式環(任意選択の置換基は、 $CO_2 R^7$ であり、 R^7 は、 $C_1\sim 3$ アルキルである)から選択され； R^4 および R^5 は、独立して、1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ 非芳香族炭化水素基； $(CH_2)_p R^9$ (p は0～3であり、 R^9 は、CN、ハロ、OH、 $C_1\sim C_3$ アルコキシおよび基 SR^8 またはその酸化形態から選択され、 R^8 は、 $C_1\sim C_3$ アルキルである)から選択されるか；または R^4 および R^5 は、結合して縮合5もしくは6員環を形成していてもよい；または R^4 および R^3 は、結合して縮合5もしくは6員環を形成していてもよい)から選択される環を表してもよい。

【0048】

環Aの特定の置換基は、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、1-ヒドロキシエチル、シクロプロピル、シクロブチル、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、チオメチル、1-メトキシエチル、シアノメチル、1-シアノエチル、オキセタン、ピペリジンまたは縮合環のうちの1種または複数を含む。縮合環は、6員芳香族環であってもよい。縮合環は、5または6員脂肪族環であってもよい。ピペリジン置換基は、3N-エチルカルボキシレートであってもよい。Aが2または3つの基で置換されている場合、各置換基は同じであっても異なってもよい。

40

【0049】

本明細書の化合物において、 R^3 は、H、メチル、 CF_3 、 CF_2H 、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、 CH_2CF_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 CH_2CH_2CN 、 CH_2CN 、オキセタン、エチル-ピペリジン-カルボキシレートから選択され得、または R^4 および R^3 は、結合して縮合5員環を形成することができる。 R^4 および R^3 は、結合して縮合5員脂肪族環を形成することができる。

50

【0050】

本明細書の化合物において、 R^4 または R^5 は、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CF_2H 、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、チオメチルから選択され得、または R^4 および R^5 は、結合して縮合5もしくは6員環を形成する。 R^4 および R^5 は、結合して、縮合5または6員脂肪族または芳香族環を形成することができる。 R^4 および R^5 は、結合して、縮合5または6員脂肪族環を形成することができる。 R^4 および R^5 は、結合して、縮合5または6員芳香族環を形成することができる。

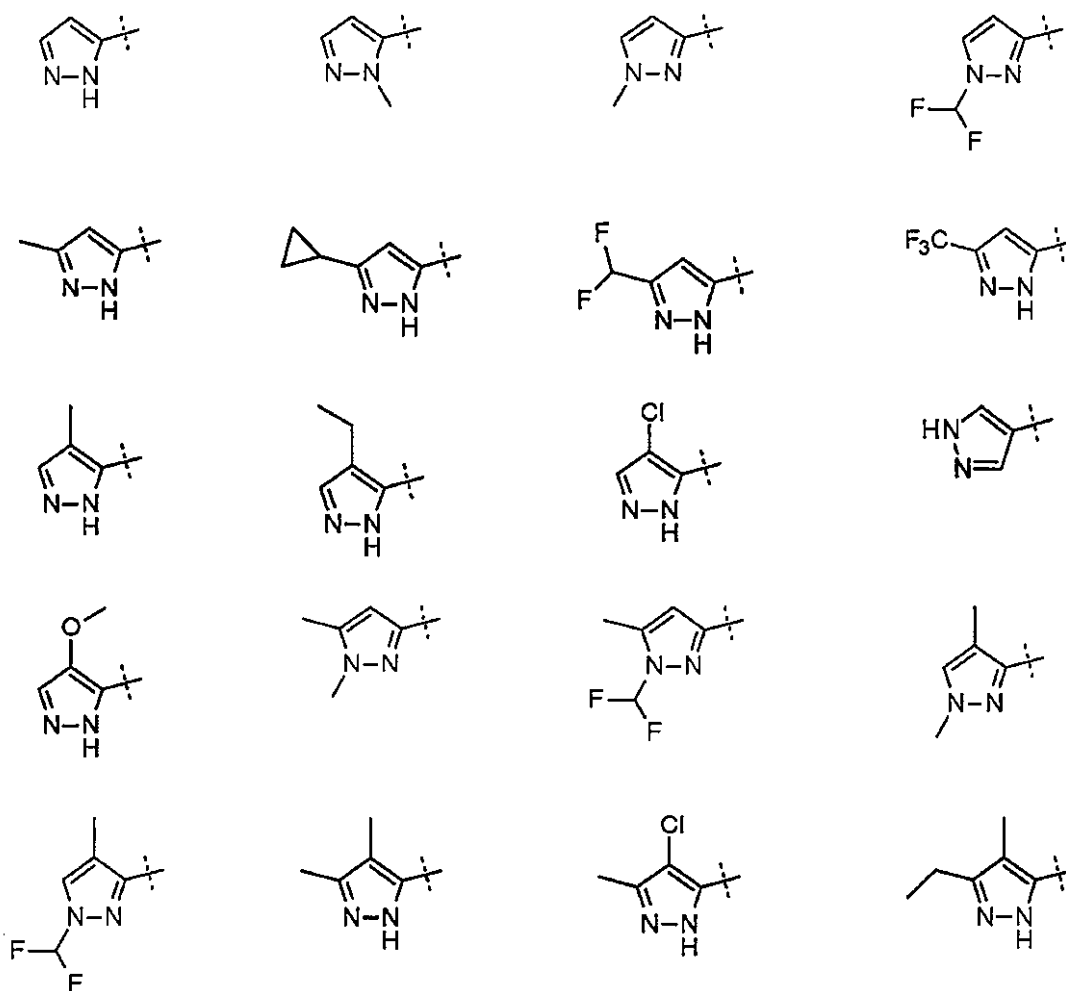
【0051】

本明細書の化合物において、Aは、

10

【0052】

【化13-1】



20

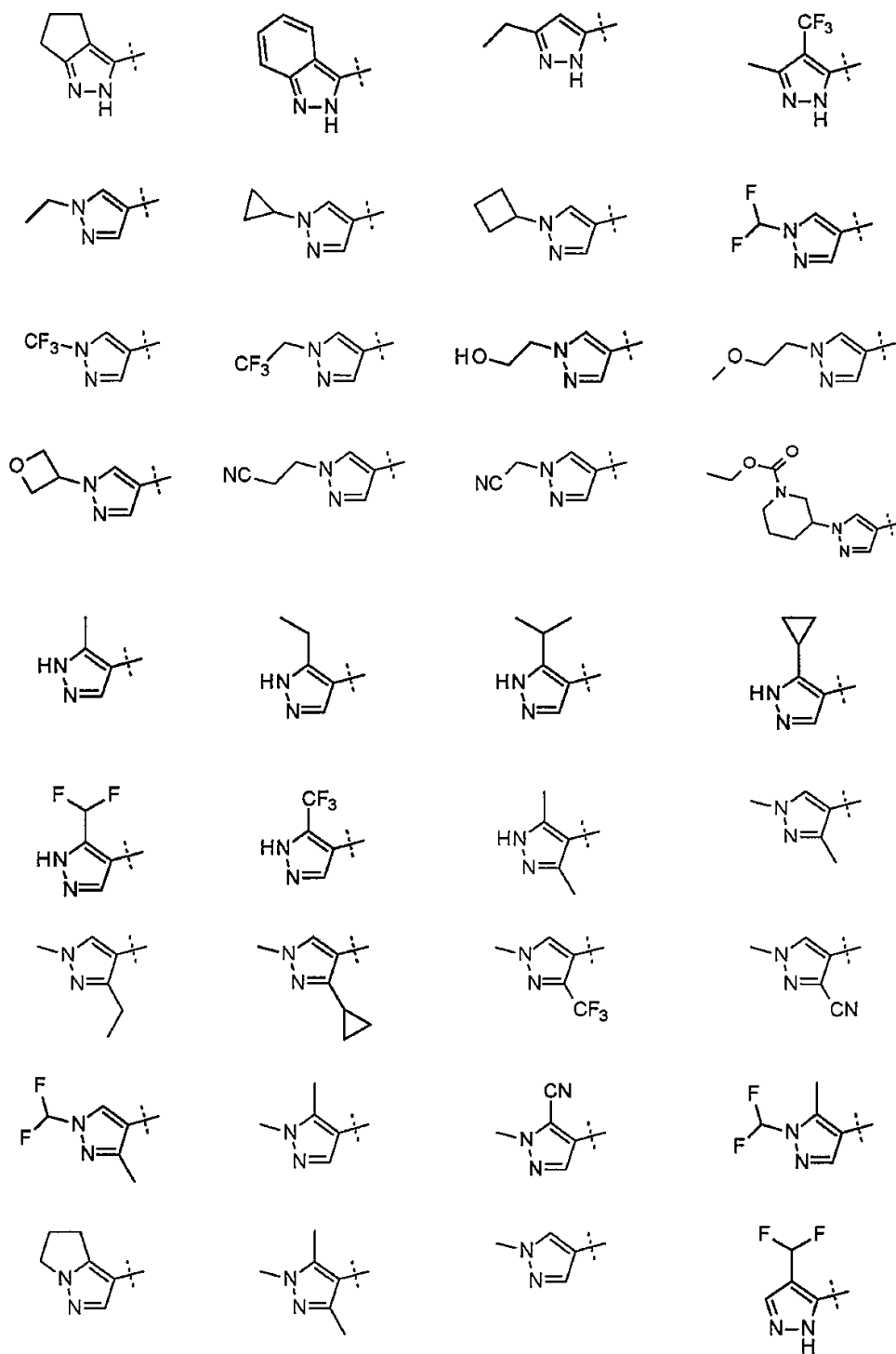
30

40

【0053】

50

【化 1 3 - 2】



10

20

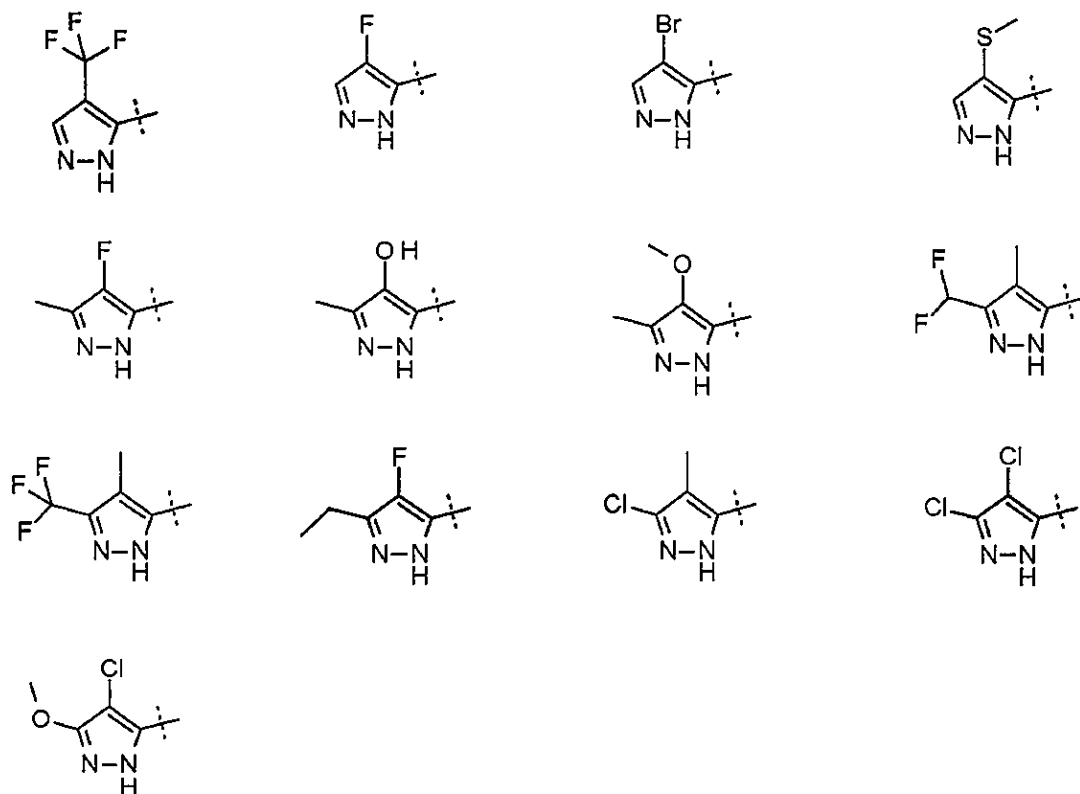
30

40

【 0 0 5 4】

50

【化 1 3 - 3】



10

20

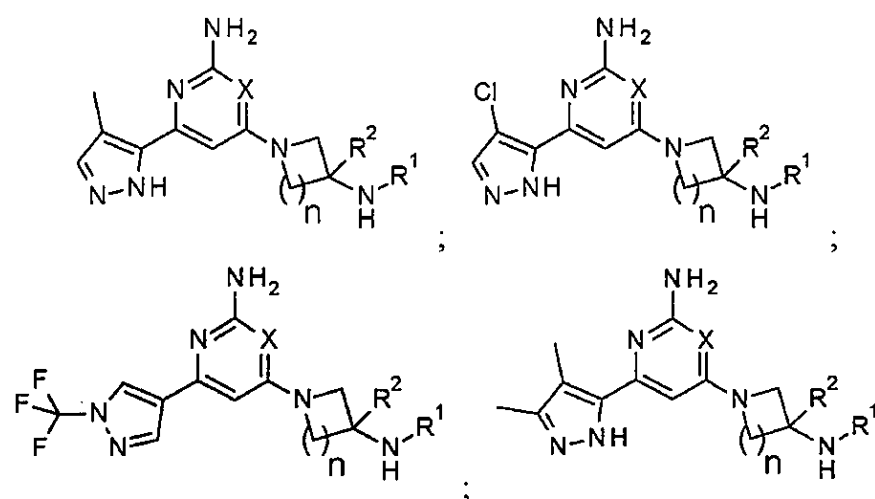
からなる群から選択され得る。

【 0 0 5 5】

例示的な化合物は、

【 0 0 5 6】

【化 1 4】



30

40

(式中、 n は、1 または 2 であり；

R^1 は、H または $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 $C_1 \sim 3$ アルキル基は、 NHR^1 が結合した環へと戻るように環化されて、第 2 の環を形成していてもよく；

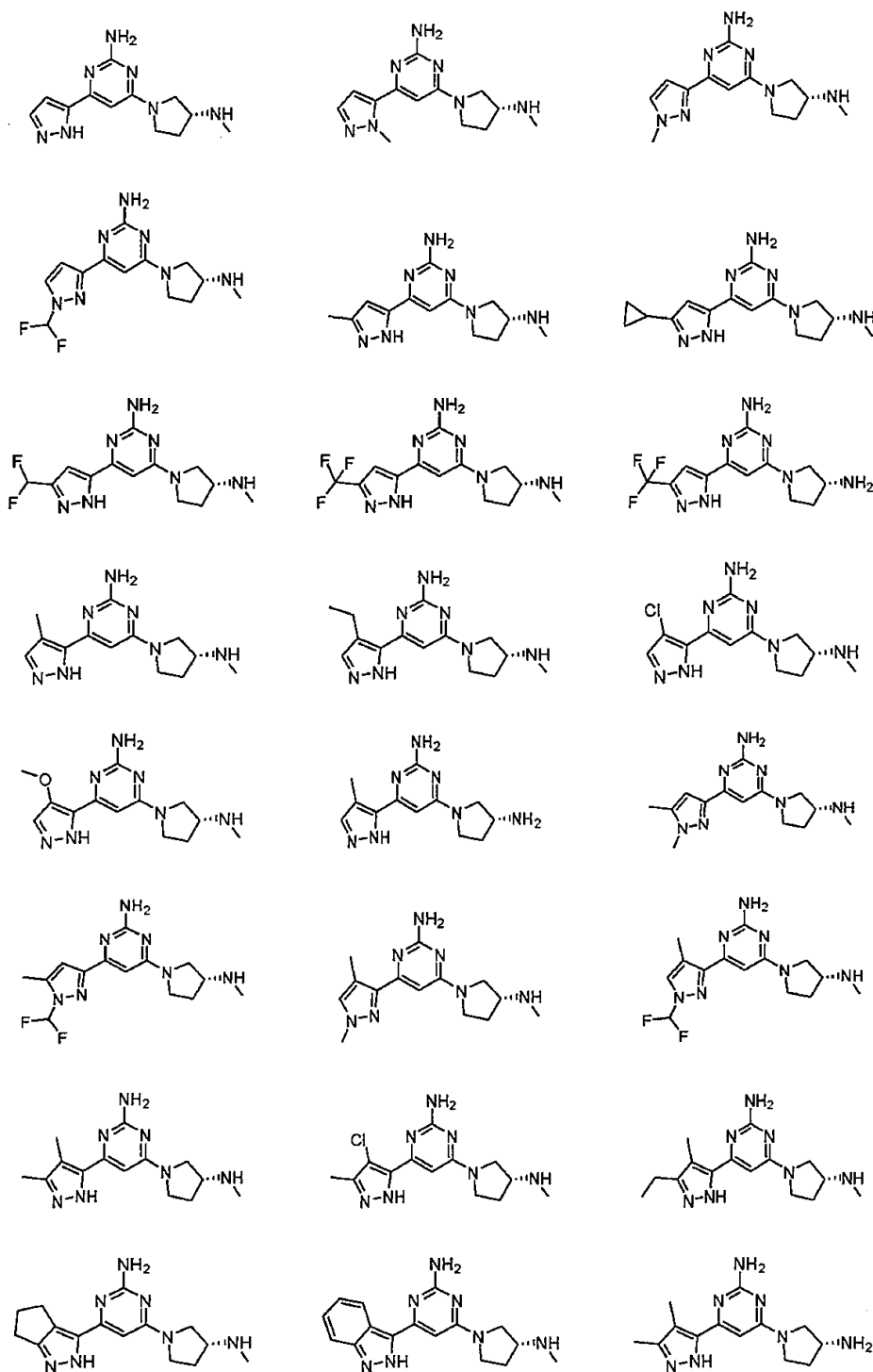
R^2 は、H またはメチルである)

を含み得る。

【 0 0 5 7】

50

化合物は、
【 0 0 5 8 】
【 化 1 5 - 1 】



10

20

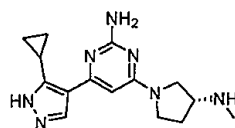
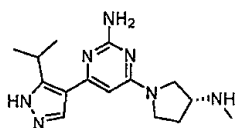
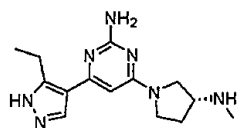
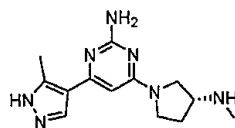
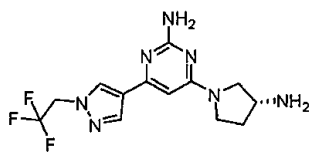
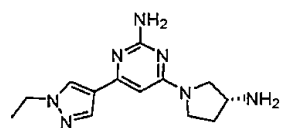
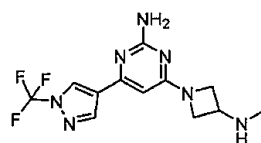
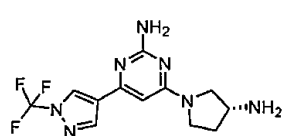
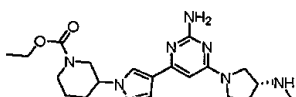
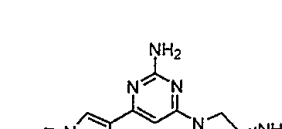
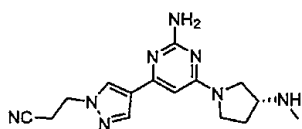
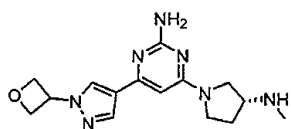
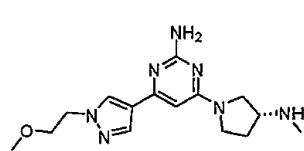
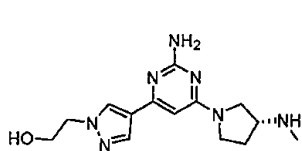
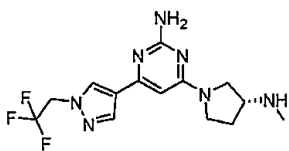
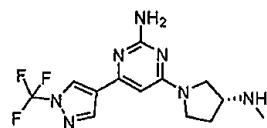
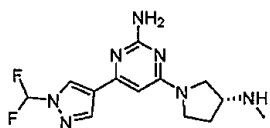
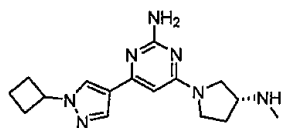
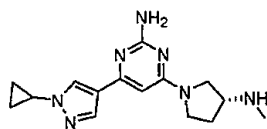
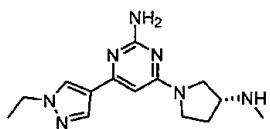
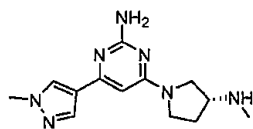
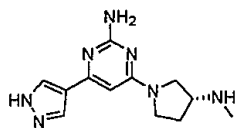
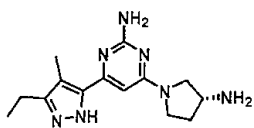
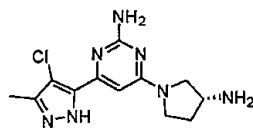
30

40

【 0 0 5 9 】

50

【化 1 5 - 2】



【 0 0 6 0 】

10

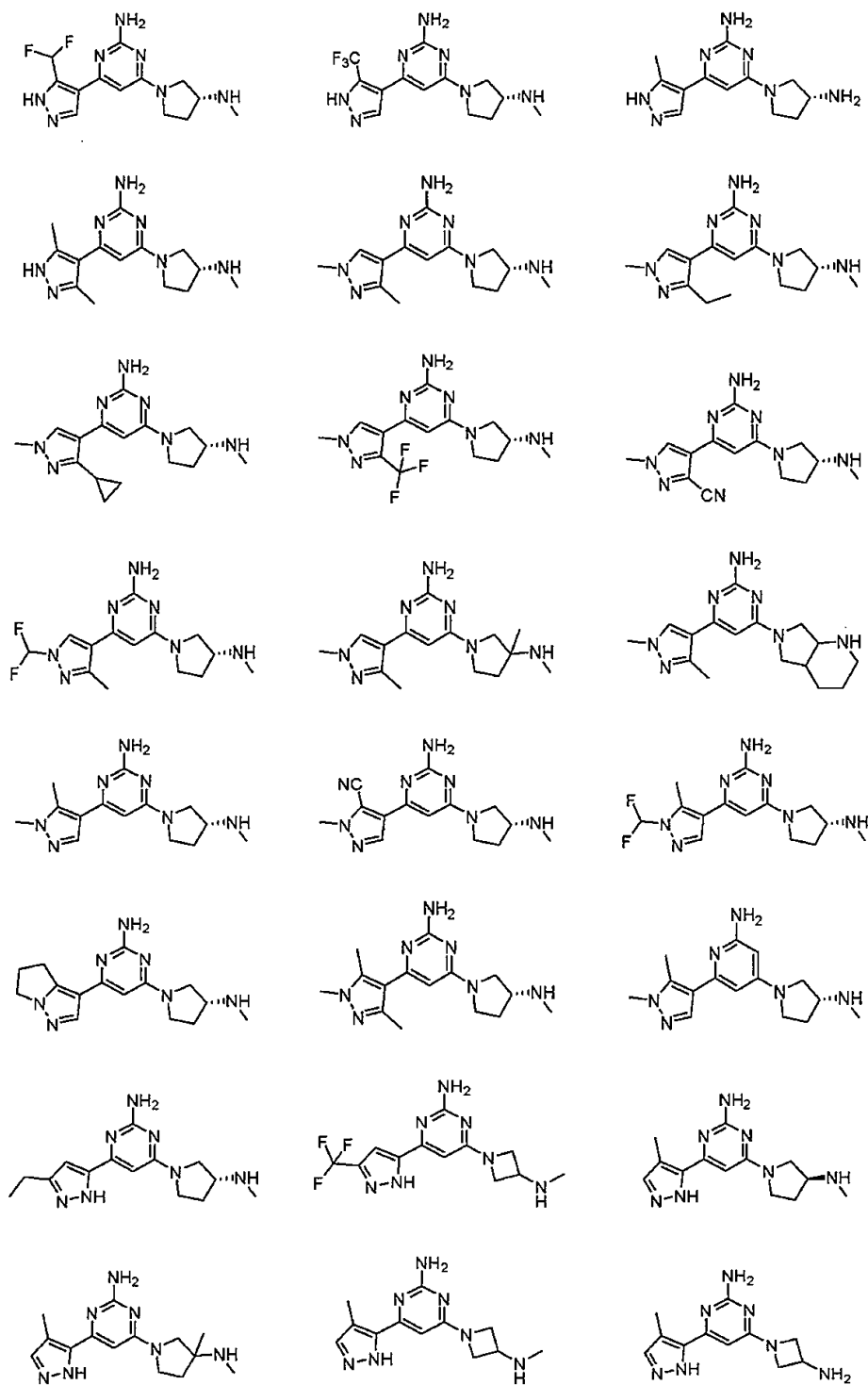
20

30

40

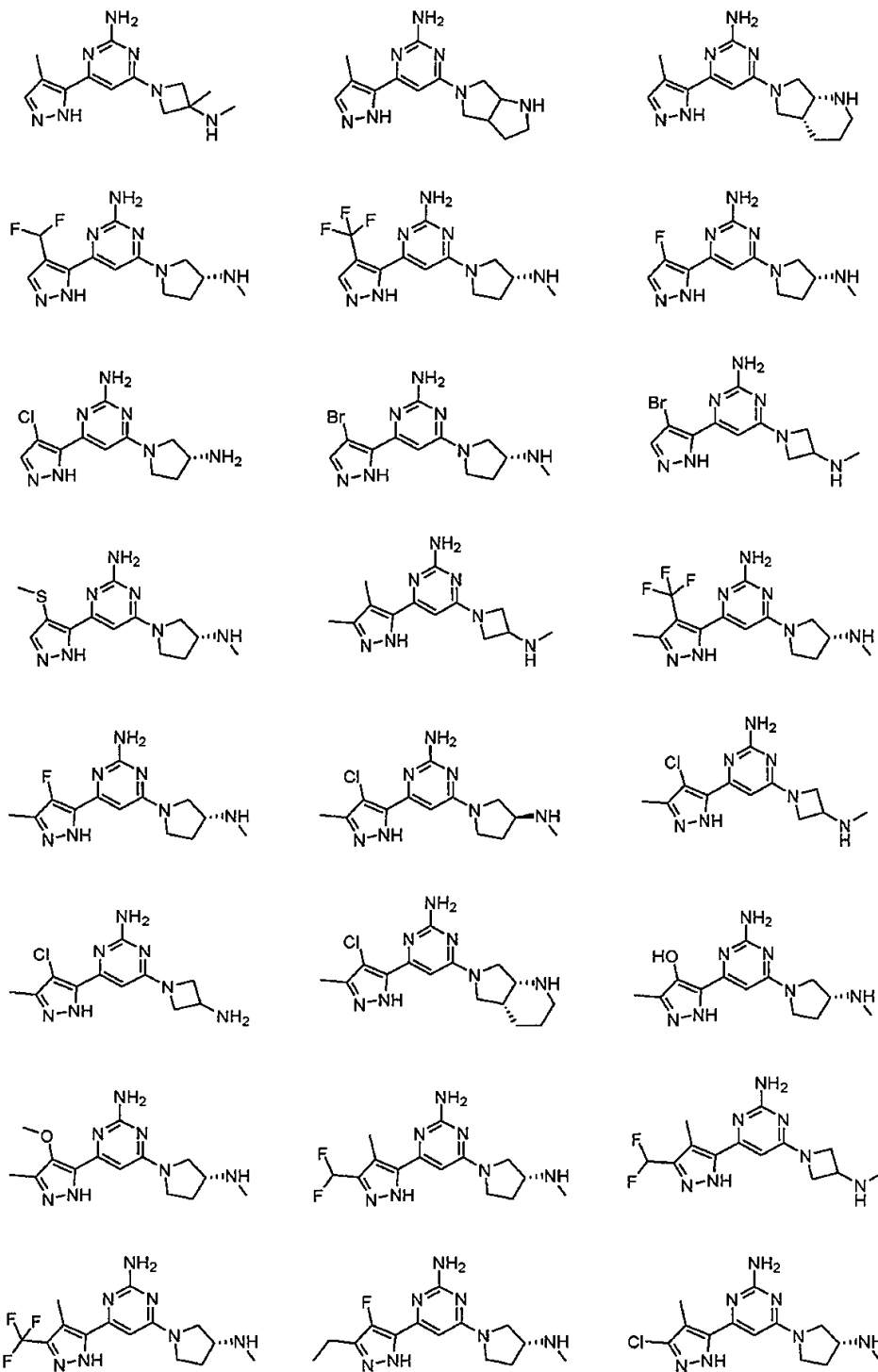
50

【化 15 - 3】



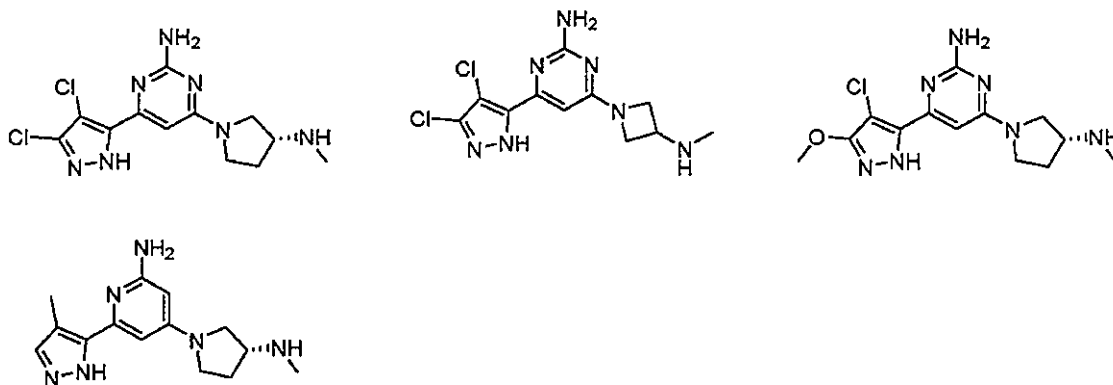
【0061】

【化 1 5 - 4】



【0 0 6 2】

【化 15 - 5】



10

からなる群およびその塩から選択され得る。

【0063】

化合物の具体例には、低hERG活性を有するものが含まれる。

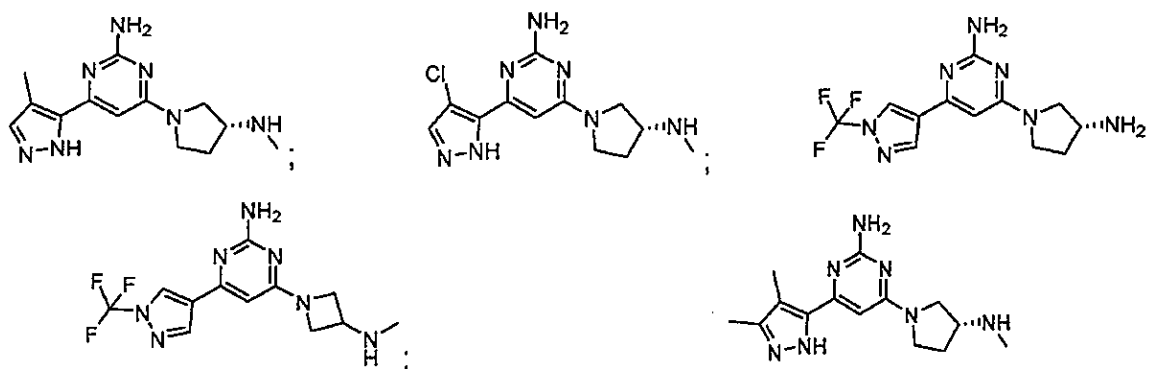
【0064】

特定の化合物は、

【0065】

【化 16】

20



30

を含む。

定義

本出願では、特に示さない限り、以下の定義が適用される。

【0066】

式(1)または式(1a)の化合物を含む本明細書に記載されている化合物のうちの任意のものの使用に関する、用語「処置」は、問題としている疾患または障害に罹患している対象、またはこれらに罹患するリスクのある対象、またはこれらに罹患するリスクが可能性としてある対象に、化合物が投与される介入の形態を記載するために使用される。したがって、用語「処置」は、予防的(防止的)処置および疾患または障害の測定可能なまたは検出可能な症状が示されている処置の両方を包含する。

