

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6860267号
(P6860267)

(45) 発行日 令和3年4月14日(2021.4.14)

(24) 登録日 令和3年3月30日(2021.3.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 4 Z
A61K 31/437	(2006.01)	C 07 D 471/04	C S P
A61K 31/365	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 7 Z
A61K 39/395	(2006.01)	A 61 K 31/437	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 K 31/365	

請求項の数 17 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-518690 (P2018-518690)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月8日 (2016.12.8)
 (65) 公表番号 特表2018-536634 (P2018-536634A)
 (43) 公表日 平成30年12月13日 (2018.12.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/CN2016/109036
 (87) 國際公開番号 WO2017/097224
 (87) 國際公開日 平成29年6月15日 (2017.6.15)
 審査請求日 令和1年11月8日 (2019.11.8)
 (31) 優先権主張番号 201510924946.1
 (32) 優先日 平成27年12月11日 (2015.12.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

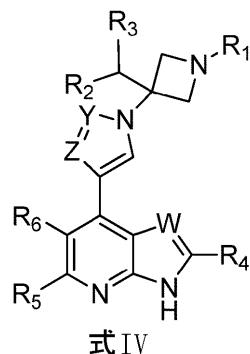
(73) 特許権者 517273308
シチュアン ケルン-バイオテック バイ
オファーマシューティカル カンパニー
リミテッド
中華人民共和国, シチュアン 6111
38, チェンドウ, ウエンジャン デ
イストリクト, ハイ シャ インダスト
リアル パーク, シンフワ アヴェニュー
一 (セクション 2), ナンバー 6
66
(74) 代理人 100107456
弁理士 池田 成人
(74) 代理人 100162352
弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アゼチジン誘導体、その調製方法、及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I V の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体若しくは溶媒和物
【化 1】

10

[式中、

R₁ は、C(=O)R₁₋₀、及びS(=O)₂R₁₋₁からなる群から選択され、
R₂ 及び R₃ は、H、CN、ハロゲン、及びC₁₋₆アルキルからなる群からそれぞれ
独立に選択され、R₄ 及び R₅ は、H、ハロゲン、及びCNからなる群からそれぞれ独立に選択され、

20

Yは、N及びCR₉からなる群から選択され、
Zは、N及びCR₇からなる群から選択され、
Wは、N及びCR₈からなる群から選択され、
R₆は、H及びCNからなる群から選択され、

R₇、R₈及びR₉は、H、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、及びC(O)NR_{1～2}R_{1～3}からなる群からそれぞれ独立に選択され、

R₁₀及びR₁₁は、C_{1～6}アルキル、C_{3～10}シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C_{6～14}アリール、5～14員ヘテロアリール、C_{7～20}アラルキル、及びNR_{1～2}R_{1～3}からなる群からそれぞれ独立に選択され、

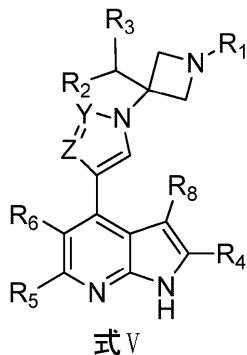
R₁₂及びR₁₃は、H及びC_{1～6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され 10

、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びアラルキルは、ハロゲン、CN、及びC_{1～4}アルキルからなる群から独立に選択される1、2又は3個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されている】。

【請求項2】

前記化合物が、以下の式Vの化合物である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体若しくは溶媒和物

【化2】



20

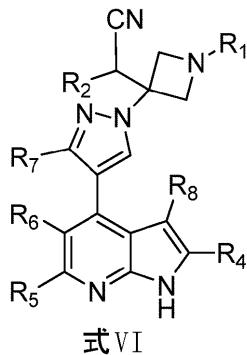
。

30

【請求項3】

前記化合物が、以下の式VIの化合物である、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体若しくは溶媒和物