40

【0067】

用語「治療有効量」とは、本明細書で使用する(例えば、疾患または状態の処置の方法に関する)場合、所望の治療効果を生じるのに有効な化合物の量を指す。例えば、状態が疼痛である場合、治療有効量とは、所望のレベルの疼痛緩和を実現するのに十分な量のことである。所望のレベルの疼痛緩和は、例えば、疼痛の完全な消滅、または疼痛の重症度の軽減とすることができる。

【0068】

「C₁~6非芳香族炭化水素基」におけるような用語「非芳香族炭化水素基」とは、炭素および水素原子からなり、芳香族環を含有しない基を指す。炭化水素基は、完全飽和であ

50

ってもよく、または1つもしくは複数の炭素－炭素二重結合もしくは炭素－炭素三重結合または二重および三重結合の混合物を含有していてもよい。炭化水素基は、直鎖もしくは分枝鎖基であってもよく、または環式基からなるもしくはそれを含有していてもよい。したがって、用語非芳香族炭化水素は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルなどを含む。

【0069】

用語「飽和」は、炭素－炭素二重結合または三重結合を含有しない炭化水素基を指す。したがって、飽和炭化水素基は、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルキルシクロアルキル基またはアルキルシクロアルキルアルキル基であり得る。飽和炭化水素基の例は、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロプロピルメチルを含む。

10

【0070】

OおよびNから選択される1個のヘテロ原子を含有する4～6員飽和複素環式環の例は、オキセタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロピランおよびピペリジンを含む。

【0071】

記載されている化合物のうちの任意のものがキラル中心を有する範囲で、本発明は、ラセミ体の形態であれ、または分割された鏡像異性体の形態であれ、そのような化合物のすべての光学異性体に拡大される。本明細書に記載されている本発明は、どのようにでも調製された本開示の化合物の任意のもののすべての結晶形、溶媒和物および水和物に関する。本明細書に開示されている化合物のうちの任意のものが、カルボキシレートまたはアミノ基などの酸性または塩基性中心を有する範囲で、前記化合物のすべての塩形態が、本明細書に含まれる。医薬使用の場合、塩は、薬学的に許容される塩であるとみなされるべきである。

20

【0072】

言及され得る塩または薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の方法によって、例えば、場合により溶媒中、または塩が不溶性である媒体中で化合物の遊離酸または遊離塩基形態を1種または複数の当量の適切な酸または塩基と反応させ、続いて、標準技術を使用して（例えば、真空中、凍結乾燥によって、またはろ過によって）、前記溶媒または前記媒体を除去することによって、形成され得る。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製され得る。

30

【0073】

薬学的に許容される塩の例には、鉍酸および有機酸から誘導された酸付加塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、カリウムおよびカルシウムなどの金属から誘導された塩が含まれる。

【0074】

酸付加塩の例には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アリールスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）、アスコルビン酸（例えば、L-アスコルビン酸）、L-アスパラギン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-樟脳酸、カンファー-スルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸（例えば、D-グルコン酸）、グルクロン酸（例えばD-グルクロン酸）、グルタミン酸（例えば、L-グルタミン酸）、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、(+)-L-乳酸および(±)-DL-乳酸）、ラクトビオ酸、マレイン酸、リンゴ酸（例えば、(-)-L-リンゴ酸）、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸

40

50

、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、(+)-L-酒石酸）、チオシアン酸、ウンデシレン酸および吉草酸から形成される酸付加塩が含まれる。

【0075】

化合物の任意の溶媒和物およびそれらの塩もまた包含される。好ましい溶媒和物は、非毒性の薬学的に許容される溶媒の分子の、本発明の化合物の固体状態構造（例えば、結晶構造）への組み込みによって形成される溶媒和物である（以下において、溶媒和する溶媒と称される）。このような溶媒の例には、水、アルコール（エタノール、イソプロパノールおよびブタノールなど）およびジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和物は、本発明の化合物を、溶媒和する溶媒を含有する溶媒または溶媒の混合物と共に再結晶することによって調製することができる。溶媒和物が、所与のいずれかの例で形成されているか否かは、化合物の結晶を、熱重量分析（TGA）、示差走査熱量測定（DSC）およびX線結晶学などの周知の標準技法を使用する分析に施すことによって決定され得る。

【0076】

溶媒和物は、化学量論量の溶媒和物とすることができるか、または非化学量論量の溶媒和物とすることができる。特定の溶媒和物は水和物であり得、水和物の例には、半水和物、一水和物および二水和物が含まれる。溶媒和物、および溶媒和物を作製し特徴付けるために使用される方法の一層詳細な考察に関しては、SSCI, Inc of West Lafayette, IN、米国により出版された、Brynnら、Solid-State Chemistry of Drugs、第2版、1999年、ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

【0077】

本発明の文脈における用語「医薬組成物」は、活性剤を含み、1種または複数の薬学的に許容される担体を追加的に含む組成物を意味する。組成物は、投与方式および剤形の性質に応じて、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤から選択される成分をさらに含み得る。組成物は、懸濁液、スプレー剤、吸入剤、錠剤、ロゼンジ剤、乳剤、溶液剤、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤および坐剤ならびにリポソーム調剤を含む注射用液体調剤を含む、例えば、錠剤、ドラジェ剤、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体調剤の形態であり得る。

【0078】

本発明の化合物は、1種または複数の同位体置換を含有してもよく、特定の元素を言う場合、その元素のすべての同位体をその範囲内に含む。例えば、水素を言う場合、その範囲内に、 ^1H 、 ^2H （D）および ^3H （T）を含む。同様に、炭素および酸素を言う場合、それぞれ、その範囲内に、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、ならびに ^{16}O および ^{18}O を含む。同様に、特定の官能基を言う場合はやはり、文脈が特に示さない限り、その範囲内に、同位体変形体を含む。例えば、エチル基などのアルキル基、またはメトキシ基などのアルコキシ基を言う場合、基中の1個または複数の水素原子が、例えば、5個の水素原子がすべて、重水素同位体形態にあるエチル基（パーデューテロエチル基）、または3個の水素原子がすべて、重水素同位体形態にあるメトキシ基（トリデューテロメトキシ基）のように、重水素またはトリチウム同位体の形態にある変形体もまた包含する。同位体は、放射活性であってもよく、または非放射活性であってもよい。

【0079】

治療投薬量は、患者の要求、処置されている状態の重症度および用いられている化合物に応じて様々であり得る。特定の状況についての適切な投薬量の決定は、当分野の技術の範囲内である。一般に、処置は、化合物の最適用量未満であるより少ない投薬量で開始される。その後、投薬量は、その状況下で最適効果に達するまで少量ずつ増加される。便利のように、総1日投薬量は、分割され、所望の場合、1日の間に少しずつ投与されてもよ

い。

【0080】

化合物の有効用量の大きさは、当然のことながら、処置される状態の重症度の性質ならびに特定の化合物およびその投与経路により様々である。適切な投薬量の選択は、過度な労力の必要のない、当業者の能力の範囲内である。一般に、1日用量範囲は、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約10μg～約30mg、好ましくはヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約50μg～約30mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約50μg～約10mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約30mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約10mg、最も好ましくは、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約1mgであり得る。

10

式(1)の化合物の調製のための方法

式(1)の化合物は、当業者に周知の合成法、および本明細書に記載されている合成法に準拠して調製され得る。

【0081】

したがって、別の実施形態では、本発明は、上の式(1)に定義されている通りの化合物の調製のための方法であって、

(A) SNAr条件もしくは遷移金属触媒カップリング条件下、式(10)の化合物：

【0082】

【化17】

20

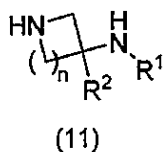


と、式(11)の化合物：

【0083】

【化18】

30



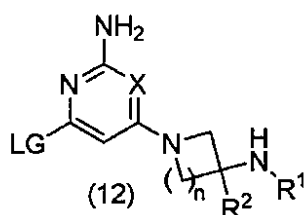
(式中、A、R¹、R²、Xおよびnは、上の式(1)で定義されている通りであり、LGは、好適な脱離基を表す)との反応；または

(B) 遷移金属触媒カップリング条件もしくはSNAr条件下、式(12)の化合物：

【0084】

【化19】

40



と、式(13)の化合物：

50

A-M

(13)

(式中、A、 R^1 、 R^2 、Xおよびnは、上の式(1)で定義されている通りであり、LGは、好適な脱離基を表し、Mは、存在してもしなくてもよく、好適な置換金属または非金属を表す)との反応;または

(C)式(1)の1つの化合物の、式(1)の別の化合物への変換を含む方法を提供する。

【0085】

変形方法(A)において、式(10)の化合物は、SNA_r条件下で式(11)の化合物と反応させることができる。SNA_r反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、場合によりKFまたは銀塩などの添加剤の存在下で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、TEAもしくはDIEAなどの三級アミン塩基または K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 もしくは $NaHCO_3$ などの無機塩基であり得る塩基の存在下、場合により H_2O 、MeCN、1,4-ジオキサン、THF、MeOH、EtOH、IPA、BuOH、DMF、NMPもしくはDMSOなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、約室温〜約200℃の温度で、過剰量の式(11)の化合物、または化学量論量の式(11)の化合物のいずれかを使用して、実施される。場合により、式(11)の化合物は、場合により、TEAまたはDIEAなどの三級塩基の存在下で、HCl、HBrまたはTFA塩などの酸塩として反応に存在していてもよい。式(10)の化合物中の脱離基LGは、F、ClもしくはBrなどのハロゲン;OMeなどのアルコキシ基;ペンタフルオロフェノキシなどのアリールオキシ基;SMeなどのスルフェニル基、SOMeなどのスルフィニル基、 SO_2Me などのスルホニル基、OTs、OMs、ONsもしくはOTfなどのスルホニルオキシ基;またはヒドロキシ基と、BOP、PyBOPもしくはHATUなどのペプチドカップリング試薬との反応によって生成された脱離基であり得る。

【0086】

あるいは、変形方法(A)において、式(10)の化合物は、遷移金属触媒カップリング条件下で式(11)の化合物と反応させることができる。遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、 NaO^tBu 、 KO^tBu 、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの無機塩基の存在下、1,4-ジオキサン、THF、DMEもしくはトルエンなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量の $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ または $Pd(PPh_3)_4$ などの遷移金属触媒の存在下、場合により準化学量論量の PPh_3 、 PBu_3 、 P^tBu_3 、XPhos、キサントホスまたはBINAPなどのホスフィンリガンドの存在下、約室温〜約200℃の温度で、式(11)の化合物を使用して実施される。式(10)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrもしくはIなどのハロゲン、またはOTs、OMs、ONsもしくはOTfなどのスルホニルオキシ基であり得る。

【0087】

式(10)の化合物は、以下のスキーム1に示される反応によって調製することができる。

【0088】

10

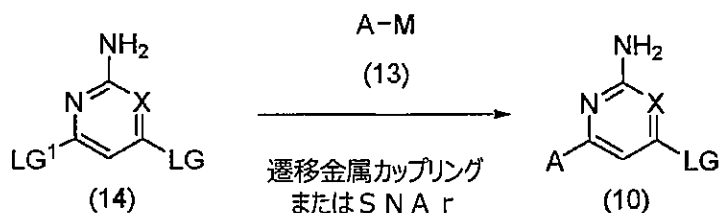
20

30

40

50

【化20】



スキーム1

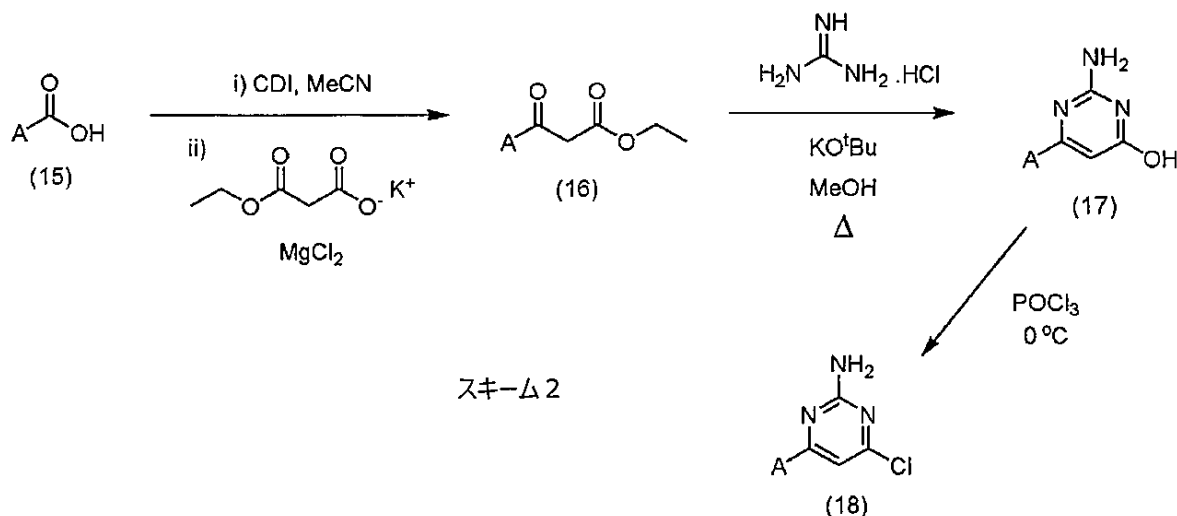
したがって、式(14)の化合物(式中、Xは上の式(1)で定義されている通りであり、LGおよびLG¹は同じであっても異なってもよく、好適な脱離基を表す)は、遷移金属触媒カップリング条件下またはSNAr条件下で、式(13)の化合物(式中、Aは上の式(1)で定義されている通りであり、Mは、存在してもしなくてもよく、好適には置換金属または非金属を表す)と反応させて式(10)の化合物を形成することができる。遷移金属触媒カップリング反応またはSNAr反応は、通常、変形方法(B)において以下に記載されている通りに実施され、式(13)および式(14)の化合物は、市販されているか、または既刊文献において報告されている標準の方法によって当業者に公知の単純な出発材料から容易に調製できる。時として、その不安定性に起因して、Mが存在する場合、式(13)の化合物を、*in situ*において低温、例えば、約-78℃～室温で生成し、それを事前に単離することなく遷移金属触媒カップリング反応でさらに反応させる必要がある場合がある。そのような方法の詳細は、例えば、OberliおよびBuchwald、Org. Lett.、2012、第14巻、第17号、p4606によって報告されているように、既刊文献において公知である。

【0089】

あるいは、式(10)の化合物(式中、XはNを表し、LGはClを表す)は、通常、以下のスキーム2に示される反応順序によって調製することができる。

【0090】

【化21】



スキーム2

したがって、式(15)のカルボン酸は、まず、当業者に公知のいくつかの標準の方法を介して、例えば、MeCNなどの好適な溶媒中、CDIとの反応によってそれを活性化し、次いで、MgCl₂などのルイス酸の存在下で、カリウム3-エトキシ-3-オキソプロパノエートなどのマロン酸誘導体と反応させることによって、対応するペターケートエステル(16)にホモログ化することができる。一旦形成されると、ペターケートエス

テル(16)は、MeOHなどの好適な溶媒中、 KO^tBu などの好適な塩基の存在下でグアニジンまたは適切なグアニジン塩との反応によって、アミノーヒドロキシピリミジンアナログ(17)に環化することができる。次いで、そのように形成されたアミノーヒドロキシピリミジンアナログ(17)を、好適な溶媒の存在下または非存在下で、 POCl_3 と反応させて、式(18)の化合物を形成することができる。式(15)の化合物は、市販されているか、または既刊文献において報告されている標準の方法によって当業者に公知の単純な出発材料から容易に調製できる。

【0091】

式(11)の化合物は、市販されているか、または既刊文献において報告されている標準の方法によって当業者に公知の単純な出発材料から容易に調製できる。

【0092】

変形方法(B)において、式(12)の化合物は、遷移金属触媒カップリング条件下で式(13)の化合物と反応させることができる。遷移金属触媒カップリング反応は、通常、Mが存在する式(13)の化合物を使用して実施される。例えば、Mが、ボロン酸-B(OH)₂、または-B(OMe)₂、-B(OiPr)₂もしくはBpinなどのボロン酸エステル、または-B(OiPr)₃Liなどのリチウムトリアルキルボレートを表す場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 または K_3PO_4 などの無機塩基の存在下、 H_2O 、MeCN、1,4-ジオキサン、THF、Et₂O、DME、EtOH、IPA、DMF、NMPもしくはトルエンなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量のPd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄などの遷移金属触媒またはXPhos Pd G2などの遷移金属プレ触媒の存在下、場合により、準化学量論量のPPh₃、 P^tBu_3 、PCy₃またはXPhosなどのホスフィンリガンドの存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrもしくはIなどのハロゲン、またはOTs、OMsもしくはOTfなどのスルホニルオキシ基であり得る。

【0093】

あるいは、Mが、トルフルオロボレート塩BF₃⁻を表す場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 または K_3PO_4 などの無機塩基の存在下、 H_2O 、MeCN、1,4-ジオキサン、THF、MeOHもしくはEtOHなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量のPd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃などの遷移金属触媒の存在下、場合により準化学量論量のPPh₃、PCy₃またはRuPhosなどのホスフィンリガンドの存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrまたはIなどのハロゲンであり得る。

【0094】

あるいは、Mが、SnMe₃またはSnBu₃などのトリアルキルスズ基を表す場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、1,4-ジオキサン、THF、DMFもしくはトルエンなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量のPd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₂Cl₂またはPd(PPh₃)₄などの遷移金属触媒の存在下、場合により K_2CO_3 またはCsFなどの無機塩基の存在下、場合によりLiCl、CuI、Bu₄NBrまたはEt₄NClなどの添加剤の存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrまたはIなどのハロゲンであり得る。

【0095】

あるいは、Mが存在しない場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、NaOtBu、KOtBu、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの無機塩基の存在下、1,4-ジオキサン、THF、DMEもしくはトルエンなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量のPd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(dppf)Cl₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂またはPd(PPh₃)₄などの遷移金属触媒の存在下、場合により準化学量論量のPPh₃、PBu₃、PtBu₃、XPhos、キサントホスまたはBINAPなどのホスフィンリガンドの存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrもしくはIなどのハロゲン、またはOTs、OMs、ONsもしくはOTfなどのスルホニルオキシ基であり得る。

10

【0096】

あるいは、Mが存在しない場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、 K_3PO_4 、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの無機塩基の存在下、1,4-ジオキサン、DMF、DMSOもしくはトルエンなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、準化学量論量のCuIなどの遷移金属触媒の存在下、場合により準化学量論量の(S)-プロリンまたはtrans-N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンなどのアミンの存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Cl、BrまたはIなどのハロゲンであり得る。

20

【0097】

あるいは、Mが存在しない場合、遷移金属触媒カップリング反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、nBu₄OAcなどの有機塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの好適な溶媒中、準化学量論量のXPhos Pd G2などの遷移金属プレ触媒の存在下、場合により準化学量論量のXPhosなどのホスフィンリガンドの存在下、約室温～約200℃の温度で実施される。式(12)の化合物の脱離基LGは、Clなどのハロゲンであり得る。

【0098】

30

あるいは、変形方法(B)において、式(12)の化合物は、SNAr条件下で式(13)の化合物と反応させることができる。SNAr反応は、通常、開放容器または場合により密封容器中、場合により大気圧よりも高い圧力で、従来の加熱を使用してまたは場合によりマイクロ波照射により加熱することによって、TEAもしくはDIPEAなどの三級アミン塩基または K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、KOtBuまたはNaHなどの無機塩基の存在下、THF、DMF、H₂O、DMSOもしくはNMPなどの好適な溶媒または好適な溶媒の組合せ中、約室温～約200℃の温度で、Mが存在しない式(13)の化合物を使用して実施される。式(12)の化合物中の脱離基LGは、F、ClもしくはBrなどのハロゲン；OMeなどのアルコキシ基；ペンタフルオロフェノキシなどのアリアルオキシ基；SMeなどのスルフェニル基、SOMeなどのスルフィニル基、SO₂Meなどのスルホニル基、またはOTs、OMs、ONsもしくはOTfなどのスルホニルオキシ基であり得る。

40

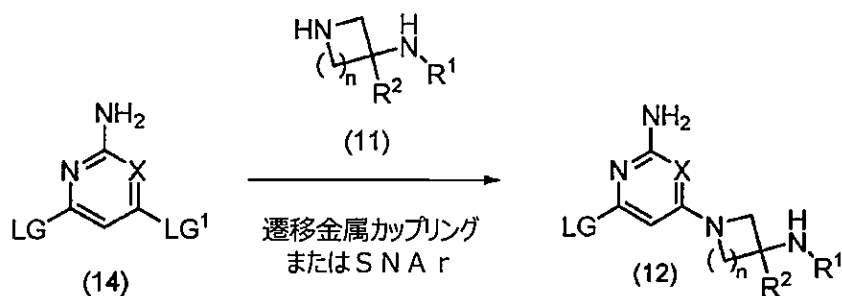
【0099】

式(12)の化合物は、以下のスキーム3に示される反応順序によって調製することができる。

【0100】

50

【化 2 2】



スキーム 3

したがって、式(14)の化合物(式中、Xは上の式(1)で定義されている通りであり、LGおよびLG¹は同じであっても異なってもよく、好適な脱離基を表す)は、SNA r条件下または遷移金属触媒カップリング条件下で、式(11)の化合物(式中、R¹、R²およびnは、上の式(1)で定義されている通りである)と反応させて式(12)の化合物を形成することができる。SNA r反応または遷移金属触媒カップリング反応は、通常、変形方法(A)において上記の通りに実施される。

【0101】

変形方法(C)において、式(1)の1つの化合物は、当業者に周知の方法によって、式(1)の別の化合物に変換され得る。1つの官能基を別の官能基に変換するための合成手順の例は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、第7版、Michael B. Smith、John Wiley、2013年、(ISBN: 978-0-470-46259-1)、Organic Syntheses、オンライン版、www.orgsyn.org、(ISSN 2333-3553)およびFieser's Reagents for Organic Synthesis、第1~17巻、John Wiley、Mary Fieser編 (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準テキストに記載されている。

【0102】

上記の反応の多数において、分子上の望ましくない場所で反応が起こるのを阻止するために、1つまたは複数の基を保護することが必要な場合がある。保護基の例、ならびに官能基を保護および脱保護する方法は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第5版、編: Peter G. M. Wuts、John Wiley、2014年 (ISBN: 9781118057483)に見出され得る。特に、式(10)または式(12)の化合物を操作するのに有用な保護基には、2,5-ジメチル-1H-ピロール基が含まれ; 式(11)または式(12)の化合物を操作するのに有用な保護基には、BOCおよびCBZが含まれ; 式(13)の化合物を操作するのに有用な保護基には、SEMおよびTHPが含まれる。

【0103】

上述の方法によって作製される化合物は、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって、単離および精製することができ、このような方法の例は、再結晶、ならびにカラムクロマトグラフィー(例えばフラッシュクロマトグラフィー)、HPLCおよびSFCなどのクロマトグラフィー技法を含む。

医薬製剤

活性化合物は、単独で投与することが可能であるが、医薬組成物(例えば、製剤)として供給されることが好ましい。

【0104】

したがって、本発明の別の実施形態では、上で定義されている式（１）のうちの少なくとも１つの化合物と少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物が提供される。

【０１０５】

組成物は、錠剤組成物であってもよい。

【０１０６】

組成物は、カプセル剤組成物であってもよい。

【０１０７】

薬学的に許容される賦形剤は、例えば、担体（例えば、固体、液体または半固体担体）、アジュバント、希釈剤（例えば、充填剤または増量剤などの固体希釈剤；ならびに溶媒および共溶媒などの液体希釈剤）、造粒剤、結合剤、流動助剤、コーティング剤、放出制御剤（例えば放出抑制もしくは遅延ポリマーまたはワックス）、結合剤、崩壊剤、緩衝化剤、滑沢剤、保存剤、抗真菌剤および抗菌剤、抗酸化剤、緩衝化剤、張度調節剤、増粘剤、香味剤、甘味剤、顔料、可塑剤、味覚マスキング剤、安定剤、または医薬組成物に慣用的に使用される任意の他の賦形剤から選択され得る。

【０１０８】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、対象（例えば、ヒト対象）の組織と接触して使用するのに好適な、妥当な医療的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に対応する、化合物、物質、組成物および／または剤形を意味する。各賦形剤はまた、製剤の他の成分と適合可能であるという意味において、「許容される」ものでなければならない。

【０１０９】

式（１）の化合物を含有する医薬組成物は、公知技術に従い製剤化することができ、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton、PA、米国を参照されたい。

【０１１０】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、眼内、耳内、直腸内、腔内または経皮投与に好適な任意の形態とすることができる。

【０１１１】

経口投与に好適な医薬剤形には、錠剤（コーティング錠または非コーティング錠）、カプセル剤（硬質シェルまたは軟質シェル）、カプレット剤、丸剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、溶液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁液剤、舌下錠剤、ワッファー剤、または頬パッチ剤などのパッチ剤が含まれる。

【０１１２】

錠剤組成物は、糖もしくは糖アルコール、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトールもしくはマンニトール；および／または炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなどの非糖由来の希釈剤、または微結晶セルロース（MCC）、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースもしくはその誘導体、およびトウモロコシデンプンなどのデンプンなどの不活性希釈剤または担体と一緒にした単位投与量の活性化合物を含有することができる。錠剤はまた、ポリビニルピロリドン、崩壊剤（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸塩）、保存剤（例えば、パラベン）、抗酸化剤（例えば、BHT）、緩衝化剤（例えば、リン酸塩またはクエン酸緩衝剤）などの結合剤および造粒剤、ならびにクエン酸塩／炭酸水素塩混合物などの発泡剤として、このような標準成分を含有してもよい。このような賦形剤は、周知であり、ここで詳細に考察する必要はない。

【０１１３】

錠剤は、薬物を、胃液に接触すると放出するよう（即時放出錠剤）、または長期間にわたり、もしくはGI管の特定領域で制御された様式で放出するよう（制御放出錠剤）設計され得る。

【0114】

医薬組成物は、典型的には、約1% (w/w) ~ 約95%、好ましくは% (w/w) の活性成分、および99% (w/w) ~ 5% (w/w) の薬学的に許容される賦形剤（例えば、上で定義されている）、またはこのような賦形剤の組合せを含む。好ましくは、組成物は、約20% (w/w) ~ 約90%の活性成分、および80% (w/w) ~ 10%の薬学的賦形剤、または賦形剤の組合せを含む。医薬組成物は、約1% ~ 約95%、好ましくは約20% ~ 約90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、事前充填シリンジ、ドラジェ剤、散剤、錠剤またはカプセル剤の形態などの、単位用量形態であってもよい。

【0115】

錠剤およびカプセル剤は、例えば、0 ~ 20%の崩壊剤、0 ~ 5%の滑沢剤、0 ~ 5%の流動助剤および／または0 ~ 99% (w/w) の充填剤／または増量剤（薬物用量に依存）を含有することができる。錠剤およびカプセル剤はまた、0 ~ 10% (w/w) のポリマー結合剤、0 ~ 5% (w/w) の抗酸化剤、0 ~ 5% (w/w) の顔料を含有することができる。緩徐放出錠剤は、さらに、通常、0 ~ 99% (w/w) の放出制御性（例えば、遅延）ポリマー（用量に依存）を含有する。錠剤またはカプセル剤のフィルムコーティング剤は、通常、0 ~ 10% (w/w) のポリマー、0 ~ 3% (w/w) の顔料および／または0 ~ 2% (w/w) の可塑剤を含有する。

【0116】

非経口製剤は、通常、0 ~ 20% (w/w) の緩衝剤、0 ~ 50% (w/w) の共溶媒および／または0 ~ 99% (w/w) の注射用水 (WFI)（用量に依存し、凍結乾燥の場合）を含有する。筋肉内デポ剤用の製剤は、0 ~ 99% (w/w) の油も含有してもよい。

【0117】

医薬製剤は、単一パッケージ、通常、ブリスター包装中に、処置の全治療単位分を含有する「患者用パック」で患者に供給されてもよい。

【0118】

式(1)の化合物は、一般に、単位剤形中で供給され、したがって、所望のレベルの生物活性を実現するのに十分な化合物を通常、含有する。例えば、製剤は、1ナノグラム ~ 2グラムの活性成分、例えば1ナノグラム ~ 2ミリグラムの活性成分を含有することができる。これらの範囲内における、化合物の特定のサブ範囲は、0.1ミリグラム ~ 2グラムの活性成分（さらに典型的には、10ミリグラム ~ 1グラム、例えば50ミリグラム ~ 500ミリグラム）、または1マイクログラム ~ 20ミリグラム（例えば1マイクログラム ~ 10ミリグラム、例えば0.1ミリグラム ~ 2ミリグラムの活性成分）である。

【0119】

経口組成物の場合、単位剤形は、1ミリグラム ~ 2グラム、さらに通常、10ミリグラム ~ 1グラム、例えば50ミリグラム ~ 1グラム、例えば100ミリグラム ~ 1グラムの活性化合物を含有することができる。

【0120】

活性化合物は、所望の治療効果（有効量）を実現するのに十分な量で、それを必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に投与される。投与される化合物の正確な量は、標準手順に従い、監督医師によって決定され得る。