【化3】



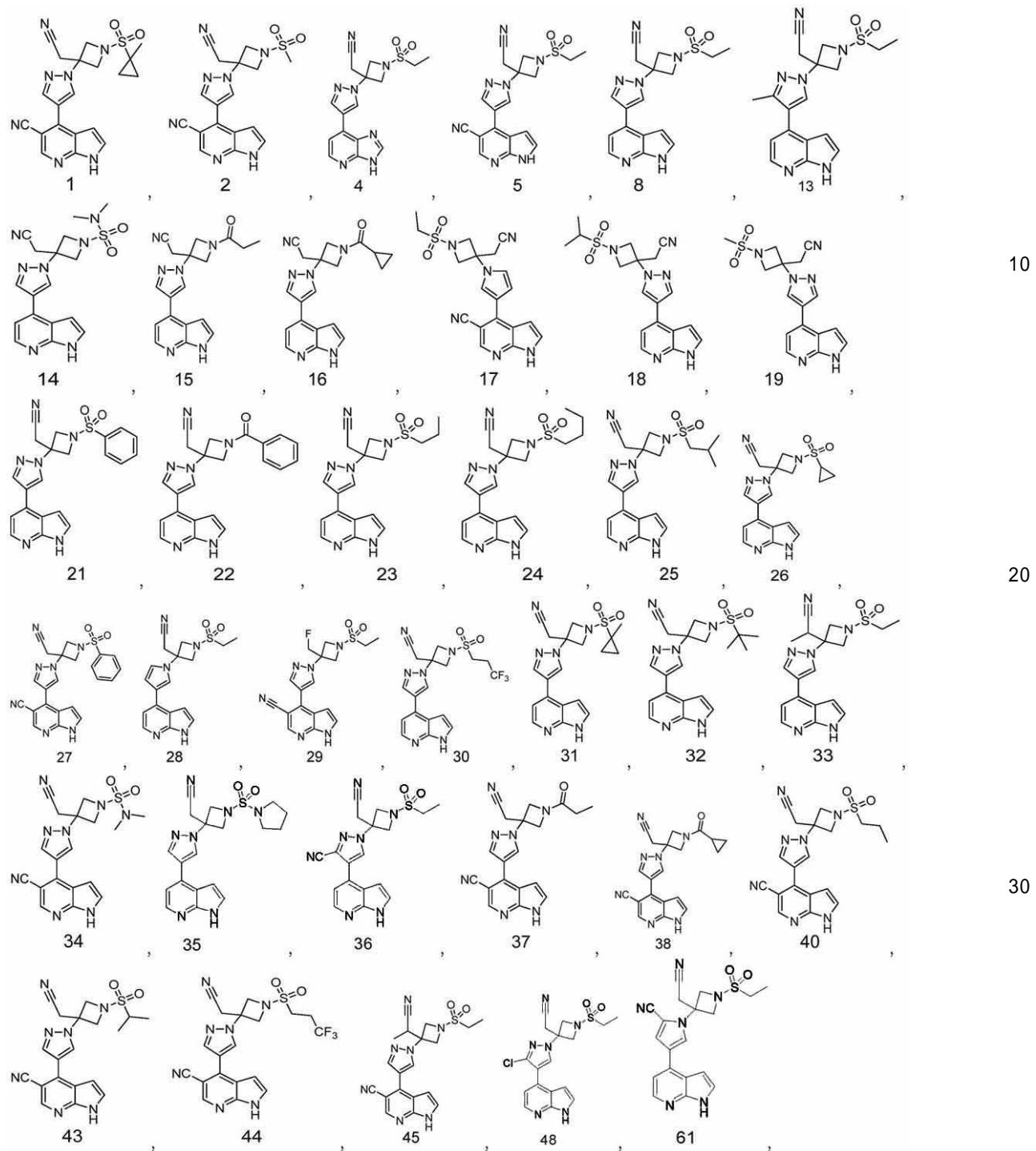
40

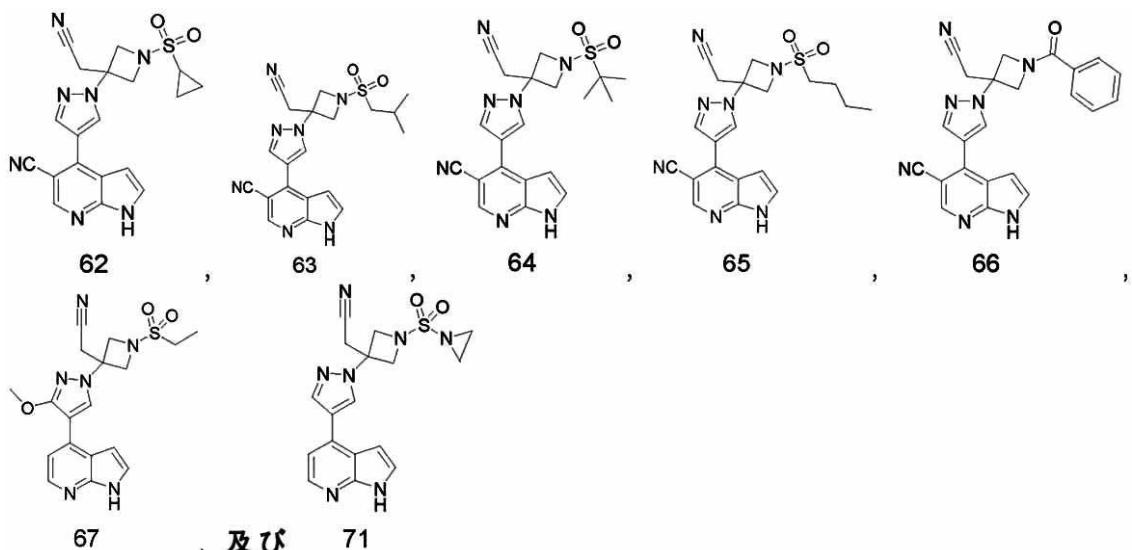
。

【請求項4】

以下からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体若しくは溶媒和物

【化 4】





。

【請求項 5】

治療有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物と、1種又は複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

20

【請求項 6】

前記治療有効量が、0.1 ~ 500 mg である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記治療有効量が、0.5 ~ 300 mg である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記治療有効量が、1 ~ 150 mg である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記治療有効量が、1 ~ 50 mg である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記治療有効量が、1.5 mg、2 mg、4 mg、10 mg、又は 25 mg である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

JAK 関連疾患の治療のための1種又は複数の更なる薬物を更に含む、請求項 5 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

JAK 関連疾患の治療のための前記更なる薬物が、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト、及びメトトレキサートからなる群から選択される1種又は複数である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

JAK 関連疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 5 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記 JAK 関連疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、及びがんからなる群から選択される、請求項 13 に記載の化合物又は医薬組成物。

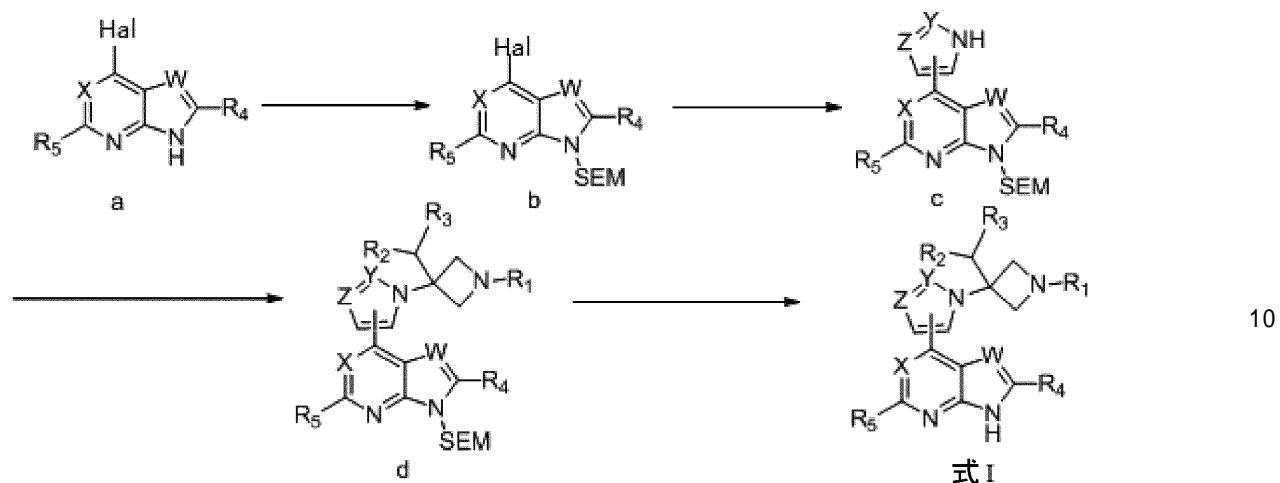
【請求項 15】

前記 JAK 関連疾患が、関節リウマチである、請求項 13 に記載の化合物又は医薬組成物。

【請求項 16】

以下を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法

【化5】



[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、Xは、CR₆であり、残りの基及び置換基はそれぞれ、請求項1～4のいずれか一項に定義されている通りであり、