【実施例】

【0121】

本発明は、これより、以下に限定されないが、以下の実施例に記載されている特定の実施形態を参照することによって例示される。

【0122】

実施例1-1 ~ 18-1

下の表1に示されている実施例1-1 ~ 18-1の化合物を調製した。それらの化合物のNMRおよびLCMS特性、ならびにそれらを調製するために使用した方法を表3に記

10

20

30

40

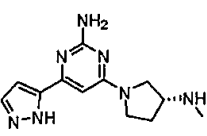
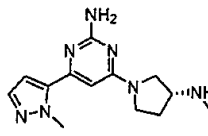
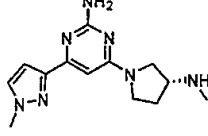
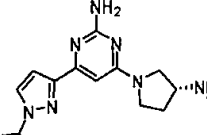
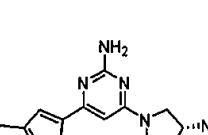
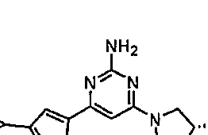
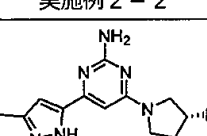
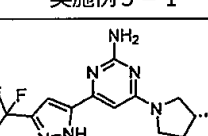
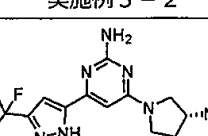
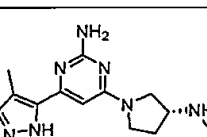
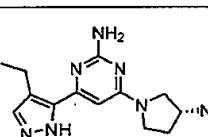
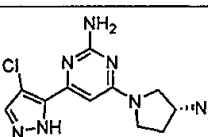
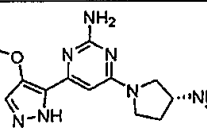
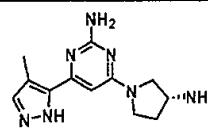
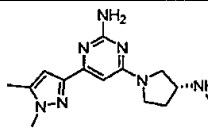
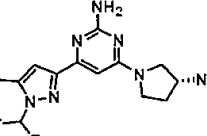
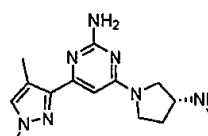
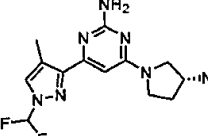
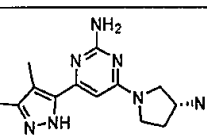
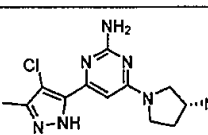
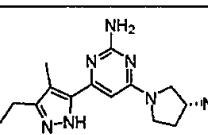
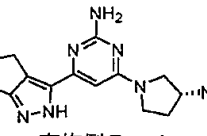
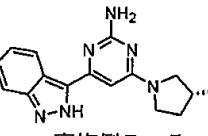
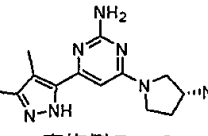
50

載する。実施例のそれぞれに関する出発原料を、表 2 に列挙する。

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 1】

表 1 - 実施例化合物

 実施例 1 - 1	 実施例 1 - 2	 実施例 2 - 1
 実施例 2 - 2	 実施例 3 - 1	 実施例 3 - 2
 実施例 3 - 3	 実施例 3 - 4	 実施例 3 - 5
 実施例 4 - 1	 実施例 4 - 2	 実施例 4 - 3
 実施例 4 - 4	 実施例 4 - 5	 実施例 5 - 1
 実施例 5 - 2	 実施例 6 - 1	 実施例 6 - 2
 実施例 7 - 1	 実施例 7 - 2	 実施例 7 - 3
 実施例 7 - 4	 実施例 7 - 5	 実施例 7 - 6

【 0 1 2 4 】

10

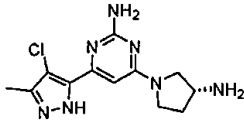
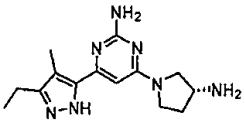
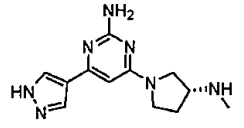
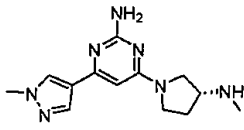
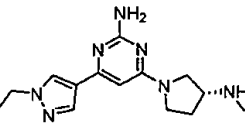
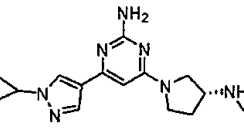
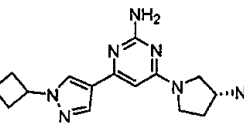
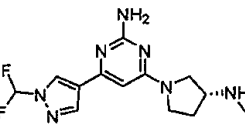
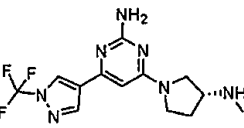
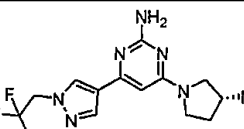
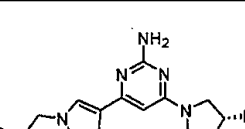
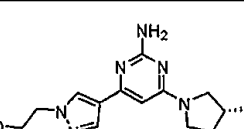
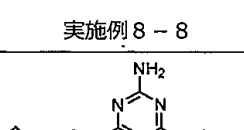
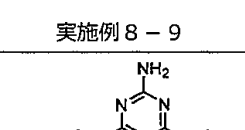
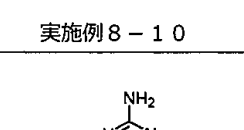
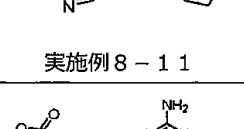
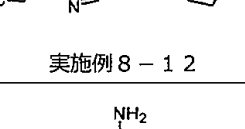
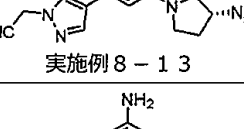
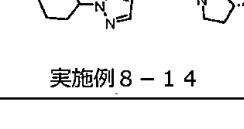
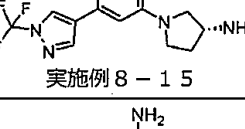
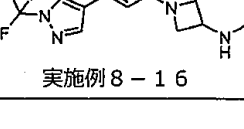
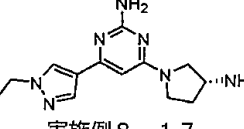
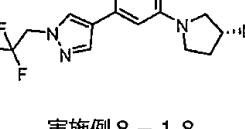
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 实施例 7 - 7	 实施例 7 - 8	 实施例 8 - 1
 实施例 8 - 2	 实施例 8 - 3	 实施例 8 - 4
 实施例 8 - 5	 实施例 8 - 6	 实施例 8 - 7
 实施例 8 - 8	 实施例 8 - 9	 实施例 8 - 10
 实施例 8 - 11	 实施例 8 - 12	 实施例 8 - 13
 实施例 8 - 14	 实施例 8 - 15	 实施例 8 - 16
 实施例 8 - 17	 实施例 8 - 18	 实施例 9 - 1
 实施例 9 - 2	 实施例 9 - 3	 实施例 9 - 4

【0125】

10

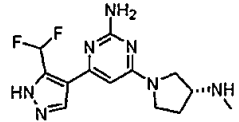
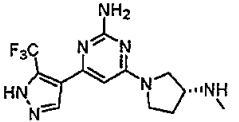
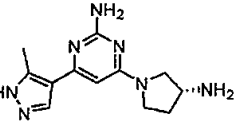
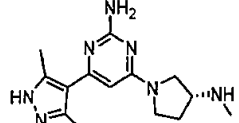
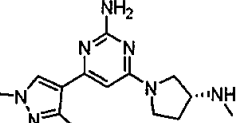
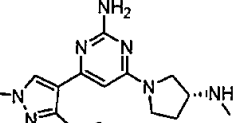
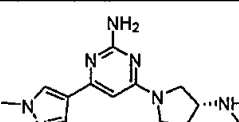
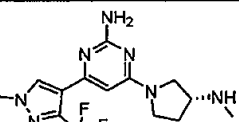
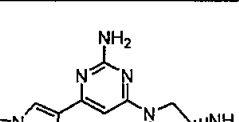
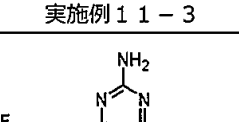
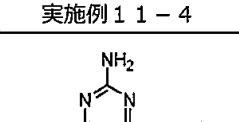
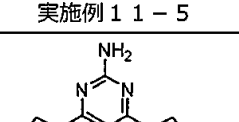
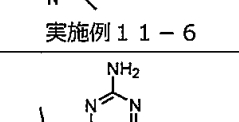
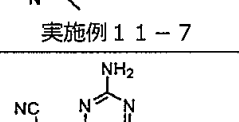
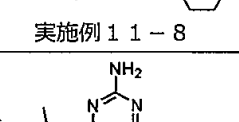
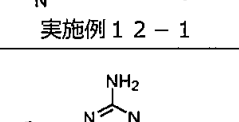
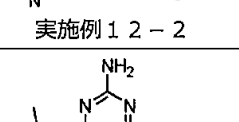
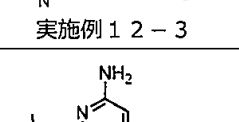
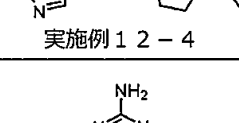
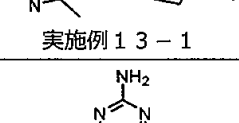
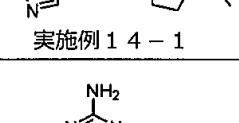
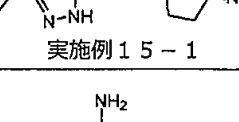
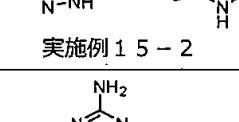
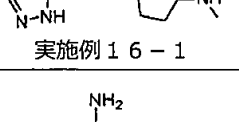
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 实施例 9 - 5	 实施例 9 - 6	 实施例 9 - 7
 实施例 10 - 1	 实施例 11 - 1	 实施例 11 - 2
 实施例 11 - 3	 实施例 11 - 4	 实施例 11 - 5
 实施例 11 - 6	 实施例 11 - 7	 实施例 11 - 8
 实施例 12 - 1	 实施例 12 - 2	 实施例 12 - 3
 实施例 12 - 4	 实施例 13 - 1	 实施例 14 - 1
 实施例 15 - 1	 实施例 15 - 2	 实施例 16 - 1
 实施例 16 - 2	 实施例 16 - 3	 实施例 16 - 4

【0126】

10

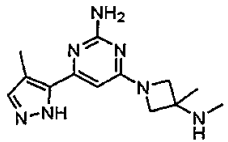
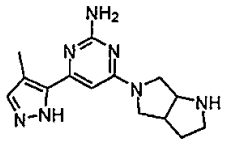
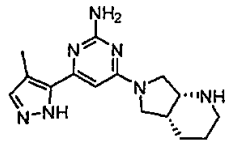
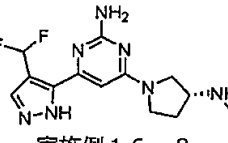
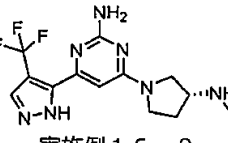
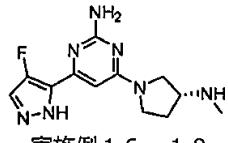
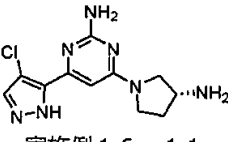
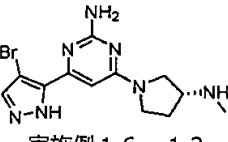
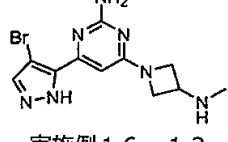
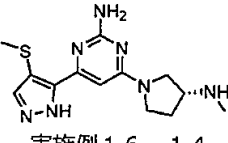
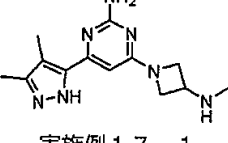
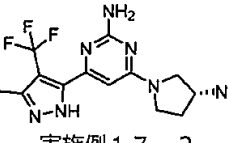
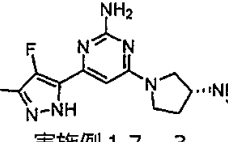
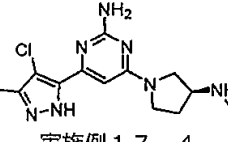
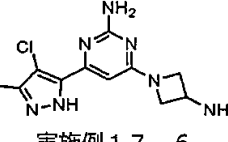
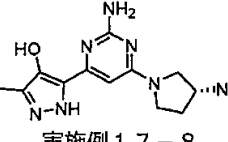
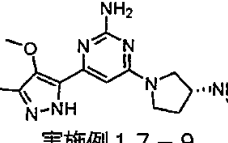
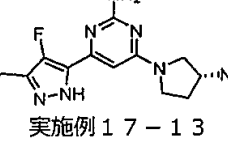
20

30

40

50

【表 1 - 4】

 実施例 16 - 5	 実施例 16 - 6	 実施例 16 - 7
 実施例 16 - 8	 実施例 16 - 9	 実施例 16 - 10
 実施例 16 - 11	 実施例 16 - 12	 実施例 16 - 13
 実施例 16 - 14	 実施例 17 - 1	 実施例 17 - 2
 実施例 17 - 3	 実施例 17 - 4	 実施例 17 - 5
 実施例 17 - 6	 実施例 17 - 7	 実施例 17 - 8
 実施例 17 - 9	 実施例 17 - 10	 実施例 17 - 11
 実施例 17 - 12	 実施例 17 - 13	 実施例 17 - 14

【0127】

10

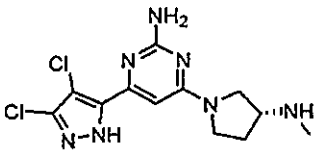
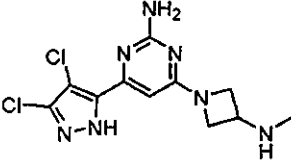
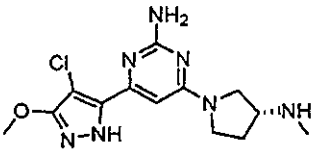
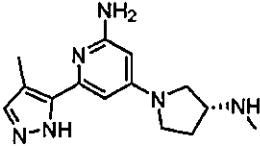
20

30

40

50

【表 1 - 5】

 実施例 17 - 15	 実施例 17 - 16	 実施例 17 - 17
 実施例 18 - 1		

一般手順

調製経路が含まれていない場合、関連する中間体は市販されている。市販試薬は、さらに精製することなく利用した。室温 (rt) は、約 20 ~ 27 °C を指す。¹H NMR スペクトルは、Bruker または Jeol 機器のいずれかで、400 MHz で記録した。ケミカルシフト値は、百万分率 (ppm)、すなわち (δ) 値で表す。NMR シグナルの多重度について、以下の略称を使用する：s = シングレット、br = ブロード、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、quint = クインテット、td = ダブルレットのトリプレット、tt = トリプレットのトリプレット、qd = ダブルレットのカルテット、ddd = ダブルレットのダブルレットのダブルレット、ddt = トリプレットのダブルレットのダブルレット、m = マルチプレット。カップリング定数は、Hz で測定した J 値として列挙する。NMR および質量分光法の結果は、バックグラウンドピークを考慮して補正した。クロマトグラフィーとは、60 ~ 120 メッシュのシリカゲルを使用して実施し、窒素加圧下 (フラッシュクロマトグラフィー) 条件下で実行したカラムクロマトグラフィーを指す。「塩基性シリカ」を使用して実施されるカラムクロマトグラフィーは、Biotage (登録商標) KP-NH シリカゲルの使用を指す。「C18 シリカ」を使用して逆相条件下で実施されるカラムクロマトグラフィーは、Biotage (登録商標) KP-C18 シリカゲルの使用を指す。反応をモニタリングするための TLC は、指定した移動相、および固定相として Merck 製のシリカゲル F254 を使用して実施した TLC を指す。マイクロ波を媒介とする反応は、Biotage 開始剤または CEM Discover マイクロ波用反応器で実施した。

LCMS 分析

化合物の LCMS 分析は、下の表に示されている機器および方法を使用したエレクトロスプレー条件下で実施した：

【数 A】

システム	機器名	LC 検出器	質量検出器
1	Waters Acquity H Class	フォトダイオードアレイ	SQ 検出器
2	Shimadzu Nexera	フォトダイオードアレイ	LCMS-2020
3	Agilent 1290 RRLC	フォトダイオードアレイ	Agilent 6120
4	Hewlett Packard HP 1100	G1315A DAD	Micromass ZQ
5	Agilent 1260 Infinity LC	フォトダイオードアレイ	Agilent 6120B

【0128】

【数 B - 1】

10

20

30

40

50

方法名	溶媒系	使用したカラム	グラジエント	UV 範囲	質量範囲	カラム温度、°C	流速 mL/分
A	(A) 水中の 5 mM 酢酸アンモニウム + 0.1% 酢酸	BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm または等価物	0.01 分時から 0.40 分時まで 95:5、0.80 分時に 65:35、1.20 分時に 45:55、2.50 分時から 3.30 分時まで 0:100、3.31 分時から 4.00 分時まで 95:5	200-400 nm	100-1200 amu	周囲	0.55
	(B) アセトニトリル中の 0.1% 酢酸						
B	(A) 水中の 2 mM 酢酸アンモニウム + 0.1% 酢酸	BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 μm または等価物	0.01 分時から 0.30 分時まで 98:2、0.60 分時に 50:50、1.10 分時に 25:75、2.00 分時から 2.70 分時まで 0:100、2.71 分時から 3.00 分時まで 98:2	200-400 nm	100-1200 amu	周囲	0.55
	(B) アセトニトリル中の 0.1% 酢酸						
C	(A) 水中の 20 mM 酢酸アンモニウム	X-Bridge C18 4.6 × 150 mm, 5 μm または等価物	0.01 分時に 100:0、7.00 分時に 50:50、9.00 分時から 11.00 分時まで 0:100、11.01 分時から 12.00 分時まで 100:0	200-400 nm	60-1000 amu	周囲	1.00
	(B) メタノール						
D	(A) 水中の 0.1% アンモニア	X-Bridge C18 4.6 × 50 mm, 3.5 μm または等価物	0.01 分時に 95:5、5.00 分時に 10:90、5.80 分時から 7.20 分時まで 5:95、7.21 分時から 10.00 分時まで 95:5	200-400 nm	60-1000 amu	周囲	1.00
	(B) アセトニトリル中の 0.1% アンモニア						
E	(A) 水中の 5 mM 炭酸水素アンモニウム	X-Bridge C18 4.6 × 50 mm, 3.5 μm または等価物	0.01 分時に 95:5、5.00 分時に 10:90 および 5.80 分時から 7.20 分時まで 5:95、7.21 分時から 10.00 分時まで 95:5	200-400 nm	60-1000 amu	周囲	1.00
	(B) アセトニトリル						
F	(A) 2.5 L の水 + 水中の 2.5 mL の 28% アンモニア溶液	Gemini-NX C-18, 2.0 × 30 mm, 3 μm	0.00 分時から 0.10 分時まで 98:2、2.50 分時から 3.50 分時まで 5:95	230-400 nm	130-800 amu	45	1.50
	(B) 2.5 L のアセトニトリル + 135 mL の水 + 2.5 mL の水中の 28% アンモニア溶液						

【 0 1 2 9 】
【 数 B - 2 】

10

20

30

40

50

方法名	溶媒系	使用したカラム	グラジエント	UV範囲	質量範囲	カラム温度、℃	流速 mL/分
G	(A) 2.5 Lの水+水中の2.5 mLの28%アンモニア溶液	Gemini-NX C-18, 2.0 x 30 mm, 3 µm	0.00 分時から0.10 分時まで 98:2、8.40 分時から 10.00 分時まで 5:95	230-400 nm	130-800 amu	45	1.50
	(B) 2.5 Lのアセトニトリル+135 mLの水+2.5mLの水中の28%アンモニア溶液						
H	(A) 2.5 Lの水+水中の2.5 mLの28%アンモニア溶液	Gemini-NX C-18, 2.0 x 30 mm, 3 µm	0.00 分時に 95:5、2.00 分時から 2.50 分時まで 5:95、2.60 分時から 3.0 分時まで 95:5	190-400 nm	150-800 amu	40	1.50
	(B) 2.5 Lのアセトニトリル+130 mLの水+2.5mLの水中の28%アンモニア溶液						
I	(A) 水中の5mM酢酸アンモニウムおよび0.1%酢酸	BEH C18 2.1 x 50mm, 1.7µm または等価物	0.01 分時から0.5 分時まで 98:2、5.0 分時に 10:90、6.0 分時から 7.0 分時まで 5:95、7.01 分時から 8.0 分時まで 98:2	200-400 nm	60-1000 amu	周囲	0.45
	(B) アセトニトリル中の0.1%酢酸						
J	(A) 水中の20mM酢酸アンモニウム	X-Bridge C18 4.6 x 150 mm, 5 µm または等価物	0.01 分時に 90:10、5.00 分時に 10:90、7.00 分時から 11.00 分時まで 0:100、11.01 分時から 12.00 分時まで 90:10	200-400 nm	60-1000 amu	周囲	1.00
	(B) メタノール						
K	(A) 水中の0.1%トリフルオロ酢酸	YMC Triart C18 (4.6x150 mm), 5 µm または等価物	0.01 分時に 95:5、5.0 分時に 50:50、8.0 分時に 10:90、10.0 分時から 11.0 分時まで 0:100、11.01 分時から 12.0 分時まで 95:5	200-400 nm	100-1200 amu	周囲	1.00
	(B) 100%アセトニトリル						

【0130】

実験の項、ならびに表2および3のLCMSデータは、以下の形式で示される：（機器システム、方法）：イオン質量、保持時間、UV検出波長。

化合物精製

化合物の最終精製を、以下に詳述する機器および方法を使用して分取逆相HPLC、キラルHPLCまたはキラルSFCによって実施した。データは、以下の形式で示される：精製技法：[相（カラムの説明、カラム長×内径、粒径）、溶媒流速、グラジエントー移動相A中の移動相Bの%（経時）として示す、移動相（A）、移動相（B）]。

分取HPLC精製：

10

20

30

40

50

SPD-20A UV検出器を備えるShimadzu LC-20APバイナリーシステム
321ポンプを備えるGilson半分取HPLCシステム、GX-271リキッドハン
ドラーおよびGilson Trilutionソフトウェアにより制御されるGil
son 171 DAD

キラルHPLC精製：

SPD-20A UV検出器を備えるShimadzu LC-20APバイナリーシステム
キラルSFC精製：

Waters SFC200

精製方法A

分取HPLC：[逆相(X-BRIDGE C-18、250×19mm、5μm)、1
5mL/分、グラジエント0%~50%(18分間)、100%(2分間)、100%~
0%(3分間)、移動相(A)：水中の5mM炭酸水素アンモニウム+0.1%アンモニ
ア、(B)：アセトニトリル：メタノール(50：50)]。

10

精製方法B

分取HPLC：[逆相(X-BRIDGE C-18、150×19mm、5μm)、1
5mL/分、グラジエント0%~15%(21分間)、15%~15%(3分間)、10
0%(2分間)、100%~0%(2分間)、移動相(A)：水中の5mM炭酸水素アン
モニウム+0.1%アンモニア、(B)：100%アセトニトリル]。

精製方法C

分取HPLC：[逆相(Gemini-NX C-18、100×30mm、5μm)、
30mL/分、グラジエント40%~60%(8.7分間)、60%(0.5分間)、6
0%~100%(0.2分間)、100%(1分間)、100%~40%(0.2分間)
、40%(0.9分間)、移動相(A)：2.5Lの水+水中の5mLの28%アンモニ
ア溶液、(B)：100%アセトニトリル]。

20

精製方法D

分取HPLC：[逆相(X-BRIDGE C-18、250×50mm、5μm)、6
5mL/分、グラジエント0%~25%(30分間)、25%~25%(1分間)、10
0%(2分間)、100%~0%(5分間)、移動相(A)：水中の5mM炭酸水素アン
モニウム+0.1%アンモニア、(B)：100%アセトニトリル]。

精製方法E

分取HPLC：[逆相(Gemini-NX C-18、100×30mm、5μm)、
30mL/分、グラジエント60%~100%(8.7分間)、100%(1.7分間)
、100%~60%(0.2分間)、60%(0.9分間)、移動相(A)：2.5Lの
水+水中の5mLの28%アンモニア溶液、(B)：100%アセトニトリル]。

30

精製方法F

分取HPLC：[逆相(Kromasil eternity C-18、250×21.
2mm、5μm)、15mL/分、グラジエント7%~20%(27分間)、100%
(2分間)、100%~7%(3分間)、移動相(A)：水中の0.1%トリフルオロ酢酸
、(B)：100%アセトニトリル]。

精製方法G

分取HPLC：[逆相(X-BRIDGE C-8、150×19mm、5μm)、16
mL/分、グラジエント0%~25%(20分間)、25%~25%(3分間)、100
%(2分間)、100%~0%(5分間)、移動相(A)：水中の5mM炭酸水素アン
モニウム+0.1%アンモニア、(B)：100%アセトニトリル]。

40

精製方法H

分取HPLC：[逆相(Gemini-NX C-18、100×30mm、5μm)、
30mL/分、グラジエント40%~70%(8.7分間)、70%(0.5分間)、7
0%~100%(0.2分間)、100%(1分間)、100%~40%(0.2分間)
、40%(0.9分間)、移動相(A)：2.5Lの水+水中の5mLの28%アンモニ
ア溶液、(B)：100%アセトニトリル]。

50

精製方法 I

分取 HPLC: [逆相 (Gemini-NX C-18、100×30mm、5 μm)、30 mL/分、グラジエント 5%~95% (8.7 分間)、95% (0.5 分間)、95%~100% (0.2 分間)、100% (1 分間)、100%~5% (0.2 分間)、5% (0.9 分間)、移動相 (A): 2.5 L の水+水中の 5 mL の 28% アンモニア溶液、(B): 100% アセトニトリル]。

精製方法 J

分取 HPLC: [逆相 (Gemini-NX C-18、100×30mm、5 μm)、30 mL/分、グラジエント 5%~35% (8.7 分間)、35% (0.5 分間)、35%~100% (0.2 分間)、100% (1 分間)、100%~5% (0.2 分間)、5% (0.9 分間)、移動相 (A): 2.5 L の水+水中の 5 mL の 28% アンモニア溶液、(B): 100% アセトニトリル]。

10

精製方法 K

分取 HPLC: [逆相 (Gemini-NX C-18、100×30mm、5 μm)、30 mL/分、グラジエント 60%~100% (8.7 分間)、100% (1.7 分間)、100%~60% (0.2 分間)、60% (0.9 分間)、移動相 (A): 2.5 L の水+水中の 5 mL の 28% アンモニア溶液、(B): 100% アセトニトリル]。

精製方法 L

分取 HPLC: [逆相 (X-BRIDGE C-18、250×19mm、5 μm)、10 mL/分、グラジエント 0%~20% (30 分間)、20%~20% (9 分間)、100% (3 分間)、100%~0% (8 分間)、移動相 (A): 水中の 5 mM 炭酸水素アンモニウム+0.1% アンモニア、(B): 100% アセトニトリル]。

20

精製方法 M

分取 HPLC: [逆相 (X-BRIDGE C-18、150×19mm、5 μm)、13 mL/分、グラジエント 0%~35% (18 分間)、100% (3 分間)、100%~0% (4 分間)、移動相 (A): 水中の 5 mM 炭酸水素アンモニウム+0.1% アンモニア、(B): 100% アセトニトリル]。

精製方法 N

キラル HPLC: [順相 (CHIRALPAK IG、250×21mm、5 μm)、18 mL/分、均一溶媒 (A:B) 70:30 (40 分間)、移動相 (A): ヘキサン中の 0.1% ジエチルアミン、(B): イソプロパノール:メタノール (50:50) 中の 0.1% ジエチルアミン]。

30

精製方法 O

分取 HPLC: [逆相 (X-BRIDGE C-18、150×19mm、5 μm)、15 mL/分、グラジエント 10%~35% (20 分間)、35% (3 分間)、100% (2 分間)、100%~10% (3 分間)、移動相 (A): 水中の 5 mM 炭酸水素アンモニウム+0.1% アンモニア、(B): アセトニトリル:メタノール (1:1)]。

精製方法 P

SFC: [(CHIRALPAK IC、250×21mm、5 μm)、80 mL/分、均一溶媒 (A:B) 65:35 (23 分間)、移動相 (A): 100% 液体 CO₂、(B): イソプロパノール:アセトニトリル (50:50) 中の 0.1% ジエチルアミン]。

40

精製方法 Q

分取 HPLC: [逆相 (Gemini-NX C-18、100×30mm、5 μm)、30 mL/分、グラジエント 30%~60% (8.7 分間)、60% (0.5 分間)、60%~100% (0.2 分間)、100% (1 分間)、100%~30% (0.2 分間)、30% (0.9 分間)、移動相 (A): 2.5 L の水+水中の 5 mL の 28% アンモニア溶液、(B): 100% アセトニトリル]。

略称

C D I = カルボニルジイミダゾール
D A S T = ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

50

DCM	=	ジクロロメタン
DIPEA	=	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
ESI	=	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc	=	酢酸エチル
h	=	時間
H ₂ O	=	水
HCl	=	塩化水素、塩酸
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー
IPA	=	プロパン-2-ol
Lc	=	液体クロマトグラフィー
MeCN	=	アセトニトリル
MeOH	=	メタノール
min (s)	=	分間
MS	=	質量分析法
nm	=	ナノメートル
NMR	=	核磁気共鳴
POCl ₃	=	塩化ホスホリル
RT	=	室温
sat.	=	飽和
SFC	=	超臨界流体クロマトグラフィー
TEA	=	トリエチルアミン
TFA	=	トリフルオロ酢酸
THF	=	テトラヒドロフラン
TLC	=	薄層クロマトグラフィー

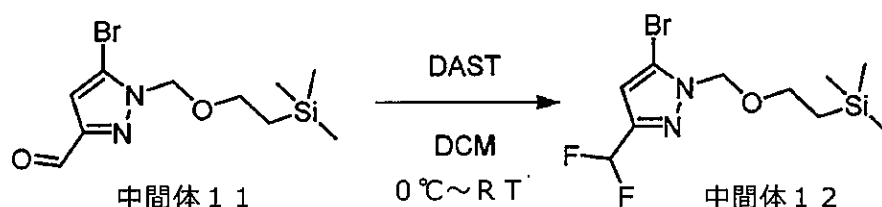
中間体の合成：

經路 1

中間体 12 である 5-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールの調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【 0 1 3 1 】

【化 2 3】



DCM (8.7 mL) に溶解し、0℃に冷却した 5-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (中間体 11) (800 mg、2.60 mmol) の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.86 mL、6.51 mmol) を滴下添加した。次いで、反応混合物を 0℃で 23 時間攪拌し、ゆっくり RT に加温した。次いで、反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加によって 0℃でクエンチし、得られた混合物を、DCM (×2) を使用して抽出した。合わせた有機相を、相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、石油エーテル中の 0~50% ジクロロメタン) を使用して精製して、5-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (中間体 12) (716 mg、84%) を得た。

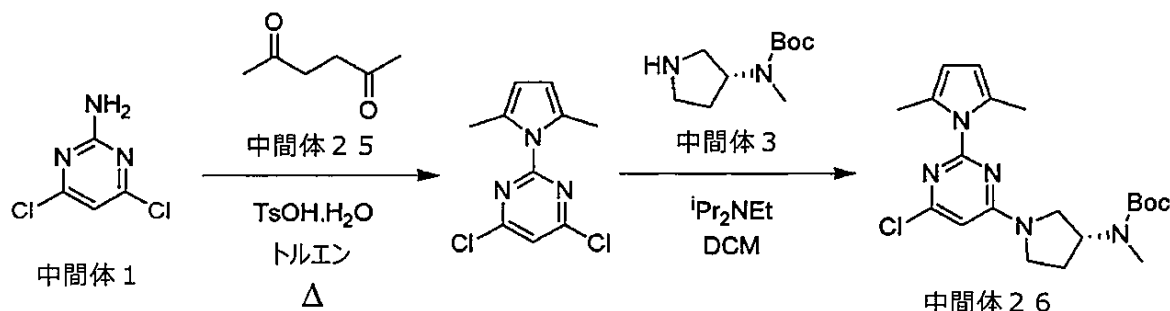
中間体 22 に関するデータは表 2 にある。

経路 4

中間体 26 である *tert*-ブチル (R) - (1 - (6 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメートの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0136】

【化26】



乾燥トルエン (500 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (中間体 1) (18.54 g、113 mmol)、ヘキサン - 2, 5 - ジオン (中間体 25) (26.5 mL、226 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (215 mg、1.13 mmol) の混合物を、Dean & Stark 条件下で 17 時間 (終夜) 加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水性層を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、相分離器を通してろ過し、濃縮した。次いで、残渣をシリカのプラグを通してろ過し、DCM で洗浄し、濃縮して、4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) ピリミジン (24.9 g、91%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.19 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.42 (s, 6H).

DCM (20 mL) に溶解した 4, 6 - ジクロロ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) ピリミジン (3.0 g、12.4 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.48 mL、37.2 mmol)、続いて DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル (R) - メチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (中間体 3) (2.61 g、13.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、水性 HCl (1 M) の添加によってクエンチし、DCM (×2) を使用して抽出した。合わせた有機相を、相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、石油エーテル中の 0 ~ 25% 酢酸エチル) を使用して精製して、*tert*-ブチル (R) - (1 - (6 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1H - ピロール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (中間体 26) (3.87 g、77%) を得た。

【0137】

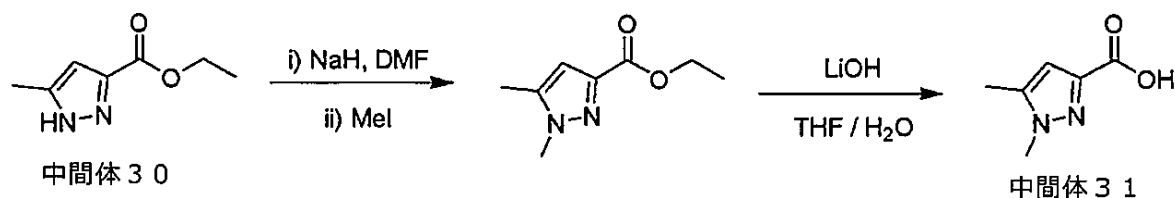
中間体 26 に関するデータは表 2 にある。

経路 5

中間体 31 である 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【0138】

【化27】



エチル 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (中間体 30) (2.0 g、0.01 mol) を DMF (15 mL) に溶解し、鉍物油 (60%、1.5 g、0.03 mol) 中の水素化ナトリウム懸濁液を、窒素下、0℃で少しずつ添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル (3.6 g、0.02 mol) を、窒素下で滴下添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を H₂O (25 mL) と EtOAc (15 mL) との間に分配した。水性層を EtOAc (3×15 mL) でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相 60~120 メッシュシリカゲル、DCM 中の 0~3% MeOH) によって精製して、エチル 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.0 g、96%) をゴム状物として得た。
LCMS (システム 1、方法 B) : m/z 169 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.42 分、230 nm。

【0139】

エチル 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (2.0 g、0.01 mol) および LiOH・H₂O (1.4 g、0.03 mol) を THF (5 mL) および水 (2 mL) に溶解し、0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (25 mL) と EtOAc (15 mL) との間に分配し、有機抽出物を廃棄した。水性層を、水性 HCl (1 M) を使用して pH 1~2 に酸性化し、得られた混合物を EtOAc (3×15 mL) で再抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (中間体 31) (1.3 g、81%) をゴム状物として得た。

【0140】

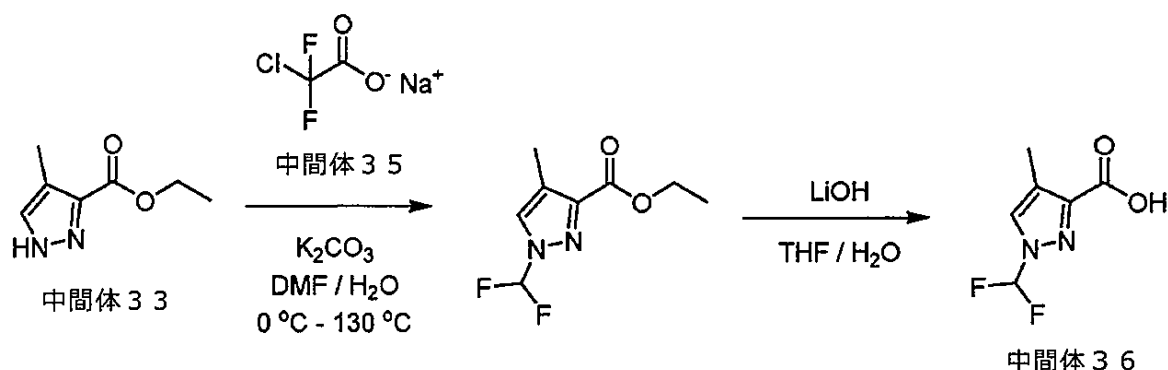
中間体 31 に関するデータは表 2 にある。

経路 6

中間体 36 である 1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【0141】

【化 28】



エチル 4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (中間体 33) (1.0 g、6.49 mmol) を、DMF : H₂O (9.0 mL : 1.0 mL) に溶解し、K₂CO₃ (3.58 g、25.9 mmol) およびナトリウム 2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート (中間体 35) (3.94 g、25.9 mmol) を 0℃で添加し、次いで、混合物を 130℃で 20 分間加熱した。反応混合物を RT に冷却し、氷冷水を添加した。水性層を EtOAc (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相 60~120 メッシュシリカゲル、ヘキサン中の 25% EtOAc) によって精製して、エチル 1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (325 mg、25%) を固体として得た。

LCMS (システム 3、方法 D) : m/z 205 (M+H)⁺ (ESI+ve)、3.

77分、202nm。

【0142】

エチル 1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (325mg、1.59mmol) を MeOH:H₂O (9:1、10mL) に溶解し、LiOH・H₂O (334mg、7.96mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を RT で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、氷冷水を添加した。混合物を希水性 HCl で中性化し、水性層を EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して、1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (中間体 36) (251mg、96%) を固体として得た。

【0143】

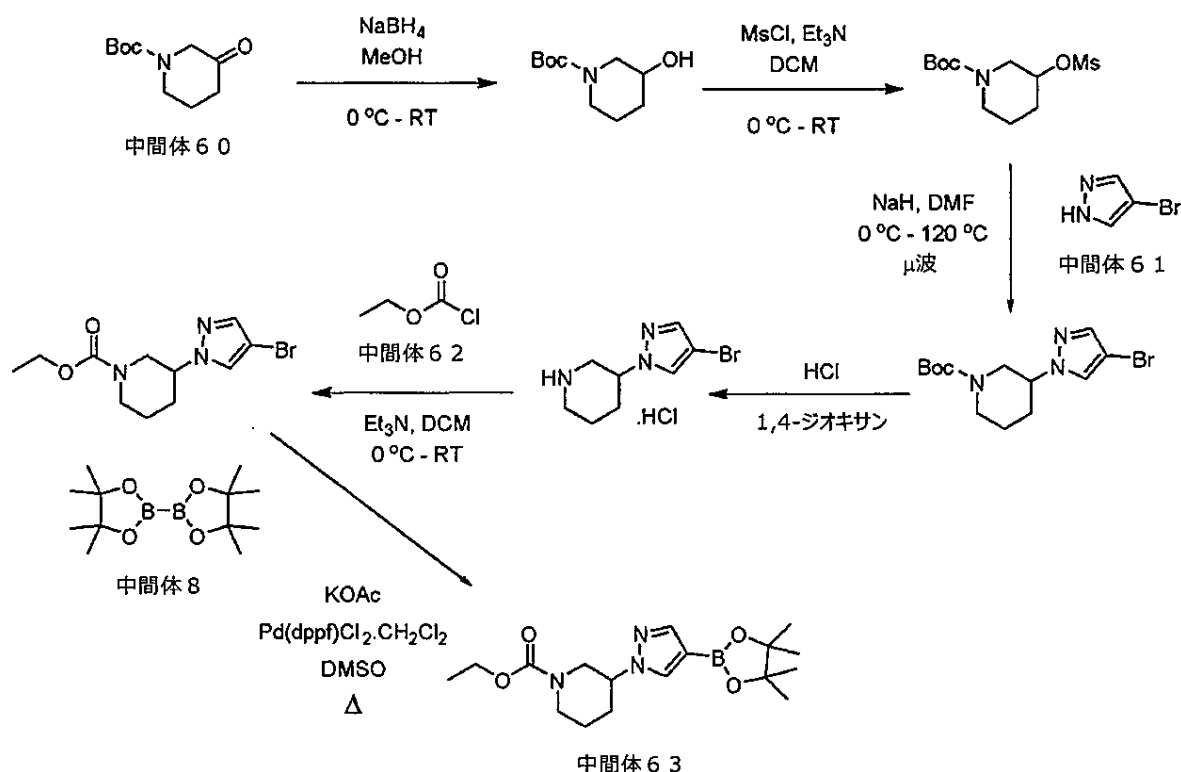
中間体 36 に関するデータは表 2 にある。

経路 7

中間体 63 であるエチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製によって例示されるピラゾールの調製の典型的な手順

【0144】

【化 29】



tert-ブチル 3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 60) (1.30g、6.53mmol) をメタノール (20mL) に溶解し、NaBH₄ (750mg、19.6mmol) を 0℃ で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、H₂O (50mL) と EtOAc (20mL) との間に分配した。水性層を EtOAc (2×20mL) でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、粗生成物を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相 60~120 ムッシュシリカゲル、ヘキサン中の 0~50% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル 3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.00g、76%) を固体として得た。

LCMS (システム 1、方法 B): m/z 202 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.

50分、202nm。

【0145】

tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.00g、4.98mmol) およびTEA (2.1mL、14.9mmol) をDCM (15mL) に0℃で溶解し、メタンスルホニルクロリド (850mg、7.45mmol) を0℃で滴下添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O (50mL) とDCM (20mL) との間に分配し、水性層をDCM (2×20mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相60~120メッシュシリカゲル、ヘキサン中の0~30% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル3-((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.03g、94%) をゴム状物として得た。LCMS (システム1、方法B) : m/z 280 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.61分、202nm。

10

【0146】

4-ブロモ-1H-ピラゾール (中間体61) (526mg、3.58mmol) をDMF (10mL) に溶解し、鉍物油 (60%、260mg、6.45mmol) 中の水素化ナトリウム懸濁液を0℃で添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。tert-ブチル3-((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.00g、3.58mmol) をDMF (5mL) 中の溶液として0℃で滴下添加し、混合物を、マイクロ波加熱を使用して120℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O (50mL) とEtOAc (20mL) との間に分配し、水性層をEtOAc (2×20mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相60~120メッシュシリカゲル、DCM中の0~3% MeOH) によって精製して、tert-ブチル3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.10g、93%) をゴム状物として得た。

20

LCMS (システム1、方法B) : m/z 274/276 (M-56+H)⁺ (ESI+ve)、1.82分、230nm。

【0147】

tert-ブチル3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (700mg、2.12mmol) を、1,4-ジオキサン (4M、15mL) 中のHCl溶液に0℃で溶解し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、残渣をジエチルエーテル (2×10mL) とすり混ぜて、3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン塩酸塩 (400mg、71%) を固体として得た。

30

LCMS (システム2、方法E) : m/z 230/232 (M+H)⁺ (ESI+ve)、2.54分、230nm。

【0148】

3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン塩酸塩 (500mg、2.17mmol) およびTEA (0.90mL、6.52mmol) をDCM (15mL) に0℃で溶解し、クロロギ酸エチル (中間体62) (350mg、3.26mmol) を0℃で滴下添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、H₂O (20mL) とDCM (10mL) との間に分配した。水性層をDCM (2×10mL) でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相60~120メッシュシリカゲル、DCM中の0~2% MeOH) によって精製して、エチル3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (400mg、61%) をゴム状物として得た。

40

LCMS (システム1、方法B) : m/z 302/304 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.67分、233nm。

【0149】

50

エチル 3- (4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、1.32 mmol)、bis (ピナコラート) ジボロン (中間体 8) (400 mg、1.59 mmol) および酢酸カリウム (450 mg、4.63 mmol) を、窒素下で DMSO (5 mL) に溶解し、得られた溶液を 15 分間脱気した。[1, 1'-Bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (378 mg、0.46 mmol) を添加し、混合物を 90 °C で 16 時間加熱した。次いで、反応混合物を H₂O (25 mL) と EtOAc (15 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2 × 15 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空中で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (順相 60 ~ 120 メッシュシリカゲル、DCM 中の 0 ~ 2 % MeOH) によって精製して、エチル 3- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 63) (200 mg、43 %) をゴム状物として得た。

【0150】

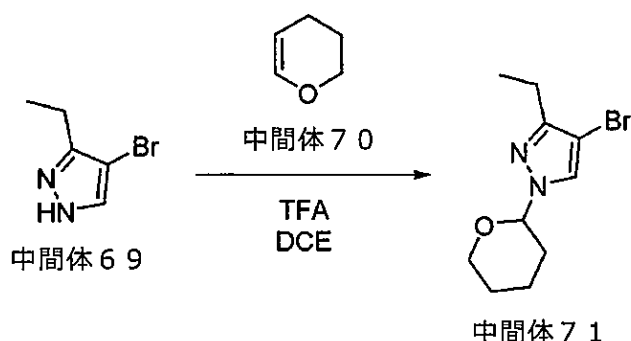
中間体 63 に関するデータは表 2 にある。

経路 8

中間体 71 である 4-ブロモ-3-エチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾールの調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【0151】

【化 30】



4-ブロモ-3-エチル-1H-ピラゾール (中間体 69) (500 mg、2.8 mmol) を、1, 2-ジクロロエタン (5 mL) に溶解し、3, 4-ジヒドロピラン (中間体 70) (482 mg、5.7 mmol) を添加した。次いで、トリフルオロ酢酸 (2 ~ 3 滴) を添加し、得られた混合物を RT で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、酢酸エチル (25 mL) と水 (15 mL) との間に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ~ 120 メッシュ、ヘキサン中の 0 ~ 20 % 酢酸エチル) によって精製して、4-ブロモ-3-エチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール (中間体 71) (700 mg、97 %) をゴム状物として得た。

【0152】

中間体 71 に関するデータは表 2 にある。

経路 9

中間体 88 であるベンジルメチル (3-メチルピロリジン-3-イル) カルバメート塩酸塩の調製によって例示される、ピロリジンの調製の典型的な手順

【0153】

10

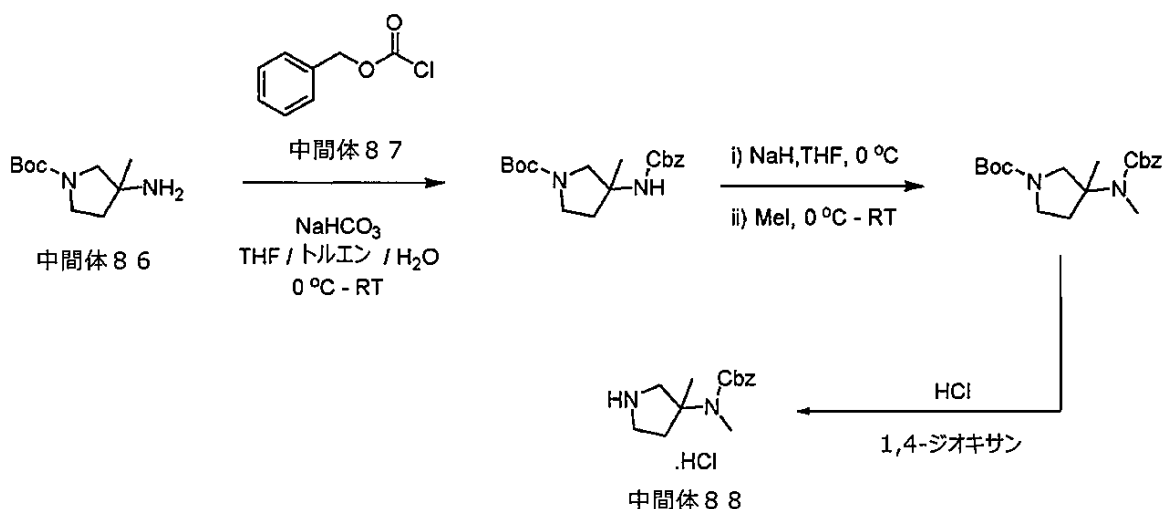
20

30

40

50

【化 3 1】



tert-ブチル 3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (中間体 8 6) (600 mg、3.00 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、水 (8 mL) 中の NaHCO₃ (504 mg、6.00 mmol) の溶液を添加した。混合物を 0 °C に冷却し、クロロギ酸ベンジル (中間体 8 7) を、トルエン (50 %、1.1 mL、3.30 mmol) 中の溶液として添加し、得られた混合物を 25 °C で 2 時間撹拌した。次いで、反応混合物を H₂O (30 mL) と酢酸エチル (20 mL) との間に分配し、水性層を酢酸エチル (2 × 20 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空中で除去した。残渣をペンタンとすり混ぜることによって精製して、tert-ブチル 3-((ベンジロキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (900 mg、90 %) をゴム状物として得た。

LCMS (システム 3、方法 D) : m/z 333 (M-H)⁻ (ESI-ve)、4.68 分、202 nm。

【0154】

tert-ブチル 3-((ベンジロキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.69 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、溶液を 0 °C に冷却した。鉍物油 (60 %、323 mg、8.08 mmol) 中の水素化ナトリウム懸濁液を添加し、反応混合物を 0 °C で 30 分間撹拌した。ヨウ化メチル (573 mg、4.04 mmol) を 0 °C で添加し、得られた反応混合物を 25 °C で 4 時間撹拌した。次いで、混合物を H₂O (40 mL) と EtOAc (25 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2 × 25 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空中で除去して粗生成物を得、これを、ペンタンとすり混ぜることによって精製して、tert-ブチル 3-((ベンジロキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (910 mg、97 %) をゴム状物として得た。

LCMS (システム 3、方法 D) : m/z 349 (M+H)⁺ (ESI+ve)、5.05 分、202 nm。

【0155】

tert-ブチル 3-((ベンジロキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.59 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。1,4-ジオキサン (4 M、10 mL) 中の HCl 溶液を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物塩を、ペンタン (2 × 2 mL) とすり混ぜることによって精製して、ベンジルメチル(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート塩酸塩 (中間体 8 8) (640 mg、100 %) をゴム状物として得た。

【0156】

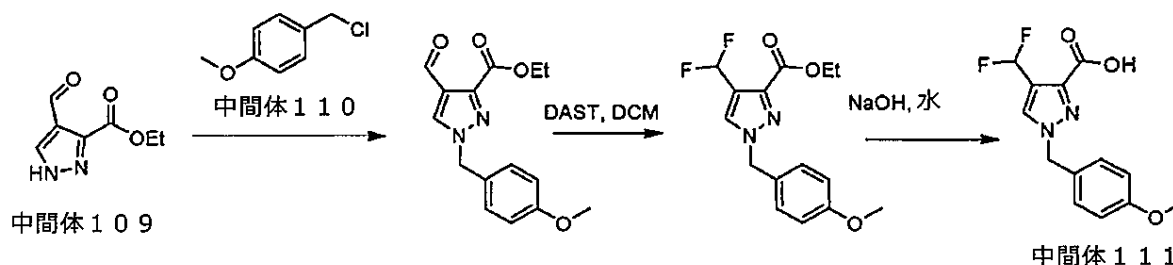
中間体88に関するデータは表2にある。

経路10

中間体111である4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【0157】

【化32】



エチル4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体109)(1g、5.95mmol)をDMF(10mL)に溶解し、続いて、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(中間体110)(1.02g、6.54mmol)をRTで添加した。次いでこれに、炭酸カリウム(904mg、6.54mmol)およびヨウ化カリウム(10mg)を添加し、反応を80℃で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(250mL)とEtOAc(500mL)との間に分配し、水性層をEtOAc(2×150mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー(順相60~120メッシュシリカゲル、ヘキサン中の0~50%EtOAc)によって精製して、エチル4-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.0g、58%)を得た。

LCMS(システム1、方法B): m/z 289 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.61分、275nm。

【0158】

エチル4-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(0.8g、2.77mmol)をDCM(8mL)に溶解した。反応混合物を-70℃に冷却し、次いで、これにジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(1.11g、6.94mmol)を滴下添加した。次いで、反応混合物をRTで加温し、16時間撹拌した。反応混合物を飽和水性NaHCO₃(250mL)とEtOAc(500mL)との間に分配した。水性層をEtOAc(2×150mL)でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー(順相60~120メッシュシリカゲル、ヘキサン中の0~18%EtOAc)によって精製して、エチル4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(0.8g、93%)を得た。

LCMS(システム1、方法B): m/z 311 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.71分、230nm。

【0159】

エチル4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(0.8g、2.58mmol)をTHF(4mL)およびMeOH(4mL)に溶解した。これに、水性NaOH(2M、6.45mL、12.9mmol)を添加し、RTで16時間撹拌した。有機溶媒を真空中で除去し、得られた溶液を10℃に冷却した。反応混合物を、水性6M HClを使用してpH2に酸性化し、得られた沈殿物をろ過によって収集し、真空中で乾燥して、4-(ジフルオロメチル)-1-(4

ーメトキシベンジル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (中間体 111) (0.7 g、96%) を得た。

【0160】

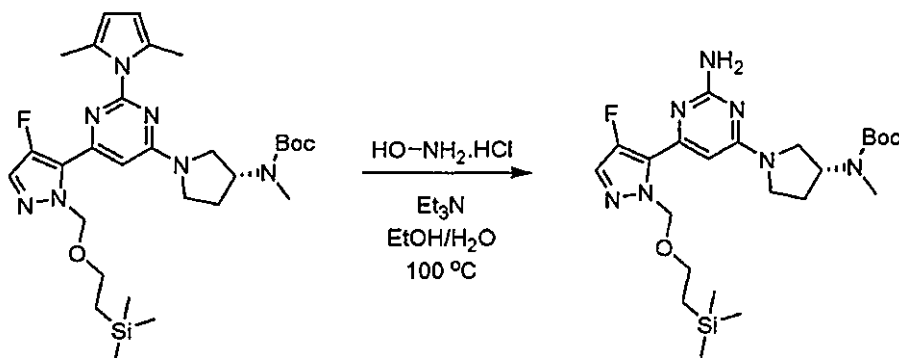
中間体 111 に関するデータは表 2 にある。

経路 11

中間体 118 である tert-ブチル (R) - (1 - (2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメートの調製によって例示される、ピリミジンの部分的脱保護の典型的な手順

【0161】

【化 33】



中間体 117

中間体 118

エタノール (8 mL) および水 (4 mL) 中の tert-ブチル (R) - (1 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1H-ピロール-1-イル) - 6 - (4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体 117) (226 mg、0.39 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (268 mg、3.86 mmol) およびトリエチルアミン (0.06 mL、0.42 mmol) の混合物を 100 °C で終夜加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、相分離器を通し、濃縮して、tert-ブチル (R) - (1 - (2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体 118) (189 mg、96%) をゴム状物として得た。

【0162】

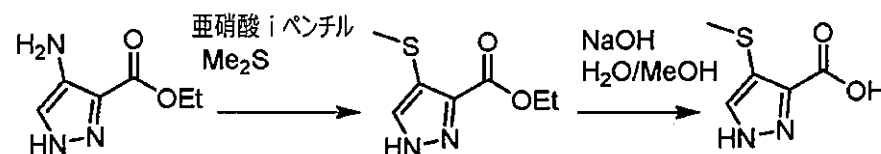
中間体 118 に関するデータは表 2 にある。

経路 12

中間体 121 である 4 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順

【0163】

【化 34】



中間体 120

中間体 121

エチル 4 - アミノ - 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (中間体 120) (4.

10

20

30

40

50

0.0 g、2.57 mmol) を ACN (40.0 mL) に溶解し、次いで、亜硝酸イソペンチル (10.39 mL) を添加し、続いて、ジメチルジスルフィド (6.87 mL、7.73 mmol) を、窒素下、0℃で滴下添加し、1時間攪拌した。次いで、反応を 80℃で 16時間攪拌加熱した。出発材料の完全消費に達したら、反応混合物を約 15℃に冷却し、H₂O (100 mL) と EtOAc (50 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2×50 mL) でさらに抽出し；すべての有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーシリカゲル (60~120メッシュ) およびヘキサン中のグラジエント 0~50% EtOAc によって精製した。溶媒を蒸留して、エチル 4-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (3.0 g、62.5%) を黄色ゴム状物として得た。
LCMS (システム 1、方法 B) : m/z 187 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.39 分、230 nm。

【0164】

エチル 4-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (3.5 g、1.87 mmol) をメタノール (25 mL) に溶解し、続いて、2N NaOH 水溶液 (28 mL、5.63 mmol) を滴下添加し、室温で 16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、氷冷水 (少量) で希釈し、希 HCl で酸性化し、得られた懸濁液をさらに 20~30 分間攪拌した。固体化合物をろ過によって収集した。固体を減圧下で乾燥して、4-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2.5 g、84.17%) を白色固体として得た。

【0165】

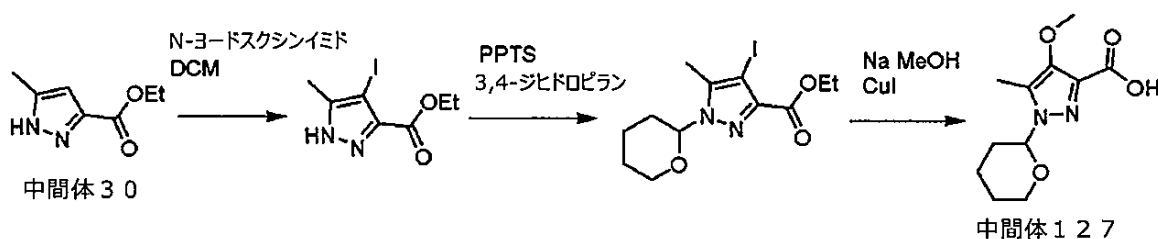
中間体 121 に関するデータは表 2 にある。

経路 13

中間体 127 である 4-メトキシ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示される、ピラゾールの調製の典型的な手順。

【0166】

【化 35】



エチル 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (中間体 30) (4.00 g、25.9 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、続いて、N-ヨードスクシンイミド (7.09 g、31.1 mmol) を少しずつ添加し、室温で 16時間攪拌した。反応混合物を H₂O (60 mL) と EtOAc (30 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2×30 mL) でさらに抽出し；合わせた有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60~120メッシュシリカゲル、DCM中の 0~4%メタノール) によって精製して、エチル 4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (6.80 g、93.53%) を無色ゴム状物として得た。
LCMS (システム 1、方法 B) : m/z 281 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.49 分、229 nm。

【0167】

エチル 4-ヨード-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (3.10

g、11.1 mmol) および 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.39 g、16.6 mmol) を DCM (50.0 mL) に溶解し、続いて、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.28 g、1.11 mmol) を少しずつ添加し、40℃で16時間撹拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) と EtOAc (20 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2×20 mL) でさらに抽出し、すべての有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60~120 ムッシュシリカゲル、DCM 中の 0~2% メタノール) によって精製して、エチル 4-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (3.20 g、79.40%) を白色固体として得た。

10

LCMS (システム 1、方法 B) : m/z 365 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.73 分、235 nm。

【0168】

エチル 4-ヨード-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (3.20 g、8.80 mmol) および CuI (0.50 g、2.64 mmol) を、新たに調製したナトリウムメトキシ溶液 (30.0 mL) に添加し、室温で、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、ろ液を濃縮した。濃縮反応混合物を水 (20 mL) に投入し、1N HCl 溶液 (pH 約 4.0) の添加によって酸性化し、DCM 中の 10% MeOH (3×30 mL) で抽出し、すべての有機層を合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して、4-メトキシ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (2.45 g、100% w/w) を黄色ゴム状物として得た。

20

【0169】

中間体 127 に関するデータは表 2 にある。

一般合成手順：

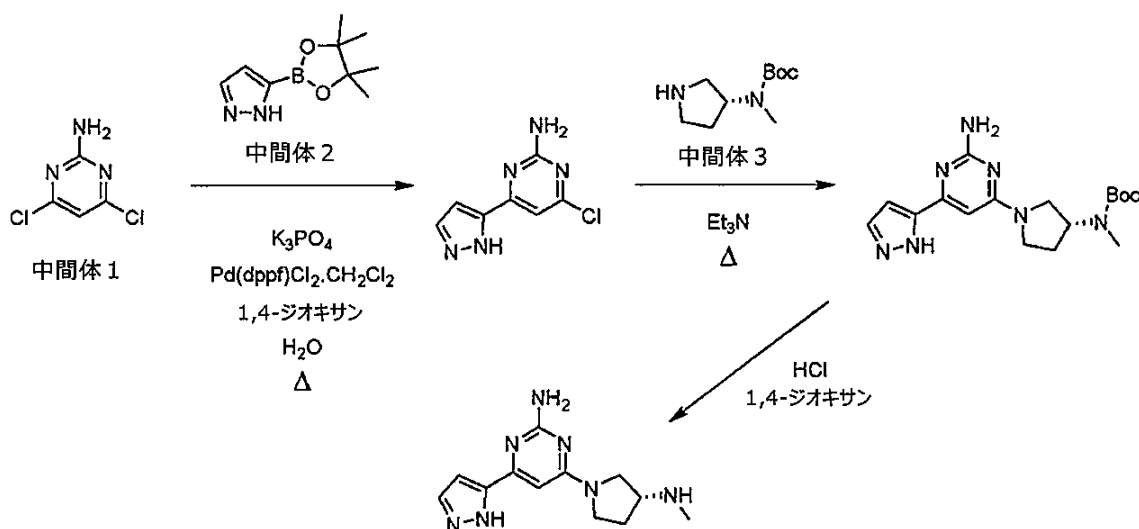
経路 A

実施例 1-1 である (R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

30

【0170】

【化 36】



40

4, 6-ジクロロピリミジン-2-アミン (中間体 1) (250 mg、1.52 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (中間体 2) (354 mg、1.82 mmol) および K₃PO₄