式中、

20

化合物aは、極性非プロトン性溶媒中で塩基の存在下においてSEMClと反応して、化合物bをもたらし、

化合物bは、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物cをもたらし、

化合物cは、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物dをもたらし、

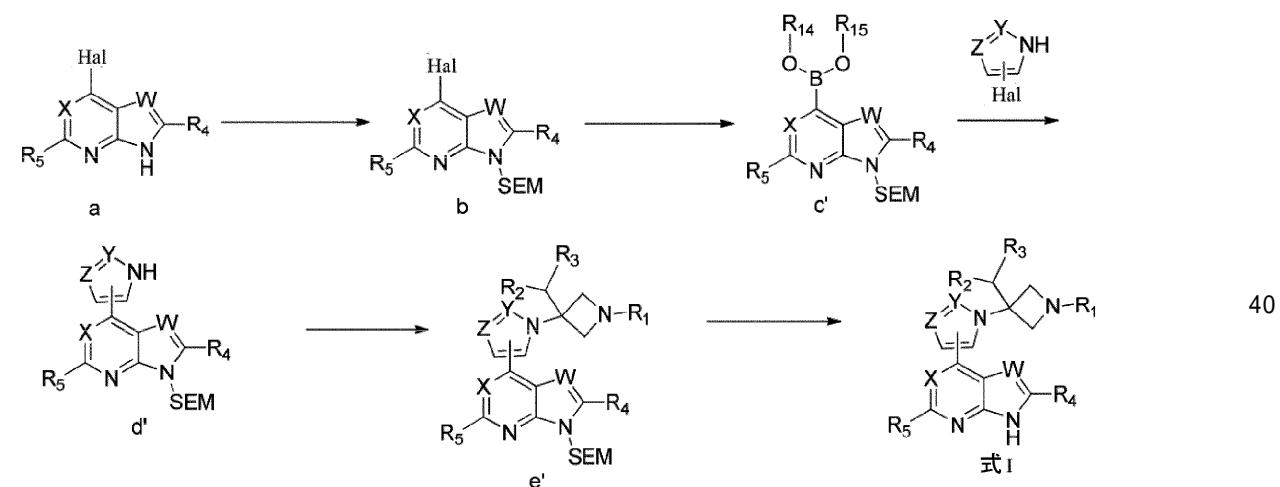
化合物dは、ルイス酸の触媒作用の下で処理されて、式Iの化合物をもたらし、代替的に、化合物dは、最初に酸の触媒作用の下で反応し、次いで、得られた生成物が、処理後に、塩基の存在下において反応して、式Iの化合物をもたらす]。

【請求項17】

以下を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法

30

【化6】



[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、Xは、CR₆であり、

R₁₄及びR₁₅は、H及びC_{1～6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され、又はR₁₄及びR₁₅は、それらが付加されている原子と一緒にになって5又は6員環構

50

造を形成し、

残りの基及び置換基はそれぞれ、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に定義されている通りで
あり、

式中、

化合物 a は、極性非プロトン性溶媒中で塩基の存在下において S E M C 1 と反応して、
化合物 b をもたらし、

化合物 b は、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と反
応して、化合物 c' をもたらし、

化合物 c' は、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と
反応して、化合物 d' をもたらし、

化合物 d' は、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物 e' をもたらし、

化合物 e' は、ルイス酸の触媒作用の下で反応して、式 I の化合物をもたらし、代替的
に、化合物 e' は、最初に酸の触媒作用の下で反応し、次いで、得られた生成物が、処理
後に、塩基の存在下において反応して、式 I の化合物をもたらす]。

組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤としての使用のためのアゼチジン誘導体、
それを含む薬物組成物、その調製方法、並びに例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び
がんを含む JAK 関連疾患の治療におけるその使用に関する。

【発明の背景】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞内でのシグナル伝達プロセスの制御を司る、構造的に関連
した一連の酵素である。プロテインキナーゼは、タンパク質（又は基質）のリン酸化を触
媒し、それによって多様な重要な生物学的プロセス、例えば、細胞増殖、生存及び分化、
器官形成及び形態形成、血管新生、組織修復及び再生を調節することを含む、基質の細胞
活性を調節することを通して、プロテインキナーゼの生理的機能を発揮する。多くの疾患
は、プロテインキナーゼによって媒介される事象によって引き起こされる異常な細胞応答
に関連している。

【0003】

JAK は、非受容体型チロシンキナーゼであり、プロテインキナーゼのファミリーに属
する。JAK の分子量は、約 120 kDa ~ 140 kDa である。哺乳動物では、JAK ファミリー
の中に以下の 4 つのメンバーがある：JAK1 (ヤヌスキナーゼ - 1 としても知られる)、JAK2
(ヤヌスキナーゼ - 2 としても知られる)、JAK3 (ヤヌスキナーゼ - 3 としても知られる)
及び TYK2 (タンパク質チロシンキナーゼ 2 としても知られる)。これらのキナーゼは、サイトカインとサイトカイン受容体の相互作用を通してキ
ナーゼの機能を発揮する (Rodig S.ら、「Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and n
onredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses」、Cell, 1998,
93 (3), 373 ~ 83 を参照されたい)。

【0004】

JAK は、サイトカインのシグナル伝達において鍵となる役割を果たす。キナーゼの J
AK ファミリーの下流基質には、シグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) タンパク質
が含まれる。多くの疾患は、異常な JAK / STAT シグナル伝達に関連しており、例え
ば、免疫系疾患（例えば、移植臓器拒絶）、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、関節
リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I 型糖尿病、狼瘡、乾癬）、アレルギー性疾患
（例えば、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎及び鼻炎）、皮膚疾患（例えば、乾
癬、アトピー性皮膚炎、発疹）、固形及び血液学的悪性腫瘍（例えば、前立腺がん、腎臓
がん、肺癌）等の疾患が挙げられる。

10

20

30

40

50

がん、肝臓がん、脾臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫)、並びに骨髄増殖性疾患(赤血球増加症、特発性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群又は全身性肥満細胞症を含む)である。

【0005】

JAKキナーゼのレベルでシグナル伝達をブロックすることは、少し例を挙げれば、炎症性疾患、自己免疫疾患、骨髄増殖性疾患及びがん等のJAK関連疾患のための新しい治療法の開発のために期待できると考えられている。JAK阻害は、皮膚免疫疾患(乾癬及び皮膚感作等)を有する患者における治療的有益性を有することも予想される。したがって、JAK関連疾患をより効果的に治療するために、新規なJAK阻害剤を開発することが望まれる。10

【0006】

例えば、インターロイキンIL-6、IL-15、インターフェロン(IFN)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)等の発現レベルは、疾患の発症及び進行において重要な役割を果たす、関節リウマチ滑膜組織において顕著に高い。全ての上記のサイトカインは、JAK-STATTシグナル伝達経路を介してサイトカインの機能を発揮する。したがって、JAK-STATT経路を標的化して遮断することにより、関節リウマチの病態生理学的なプロセスを改良する目的を達成することができる(Joel M. K.ら、Arthritis Rheum. 2009, 60, 1859~1905を参考されたい)。20

【0007】

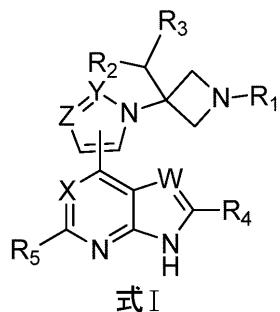
JAK阻害剤のために、いくつかの試験が行われてきた(例えば、Peter Norman、「Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis」、Expert Opin. Investig. Drugs, 2014, 23(8), 1067~77を参考されたい)。中でも、バリシチニブは関節リウマチの治療のための薬物候補であり、複数の第ⅠⅡ相臨床試験が米国において進行中である(CN102026999を参考されたい)。トファシチニブは、米国においてFDAによって関節リウマチの治療用に承認されている現在唯一のJAK1及びJAK3選択的阻害剤である(Kremer, J.ら、「The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo」、Arthritis & Rheumatism, 2009, 60(7), 1895~1905を参考されたい)。しかし、トファシチニブを服用している患者について、重篤な感染症の可能性、並びにがん及び心不全のリスクの上昇等のいくつかの有害作用が報告されている(トファシチニブは、FDA規則によって重篤な感染症及びがんリスクを警告するブラックボックスでラベル付けされている)。これらの有害反応は、トファシチニブのJAK3酵素の阻害に起因している可能性がある。更に、トファシチニブは、ヒトにおいて短い半減期を有し、したがって、1日2回の投与が必要とされる。その上、トファシチニブは、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)(例えば、メトトレキサート)と共に投与することができない。したがって、患者により良好な治療効果をもたらし有害反応を低減するために、改良されたJAK選択性及び薬物動態特性を有し、DMARD(例えば、メトトレキサート)と共に投与することができるJAK阻害剤を開発することが望まれる。3040

【発明の概要】

【0008】

一態様では、本発明は、JAK阻害剤として、以下の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグを提供する:50

【化1】



10

[式中、

R₁は、C_{1～6}アルキル、C_{3～10}シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C_{6～14}アリール、5～14員ヘテロアリール、C_{7～20}アラルキル、C(O)R₁、及びS(O)₂R₁₁からなる群から選択され；

R₂及びR₃は、H、CN、ハロゲン、及びC_{1～6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R₄及びR₅は、H、ハロゲン、及びCNからなる群からそれぞれ独立に選択され；

Xは、N及びCR₆からなる群から選択され；

Yは、N及びCR₉からなる群から選択され；

Zは、N及びCR₇からなる群から選択され；

Wは、N及びCR₈からなる群から選択され；

20

R₆、R₇、R₈及びR₉は、H、ハロゲン、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、及びC(O)NR₁₂R₁₃からなる群からそれぞれ独立に選択され；

R₁₀及びR₁₁は、C_{1～6}アルキル、C_{3～10}シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C_{6～14}アリール、5～14員ヘテロアリール、C_{7～20}アラルキル、及びNR₁₂R₁₃からなる群からそれぞれ独立に選択され；

R₁₂及びR₁₃は、H及びC_{1～6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

ここで、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びアラルキルは、ハロゲン、CN、及びC_{1～4}アルキルからなる群から独立に選択される1、2又は3個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されている]。

30

【0009】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ及び1種又は複数の薬学的に許容される担体を含み、任意選択で、JAK関連疾患の治療のための1種又は複数の更なる薬物を更に含む、医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、JAK関連疾患の治療のための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ又は医薬組成物を投与することを含み、任意選択で、それを必要とする対象に、JAK関連疾患の治療のための更なる薬物を投与することを更に含む方法を提供する。

40

【0011】

別の態様では、本発明は、JAK関連疾患の治療のための医薬の製造における本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ又は医薬組成物の使用を提供する。

【0012】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ又はJAK関連疾患の治療のための医薬組成物を提供する。