50

(970 mg、4.50 mmol) を、窒素下で1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) に溶解し、20 分間脱気した。次いで、[1,1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (124 mg、0.15 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (25 mL) とEtOAc (15 mL) との間に分配し、水性層をEtOAc (2×15 mL) でさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (順相60~120メッシュシリカゲル、DCM中の0~6% MeOH) によって精製して4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミン (75 mg、25%) を固体として得た。

10

LCMS (システム1、方法B): m/z 196 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.38分、240 nm。

【0171】

4-クロロ-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミン (75 mg、0.38 mmol) およびtert-ブチル (R)-メチル (ピロリジン-3-イル) カルバメート (中間体3) (76 mg、0.38 mmol) をトリエチルアミン (3 mL) に溶解し、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、H₂O (25 mL) とEtOAc (15 mL) との間に分配した。水性層を、EtOAc (2×15 mL) でさらに抽出し、合わせた有機相を乾燥 (Na₂SO₄) し、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (順相60~120メッシュシリカゲル、DCM中の0~3% MeOH) によって精製して、tert-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (75 mg、54%) を固体として得た。

20

LCMS (システム1、方法B): m/z 360 (M+H)⁺ (ESI+ve)、1.44分、220 nm。

【0172】

tert-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (75 mg、0.20 mmol) を、窒素下、0℃で1,4-ジオキサン (4 M、2 mL) 中のHCl 溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (2×5 mL) とすり混ぜて粗生成物を得、これを、精製方法Aによって精製して、(R)-4-(3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミン、実施例1-1 (21 mg、39%) を無色ゴム状物として得た。

30

【0173】

実施例1-1に関するデータは表3にある。

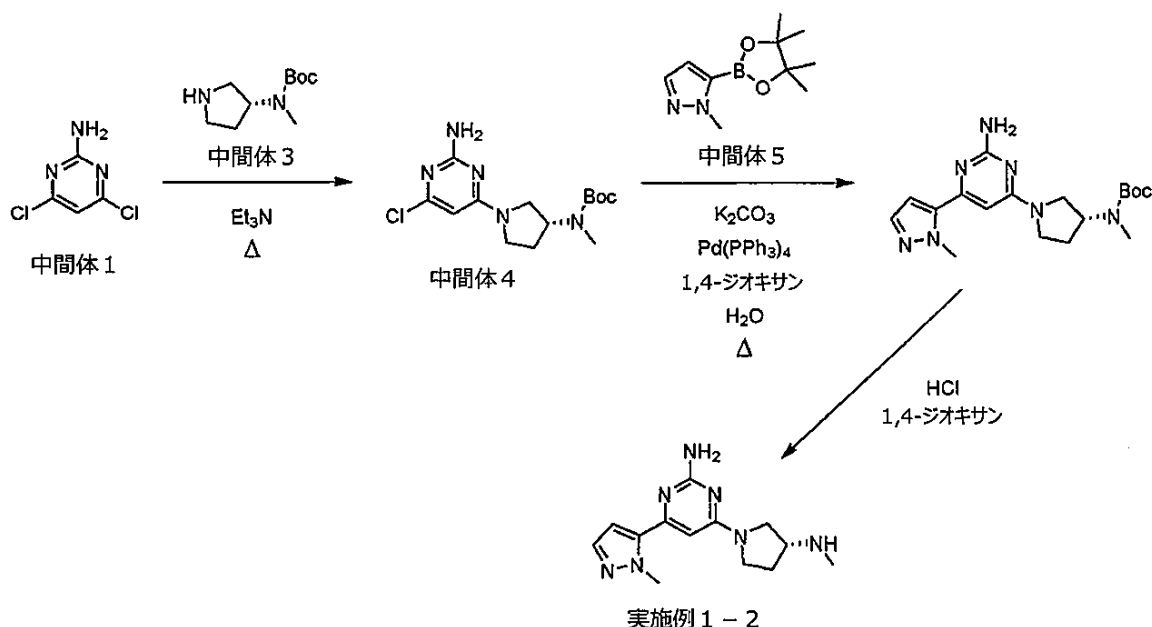
経路B

実施例1-2である(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-アミン二塩酸塩の調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0174】

40

【化 3 7】



4, 6-ジクロロピリミジン-2-アミン (中間体 1) (5.5 g、33.5 mmol) および *tert*-ブチル (R)-メチル (ピロリジン-3-イル) カルバメート (中間体 3) (7.3 g、40.2 mmol) をトリエチルアミン (13 mL) に溶解し、得られた溶液を 90℃ で 3 時間攪拌した。反応プロセスの間、生成物を沈殿させ、ろ別し、水で洗浄し、真空中で乾燥して、*tert*-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体 4) (10.1 g、92%) をオフホワイト色固体として得た。

【0175】

中間体 4 に関するデータは表 2 にある。

【0176】

tert-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体 4) (150 mg、0.46 mmol)、1-メチル-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (中間体 5) (115 mg、0.55 mmol) および K_2CO_3 (126 mg、0.92 mmol) を、窒素下で 1, 4-ジオキサン (5 mL) および水 (2 mL) に溶解し、20 分間脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (CAS: 95464-05-4) (26 mg、0.02 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (25 mL) と *EtOAc* (15 mL) との間に分配し、水性層を *EtOAc* (2 × 15 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を真空中で除去して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (順相 60~120 メッシュシリカゲル、DCM 中の 0~3% MeOH) によって精製して、*tert*-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (100 mg、58%) をゴム状物として得た。

LCMS (システム 1、方法 A) : m/z 374 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、1.40 分、296 nm。

【0177】

tert-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (100 mg、0.27 mmol) を、窒素下、1, 4-ジオキサン (4 M、4 mL) 中の

HCl 溶液に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ジエチルエーテル (2×10 mL) とすり混ぜて、(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩、実施例1-2 (59 mg、81%) を固体として得た。

【0178】

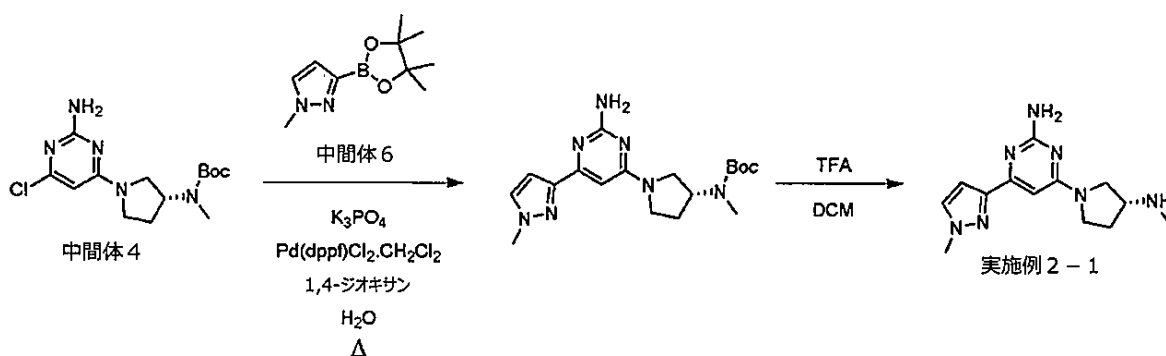
実施例1-2に関するデータは表3にある。

経路C

実施例2-1である(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0179】

【化38】



tert-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体4) (150 mg、0.45 mmol)、1-メチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (中間体6) (114 mg、0.54 mmol) および K_3PO_4 (291 mg、0.13 mmol) を、窒素下、1, 4-ジオキサン (12 mL) および水 (3 mL) に溶解し、20分間脱気した。次いで、[1, 1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (37 mg、0.04 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (40 mL) と EtOAc (25 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (3×25 mL) でさらに抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (順相活性化アルミナ、DCM中の2%~4% MeOH) によって精製して、tert-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (169 mg、99%) を固体として得た。

LCMS (システム2、方法E): m/z 374 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、3.31分、254 nm。

【0180】

tert-ブチル (R)- (1- (2-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (169 mg、0.45 mmol) を、窒素下、TFA (2 mL) および DCM (4 mL) の混合物に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ペンタン (2×2 mL) とすり混ぜて粗生成物を得、これを、精製方法Bによって精製して、(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン、実施例2-1 (94 mg、76%) を固体として得た。

【0181】

10

20

30

40

50

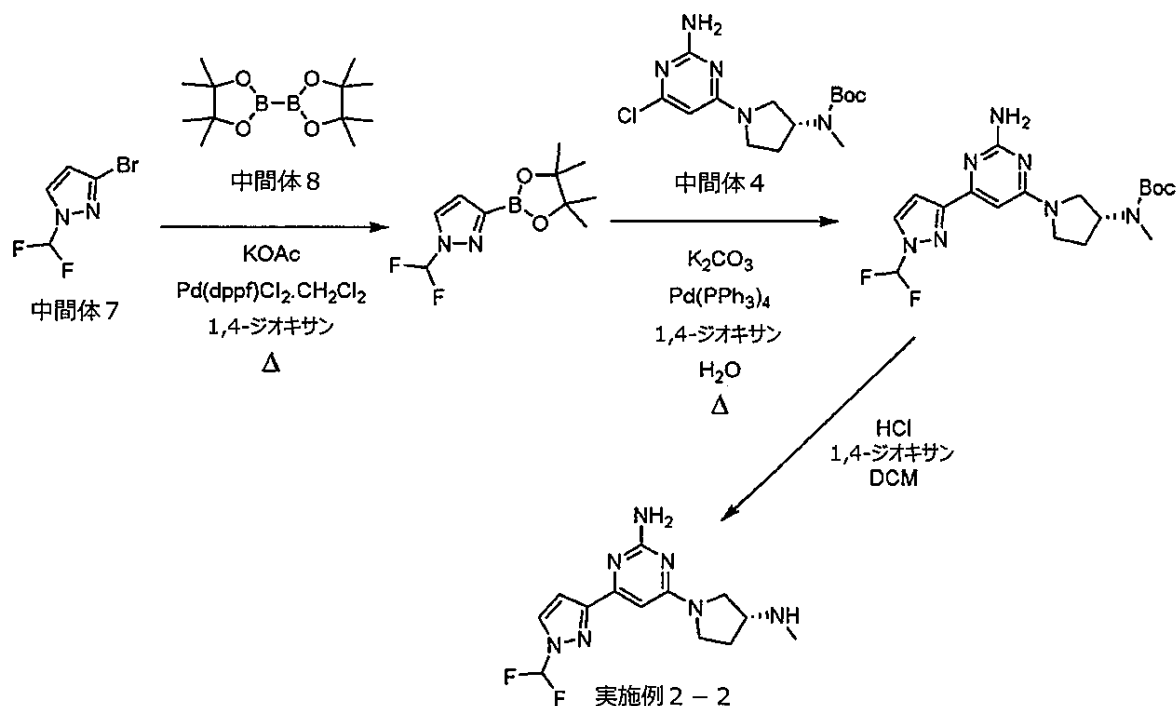
実施例 2-1 に関するデータは表 3 にある。

経路 D

実施例 2-2 である (R)-4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩の調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0182】

【化39】



1, 4-ジオキサン (2.5 mL) 中の [1, 1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (61 mg、0.08 mmol)、bis (ピナコラート) ジボロン (中間体 8) (267 mg、1.05 mmol)、3-ブromo-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (中間体 7) (148 mg、0.75 mmol) および酢酸カリウム (294 mg、3 mmol) の混合物を 110℃ に加熱し、その温度で終夜維持した。反応混合物を濃縮し、生成物をさらに単離または精製することなく次の合成ステップに直接使用した。推定収率 100%。

LCMS (システム 4、方法 F) : m/z 245 (M+H)⁺ (ESI+ve)、0.14 分、254 nm。

【0183】

1, 4-ジオキサン (2.2 mL) および水 (0.26 mL) 中の炭酸カリウム (138 mg、1.0 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (CAS: 95464-05-4) (58 mg、0.05 mmol)、1-(ジフルオロメチル)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (183 mg、0.75 mmol、前ステップからの推定収率) および tert-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (中間体 4) (164 mg、0.50 mmol) の混合物を 110℃ に加熱し、その温度で終夜維持した。次いで、反応混合物を EtOAc (5 mL) と水 (5 mL) との間に分配し、相を分離した。水性相を EtOAc (3 × 5 mL) でさらに抽出し、すべての有機相を合わせ、濃縮して粗生成物を得、これを精製方法 C によって精製して、tert-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジ

ン-3-イル) (メチル) カルバメート (83 mg、41%) を固体として得た。
LCMS (システム4、方法F) : m/z 410 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、2.06分、254 nm。

【0184】

tert-ブチル (R) - (1 - (2 - アミノ - 6 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (83 mg、0.20 mmol) を DCM (2 mL) に溶解し、1,4-ジオキサン (4 M、0.25 mL、1.01 mmol) 中の HCl 溶液を添加し、得られた混合物を RT で終夜撹拌した。この時間の後、白色沈殿物を単離して、4 - [1 - (ジフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] - 6 - [(3R) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] ピリミジン - 2 - アミン二塩酸塩、実施例 2 - 2 (69 mg、98%) を得た。

【0185】

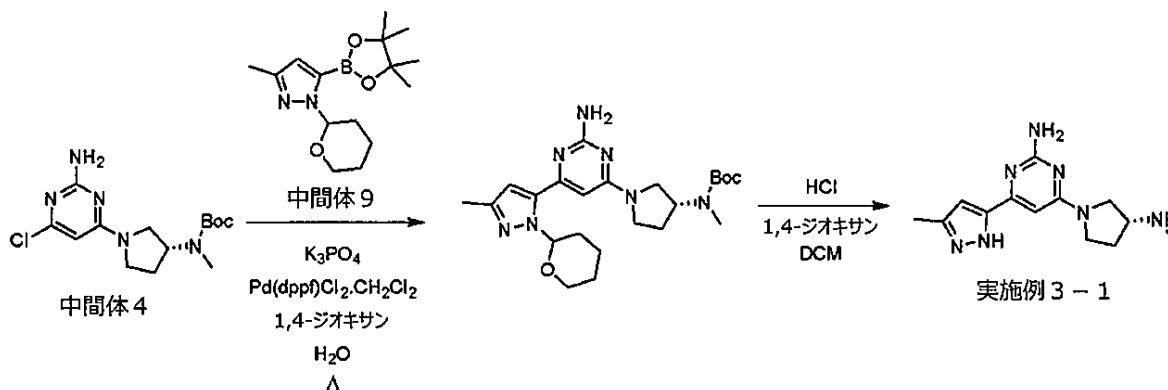
実施例 2 - 2 に関するデータは表 3 にある。

経路 E

実施例 3 - 1 である (R) - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0186】

【化 40】



tert-ブチル (R) - (1 - (2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (中間体 4) (1.0 g、3.0 mmol)、3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (中間体 9) (1.06 g、3.63 mmol) および K_3PO_4 (1.90 g、9.0 mmol) を、窒素下、1,4-ジオキサン (16 mL) および水 (4 mL) に溶解し、20 分間脱気した。次いで、[1,1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (245 mg、0.3 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を 90 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を H_2O (50 mL) と EtOAc (30 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (3 × 50 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (順相中性アルミナ、DCM 中の 9% MeOH) によって精製して、tert-ブチル ((3R) - 1 - (2 - アミノ - 6 - (3 - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (1.2 g、86%) を固体として得た。

LCMS (システム2、方法E) : m/z 458 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、3.96分、313 nm。

【0187】

tert-ブチル(3R)-1-(2-アミノ-6-(3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(1.2g、0.26mmol)をDCM(20mL)に溶解し、0℃に冷却した。1,4-ジオキサン(4M、25mL)中のHCl溶液を滴下添加し、得られた反応混合物を25℃で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をトルエン(2×30mL)から共蒸発して粗生成物を得、これを、精製方法Dによって精製して、(R)-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン、実施例3-1(520mg、73%)を固体として得た。

【0188】

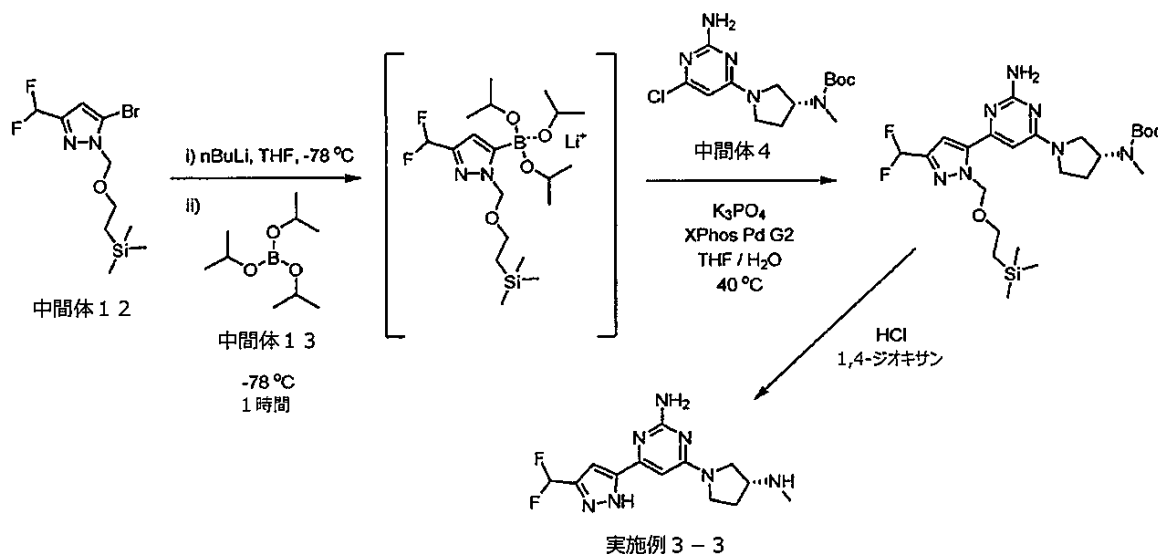
実施例3-1に関するデータは表3にある。

経路F

実施例3-3である(R)-4-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0189】

【化41】



窒素をパージしたマイクロ波バイアルに、THF(0.40mL)に溶解した5-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール(中間体12)(100mg、0.31mmol)を添加し、溶液を窒素雰囲気下で-78℃に冷却した。次いで、ヘキサン(2.5M、0.13mL、0.34mmol)中のn-ブチルリチウム溶液を溶液に滴下添加した後、トリイソプロピルボレート(中間体13)(0.08mL、0.34mmol)を滴下添加した。次いで、反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物に水性K₃PO₄(0.5M、0.79mL、0.40mmol)、続いて、tert-ブチル(R)-1-(2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート(中間体4)(70mg、0.21mmol)およびXPhos Pd G2プレ触媒(CAS:1310584-14-5)(7mg、0.009mmol)を添加した。次いで、マイクロ波バイアルを密封し、18時間、40℃に加熱攪拌した(従来の加熱)。反応混合物を水(20mL)および飽和水性NH₄Cl(0.4mL)の溶液に添加し、酢酸エチルを使用して抽出した。次いで、水性層を、酢酸エチル(×2)を使用して再抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカ、石油エーテル中の0~50%酢酸エチル)によ

って精製して、粗生成物（37mg）を固体として得た。固体を精製方法Eによってさらに精製して、tert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（3-（ジフルオロメチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメート（9mg、5%）を得た。

LCMS（システム4、方法F）： m/z 540（M+H）⁺（ESI+ve）、2.70分、254nm。

【0190】

1,4-ジオキサン（0.55mL）に溶解したtert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（3-（ジフルオロメチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメート（8mg、0.01mmol）の溶液に1,4-ジオキサン（4M、0.05mL、0.22mmol）中のHCl溶液を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣をトルエンから共蒸発させた。次いで、粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（C18シリカ、水中0.2%NH₃中の0~10%MeCN）を使用して精製して、（R）-4-（3-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-6-（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-アミン、実施例3-3（2mg、47%）を得た。

【0191】

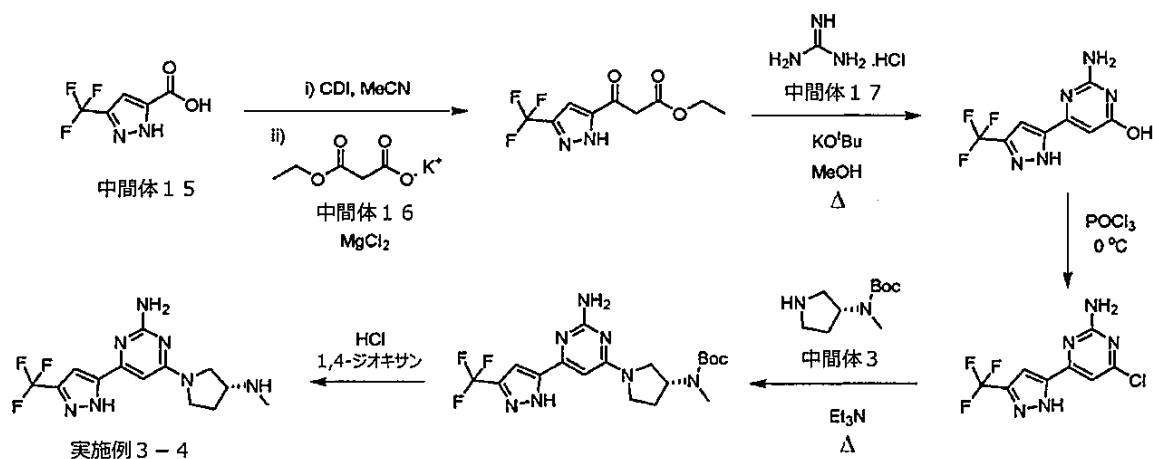
実施例3-3に関するデータは表3にある。

経路G

実施例3-4である（R）-4-（3-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-6-（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-アミンジトリフルオロアセテートの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0192】

【化42】



3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（中間体15）（1.30g、7.20mmol）をアセトニトリル（20mL）に溶解し、CDI（1.40g、8.66mmol）を少しずつ添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、カリウム3-エトキシ-3-オキソプロパノエート（中間体16）（1.22g、7.20mmol）およびMgCl₂（823mg、7.20mmol）を添加し、得られた反応混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をH₂O（40mL）とEtOAc（30mL）との間に分配し、層を分離した。水性層をEtOAc（2×30mL）でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空で除去した。粗生成物を、ペンタンとすり混ぜる（溶媒をデカントする）ことによって精製し、高真空下で乾燥して、エチル3-オキソ-3-（3-（トリフルオロメチル）-

1 H-ピラゾール-5-イル) プロパノエート (1.20 g、67%) をゴム状物として得た。

LCMS (システム2、方法E) : m/z 249 (M-H) ⁻ (ESI-ve)、4.47分、241 nm。

【0193】

エチル 3-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) プロパノエート (1.20 g、4.80 mmol) およびグアニジン塩酸塩 (中間体17) (1.37 g、14.4 mmol) を、窒素下、0℃でメタノール (20 mL) に溶解し、10分間攪拌した。カリウム *tert*-ブトキシド (806 mg、7.20 mmol) を窒素雰囲気下でゆっくり添加し、得られた反応混合物を60℃で16時間攪拌した。有機溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これをペンタンとすり混ぜる (溶媒をデカン

10

トする) ことによって精製し、高真空下で乾燥して、2-アミノ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-オール (2.0 g、粗製) をゴム状物として得た。

LCMS (システム2、方法E) : m/z 246 (M+H) ⁺ (ESI+ve)、3.47分、237 nm。

【0194】

2-アミノ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-オール (2.0 g、8.16 mmol) および POCl₃ (5 mL) の混合物を0℃で18時間攪拌した。反応混合物を氷および水性 NaHCO₃ の混合物上に注ぎ、次いで、H₂O (50 mL) と EtOAc (40 mL) との間に分配し、相を分離した。水性相を EtOAc (2×40 mL) でさらに抽出し、有機層をすべて合わせ、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相中性活性化アルミナ、DCM中の20%~30% MeOH) によって精製して、4-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミン (350 mg、16%) をゴム状物として得た。

20

LCMS (システム2、方法E) : m/z 230/266 (M+H) ⁺ (ESI+ve)、4.57分、239 nm。

【0195】

4-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミン (200 mg、0.76 mmol) をトリエチルアミン (5 mL) に溶解し、*tert*-ブチル (R)-メチル (ピロリジン-3-イル) カルバメート (中間体3) (228 mg、1.14 mmol) を添加した。得られた反応混合物を90℃で6時間攪拌し、次いで、H₂O (40 mL) と EtOAc (30 mL) との間に分配し、相を分離した。水性層を EtOAc (2×30 mL) でさらに抽出し、合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相中性活性化アルミナ、EtOAc中の5%~10% MeOH) によって精製して、*tert*-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (315 mg、97%) をゴム状物として得た。

30

LCMS (システム2、方法E) : m/z 428 (M+H) ⁺ (ESI+ve)、4.13分、243 nm。

40

【0196】

tert-ブチル (R)-(1-(2-アミノ-6-(3-(トリフルオロメチル)-1 H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (310 mg、0.73 mmol) を1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、溶液を0℃に冷却した。1,4-ジオキサン (4 M、8 mL) 中の HCl 溶液を添加し、得られた反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣をペンタン (2×3 mL) とすり混ぜて、粗生成物を HCl 塩として得た。粗製 HCl 塩を精製方法 F によって精製して、(R)-4-(3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イ

50

ル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-アミンジトリフルオロ酢酸塩、実施例3-4 (60mg、19%) をゴム状物として得た。

【0197】

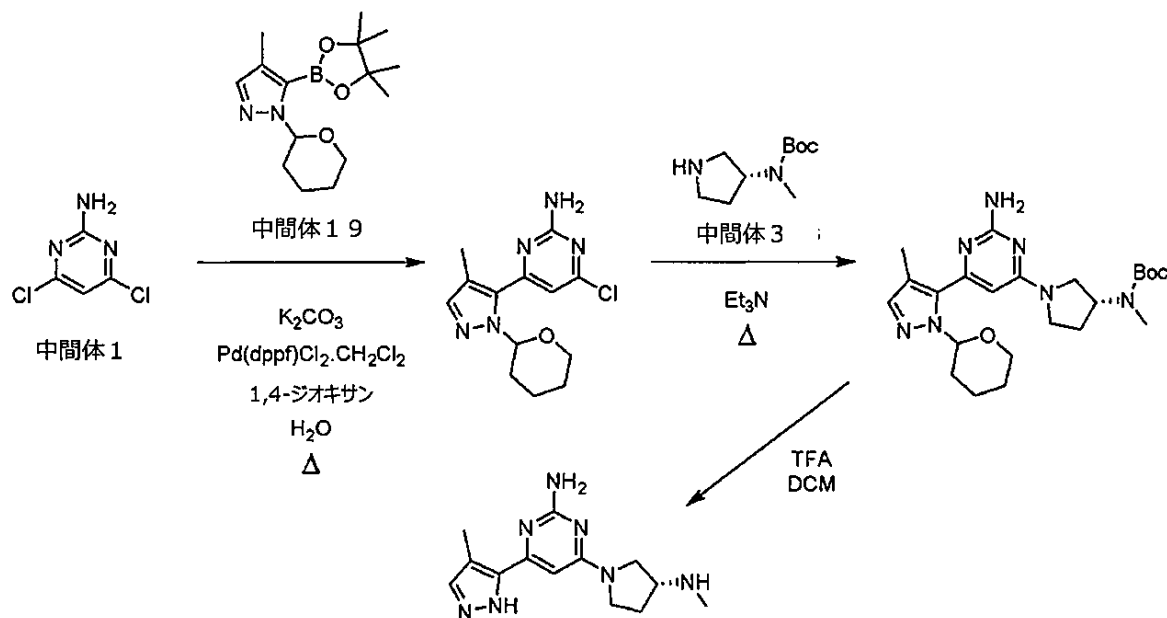
実施例3-4に関するデータは表3にある。

経路H

実施例4-1である(R)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0198】

【化43】



実施例4-1

4, 6-ジクロロピリミジン-2-アミン (中間体1) (250mg、1.52mmol)、4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (中間体19) (443mg、1.52mmol) および K_2CO_3 (629mg、4.56mmol) を、窒素下で1, 4-ジオキサン (5mL) および水 (5mL) に溶解し、20分間脱気した。次いで、[1, 1'-bis (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (CAS: 95464-05-4) (124mg、0.15mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (40mL) と $EtOAc$ (25mL) との間に分配し、水性層を $EtOAc$ (3×25mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (順相活性化 Al_2O_3 、ヘキサン中の30%酢酸エチル) によって精製して、4-クロロ-6-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (255mg、57%) を固体として得た。
LCMS (システム2、方法E): m/z 294 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、3.53分、234nm。

【0199】

4-クロロ-6-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン (255mg、0.87mmol) およびtert-ブチル(R)-メチル(ピロリジン-3-イル)カルバメート (中間体

3) を窒素雰囲気下で T E A (4 mL) に溶解し、得られた反応混合物を C E M マイクロ波中で 130℃ に加熱し、その温度で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を H₂O (25 mL) と E t O A c (15 mL) との間に分配し、水性層を E t O A c (2×15 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (N a₂S O₄)、溶媒を真空で除去して粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー (順相、中性活性化アルミナ、D C M 中の 1~2% M e O H) によって精製して、tert-ブチル ((3R)-1-(2-アミノ-6-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (101 mg、25%) をゴム状物として得た。

L C M S (システム 2、方法 E) : m/z 458 (M+H)⁺ (E S I + v e)、3.98 分、278 nm。

【0200】

tert-ブチル ((3R)-1-(2-アミノ-6-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (100 mg、0.22 mmol) を D C M (5 mL) に溶解し、T F A (0.5 mL) を窒素雰囲気下、0℃ で添加し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をペンタン (2×2 mL) とすり混ぜて粗生成物を得、これを、精製方法 G によって精製して (R)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン、実施例 4-1 (17 mg、28%) を固体として得た。