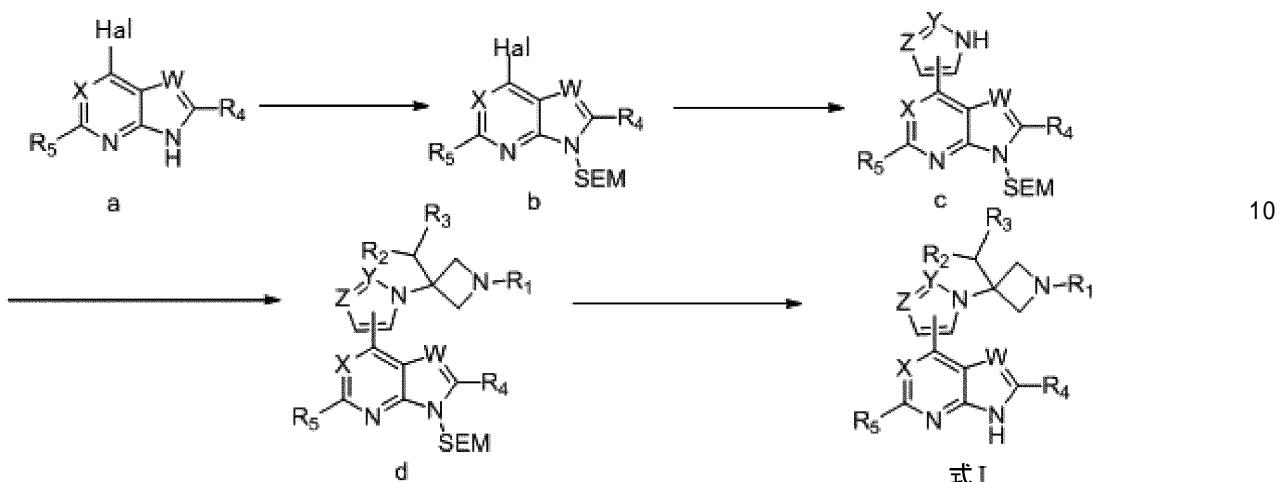
50

【0013】

別の態様では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法を提供する

:

【化2】



[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり；

20

式中、

化合物aは、極性非プロトン性溶媒中で塩基の存在下においてSEMC1と反応して、化合物bをもたらし；

化合物bは、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物cをもたらし；

化合物cは、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物dをもたらし；

化合物dは、ルイス酸の触媒作用の下で反応して、式Iの化合物をもたらし、代替的に、化合物dは、最初に酸の触媒作用の下で反応し、次いで、得られた生成物が、処理後に、塩基の存在下において反応して、式Iの化合物をもたらす]。

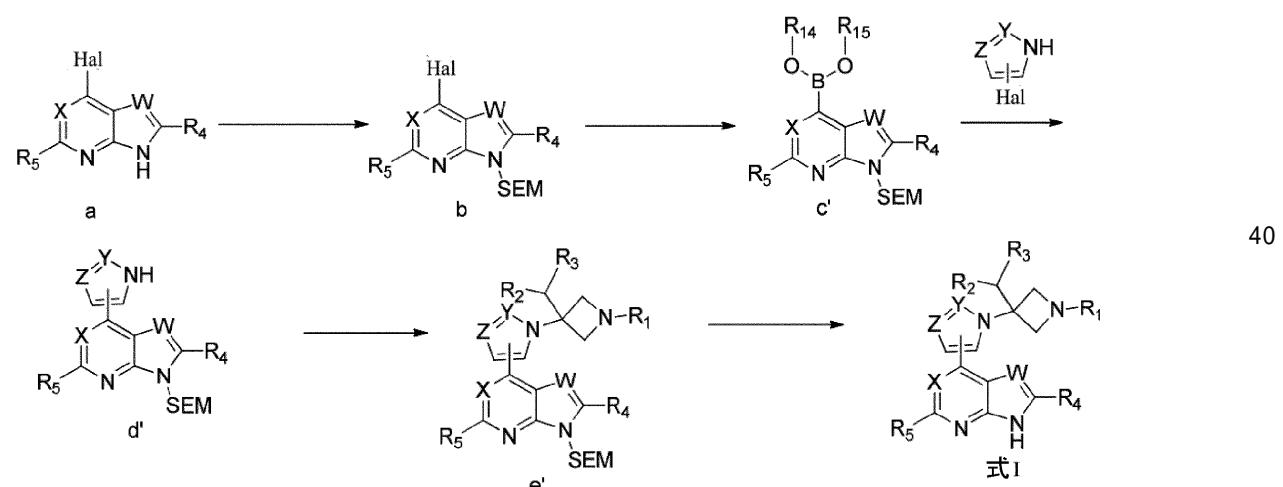
【0014】

30

別の態様では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法を提供する

:

【化3】



[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され；

R₁₄及びR₁₅は、H及びC_{1~6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され

50

; 又は R_{1~4} 及び R_{1~5} は、それらが付加されている原子と一緒にになって 5 又は 6 員環構造を形成し;

残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり;

式中、

化合物 a は、極性非プロトン性溶媒中で塩基の存在下において SEMC1 と反応して、化合物 b をもたらし;

化合物 b は、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物 c' をもたらし; 10

化合物 c' は、パラジウム触媒の触媒作用の下で、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物 d' をもたらし;

化合物 d' は、塩基の存在下において適切な試薬と反応して、化合物 e' をもたらし; 化合物 e' は、ルイス酸の触媒作用の下で反応して、式 I の化合物をもたらし; 代替的に、化合物 e' は、最初に酸の触媒作用の下で反応し、次いで、得られた生成物が、処理後に、塩基の存在下において反応して、式 I の化合物をもたらす]。

【0015】

従来技術における JAK 阻害剤と比較して、本発明の化合物は、優れた JAK キナーゼ阻害活性、JAK1 及び JAK2 に対するより良好な選択性、より好ましい薬物動態特性、良好な患者の服薬遵守、他剤と組み合わせできること、及びより良好な安全性等を含む多くの利点を有する。

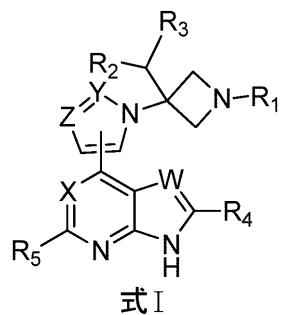
【発明の詳細な説明】 20

【0016】

化合物及びその調製方法

一実施形態では、本発明は、以下の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグを提供する:

【化4】



[式中、

R₁ は、C_{1~6} アルキル、C_{3~10} シクロアルキル、3~10 員ヘテロシクリル、C_{6~14} アリール、5~14 員ヘテロアリール、C_{7~20} アラルキル、C(O)R_{1~0}、及び S(O)₂R_{1~1} からなる群から選択され; 30

R₂ 及び R₃ は、H、CN、ハロゲン、及び C_{1~6} アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され;

R₄ 及び R₅ は、H、ハロゲン、及び CN からなる群からそれぞれ独立に選択され;