【0201】

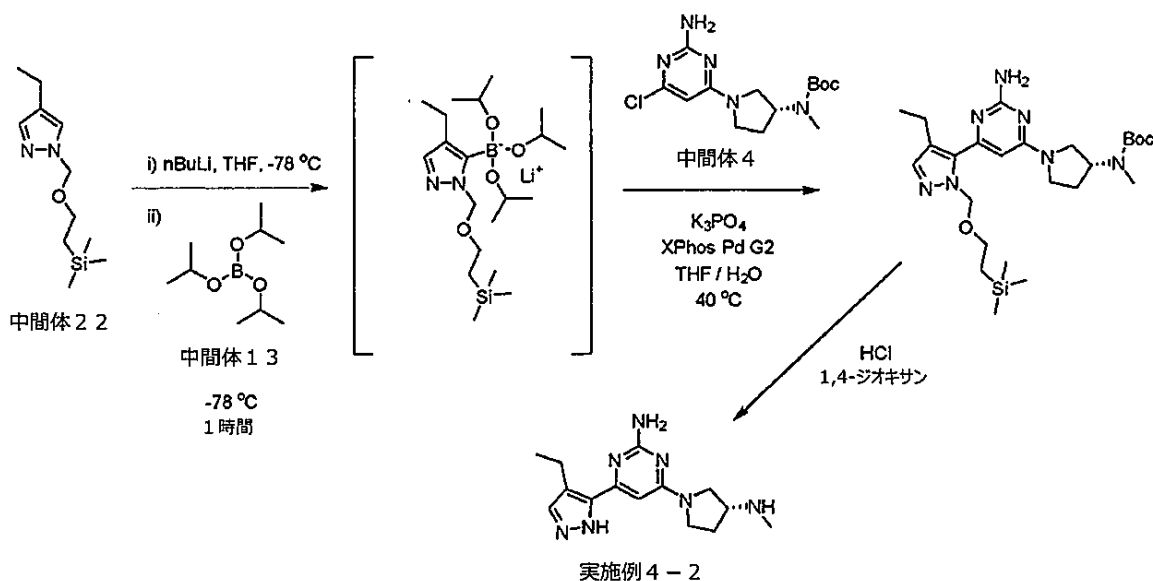
実施例 4-1 に関するデータは表 3 にある。

経路 I

実施例 4-2 である (R)-4-(4-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0202】

【化 4 4】



窒素をパージしたマイクロ波バイアルに、T H F (2.9 mL) に溶解した 4-エチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (中間体 2 2) (500 mg、2.21 mmol) を添加し、溶液を -78℃ に冷却した。次いで、この溶液に、ヘキサン (2.5 M、0.97 mL、2.43 mmol) 中の n-ブチルリチウム溶液を 10 分間かけて滴下添加し、続いて、トリイソプロピルボレート (中間体 1

3) (0.56 mL、2.43 mmol) を同様の滴下方式で添加した。反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、次いで、水性 K₃PO₄ (0.5 M、5.74 mL、2.87 mmol)、続いて、tert-ブチル (R) - (1 - (2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (中間体 4) (217 mg、0.66 mmol) および XPhos Pd G2 プレ触媒 (CAS: 1310584-14-5) (52 mg、0.04 mmol) を添加した。次いで、マイクロ波バイアルを密封し、19 時間、40 °C に加熱攪拌した (従来の加熱)。反応混合物を水 (49 mL) および飽和水性 NH₄Cl (1 mL) の溶液に添加し、酢酸エチルを使用して抽出した。次いで、水性層を、酢酸エチル (2 × 50 mL) を使用して再抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を、相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、石油エーテル中の 0 ~ 100 % 酢酸エチル) を使用して精製して、tert-ブチル (R) - (1 - (2-アミノ-6 - (4-エチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (87 mg、25%) を得た。
LCMS (システム 4、方法 F) : m/z 518 (M+H)⁺ (ESI+ve)、2.58 分、254 nm。

【0203】

1, 4-ジオキサン (4 mL) に溶解した tert-ブチル (R) - (1 - (2-アミノ-6 - (4-エチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) ピリミジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (87 mg、0.17 mmol) の溶液に 1, 4-ジオキサン (4 M、1.26 mL、5.04 mmol) 中の HCl 溶液を添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣をトルエンから共蒸発させた。残渣を精製方法 H によって精製して、(R) - 4 - (4-エチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-アミン、実施例 4-2 (16 mg、33%) を得た。

【0204】

実施例 4-2 に関するデータは表 3 にある。

経路 J

実施例 4-3 である (R) - 4 - (4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0205】

10

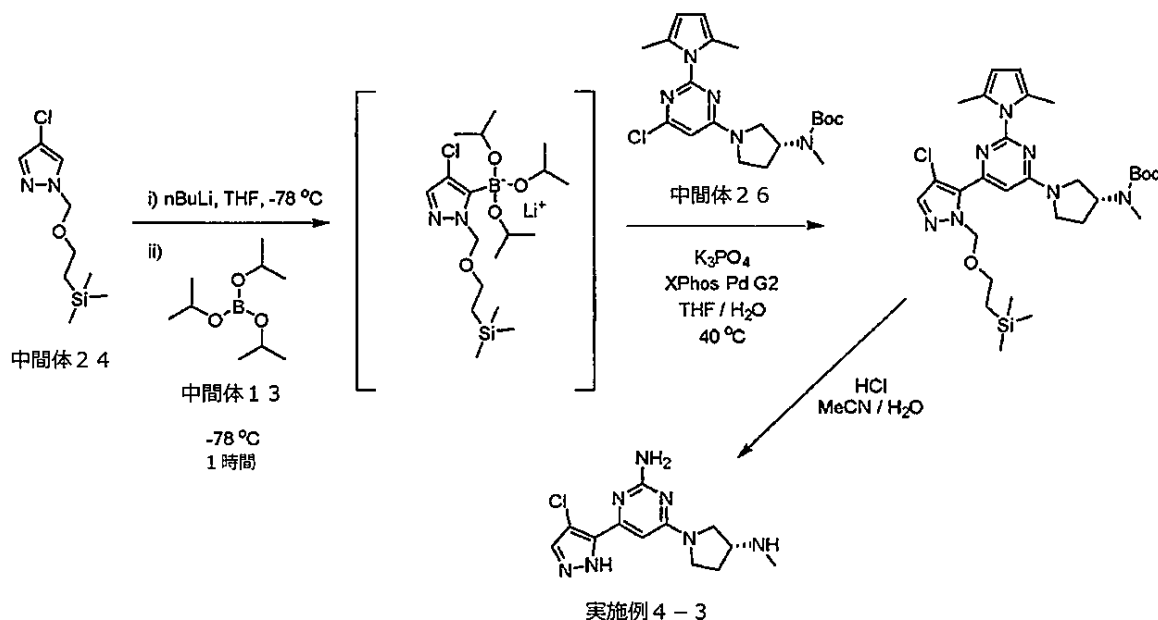
20

30

40

50

【化 4 5】



窒素をパージしたマイクロ波バイアルに、THF (3.7 mL) に溶解した 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (中間体 24) (646 mg、2.78 mmol) を添加した。溶液を -78 °C に冷却し、ヘキサン (2.5 M、1.22 mL、3.05 mmol) 中の n-ブチルリチウム溶液を 10 分間かけて滴下添加した後、トリイソプロピルボレート (中間体 13) (0.7 mL、3.05 mmol) を同様の滴下方式で添加した。反応混合物を -78 °C で 1 時間、撹拌した。次いで、反応混合物に、水性 K_3PO_4 (0.5 M、7.22 mL、3.61 mmol)、続いて、tert-ブチル (R)-((1-(6-クロロ-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (中間体 26) (338 mg、0.83 mmol) および XPhos Pd G2 プレ触媒 (CAS: 1310584-14-5) (66 mg、0.08 mmol) を添加した。次いで、マイクロ波バイアルを密封し、1.5 時間で 40 °C に従来通りに加熱撹拌した。反応混合物を水 (49 mL) および飽和水性 NH_4Cl (1 mL) の溶液に添加し、酢酸エチル (50 mL) を使用して抽出した。水性層を、酢酸エチル (2 × 50 mL) を使用してさらに抽出し、合わせた有機相を、相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、石油エーテル中の 0~25% 酢酸エチル) を使用して精製して、tert-ブチル (R)-((1-(6-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (440 mg、87%) を得た。

LCMS (システム 4、方法 F): m/z 602/604 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、3.13 分、254 nm。

【0206】

MeCN (0.83 mL) に溶解した tert-ブチル (R)-((1-(6-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (50 mg、0.08 mmol) の溶液に水性 HCl (4 M、1.25 mL、5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2.5 時間、および 40 °C で 2 時間撹拌した。同じスケールで同一の反応を並行して実行し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。2 つの反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をトルエンから共蒸発させて微量の水を除去し、次いで、精製方法 I によって精製して、

(R) - 4 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、実施例 4 - 3 (3.7 mg、8%) を得た。

【0207】

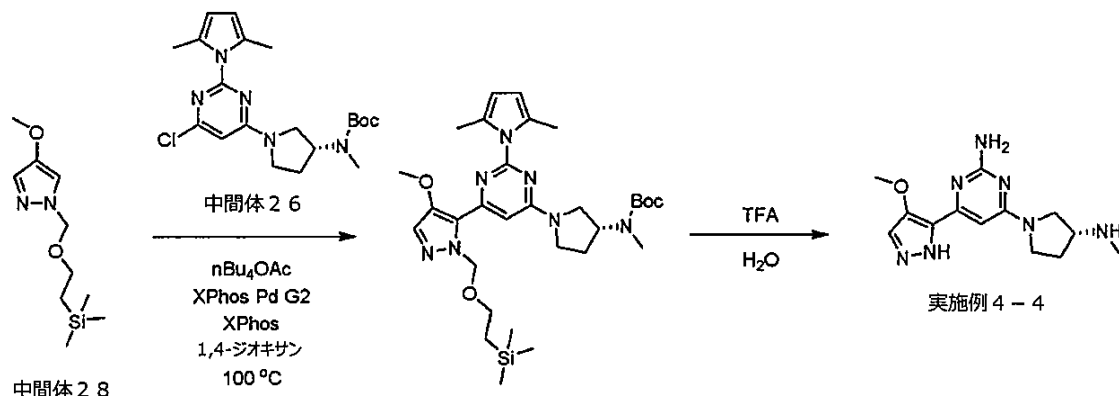
実施例 4 - 3 に関するデータは表 3 にある。

経路 K

実施例 4 - 4 である (R) - 4 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0208】

【化 46】



液体に 15 分間、窒素流を通すことによって 1, 4 - ジオキサンを脱気した。撹拌棒を含有する 5 mL マイクロ波バイアルを 5 分間、窒素流でフラッシュし、次いで、栓をした。マイクロ波バイアルに、tert-ブチル (R) - (1 - (6 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (中間体 26) (107 mg、0.26 mmol)、4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール (中間体 28) (102 mg、0.45 mmol)、テトラブチルアンモニウムアセテート (198 mg、0.66 mmol) (非常に吸湿性!)、XPhos (CAS: 564483-18-7) (13 mg、0.03 mmol) および XPhos Pd G2 プレ触媒 (CAS: 1310584-14-5) (9 mg、0.01 mmol) を (この順で) 添加した。バイアルを窒素流で再度簡単にフラッシュし、脱気した 1, 4 - ジオキサン (3 mL) を添加した。バイアルを密封し、ホットプレートで 100 °C で 66 時間加熱撹拌した。反応を同様のスケールで繰り返し、2 つの反応溶液を、酢酸エチルを使用して合わせ、真空でフラッシュシリカ (10 mL) 上で濃縮した。得られた粉末をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、イソヘキサン中の 20% ~ 60% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (R) - (1 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 6 - (4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (197 mg、63%) を油状物として得た。

LCMS (システム 5、方法 H) : m/z 598 (M+H)⁺ (ESI+ve)、2.21 分、205 nm。

【0209】

トリフルオロ酢酸 (2.7 mL) および水 (0.3 mL) の混合物を調製し、tert-ブチル (R) - (1 - (2 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 6 - (4 - メトキシ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバメート (197 mg、0.33 mmol) に添加して溶液を得、これを窒素雰囲気下、RT で

24時間撹拌した。暗赤／黒色溶液を等体積のトルエンで希釈し、真空で濃縮した。残渣をトルエンから共蒸発させて暗色油状物を得、これを静置してゆっくり固化させて赤／黒色固体を得た。固体を精製方法Jによって精製して、(R)-4-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン実施例4-4(17mg、17%)を固体として得た。

【0210】

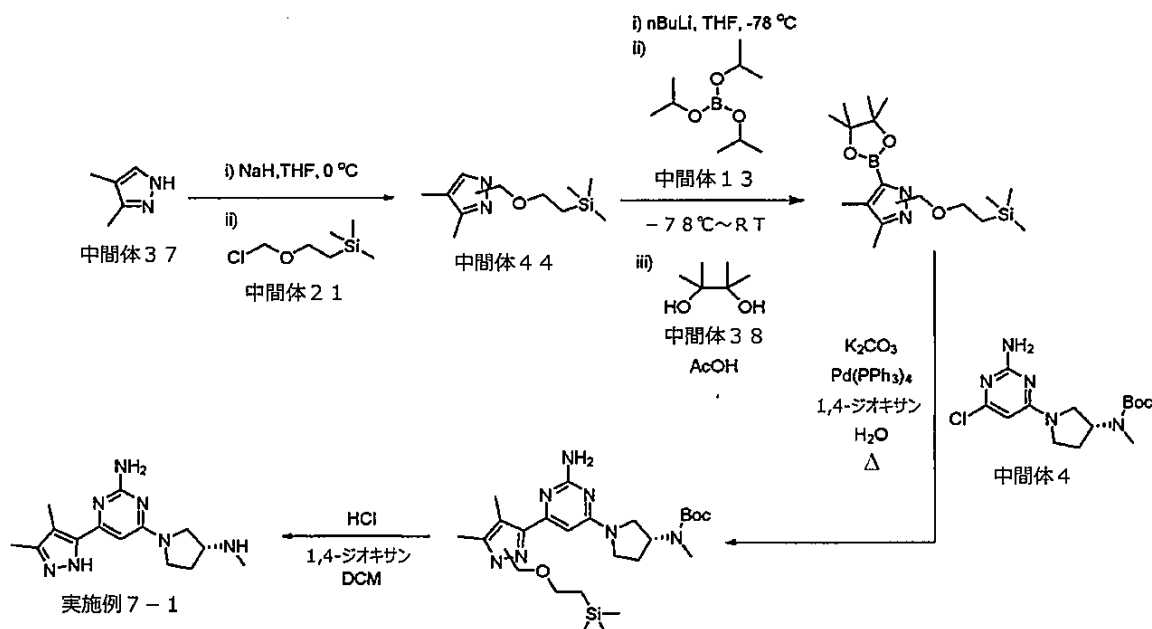
実施例4-4に関するデータは表3にある。

経路L

実施例7-1である(R)-4-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩の調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0211】

【化47】



3,4-ジメチル-1H-ピラゾール(496mg、5.0mmol)をTHF(20mL)に溶解し、鉍物油(60%、400mg、1.0mmol)中の水素化ナトリウム懸濁液を添加し、反応を0°Cで1時間撹拌した。(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(中間体21)(1.15mL、6.5mmol)を添加し、反応混合物をRTで終夜撹拌した。反応混合物を水(25mL)とEtOAc(40mL)との間に分配し、水性相をEtOAc(3×50mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(順相SiO₂、イソヘキサン中の0%~100%EtOAc)によって精製して、3,4-ジメチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾールおよび4,5-ジメチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾール(中間体44)(1100mg、97%)の約1:1混合物を油状物として得た。

【0212】

中間体44に関するデータは表2にある。

【0213】

THF(10mL)に溶解した3,4-ジメチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾールおよび4,5-ジメチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾール(中間体44)(453mg、2.0mmol)の約1:1混合物の溶液を-78°Cに冷却した。この溶液に、ヘキサン(2.5M、2.0mL、5.0mmol)中のn-ブチルリチウム溶液を添加し、反応混合

物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、反応混合物にトリイソプロピルボレート（中間体13）（1.21 mL、6.0 mmol）をTHF（1 mL）中の溶液として -78°C で添加し、得られた混合物を1時間攪拌し、次いで、終夜RTに加温した。2,3-ジメチルブタン-2,3-ジオール（中間体38）（355 mg、3.0 mmol）を添加し、続いて、10分後に酢酸（0.34 mL、6.0 mmol）を添加し、得られた混合物をさらに10分間攪拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、ろ液を濃縮して3,4-ジメチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾールおよび4,5-ジメチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾールの位置異性体混合物を油状物として得、これを次の反応に直接使用した。LCMS（システム4、方法F）： m/z 252（ボロン酸-18） $^{+}$ （ ES^{+} ）、2.72分、254 nm。

【0214】

1,4-ジオキサン（2.2 mL）および水（0.10 mL）中の炭酸カリウム（276 mg、2.0 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（CAS：95464-05-4）（116 mg、0.10 mmol）、3,4-ジメチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾールおよび4,5-ジメチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール（352 mg、1.0 mmol）の位置異性体混合物、ならびにtert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメート（中間体4）（328 mg、1.0 mmol）の混合物を、 110°C に加熱し、この温度で終夜維持した。次いで、反応混合物をDCM（5 mL）と水（5 mL）との間に分配し、水性相をDCM（3×5 mL）でさらに抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣を精製方法Kによって精製して、tert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（4,5-ジメチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメートもしくはtert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（3,4-ジメチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメートのいずれかまたはその両方の異性体の混合物（6 mg、1%）を得た。

LCMS（システム4、方法F）： m/z 518（M+H） $^{+}$ （ ES^{+} ）、2.55分、254 nm。

【0215】

tert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（4,5-ジメチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-3-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメートもしくはtert-ブチル（R）-（1-（2-アミノ-6-（3,4-ジメチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-4-イル）ピロリジン-3-イル）（メチル）カルバメートまたはその両方の異性体の混合物（6 mg、0.01 mmol）をDCM（2 mL）に溶解し、1,4-ジオキサン（4 M、0.01 mL、0.0400 mmol）中のHCl溶液を添加した。混合物をRTで終夜攪拌し、得られた沈殿物をろ過によって除去して、（R）-4-（3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）-6-（3-（メチルアミノ）ピロリジン-1-イル）ピリミジン-2-アミン二塩酸塩、実施例7-1（3 mg、72%）を得た。

【0216】

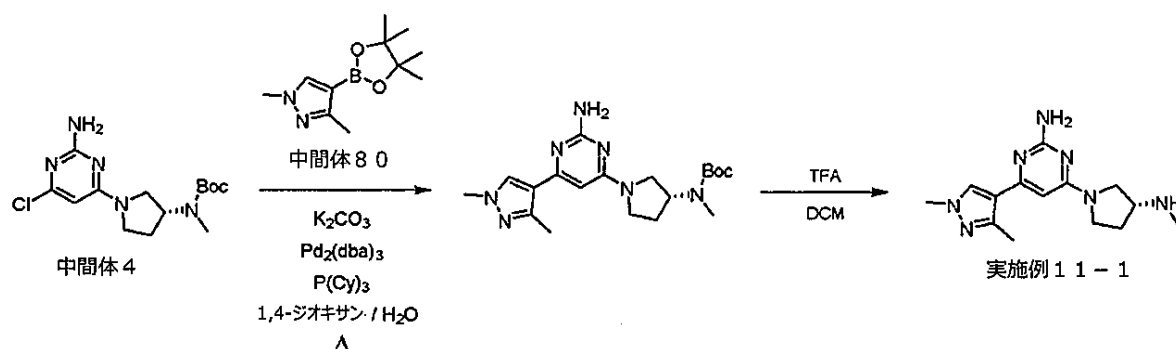
実施例7-1に関するデータは表3にある。

経路M

実施例 11-1 である (R)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0217】

【化48】



10

tert-ブチル (R)-1-(2-アミノ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (中間体 4) (1.0 g、3.00 mmol)、1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (中間体 80) (0.87 g、3.90 mmol)、 K_2CO_3 (1.65 g、12.0 mmol) および水 (4.0 mL) を窒素下で 1,4-ジオキサン (16.0 mL) に溶解し、20 分間脱気した。トリシクロヘキシルホスフィン (0.12 g、0.4 mmol) および tris (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (CAS: 51364-51-3) (274 mg、0.32 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、混合物を 90 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (40 mL) と EtOAc (25 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (3 × 25 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相活性化 Al_2O_3 、DCM 中の 0% ~ 10% MeOH) によって精製して、tert-ブチル (R)-1-(2-アミノ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (1.0 g、86%) を固体として得た。

LCMS (システム 3、方法 D): m/z 388 ($M+H$)⁺ (ESI+ve)、3.53 分、202 nm。

20

30

【0218】

tert-ブチル (R)-1-(2-アミノ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (1.0 g、2.58 mmol) を DCM (20 mL) に溶解し、TFA (5 mL) を 0 °C で添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をペンタン (2 × 10 mL) とすり混ぜた。残渣を精製方法 L によって精製して、(R)-4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン 実施例 11-1 (500 mg、68%) を固体として得た。

40

【0219】

実施例 11-1 に関するデータは表 3 にある。

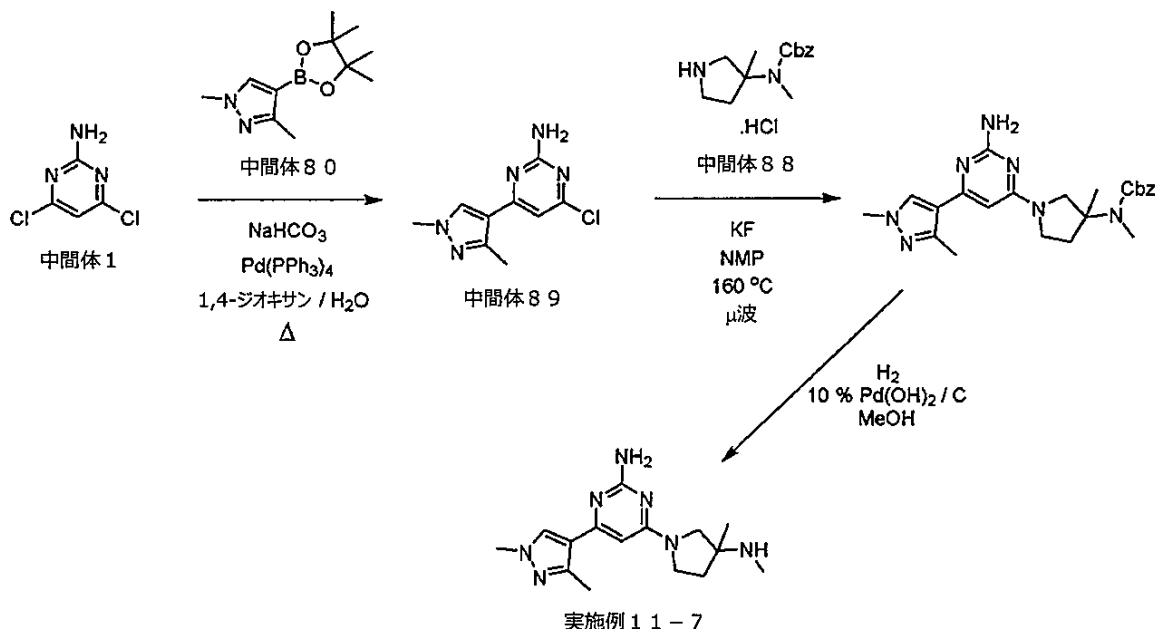
経路 N

実施例 11-7 である 4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

【0220】

50

【化 4 9】



4, 6-ジクロロピリミジン-2-アミン (中間体 1) (500 mg、3.06 mmol)、1, 3-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (中間体 80) (0.68 g、3.07 mmol) および NaHCO_3 (0.967 g、9.20 mmol) を窒素下で 1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) の混合物に溶解し、得られた混合物を 20 分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (CAS: 95464-05-4) (0.355 g、0.306 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を 50~70 °C で 12 時間撹拌した。次いで、反応混合物を H_2O (40 mL) と EtOAc (40 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (3×20 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相活性化 Al_2O_3 、ヘキサン中の 20% 酢酸エチル) によって精製して、4-クロロ-6-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (中間体 89) (250 mg、22%) を固体として得た。

【0221】

中間体 89 に関するデータは表 2 にある。

【0222】

ベンジルメチル(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート塩酸塩 (中間体 88) (222 mg、0.78 mmol) および 4-クロロ-6-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (中間体 89) を窒素雰囲気下で N-メチル-2-ピロリジノン (8 mL) に溶解し、フッ化カリウム (156 mg、2.68 mmol) を添加した。得られた反応混合物を、CEM マイクロ波を使用して 160 °C で 4 時間撹拌した。次いで、混合物を H_2O (35 mL) と EtOAc (25 mL) との間に分配し、水性層を EtOAc (2×25 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (順相中性活性化 Al_2O_3 、 EtOAc 中の 2%~6% MeOH) によって精製して、ベンジル(1-(2-アミノ-6-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート (190 mg、49%) を固体として得た。

LCMS (システム 3、方法 E): m/z 436 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ESI+ve)、3.83 分、247 nm。

【0223】

ベンジル（１－（２－アミノ－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）－３－メチルピロリジン－３－イル）（メチル）カルバメート（１９０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、炭素担持１０％水酸化パラジウム（５０％水分、１００ｍｇ）を添加した。次いで、容器に水素をパージし、水素雰囲気下、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、ＭｅＯＨで触媒を洗浄し、ろ液を真空で濃縮して粗生成物を得、これをペンタン（２×２ｍＬ）とすり混ぜて非極性不純物を除去した。生成物を精製方法Ｍ、続いて精製方法Ｎによって精製して、４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（３－メチル－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－イル）ピリミジン－２－アミン、実施例１１－７異性体１（１９ｍｇ、１５％）を固体として、および４－（１，３－ジメチル－１

10

【０２２４】

実施例１１－７異性体２に関するデータは表３にある。

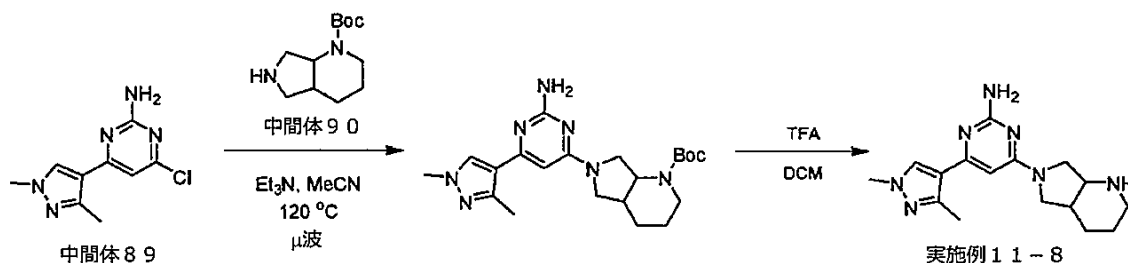
経路Ｏ

実施例１１－８である４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（オクタヒドロ－６Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－６－イル）ピリミジン－２－アミンの調製によって例示される、ピリミジンの調製の典型的な手順

20

【０２２５】

【化５０】



30

４－クロロ－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン（中間体８９）（１５０ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ：ＴＥＡ（１：１、１０ｍＬ）に溶解し、tert-ブチルオクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボキシレート（中間体９０）（２２８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）をＲＴで添加した。混合物を、ＣＥＭマイクロ波を使用して１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（中性Ａｌ₂Ｏ₃、０％～１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）によって精製して、tert-ブチル６－（２－アミノ－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボキシレートを固体として得た（１５０ｍｇ、５４％）。

40

ＬＣＭＳ（システム３、方法Ｄ）：ｍ／ｚ ４１４（Ｍ＋Ｈ）⁺（ＥＳＩ＋ｖｅ）、３．７５分、２５４ｎｍ。

【０２２６】

tert-ブチル６－（２－アミノ－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２ｍＬ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、真空で濃縮し、残渣をペンタン（２×１０ｍＬ）とすり混ぜて粗生成物を得た。粗生成物を精製方法Ｏ、続いて精製方法Ｐによって精製して、４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（オクタヒドロ－６Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－６

50

ール) ピリミジン-2-アミン、実施例 11-8 異性体 1 (20 mg、18%) および 4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン、実施例 11-8 異性体 2 (10 mg、9%) を得た。

【0227】

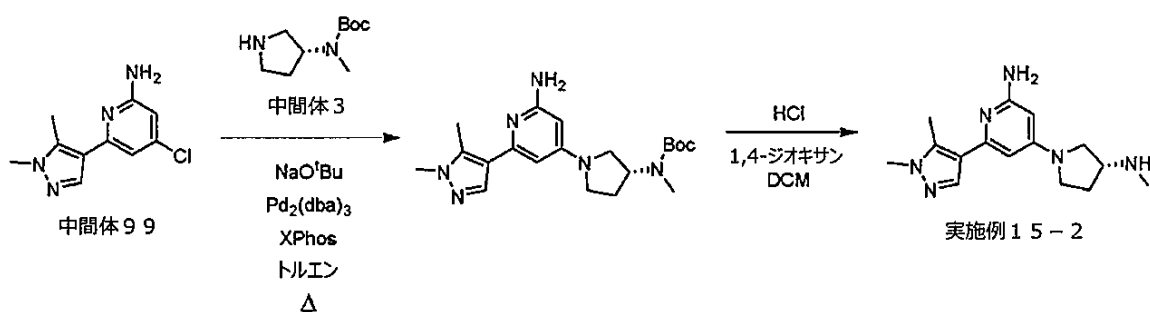
実施例 11-7 異性体 1 および異性体 2 に関するデータは表 3 にある。

経路 P

実施例 14-1 である (R)-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩の調製によって例示される、ピリジンの調製の典型的な手順

【0228】

【化51】



XPhos (CAS: 564483-18-7) (93 mg、0.19 mmol)、4-クロロ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン (中間体 99) (210 mg、0.94 mmol)、tris (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (CAS: 51364-51-3) (86 mg、0.09 mmol) および (R)-メチル (ピロリジン-3-イル) カルバメート (中間体 3) (208 mg、1.04 mmol) を含有する、窒素をパージしたマイクロ波バイアルにトルエン (5 mL) を添加した。反応容器に窒素をパージし、ナトリウムtert-ブトキシド (272 mg、2.83 mmol) を添加した。次いで、容器を密封し、110℃で16時間、従来通りに加熱した。反応混合物をEtOAc (5 mL) と水 (5 mL) との間に分配し、水性相をEtOAc (3×5 mL) でさらに抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (順相 SiO₂、DCM 中の 0%~10% MeOH) によって精製して粗生成物を得、これをさらに精製方法 Q によって精製して、tert-ブチル (R)- (1-(2-アミノ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (5 mg、1%) を油状物として得た。

LCMS (システム 4、方法 F): m/z 387 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.07 分、254 nm。

【0229】

tert-ブチル (R)- (1-(2-アミノ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル) (メチル) カルバメート (5 mg、0.010 mmol) を DCM (2 mL) に溶解し、1,4-ジオキサン (4 M、0.01 mL、0.06 mmol) 中の HCl 溶液を添加し、得られた混合物を RT で終夜撹拌した。この時間の後、白色沈殿物をろ別して、(R)-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩、実施例 14-1 (3 mg、78%) を得た。

【0230】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 - 中間体

表 2				
中間体番号	名称	合成経路	使用した 中間体	データ
1	4,6-ジクロロピリミジン-2-アミン	-	-	市販, CAS: 56-05-3
2	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 844501-71-9
3	tert-ブチル(R)-メチル(ピロリジン-3- イル)カルバメート	-	-	市販, CAS: 392338-15-7
4	tert-ブチル(R)-1-(2-アミノ-6- クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3- イル(メチル)カルバメート	B (ステップ 1)	1および 3	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 328 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.77分、 240 nm
5	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル- 1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H- ピラゾール	-	-	市販, CAS: 847818-74-0
6	1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1020174-04-2
7	3-プロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H- ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1224194-42-6
8	Bis(ピナコラート)ジボロン	-	-	市販, CAS: 73183-34-3
9	3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2- イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル- 1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H- ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1486485-62-4
10	3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H- ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5- テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2- イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1486485-57-7
11	5-プロモ-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3- カルバミルデヒド	-	-	市販, Alichem (China) Co. Ltd. 製品コード: 049000432
12	5-プロモ-3-(ジフルオロメチル)-1-(2- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H- ピラゾール	1	11	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.62 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), 0.01 – 0.05 (m, 9H).
13	トリイソプロピルボレート	-	-	市販, CAS: 5419-55-6
14	エチル 3-(トリフルオロメチル)-1H- ピラゾール-5-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 129768-30-5
15	3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5- カルボン酸	2	14	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 179 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.47分、 230 nm
16	カリウム 3-エトキシ-3- オキソプロパノエート	-	-	市販, CAS: 6148-64-7
17	グアニジン塩酸塩	-	-	市販, CAS: 50-01-1
18	tert-ブチル(R)-ピロリジン-3- イルカルバメート	-	-	市販, CAS: 122536-77-0
19	4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2- イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1492954-33-2
20	4-エチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 17072-38-7

【 0 2 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

21	(2-(クロロメトキシ)エチル) トリメチルシラン	-	-	市販, CAS: 76513-69-4
22	4-エチル-1-((2- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H- ピラゾール	3	20および 21	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 3H), 0.92 – 0.83 (m, 2H), -0.01 – - 0.09 (m, 9H).
23	4-クロロ-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 15878-00-9
24	4-クロロ-1-((2- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H- ピラゾール	3	23および 21	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 0.95 – 0.83 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).
25	ヘキサン-2,5-ジオン	-	-	市販, CAS: 110-13-4
26	tert-ブチル(R)-(1-(6-クロロ-2-(2,5- ジメチル-1H-ピロール-1- イル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3- イル)(メチル)カルバメート	4	1, 25および 3	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 406/408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.72 分、 254 nm
27	4-メトキシ-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 14884-01-6
28	4-メトキシ-1-((2- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H- ピラゾール	3	27および 21	LCMS (システム 5、方法 H): m/z 229 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.47 分、 205 nm
29	4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 82231-51-4
30	エチル 5-メチル-1H-ピラゾール-3- カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 4027-57-0
31	1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3- カルボン酸	5	29	LCMS (システム 1、方法 B): m/z 141 (M+H) ⁺ (ESI +ve), 1.23 分、 235nm
32	1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H- ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 1004643-64-4
33	エチル 4-メチル-1H-ピラゾール-3- カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 6076-12-6
34	1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3- カルボン酸	5	33	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 141 (M+H) ⁺ (ESI +ve), 1.49 分、 237 nm
35	ナトリウム 2-クロロ-2,2- ジフルオロアセテート	-	-	市販, CAS: 1895-39-2
36	1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H- ピラゾール-3-カルボン酸	6	33および 35	LCMS (システム 3、方法 D): m/z 177 (M+H) ⁺ (ESI +ve), 1.12 分、 202 nm
37	3,4-ジメチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 2820-37-3
38	2,3-ジメチルブタン-2,3-ジオール	-	-	市販, CAS: 76-09-5
39	4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 15878-08-7
40	3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 7231-33-6
41	3-ヨード-1,4,5,6- テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1426424-00-1
42	ホウ酸トリメチル	-	-	市販, CAS: 121-43-7
43	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3- ジオキソラン-2-イル)-1H-インダゾール	-	-	市販, CAS: 937366-55-7

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

44	3,4-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールおよび 4,5-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールの混合物	L (ステップ 1)	37および 21	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26, 7.24 (2 x s, 1H), 5.37, 5.29 (2 x s, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 2.24, 2.20 (2 x s, 3H), 2.01 – 1.98 (m, 3H), 0.93 – 0.84 (m, 2H), -0.02, -0.03 (2 x s, 9H).
45	tert-ブチル(R)-1-(2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート	B (ステップ 1)	1および 18	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 314/316 (M+H)+ (ES+), 1.86 分、254 nm
46	4-クロロ-3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールおよび 4-クロロ-5-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールの混合物	3	39および 21	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 189/191 (M-SiMe2+H)+ (ES+), 3.08 分、254 nm
47	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 269410-08-4
48	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 761446-44-0
49	1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 847818-70-6
50	1-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1151802-22-0
51	1-シクロブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1002309-48-9
52	1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1206640-82-5
53	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1046831-98-4
54	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1049730-42-8
55	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	-	-	市販, CAS: 1040377-08-9
56	1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 847818-71-7
57	1-(オキセタン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1339890-99-1
58	3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル	-	-	市販, CAS: 1022092-33-6
59	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル	-	-	市販, CAS: 1093307-35-7
60	tert-ブチル 3-オキシピペリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 98977-36-7
61	4-プロモ-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 2075-45-8
62	クロロギ酸エチル	-	-	市販, CAS: 541-41-3

【 0 2 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

63	エチル 3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	7	60, 61, 62 および 8	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 350 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、4.14 分、202 nm
64	tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート塩酸塩	-	-	市販, CAS: 943060-59-1
65	tert-ブチル(1-(2-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート	B (ステップ 1) (TEA の代わりに DIPEA を使用)	1および 64	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 258/260 (M-56+H) ⁺ (ES ⁺)、1.97 分、254 nm
68	3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 936250-20-3
69	4-ブromo-3-エチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 15802-79-6
70	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン	-	-	市販, CAS: 110-87-2
71	4-ブromo-3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール	8	69および 70	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 1.22 – 1.29 (m, 3H), 1.50 – 1.75 (m, 4H), 1.97 – 2.06 (m, 2H), 2.58 – 2.79 (m, 2H), 3.99 – 4.16 (m, 2H), 5.23 – 5.32 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).
72	3-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	D (ステップ 1)	71および 8	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 307 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、4.47 分、202 nm
73	3-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1983152-92-6
74	3-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 957345-32-3
75	4-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1451392-65-6
76	4-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール	8	75および 70	LCMS (システム 1、方法 B): m/z 281/283 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、1.70 分、270 nm
77	3-(ジフルオロメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	D (ステップ 1)	76および 8	LCMS (システム 1、方法 B): m/z 329 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、1.88 分、228 nm
78	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1218790-40-9
79	3,5-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1126779-11-0
80	1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1046832-21-6
81	3-エチル-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1619991-78-4
82	3-シクロプロピル-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1257637-82-3

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

83	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1218790-53-4
84	4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル	-	-	市販, CAS: 287922-71-8
85	4-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1215295-92-3
86	tert-ブチル 3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 1158758-59-8
87	クロロギ酸ベンジル	-	-	市販, CAS: 501-53-1
88	ベンジルメチル(3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート塩酸塩	9	86および 87	LCMS (システム 3、方法 C): m/z 249 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、7.99 分、202 nm
89	4-クロロ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン	M (ステップ 1)		LCMS (システム 3、方法 E): m/z 224/226 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、2.79 分、254 nm
90	tert-ブチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 159877-36-8
91	1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1036991-40-8
92	4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル	-	-	市販, CAS: 327099-80-9
93	4-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1243250-04-5
94	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1314138-13-0
95	1,3,5-トリメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 844891-04-9
98	4,6-ジクロロピリジン-2-アミン	-	-	市販, CAS: 116632-24-7
99	4-クロロ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	Q	98および 91	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 223/225 (M+H) ⁺ (ESI +ve)、3.00 分、234 nm
100	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン	-	-	市販, CAS: 1370008-65-3
101	3-エチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 13808-71-4
102	3-エチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール	3	101および 21	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 169 (M-SiMe ₂ +H) ⁺ (ES ⁺)、2.39 分、200-400 nm
103	tert-ブチル(S)-メチル(ピロリジン-3-イル)カルバメート	-	-	市販, CAS: 169750-01-0
104	N,3-ジメチルピロリジン-3-アミン	-	-	市販, CAS: 685879-85-0
105	tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート	-	-	市販, CAS: 91188-13-5
106	N,3-ジメチルアゼチジン-3-アミン二塩酸塩	-	-	市販, CAS: 2170250-39-0
107	tert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 185693-02-1
108	tert-ブチル(4aR,7aR)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 186201-89-8
109	エチル 4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 179692-09-2

【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

110	1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン	-	-	市販, CAS: 824-94-2
111	4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	10	109および 110	LCMS (システム 1、方法 B): 質量イオンなし、1.50 分、235 nm
112	エチル 4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	-	-	市販, CAS: 934758-94-8
113	エチル 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	8	112および 70	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 293 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.21 分、 202 nm
114	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	2	113	LCMS (システム 2、方法 E): m/z 265 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.82 分、 202 nm
115	4-フルオロ-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 35277-02-2
116	4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール	3	115	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.02 (s, 9H), 0.84 – 0.94 (m, 2H), 3.48 – 3.56 (m, 2H), 5.29 – 5.34 (m, 2H), 7.36 – 7.39 (m, 1H), 7.42 – 7.45 (m, 1H).
117	tert-ブチル(R)-1-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-6-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)カルバメート	K (ステップ 1)	116および 26	LCMS (システム 4、方法 F): m/z 586 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.12 分、 254 nm
118	tert-ブチル(R)-1-(2-アミノ-6-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)(メチル)カルバメート	11	117	LCMS (システム 5、方法 H): m/z 508 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.84 分、 205 nm
119	tert-ブチルアゼチジン-3-イル(メチル)カルバメート	-	-	市販, CAS: 577777-20-9
120	4-プロモ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 13745-17-0
121	4-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	12		LCMS (システム 1、方法 B): m/z 159 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.22 分、 230 nm
122	4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 89831-40-3
123	3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 864239-61-2
124	3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールおよび 5-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールの 1 : 1 混合物	3	123	LCMS (システム 4、方法 F): 質量イオンなし、2.59 分、254 nm
125	4-フルオロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 681034-58-2
126	4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 29400-84-8
127	4-メトキシ-5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	13	30	LCMS (システム LCMS 2、方法 E): m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.71 分、 232 nm
128	3-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 1245772-27-3

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

129	(3-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ボロン酸	14	128	LCMS (システム LCMS 2、方法 E): m/z 261 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.06 分、 234 nm
130	4-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾール	-	-	市販, CAS: 153085-14-4
131	4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール	3	130	LCMS (システム LCMS 4、方法 F): 質量イオンなし、2.68 分、254 nm
132	5-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 681034-63-9
133	3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール	-	-	市販, CAS: 134589-56-3
134	3-クロロ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾールはいくらかの位置異性体を含有する	3	133	LCMS (システム LCMS 4、方法 F): 質量イオンなし、2.57 分、254 nm
135	4,5-ジクロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 115964-19-7
136	5-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸	-	-	市販, CAS: 1934369-17-1

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3 - 実施例化合物

実施例 番号	名称	使用した 合成方法 および 中間体	単離方法	¹ H NMR	LCMS システム および 方法	LCMS データ
1-1	(R)-4-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)-6-(1H-ピラゾール-5- イル)ピリミジン-2-アミン	A 1, 2 および 3	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.70 – 1.91 (m, 1H), 1.97 – 2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.94 – 3.78 (br. s, 2H), 5.95 (br. s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 13.05 (br. s, 1H) 1 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 260 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.69 分, 240 nm
1-2	(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン 二塩酸塩	B 1, 3 および 5	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.23 – 2.40 (m, 2H), 2.56 – 2.63 (m, 3H), 3.64 – 3.73 (m, 1H), 3.81 – 3.96 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.33 – 9.61 (m, 2H), 9.78 (br. s, 1H), 12.89 (br. s, 1H) 1 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.01 分, 202 nm
2-1	(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 6	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.65 – 1.84 (m, 1H), 1.93 – 2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.02 – 3.24 (m, 2H), 3.24 – 3.62 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.93 (br. s, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H) 1 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 D	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.91 分, 202 nm
2-2	(R)-4-(1-(ジフルオロメチル)-1H- ピラゾール-3-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン 二塩酸塩	D 7, 8 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.25 – 2.44 (m, 2H), 2.56 – 2.65 (m, 3H), 3.64 – 3.78 (m, 1H), 3.79 – 4.03 (m, 4H), 5.83 – 6.89 (m, 1H), 7.48 – 7.53 (m, 1H), 7.97 (t, J = 57.8 Hz, 1H), 8.51 – 8.56 (m, 1H), 9.29 – 9.87 (m, 2H), 12.24 – 12.44 (m, 1H) 2 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 310 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.32 分, 254 nm
3-1	(R)-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン	E 4 および 9	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.81 – 2.02 (m, 1H), 2.16 – 2.36 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.33 – 3.44 (m, 2H), 3.46 – 3.58 (m, 1H), 3.59 – 3.83 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H) 4 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 D	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.99 分, 240 nm
3-2	(R)-4-(3-シクロプロピル-1H- ピラゾール-5-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン 二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 10 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.71 – 0.77 (m, 2H), 0.99 – 1.06 (m, 2H), 1.96 – 2.05 (m, 1H), 2.31 – 2.42 (m, 1H), 2.55 – 2.64 (m, 4H), 3.78 – 3.96 (m, 5H), 6.59 – 6.64 (m, 1H), 6.85 – 6.90 (m, 1H), 9.35 – 9.89 (m, 2H), 12.07 – 12.18 (m, 1H) 3 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 300 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.45 分, 254 nm

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

3-3	(R)-4-(3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	F 12, 13 および 4	RP クロマトグラフィー	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.20 – 2.47 (m, 1H), 2.47 – 2.68 (m, 1H), 2.71 – 2.87 (m, 3H), 3.78 – 4.20 (m, 5H), 6.71 – 6.79 (m, 1H), 6.87 – 7.21 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H). 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 310 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.46 分, 254 nm
3-4	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミンジトリフルオロアセテート	G 15, 16, 17 および 3	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.21 – 2.66 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.70 – 4.16 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H). 6つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 328 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.70 分, 243 nm
3-5	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン	G 15, 16, 17 および 18	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.76 – 1.99 (m, 1H), 2.07 – 2.34 (m, 1H), 3.40 – 3.88 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H). 5つの交換可能プロトンが観察されず。 1つのプロトンが溶媒ピークにより不明瞭。	システム 2 方法 E	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.60 分, 202 nm
4-1	(R)-4-(4-(メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	H 1, 19 および 3	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.91 – 2.05 (m, 1H), 2.24 – 2.35 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.40 – 3.83 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H). 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.26 分, 241 nm
4-2	(R)-4-(4-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	I 22, 13 および 4	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.83 – 1.97 (m, 1H), 2.17 – 2.29 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.32 – 3.42 (m, 2H), 3.44 – 3.55 (m, 1H), 3.57 – 3.81 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H). 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.21 分, 254 nm
4-3	(R)-4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	J 24, 13 および 26	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 1.74 – 2.00 (m, 1H), 2.10 – 2.25 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.00 – 3.93 (m, 5H), 4.88 (br. s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.51 – 7.61 (m, 1H). 2つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 294/296 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.51 分, 254 nm
4-4	(R)-4-(4-(メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	K 28 および 26	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, 酸化ジエーテリウム) δ 2.29 – 2.42 (m, 1H), 2.53 – 2.67 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.74 – 3.89 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 – 4.11 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.68 (s, 1H). 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 290 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.15 分, 254 nm
4-5	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(4-(メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン	G 29, 16, 17 および 18 最終ステップで TFA/DCM を 使用	TFA 塩から 遊離塩基を生成	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.76 – 1.94 (m, 1H), 2.15 – 2.27 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.42 – 3.83 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H). 5つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 260 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.90 分, 240 nm

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

5-1	(R)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン ジラルメート	G 31, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA/DCM を 使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.37 (s, 3H), 2.45 – 2.64 (m, 2H), 2.75 – 2.84 (m, 3H), 3.53 – 3.59 (m, 1H), 3.63 – 3.72 (m, 1H), 3.72 – 4.11 (m, 6H), 6.53 – 6.58 (m, 1H), 6.78 (s, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.06 分, 226 nm
5-2	(R)-4-(1-(ジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 32, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA/DCM を 使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.68 – 1.86 (m, 1H), 1.92 – 2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.01 – 3.26 (m, 2H), 3.38 – 3.64 (m, 3H), 6.07 (br. s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.85 (t, J = 57.9 Hz, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 D	m/z 324 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.59 分, 240 nm
6-1	(R)-4-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 34, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA/DCM を 使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.85 – 2.01 (m, 1H), 2.19 – 2.32 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.34 – 3.43 (m, 2H), 3.47 – 3.59 (m, 1H), 3.60 – 3.80 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 7.43 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.21 分, 241 nm
6-2	(R)-4-(1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 36, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA/DCM を 使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.84 – 2.00 (m, 1H), 2.20 – 2.35 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.35 – 3.84 (m, 5H), 6.26 (s, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 E	m/z 324 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.60 分, 214 nm
7-1	(R)-4-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン 二塩酸塩	L 37, 21, 13, 38および 4	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.18 – 2.30 (m, 6H), 2.32 – 2.69 (m, 2H), 2.75 – 2.90 (m, 3H), 3.76 – 4.15 (m, 5H), 6.30 – 6.41 (m, 1H) 6つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.96 分, 254 nm

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

7-2	(R)-4-(4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	L 39, 21, 13, 38 および 4	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.24 – 2.44 (m, 4H), 2.46 – 2.65 (m, 1H), 2.77 – 2.86 (m, 3H), 3.73 – 4.15 (m, 5H), 6.80 – 6.89 (m, 1H) 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 308/310 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 3.13 分, 254 nm
7-3	(R)-4-(3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	L 40, 21, 13, 38 および 4	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d ₁) δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.82 – 1.93 (m, 1H), 2.13 – 2.21 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.75 (m, 5H), 4.78 (br. s, 2H), 6.02 (s, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 302 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 3.45 分, 254 nm
7-4	(R)-4-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(2,4,5,6-テトラヒドロクロベンゾ[<i>c</i>]ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	L 41, 21, 42 および 4 38 存在せず	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.22 – 2.54 (m, 1H), 2.55 – 2.75 (m, 3H), 2.78 – 2.95 (m, 7H), 3.73 – 4.15 (m, 5H), 6.17 – 6.21 (m, 1H) 6つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 300 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.62 分, 254 nm
7-5	(R)-4-(2H-インダゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (スラップ 2 および 3) 43 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.33 – 2.48 (m, 1H), 2.54 – 2.71 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.75 – 4.18 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 7.32 – 7.51 (m, 1H), 7.57 – 7.68 (m, 1H), 7.82 – 7.94 (m, 1H), 8.36 – 8.51 (m, 1H) 6つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 310 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 3.47 分, 254 nm
7-6	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	I 44, 13 および 45	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.44 – 2.67 (m, 2H), 3.82 – 3.95 (m, 3H), 4.02 – 4.12 (m, 2H), 6.33, 6.29 (2 x s, 1H) 7つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.49 分, 254 nm
7-7	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(4-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	I 46, 13 および 45	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.18 – 2.33 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.47 – 2.66 (m, 1H), 3.73 – 4.19 (m, 5H), 6.81, 6.86 (2 x s, 1H) 7つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 294/296 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.53 分, 254 nm
7-8	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン	L 40, 21, 13, 38 および 45	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.17 – 1.28 (m, 3H), 1.77 – 1.93 (m, 1H), 2.15 – 2.28 (m, 4H), 2.61 – 2.71 (m, 2H), 3.17 – 3.30 (m, 1H), 3.44 – 3.58 (m, 1H), 3.60 – 3.81 (m, 3H), 6.11 (s, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.91 分, 254 nm

【0241】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

8-1	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 47 最終ステップで HCl/ジオキサンを 使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.65 – 1.83 (m, 1H), 1.94 – 2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.09 – 3.25 (m, 2H), 3.38 – 3.64 (m, 3H), 5.84 (br. s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.77 – 8.37 (m, 2H), 12.98 (br. s, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 260 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.70 分, 239 nm
8-2	(R)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 48	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.62 – 1.83 (m, 1H), 1.94 – 2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.07 – 3.26 (m, 2H), 3.36 – 3.60 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.83 (br. s, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.85 分, 202 nm
8-3	(R)-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 49 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.49 – 1.55 (m, 3H), 2.22 – 2.66 (m, 2H), 2.78 – 2.85 (m, 3H), 3.73 – 4.13 (m, 5H), 4.24 – 4.33 (m, 2H), 6.49 – 6.56 (m, 1H), 8.15 – 8.18 (m, 1H), 8.48 – 8.54 (m, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.24 分, 254 nm
8-4	(R)-4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 50	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.91 – 1.10 (m, 4H), 1.65 – 1.83 (m, 1H), 1.93 – 2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.06 – 3.59 (m, 5H), 3.68 – 3.80 (m, 1H), 5.83 (br. s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 300 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.09 分, 202 nm
8-5	(R)-4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 51 最終ステップで HCl/ジオキサンを 使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.81 – 2.00 (m, 3H), 2.16 – 2.30 (m, 1H), 2.38 – 2.64 (m, 7H), 3.29 – 3.42 (m, 3H), 3.45 – 3.80 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.21 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.38 分, 202 nm
8-6	(R)-4-(1-(シフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 52 最終ステップで HCl/ジオキサンを 使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.65 – 2.13 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.13 – 3.25 (m, 2H), 3.39 – 3.66 (m, 3H), 5.95 (br. s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.84 (t, J = 59.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 310 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.26 分, 202 nm

【 0 2 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

8-7	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ2 および3) 53および4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 – 2.45 (m, 2H), 2.56 – 2.66 (m, 3H), 3.61 – 3.73 (m, 1H), 3.76 – 4.02 (m, 4H), 6.74 – 6.87 (m, 1H), 8.80 – 8.90 (m, 1H), 9.21 – 9.69 (m, 3H), 13.40 – 13.57 (m, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 328 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.74 分, 254 nm
8-8	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ2 および3) 54および4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.19 – 2.67 (m, 2H), 2.79 – 2.86 (m, 3H), 3.74 – 4.13 (m, 5H), 5.06 – 5.16 (m, 2H), 6.54 – 6.62 (m, 1H), 8.24 – 8.27 (m, 1H), 8.58 – 8.63 (m, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.54 分, 254 nm
8-9	(R)-2-(4-(2-アミノ-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール	C 4および55	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.82 – 2.03 (m, 1H), 2.18 – 2.32 (m, 1H), 2.43 – 2.49 (m, 3H), 3.33 – 3.56 (m, 3H), 3.58 – 3.78 (m, 2H), 3.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H) 4つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 304 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.69 分, 242 nm
8-10	(R)-4-(1-(2-(メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4および56	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.70 – 1.87 (m, 1H), 1.95 – 2.14 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.18 – 3.26 (m, 4H), 3.39 – 3.57 (m, 4H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 5.86 (br. s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 318 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.96 分, 254 nm
8-11	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4および57	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.84 – 2.01 (m, 1H), 2.17 – 2.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.33 – 3.80 (m, 5H), 4.99 – 5.12 (m, 4H), 5.52 – 5.66 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 316 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.84 分, 202 nm
8-12	(R)-3-(4-(2-アミノ-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	C 4および58	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.01 – 2.15 (m, 1H), 2.30 – 2.45 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 – 3.74 (m, 4H), 3.76 – 3.85 (m, 1H), 4.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 313 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.89 分, 240 nm
8-13	(R)-2-(4-(2-アミノ-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル	C 4および59	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.17 – 2.43 (m, 1H), 2.45 – 2.68 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.71 – 4.12 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 299 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.88 分, 202 nm

【0243】

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

8-14	エチル 3-(4-(2-アミノ-6-((R)-3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-4-イル)-1H- ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1- カルボキシレート	C 4 および 63 ステップ 1 で 塩基として K ₂ CO ₃ を使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.11 – 1.26 (m, 3H), 1.44 – 1.63 (m, 1H), 1.72 – 1.83 (m, 2H), 1.94 – 2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.83 – 2.99 (m, 1H), 3.09 – 3.26 (m, 3H), 3.41 – 3.62 (m, 3H), 3.84 – 3.95 (m, 1H), 3.99 – 4.31 (m, 4H), 5.84 (br. s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) 1 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 415 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.59 分, 202 nm
8-15	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1- イル)-6-(1-(トリフルオロメチル)-1H- ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2- アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 53 および 45	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.12 – 2.69 (m, 2H), 3.76 – 4.21 (m, 5H), 6.66 – 6.72 (m, 1H), 8.45 – 8.50 (m, 1H), 9.01 – 9.08 (m, 1H) 6 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.40 分, 254 nm
8-16	4-(3-(メチルアミノ)アセチジン- 1-イル)-6-(1-(トリフルオロメチル)- 1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2- アミンジトリフルオロアセテート	D (ステップ 2 および 3) 53 および 65 ステップ 3 で TFA/DCM を 使用	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.78 (s, 3H), 4.22 – 4.51 (m, 3H), 4.53 – 4.73 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 8.39 – 8.49 (m, 1H), 8.98 – 9.08 (m, 1H) 5 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.66 分, 254 nm
8-17	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1- イル)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4- イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 49 および 45	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.52 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.12 – 2.38 (m, 1H), 2.40 – 2.64 (m, 1H), 3.74 – 3.95 (m, 3H), 3.97 – 4.18 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.49 – 6.54 (m, 1H), 8.17 – 8.21 (m, 1H), 8.51 – 8.58 (m, 1H) 6 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 1.93 分, 254 nm
8-18	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6- (1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H- ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2- アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 54 および 45	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.13 – 2.36 (m, 1H), 2.42 – 2.67 (m, 1H), 3.73 – 3.97 (m, 3H), 3.98 – 4.20 (m, 2H), 5.06 – 5.16 (m, 2H), 6.54 – 6.59 (m, 1H), 8.23 – 8.27 (m, 1H), 8.57 – 8.63 (m, 1H) 6 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 328 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.22 分, 254 nm
9-1	(R)-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-4- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン	C 4 および 66	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.81 – 1.99 (m, 1H), 2.17 – 2.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.33 – 3.39 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 1H), 3.56 – 3.80 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H) 4 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES) ⁺ , 2.73 分, 244 nm

【0 2 4 4】

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

9-2	(R)-4-(5-エチル-1H-ピラゾール-4- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロジン-1- イル)ピリジン-2-アミン	E 4および72 ステップ1で 塩基として K ₂ CO ₃ を使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.83 – 1.99 (m, 1H), 2.16 – 2.32 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.33 – 3.41 (m, 2H), 3.44 – 3.55 (m, 1H), 3.57 – 3.84 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H) 4つの交換可能プロトンが観察される。	システム 2 方法 E	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.88 分, 202 nm
9-3	(R)-4-(6-イソプロピル-1H- ピラゾール-4-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロジン-1- イル)ピリジン-2-アミン	C 4および73 ステップ1で 塩基として K ₂ CO ₃ を使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.24 – 1.39 (m, 6H), 1.83 – 2.02 (m, 1H), 2.17 – 2.35 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.34 – 3.86 (m, 6H), 5.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H) 4つの交換可能プロトンが観察される。	システム 3 方法 D	m/z 302 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.25 分, 254 nm
9-4	(R)-4-(6-シクロプロピル-1H- ピラゾール-4-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロジン-1- イル)ピリジン-2-アミン ジトリフルオロアセレート	C 4および74	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 0.84 – 0.97 (m, 2H), 1.06 – 1.18 (m, 2H), 2.03 – 2.18 (m, 1H), 2.20 – 2.43 (m, 1H), 2.44 – 2.68 (m, 1H), 2.77 – 2.86 (m, 3H), 3.71 – 4.11 (m, 5H), 6.42 – 6.56 (m, 1H), 8.06 (s, 1H) 6つの交換可能プロトンが観察される。	システム 3 方法 E	m/z 300 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.08 分, 214 nm
9-5	(R)-4-(5-(ジフルオロメチル)-1H- ピラゾール-4-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロジン-1- イル)ピリジン-2-アミン トリフルオロアセレート	E 4および77 ステップ2で DCM 存在せず	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.23 – 2.43 (m, 1H), 2.46 – 2.66 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.62 – 4.16 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H) 6つの交換可能プロトンが観察される。	システム 2 方法 E	m/z 310 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.05 分, 202 nm
9-6	(R)-4-(3- (メチルアミノ)ピロジン-1- イル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1H- ピラゾール-4-イル)ピリジン-2- アミン	C 4および78	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.67 – 1.85 (m, 1H), 1.93 – 2.09 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.12 – 3.27 (m, 2H), 3.38 – 3.68 (m, 3H), 5.85 – 5.97 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 12.88 – 14.45 (br. s, 1 H) 1つの交換可能プロトンが観察される。	システム 3 方法 D	m/z 328 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.36 分, 202 nm
9-7	(R)-4-(3-アミノピロジン-1- イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4- イル)ピリジン-2-アミン	C 45および68	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.80 – 1.94 (m, 1H), 2.14 – 2.29 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.40 – 3.84 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察される。	システム 2 方法 E	m/z 260 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.56 分, 202 nm