X は、N 及び CR₆ からなる群から選択され;

Y は、N 及び CR₉ からなる群から選択され;

Z は、N 及び CR₇ からなる群から選択され;

W は、N 及び CR₈ からなる群から選択され;

R₆、R₇、R₈ 及び R₉ は、H、ハロゲン、CN、C_{1~6} アルキル、C_{1~6} アルコキシ、及び C(O)NR_{1~2}R_{1~3} からなる群からそれぞれ独立に選択され;

R_{1~0} 及び R_{1~1} は、C_{1~6} アルキル、C_{3~10} シクロアルキル、3~10 員ヘテロシクリル、C_{6~14} アリール、5~14 員ヘテロアリール、C_{7~20} アラルキル、及び NR_{1~2}R_{1~3} からなる群からそれぞれ独立に選択され; 50

R₁₋₂ 及び R₁₋₃ は、H 及び C₁₋₆ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

ここで、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びアラルキルは、ハロゲン、CN、及び C₁₋₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されている】。

【0017】

好ましい実施形態では、R₁ は、C(O)R₁₋₀ 及び S(O)₂R₁₋₁ からなる群から選択される。

【0018】

好ましい実施形態では、R₂ 及び R₃ は、H、CN、F、及びメチルからなる群からそれぞれ独立に選択される。 10

【0019】

好ましい実施形態では、R₄ 及び R₅ は、H、F、Cl、及び CN からなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0020】

好ましい実施形態では、X、Y、Z 又は W は、N 及び CH からなる群からそれぞれ独立に選択される。

【0021】

好ましい実施形態では、R₆、R₇、R₈ 及び R₉ は、H、F、Cl、CN、メチル、エチル、メトキシ、及び C(O)NH₂ からなる群からそれぞれ独立に選択される。 20

【0022】

好ましい実施形態では、R₁₋₀ 及び R₁₋₁ は、メチル、エチル、n-プロピル、イソブロピル、シクロプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、アジリジニル、ピロリジニル、フェニル、ベンジル、及び N(CH₃)₂ からなる群からそれぞれ独立に選択され、ここで、上記の基は、F、CN、及びメチルからなる群から独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されている。

【0023】

好ましい実施形態では、R₁₋₂ 及び R₁₋₃ は、H、メチル、及びエチルからなる群からそれぞれ独立に選択される。

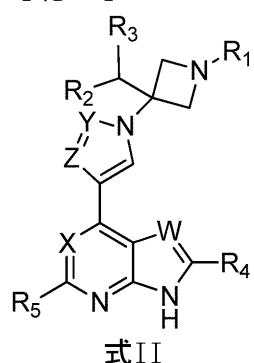
【0024】

上記の好ましい基の任意の組合せによって得られる式 I の化合物は、本発明によって包含される。 30

【0025】

好ましい実施形態では、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグは、以下の式 II の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグである：

【化5】



[式中、基及び置換基はそれぞれ、式 I について上に定義されている通りである]。

【0026】

10

20

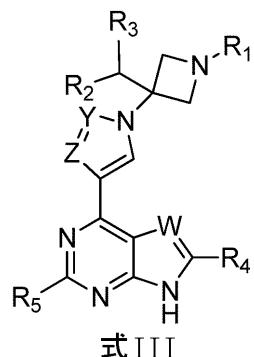
30

40

50

好ましい実施形態では、式ⅠⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグは、以下の式ⅠⅢの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグである：

【化6】



〔式中、

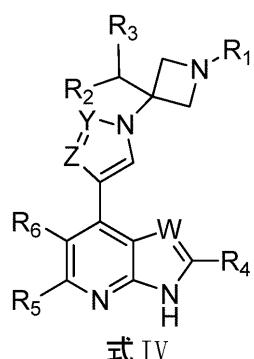
W及びZのうちの1つはNであり；

代替的に、WはCR₈であり、ZはCR₇であり、R₂、R₄、R₅、及びR₈は、同時にHにはならない】。

【0027】

好ましい実施形態では、式ⅠⅠの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグは、以下の式Ⅳの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグである：

【化7】



〔式中、

R₁は、C(O)R₁₀及びS(O)₂R₁₁からなる群から選択され；

R₁₀及びR₁₁は、C_{1~6}アルキル、C_{3~10}シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、C_{6~14}アリール、5~14員ヘテロアリール、C_{7~20}アラルキル、及びNR₁₂R₁₃からなる群からそれぞれ独立に選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール及びアラルキルは、ハロゲン、CN、及びC_{1~4}アルキルからなる群から独立に選択される1、2又は3個の置換基でそれぞれ任意選択で置換されている】。

【0028】

好ましい実施形態では、式Ⅳの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグは、以下の式Vの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグである：

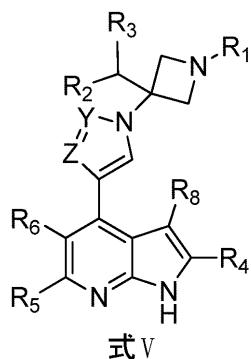
30

40

30

40

【化8】



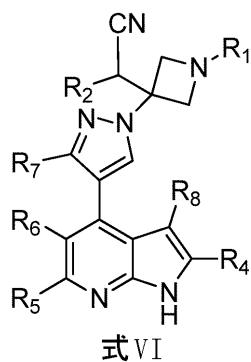
10

[式中、基及び置換基はそれぞれ、式Iについて上に定義されている通りである]。

【0029】

好ましい実施形態では、式Vの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグは、以下の式VIの化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグである：

【化9】



20

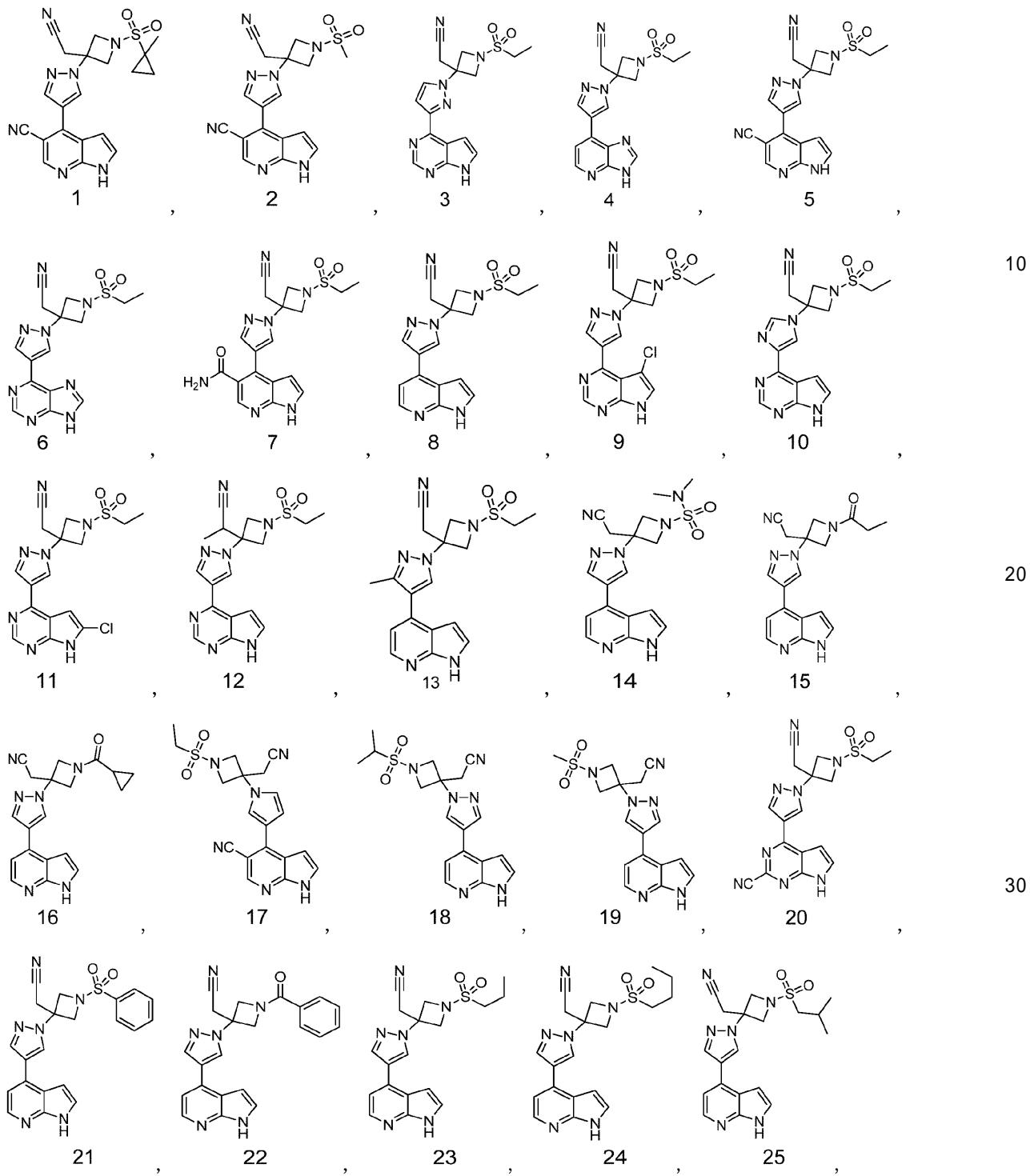
[式中、基及び置換基はそれぞれ、式Iについて上に定義されている通りである]。

30

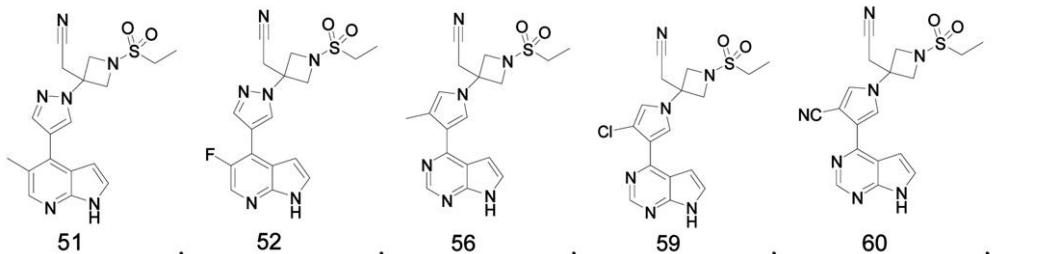
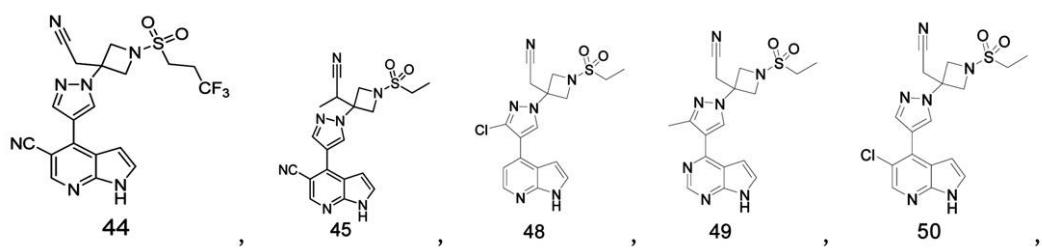
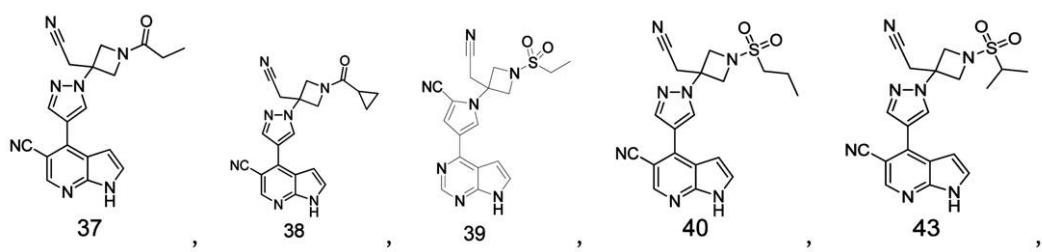
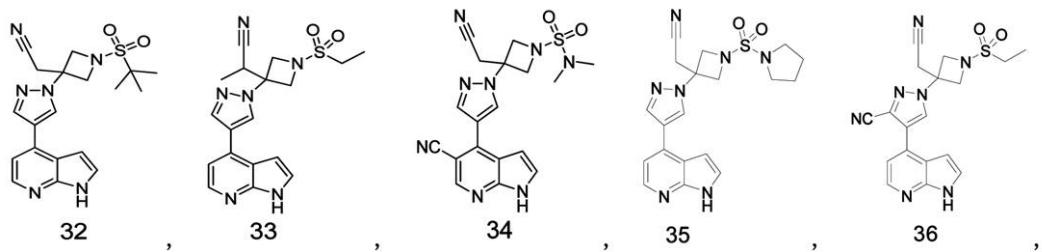
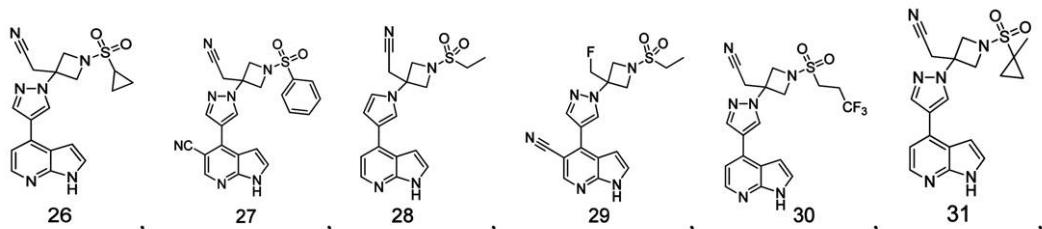
【0030】