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

50

10-1	(R)-4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン	C 4および79	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.87 – 2.00 (m, 1H), 2.21 – 2.41 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 3.35 – 3.57 (m, 3H), 3.58 – 3.80 (m, 2H), 5.84 (s, 1H) 4つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 3 方法 D	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.94 分, 242 nm
11-1	(R)-4-(1-(3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン	M 4および80	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.66 – 1.82 (m, 1H), 1.94 – 2.09 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.04 – 3.25 (m, 2H), 3.38 – 3.58 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.72 – 5.89 (m, 3H), 8.03 (s, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 3 方法 D	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.01 分, 245 nm
11-2	(R)-4-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 81および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.16 – 1.25 (m, 3H), 2.17 – 2.46 (m, 2H), 2.55 – 2.65 (m, 3H), 2.78 – 2.90 (m, 2H), 3.61 – 3.72 (m, 1H), 3.76 – 3.94 (m, 7H), 6.07 – 6.10 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.27 – 9.69 (m, 2H), 12.62 (br. s, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 4 方法 G	m/z 302 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.38 分, 254 nm
11-3	(R)-4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 82および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.76 – 0.87 (m, 2H), 0.94 – 1.03 (m, 2H), 2.03 – 2.16 (m, 1H), 2.24 – 2.45 (m, 2H), 2.56 – 2.65 (m, 3H), 3.62 – 3.74 (m, 1H), 3.78 – 3.97 (m, 7H), 6.41 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.21 – 9.71 (m, 2H), 12.77 (br. s, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 4 方法 G	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.47 分, 254 nm
11-4	(R)-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 83および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.25 – 2.44 (m, 2H), 2.53 – 2.62 (m, 3H), 3.54 – 3.96 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 6.12 – 6.22 (m, 1H), 8.61 – 8.67 (m, 1H), 9.46 – 9.69 (m, 2H), 9.87 – 9.99 (m, 1H), 13.09 – 13.21 (m, 1H) 1つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 4 方法 G	m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.72 分, 254 nm
11-5	(R)-4-(2-アミノ-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル二塩酸塩	D 84, 8および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.23 – 2.44 (m, 2H), 2.56 – 2.65 (m, 3H), 3.58 – 3.72 (m, 1H), 3.73 – 3.96 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.08 – 9.62 (m, 2H), 13.20 (br. s, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 4 方法 G	m/z 299 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.35 分, 254 nm
11-6	(R)-4-(1-(ジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン二塩酸塩	D 85, 8および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.22 – 2.45 (m, 2H), 2.58 – 2.66 (m, 3H), 3.63 – 3.75 (m, 1H), 3.78 – 3.99 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 7.91 (t, J = 59.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.18 – 9.67 (m, 2H), 12.81 (br. s, 1H) 2つの交換可能プロトンが観察されます。DMSO ピーク下で芳香族 CH3	システム 4 方法 G	m/z 324 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.46 分, 254 nm

11-7	異性体 2 : 4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	N 1, 80 および 88	RP HPLC、 続いてキラル HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.31 (s, 3H), 1.86 – 2.00 (m, 1H), 2.01 – 2.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.34 – 3.70 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.92 (s, 1H) 3 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 302 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.92 分, 202 nm
11-8	異性体 1 : 4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(オクタヒドロ-6H-ピロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン	O 89 および 90	RP HPLC、 続いてキラル HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.46 – 1.57 (m, 1H), 1.60 – 1.71 (m, 1H), 1.74 – 1.86 (m, 2H), 2.37 – 2.50 (m, 4H), 2.59 – 2.72 (m, 1H), 2.89 – 3.01 (m, 1H), 3.38 – 3.72 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H) 3 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 D	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.33 分, 254 nm
11-8	異性体 2 : 4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(オクタヒドロ-6H-ピロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン	O 89 および 90	RP HPLC、 続いてキラル HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.43 – 1.56 (m, 1H), 1.60 – 1.71 (m, 1H), 1.72 – 1.86 (m, 2H), 2.30 – 2.53 (m, 4H), 2.57 – 2.73 (m, 1H), 2.84 – 3.02 (m, 1H), 3.34 – 3.73 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H) 3 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 3 方法 D	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.32 分, 254 nm
12-1	(R)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	E 4 および 91 ステップ 2 で DCM 存在せず	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.92 – 2.07 (m, 1H), 2.24 – 2.39 (m, 1H), 2.49 – 2.60 (m, 6H), 3.42 – 3.59 (m, 3H), 3.61 – 3.80 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H) 3 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 2 方法 E	m/z 288 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.94 分, 213 nm
12-2	(R)-4-(2-アミノ-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル二塩酸塩	D 92, 8 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.21 – 2.46 (m, 2H), 2.55 – 2.65 (m, 3H), 3.73 – 4.03 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 – 9.75 (m, 2H), 13.28 (br. s, 1H) 2 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 299 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.31 分, 254 nm
12-3	(R)-4-(1-(シフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D 93, 8 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.19 – 2.46 (m, 2H), 2.56 – 2.63 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.61 – 3.73 (m, 1H), 3.77 – 3.98 (m, 4H), 6.23 – 6.35 (m, 1H), 7.99 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.27 – 9.78 (m, 2H), 12.84 (br. s, 1H) 2 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 324 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.54 分, 254 nm
12-4	(R)-4-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	D (ステップ 2 および 3) 94 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.20 – 2.44 (m, 2H), 2.56 – 2.71 (m, 5H), 3.15 – 3.26 (m, 2H), 3.61 – 3.73 (m, 1H), 3.74 – 3.96 (m, 4H), 4.12 – 4.23 (m, 2H), 5.96 – 6.03 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.18 – 9.43 (m, 1H), 9.54 (br. s, 1H), 12.75 (br. s, 1H) 2 つの交換可能プロトンが観察されず。	システム 4 方法 G	m/z 300 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.20 分, 254 nm

【表 3 - 1 1】

13-1	(R)-4-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)-6-(1,3,5-トリメチル-1H- ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン	C 4および95	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.83 – 2.00 (m, 1H), 2.17 – 2.31 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.32 – 3.41 (m, 2H), 3.43 – 3.53 (m, 1H), 3.55 – 3.81 (m, 5H), 5.78 (s, 1H) 3つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 2 方法 E	m/z 302 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.03 分, 202 nm
14-1	(R)-6-(1,5-ジメチル-1H- ピラゾール-4-イル)-4-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	P 99 および 3	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.29 – 2.38 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.52 – 2.62 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 – 3.98 (m, 4H), 4.00 – 4.08 (m, 1H), 5.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H) 5つの交換可能プロトンが観察されます。	システム 4 方法 G	m/z 287 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.76 分, 254 nm
15-1	(R)-4-(3-エチル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	F 102, 13 および 4	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.23 – 2.30 (m, 5H), 2.37 – 2.52 (m, 2H), 2.55 – 2.68 (m, 1H), 2.83 – 2.91 (m, 2H), 3.73 – 4.14 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 6.33 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.71 分, 254 nm
15-2	4-(3-(メチルアミノ)アセチン- 1-イル)-6-(3-(トリフルオロメチル)- 1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2- アミン	G 15, 16, 17 および 119	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.37 (s, 3H), 3.65 – 3.74 (m, 1H), 3.79 – 3.87 (m, 2H), 4.22 – 4.30 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.12 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 314 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.60 分, 243 nm
16-1	(S)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	H 1, 19 および 103	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.23 – 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.46 – 2.66 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.76 – 3.93 (m, 2H), 3.96 – 4.12 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.01 分, 241 nm
16-2	4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 6-(3-メチル-3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	H 1, 19 および 104 最終ステップで HCl/ジオキサンを 使用	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 2.24 – 2.44 (m, 1H), 2.37 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.46 – 2.55 (m, 1H), 2.77 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 3.78 – 4.12 (m, 4H), 6.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H)	システム 1 方法 I	m/z 288 (M+H) ⁺ (E ⁺), 1.88 分, 240 nm
16-3	4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-(3-(メチルアミノ)アセチン- 1-イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	H 1, 19 および 119	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.34 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.19 – 4.52 (m, 3H), 4.53 – 4.75 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 260 (M+H) ⁺ (E ⁺), 2.05 分, 202 nm

【 0 2 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

16-4	4-(3-アミノアゼチン-1-イル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミンジソリアルブセレート	H 1, 19 および 105	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.34 (s, 3H), 4.22 – 4.43 (m, 3H), 4.53 – 4.76 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 246 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.92 分, 202 nm
16-5	4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-メチル-3-(メチルアミノ)アゼチン-1-イル)ピリミジン-2-アミンジソリアルブセレート	H 1, 19 および 106 最終ステップで HCl/ジオキサゲンを使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.20 – 4.61 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.15 分, 240 nm
16-6	4-(ヘキサヒドロピロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン	H 1, 19 および 107	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.73 – 1.78 (m, 1H), 1.98 – 2.03 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.59 – 2.67 (m, 1H), 2.74 – 2.89 (m, 2H), 2.90 – 3.00 (m, 1H), 3.16 – 3.92 (m, 5H), 4.07 – 4.48 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)	システム 3 方法 J	m/z 286 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.46 分, 304 nm
16-7	4-(4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-((4aR,7aR)-オクタヒドロ-6H-ピロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピリミジン-2-アミンジソリアルブセレート	H 1, 19 および 108 最終ステップで HCl/ジオキサゲンを使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 1.77 – 2.06 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.78 – 3.02 (m, 1H), 3.02 – 3.15 (m, 1H), 3.35 – 3.46 (m, 1H), 3.59 – 3.76 (m, 1H), 3.84 – 4.20 (m, 4H), 6.32 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H)	システム 3 方法 J	m/z 300 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.76 分, 254 nm
16-8	(R)-4-(4-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンジソリアルブセレート	G 111, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA および TFOH、マイクロ波 80°C を使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.20 – 2.36 (m, 1H), 2.45 – 2.59 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.62 – 3.89 (m, 3H), 3.89 – 4.05 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.37 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 308 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.27 分, 238 nm

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

16-9	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミノジトリアルブオロアセテート	G 114, 16, 17 および 3 最終ステップで TFA/DCM を 使用	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.21 – 2.43 (m, 1H), 2.47 – 2.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.72 – 3.89 (m, 2H), 3.93 – 4.11 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 328 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.33 分, 236 nm
16-10	(R)-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミノジトリアルブオロアセテート	I (ステップ 3) 118	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, 酸化ジユートリウム) δ 2.27 – 2.47 (m, 1H), 2.52 – 2.68 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.77 – 3.95 (m, 2H), 3.97 – 4.16 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 278 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.26 分, 254 nm
16-11	(R)-4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミノ二塩酸塩	I 18 および 24	脱保護ステップから 固体を単離	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.16 – 2.36 (m, 1H), 2.42 – 2.65 (m, 1H), 3.49 – 4.20 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 280 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.14 分, 254 nm
16-12	(R)-4-(4-プロモ-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および 120	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.96 (brs, 1H), 2.28 (brs, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.33–3.41 (m, 2H), 3.54 (brs, 1H), 3.67–3.76 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	システム 3 方法 K	m/z 338/340 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.49 分, 240nm
16-13	4-(4-プロモ-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)アゼチン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および 119	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.38 (s, 3H), 3.70–3.75 (m, 1H), 3.83–3.86 (m, 2H), 4.26–4.30 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 324/326 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.18 分, 215nm
16-14	(R)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(4-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および 121	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.95 (1H, s), 2.27 (1H, s), 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.51–3.54 (1H, s), 3.68–3.75 (2H, m), 6.72(1H, s), 7.66(1H, s)	システム 1 方法 I	m/z 306 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.14 分, 220nm
17-1	4-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)アゼチン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および 122	RP HPLC	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.24 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.73 (brs, 1H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.01 (brs, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 274 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.12 分, 241nm

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

17-2	(R)-4-(5-メチル-4-(ノリアルオキシメチル)-1H-ピラゾール- 3-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン ジノリアルオキサセテート	I 4, 13, 124	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.24 – 2.64 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 3.70 – 4.10 (m, 5H), 6.43 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.99 分, 254 nm
17-3	(R)-4-(4-フルオロ-5-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン ジノリアルオキサセテート	G 3, 16, 17 および 125	PR HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 + 酸化ジユ-テリウム) δ 2.30 (s, 3H), 2.39 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.85 – 3.72 (m, 3H), 3.93 (brs, 2H), 6.31 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 292 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.16 分, 239nm
17-4	(S)-4-(4-クロロ-3-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	G 16, 17, 103 および 126	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.24 – 2.64 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 3.70 – 4.10 (m, 5H), 6.43 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 308 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.29 分, 254 nm
17-5	4-(4-クロロ-5-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)-6-(3- (メチルアミノ)アセチルアミン-1- イル)ピリミジン-2-アミン	G 16, 17, 119 および 126	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.31 (brs, 1H), 8.47 (brs, 1H), 9.75 (brs, 1H), 11.98 (brs, 1H), 14.13 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 294 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.35 分, 241 nm
17-6	4-(3-アミノアセチルアミン-1-イル)-6-(4- クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル)ピリミジン-2-アミン ジノリアルオキサセテート	G 16, 17, 105 および 126	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.10 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.48 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.1-4.3 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).	システム 2 方法 E	m/z 280 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.09 分, 202 nm
17-7	4-(4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール- 3-イル)-6-((4aR,7aR)-オクタヒドロ- 6H-ピロ[3,4-b]ピリジン-6- イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	G 16, 17, 108 および 126	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.60 – 1.77 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.79 – 2.91 (m, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.62 – 4.05 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.10 – 9.30 (m, 1H), 10.06 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 14.23 (s, 1H).	システム 4 方法 G	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.96 分, 254 nm
17-8	(R)-3-(2-アミノ-6-(3- (メチルアミノ)ピロリジン-1- イル)ピリミジン-4-イル)-5-メチル- 1H-ピラゾール-4-オール	G 3, 16, 17 および 127 BB ₃ 最終ステップ	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 1.97 (brs, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 5H) 6.29 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 290 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.95 分, 202 nm

【 0 2 5 1】

10

20

30

40

50

【表 3 - 15】

17-9	(R)-4-(4-メトキシ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および127	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.78 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.20-3.58 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 304 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.03 分, 202 nm
17-10	(R)-4-(3-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	H 1, 3 および129	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.33-2.34 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (brs, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.89-4.08 (m, 5H), 6.38 (s, 1H), 6.77 (t, J = 55.2 Hz, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 324 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.51 分, 245 nm
17-11	4-(3-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	H 1, 119 および 129	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.35 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.42 (brs, 2H), 4.66 (brs, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.08 (t, J = 53.4 Hz, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 310 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.13 分, 245 nm
17-12	(R)-4-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	F 4, 13 および 131	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.16 - 2.36 (m, 3H), 2.42 - 2.67 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.71 - 4.20 (m, 5H), 6.85 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 341 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.26 分, 254 nm
17-13	(R)-4-(5-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン ジトリフルオロアセテート	G 3, 16, 17 および132	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.76 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.71 (m, 6H), 2.70 (dd, J = 17.5, 8.9 Hz, 5H), 2.29 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	システム 2 方法 E	m/z 304 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.44 分, 202 nm
17-14	(R)-4-(3-クロロ-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	F 4, 13 および 134	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 2.20 - 2.30 (s, 4H), 2.35 - 2.65 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.76 - 4.15 (m, 4H), 6.36 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 308 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.82 分, 254 nm

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

17-15	(R)-4-(4,5-ジクロロ-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 3, 16, 17 および 135	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 1.89 (brs, 1H), 2.21 (brs, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.25-3.8(m, 5H), 6.44(s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 328 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.81 分, 245 nm
17-16	4-(4,5-ジクロロ-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(3-(メチルアミノ)アセチルピリミジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン	G 16, 17, 119 および 135	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.78 (s, 3H), 4.18-4.20 (m, 3H), 4.47 (brs, 2H), 6.46 (s, 1H)	システム 2 方法 E	m/z 314 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.71 分, 245 nm
17-17	(R)-4-(4-クロロ-3-メトキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミン二塩酸塩	G 3, 16, 17 および 136	脱保護ステップから 固体を単離	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.05 - 2.60 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.43 - 3.82 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.62 (s, 1H)	システム 4 方法 G	m/z 324 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.71 分, 254 nm
18-1	(R)-6-(4-(メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2-アミンジトリアルブオロアセテート	H 3,19 および 98	RP HPLC	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 2.37 (4H, s), 2.58-2.63 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.05-4.07 (1H, m), 5.81 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.67 (1H, s)	システム 08 方法 J	m/z 273 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.91 分, 254 nm

生物活性
実施例 A

H 4 アнтаゴニスト機能性 cAMP Gi アッセイ

HEK f細胞を、ヒト H 4 受容体を発現するバキュロウイルスを使用して終夜感染させ、次いで、1, 200 rpmで5分間遠心分離し、細胞凍結培地 (Sigma-Aldrich, Inc.) で凍結させ、-150℃で保存した。アッセイの当日、細胞を融解し、500 nM IBMXを含むHBSSに再懸濁して1, 500個の細胞／ウェルの密度を実現した。H 4 リガンドをDMSO中で調製し、低体積プレートに25 nLでLab Cyte ECHO音響分注によってスタンプした(stamped)。1ウェル当たり10 μL

の細胞を、 $1\text{ }\mu\text{M}$ ホルスコリンの存在下でプレーティングし、 $1,200\text{ rpm}$ で1分間遠心分離にかけ、30分間インキュベートした後、総体積 $20\text{ }\mu\text{L}$ ／ウェルまでCisbio cAMP検出試薬を添加した。アンタゴニストアッセイについて、細胞をH4アンタゴニストリガンドと30分間予備インキュベートした後、EC80濃度のヒスタミンを添加し、さらに30分間インキュベートした。検出試薬を添加し、室温で60分間振とうした後、cAMP蓄積を、PheraStarプレートリーダーでHTRFを使用して測定した。4パラメーターロジスティックフィットの式を使用してアゴニスト効力を定量化してEC50値を生成した。アンタゴニストアッセイデータを使用し、Cheng-Prusoffの等式を使用してpKb値を計算して機能的アンタゴニスト親和性値を生成した。

10

H4アンタゴニスト機能的動的質量再分布アッセイ

HEKf細胞を、ヒトH4受容体を発現するバキュロウイルスを使用して感染させ、フィブロネクチンでコーティングしたEPICプレートに $10,000$ 個の細胞／ウェルの密度でプレーティングし、 37°C で終夜インキュベートした。細胞の培地をウェル当たり 20 mM HEPESを含む $30\text{ }\mu\text{L}$ HBSSに交換し、LabCyte ECHO音響分注によってウェル当たり 30 nL DMSOを添加した。室温で2時間平衡化した後、DMSO中で調製した 30 nL のH4リガンドをLabCyte ECHO音響分注によって、播種したEPICプレートにスタンプし、細胞動的質量再分布を、Corning EPICプレートリーダーを使用してモニタリングした。45分間の測定後、 30 nL ／ウェルのヒスタミンEC80を添加し、モニタリングしてアンタゴニストアッセイデータを得た。最大ベースライン校正応答 (pm) を使用して、濃度応答曲線を生成した。4パラメーターロジスティックフィットの式を使用してアゴニスト効力を定量化してEC50値を生成した。アンタゴニストアッセイデータを使用し、Cheng-Prusoffの等式を使用してpKb値を計算して機能的アンタゴニスト親和性値を生成した。

20

hERGアッセイ

hERGアッセイデータを、以下に詳述する実験プロトコルを使用してMetriion Biosciences、Cambridge、UKによって測定した。

【0253】

hERGを安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を増殖させ、標準培養条件で継代した。細胞を、細胞の健康、収率ならびに密封およびアッセイ品質を最適化するように設計された解離プロトコルを使用して、アッセイのために調製した。試験サンプルを 100% DMSO中の 10 mM ストック溶液として用意した。すべてのサンプル取り扱いおよび系列希釈を、ガラス容器およびガラスライニングプレートを使用して実施した。 $30\text{ }\mu\text{M}$ の最高作業濃度を、外部記録溶液 (0.3% DMSO v/v) への $1:333$ 倍希釈を使用して、 10 mM サンプルストック溶液から調製した。単一濃度アッセイにおいて、試験サンプルを、最小3つの別個の細胞に対して $30\text{ }\mu\text{M}$ でスクリーニングした。pIC50アッセイにおいて、試験サンプルを、最小3つの別個の細胞に対して $1, 3, 10$ および $30\text{ }\mu\text{M}$ でスクリーニングした。各4点濃度応答曲線を、同じ細胞への各濃度の累積二重サンプル添加を使用して構築した。

30

【0254】

すべての実験を、QPatchギガシール自動化パッチクランププラットフォームで実施した。QPatch実験に関する外部および内部記録溶液の組成を下の表Aに示す。すべての溶液を、各実験前にろ過した ($0.2\text{ }\mu\text{m}$) 。

40

【表 A】

表 A : h E R G 研究において使用した外部及び内部溶液 (mM) の組成

構成成分	細胞内溶液 (mM)	細胞外溶液 (mM)
NaCl	-	140
KCl	70	2
KF	60	-
HEPES	10	10
MgCl ₂	-	1
CaCl ₂	-	2
グルコース	-	5
EGTA	5	-
MgATP	5	-
pH	7.2 (KOH)	7.4 (NaOH)

【 0 2 5 5 】

すべての記録を、従来の全細胞構成で行い、標準単一穴チップ (R c h i p 1.5 ~ 4 M Ω) を使用して室温 (約 21 $^{\circ}$ C) で実施した。直列抵抗 (4 ~ 15 M Ω) を > 80 % 補正した。下の図 A に示される通りの業界標準である「+40 / -40」電圧プロトコルを使用して、-90 mV の保持電位から電流を誘発し、これは、0.1 Hz の刺激頻度で適用した。

【 0 2 5 6 】

【数 1】

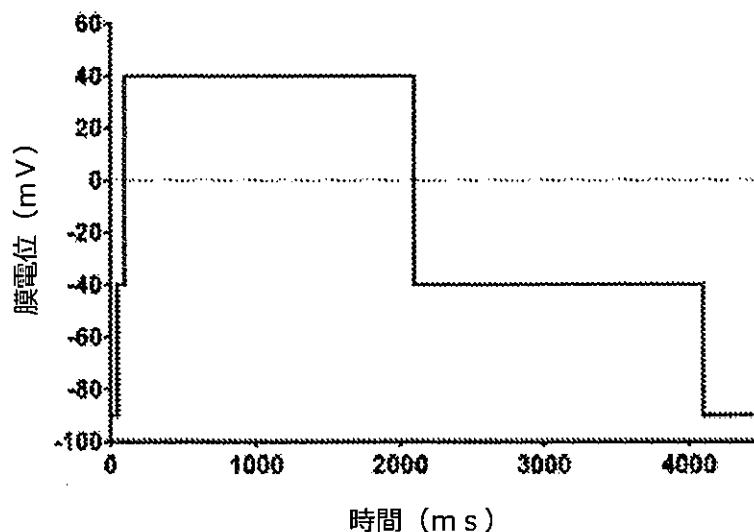


図 A : hERG アッセイに使用した QPatch 電圧プロトコルの概略図

全細胞構成を実現する際、ビヒクル（外部記録溶液中の0.3% DMSO v/v）を、各添加の間に2分間の記録時間のある2ボース添加で各細胞に適用して、安定記録を実現した。ビヒクル時間後、

i) 単一濃度アッセイの場合、2分間隔で試験濃度毎に5ボース添加として単一濃度の試験サンプルを30 μ Mで適用し；または

ii) pIC₅₀アッセイの場合、2分間隔で試験濃度毎に2ボース添加として4つの濃度の試験サンプルを1 μ M~30 μ Mで適用し、

次いで、hERGテール電流振幅への影響を、4分間の記録時間中に測定した。各掃引電圧プロトコルについて、個々の細胞の膜電流およびパッシブ特性をQPatchアッセイソフトウェア（バージョン5.0）によって記録した。初期プレパルスステップから-40 mVまでの間に測定した即時漏洩電流に対して試験パルスから-40 mVまでの間に誘発されるピーク外向きテール電流振幅を測定した。QC目的で、アッセイに関する最小電流振幅は、ビヒクル時間の終了時に測定して、200 pA超のピーク外向き電流である。QPatch分析ソフトウェアにより、各濃度の適用時間の終了時点での最後の3掃引についての平均ピーク電流を計算し、データは、Pipeline Pilot (Biovia、米国) で実行する開発されたバイオインフォマティクススイートを使用してExcelにエクスポートし調査する。テンプレートにより、各試験濃度適用時間に関するパーセント阻害を、対照（すなわちビヒクル）時間の終了時点に測定した値に対する平均ピーク電流または電荷の低下として計算する。各細胞からのパーセント阻害値を使用して、0および100%阻害レベルをそれぞれ非常に低濃度および非常に高濃度で固定し、自由Hill勾配係数を用いる4パラメーターロジスティックフィットを用いる濃度応答曲線を構築する。次いで、Hill勾配が0.5 > nH < 2.0以内である細胞からのデータのみを含めて、IC₅₀（50%阻害濃度）およびHill係数を測定する。以下に報告されるIC₅₀データは、少なくとも3つの別個の細胞の平均（N ≥ 3）を表す。慣例では、最高濃度で40%超の遮断を実現できなかった試験サンプルは、不十分なまたは制約のないフィットに起因して曖昧なIC₅₀値をもたらすことになる。この場合、試験された最高濃度より0.5 log単位大きい任意のIC₅₀値が戻される。例えば、サンプルが、30 μ Mの最高濃度で40%超の遮断の平均阻害を実証しない場合、100 μ MのIC₅₀値、すなわち、pIC₅₀ ≤ 4.0が報告される。

【0257】

ピロリジンアミンを含有する化合物の場合、大半の例を、(R)-立体化学を有する単一の鏡像異性体として調製した。しかしながら、一部の化合物はラセミ体として調製し、次いで、キラルHPLCまたはキラルSFCの技法を使用して鏡像異性体を分離した。これらの化合物の場合、異性体割当て（異性体1、異性体2）は、最終キラル分離ステップにおいて実施した分離技法を使用して、化合物の保持時間に基づいた。暗黙に、これは、キラルHPLCまたはキラルSFCの保持時間であり得、これは、化合物毎に様々となると考えられる。

【0258】

【表 4 - 1】

表 4 - H4 および hERG 活性

実施例番号	表 4			
	H4 アンタゴニスト活性		hERG 活性	
	ヒト H4 cAMP fpK _b	ヒト H4 DMR fpK _b	hERG pIC ₅₀	30μM での hERG%阻害
チオペラミド ¹	7.2	6.5	-	-
JNJ-7777120 ²	8.0	8.5	≤ 4.0	-
JNJ-39758979 ³	8.1	8.5	≤ 4.0	-
トレフォラント ⁴	7.7	7.9	5.5	89
PF-3893787 ⁵	9.1	9.1	5.1	67
化合物 61 ⁶	9.0	9.1	5.2	-
化合物 48 ⁷	8.1	9.0	-	55
1-1	7.3	-	≤ 4.0	-
1-2	6.1	-	-	-
2-1	7.4	-	≤ 4.0	-
2-2	7.3	-	-	99
3-1	8.1	-	-	< 1
3-2	7.0	-	-	39
3-3	7.3	-	-	-
3-4	7.2	-	-	45
3-5	7.0	-	-	19
4-1	8.9	9.3	≤ 4.0	14
4-2	8.0	-	-	25
4-3	8.9	8.9	-	34
4-4	7.1	-	-	14
4-5	8.0	8.6	-	18
5-1	6.4	-	-	-
5-2	6.4	-	-	71
6-1	7.7	-	-	12
6-2	7.4	-	-	94
7-1	8.2	7.7	-	14
7-2	9.6	-	-	39
7-3	7.5	7.7	-	-
7.4	8.2	-	-	16
7-5	-	-	-	-

【 0 2 5 9 】

【表 4 - 2】

7-6	6.4	-	-	-
7-7	8.7	-	-	30
7-8	6.9	-	-	-
8-1	7.0	-	≤ 4.0	-
8-2	7.5	8.9	-	13
8-3	7.4	-	-	12
8-4	7.3	7.7	-	54
8-5	6.6	-	-	77
8-6	7.7	-	5.2	-
8-7	8.5	8.4	4.5	49
8-8	6.4	-	-	44
8-9	6.2	-	-	-
8-10	6.9	6.9	≤ 4.0	-
8-11	6.3	-	-	-
8-12	6.1	-	-	-
8-13	6.7	-	-	-
8-14	6.1	-	-	-
8-15	8.6	-	≤ 4.0	44
8-16	9.1	8.8	<4	33
8-17	7.3	-	-	10
8-18	6.3	-	-	-
9-1	8.1	8.4	≤ 4.0	-
9-2	7.9	-	-	12
9-3	7.8	7.8	-	24
9-4	7.6	-	-	17
9-5	7.4	-	-	-
9-6	8.2	8.6	-	18
9-7	7.8	8.0	-	12
10-1	7.3	7.4	-	21
11-1	7.9	8.6	≤ 4.0	2
11-2	7.1	7.1	-	20
11-3	6.3	-	-	34
11-4	6.5	-	-	46
11-5	6.1	-	-	-
11-6	8.2	8.4	-	90
11-7 異性体 2	6.2	-	-	-
11-8 異性体 1	6.6	-	-	28
11-8 異性体 2	7.9	8.1	-	34
12-1	8.1	8.6	≤ 4.0	-
12-2	6.6	-	-	14
12-3	7.8	8.2	-	47
12-4	6.8	-	-	1
13-1	7.7	8.3	-	7
14-1	7.7	7.9	-	-
15-1	8.5	-	-	68
15-2	-	8.0	-	-
16-1	7.5	-	-	32
16-2	7.3	-	-	9
16-3	8.1	-	-	-
16-4	6.4	-	-	-
16-5	7.7	-	-	-
16-6	6.2	-	-	-
16-7	-	8.2	≤ 4.0	-
16-8	-	7.6	-	-
16-9	-	7.7	-	-
16-10	7.9	-	-	21
16-11	8.1	-	-	27
16-12	9.4	9.9	-	45

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

16-13	-	8.3	-	-
16-14	-	7.6	-	-
17-1	-	8.8	≤ 4.5	-
17-2	8.3	-	-	39
17-3	-	8.4	-	-
17-4	-	8.3	-	39
17-5	-	9.1	4.6	-
17-6	-	7.9	-	-
17-7	-	7.5	-	38
17-8	-	7.4	-	-
17-9	-	8.4	-	-
17-10	9.6	-	-	57
17-11	-	8.5	-	-
17-12	8.8	-	-	60
17-13	-	7.3	-	-
17-14	10.2	-	-	44
17-15	10.3	-	-	75
17-16	-	8.2	-	-
17-17	-	8.3	-	49
18-1	-	9.2	-	-

¹ Changlu Liu ら、J Pharmacol Exp Ther., 299、(2001 年)、121~130。

² Jennifer D. Venable ら、J. Med. Chem., 48、(2005 年)、8289~8298。

³ Brad M. Savall ら、J. Med. Chem., 57、(2014 年)、2429~2439。

⁴ Robin L Thurmond ら、Ann Pharmacol Pharm., 2、(2017 年)、1~11。

⁵ Charles E. Mowbray ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 21、(2011 年)、6596~6602。

⁶ Rogier A. Smits ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 23、(2013 年)、2663~2670。

⁷ Chan-Hee Park ら、J. Med. Chem., 61、(2018 年)、2949~2961。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
			C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
			C 0 7 D	487/04	1 3 7
			C 0 7 D	487/04	1 3 8

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ブラウン, ジャイルズ・アルバート

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 コングリーヴ, マイルズ・スチュアート

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 テオボールド, バリー・ジョン

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 フィールドハウス, シャーロット

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 スウェイン, ナイジェル・アラン

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 ピックワース, マーク

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 ボッテゴニ, ジョヴァンニ

イギリス国ケンブリッジ シービー21 6ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表2009-520019 (JP, A)

特開2000-169475 (JP, A)

国際公開第2005/054239 (WO, A1)

特表2010-518165 (JP, A)

国際公開第2008/060766 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 7 / 0 4

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C07D 487/04

A61K 31/506

CAPLUS/REGISTRY (STN)