好ましい実施形態では、本発明は、化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグを提供し、ここで、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される：

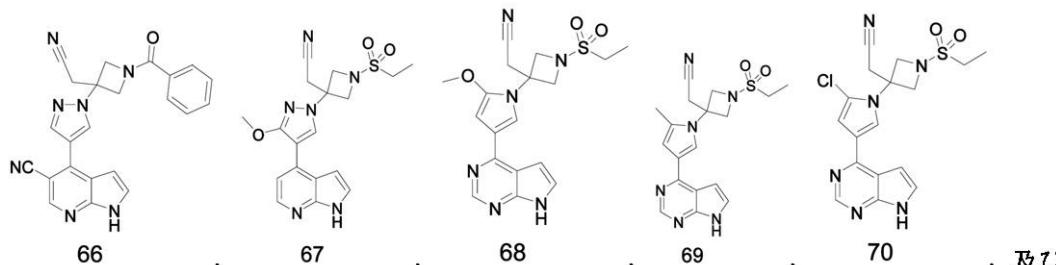
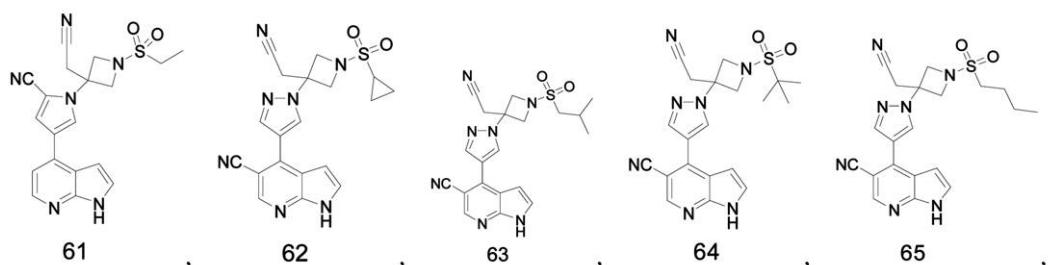
【化 10 (1)】



【化 1 0 (2)】



【化 1 0 (3)】

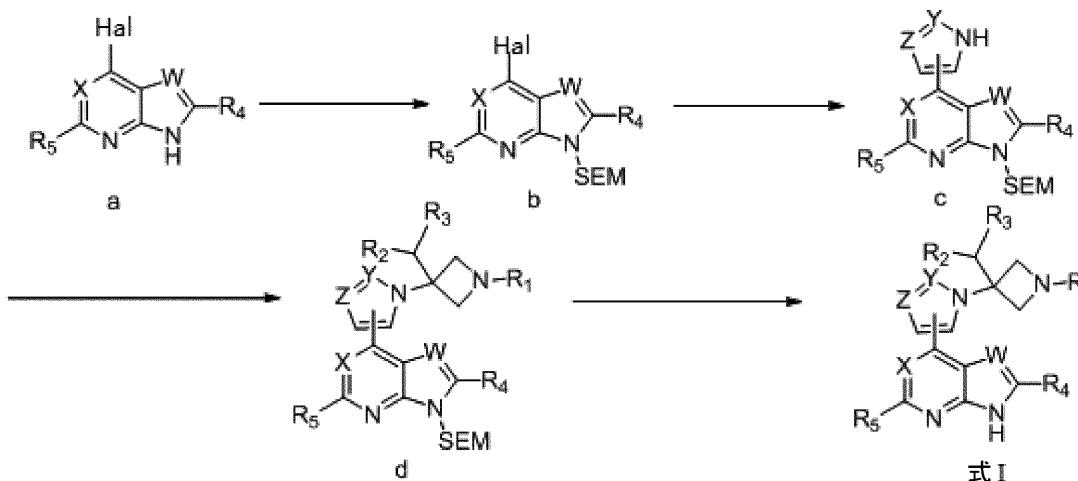


。

【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法に関する：

【化 1 1】



[式中、Hal は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり；

式中、

化合物 **a** は、極性非プロトン性溶媒（例えば、D M F 又は D M S O ）中で塩基（例えば、N a H 又は L D A ）の存在下において 0 ℃ から室温で 3 ~ 2 4 時間 S E M C 1 と反応して、化合物 **b** をもたらし；

化合物 **b** は、不活性ガスの保護の下で、パラジウム触媒（例えば、P d (P P h ₃) ₄ 、P d (d p p f) C l ₂ 又は P d (O A c) ₂ ）の触媒作用の下で、塩基（例えば、炭

10

20

30

40

50

酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は酢酸カリウム)の存在下においてホウ酸化合物と室温から100度5~24時間反応して、化合物cをもたらし、この反応は溶媒(例えば、ジオキサン及び水の混合溶媒)中で行われてもよく;

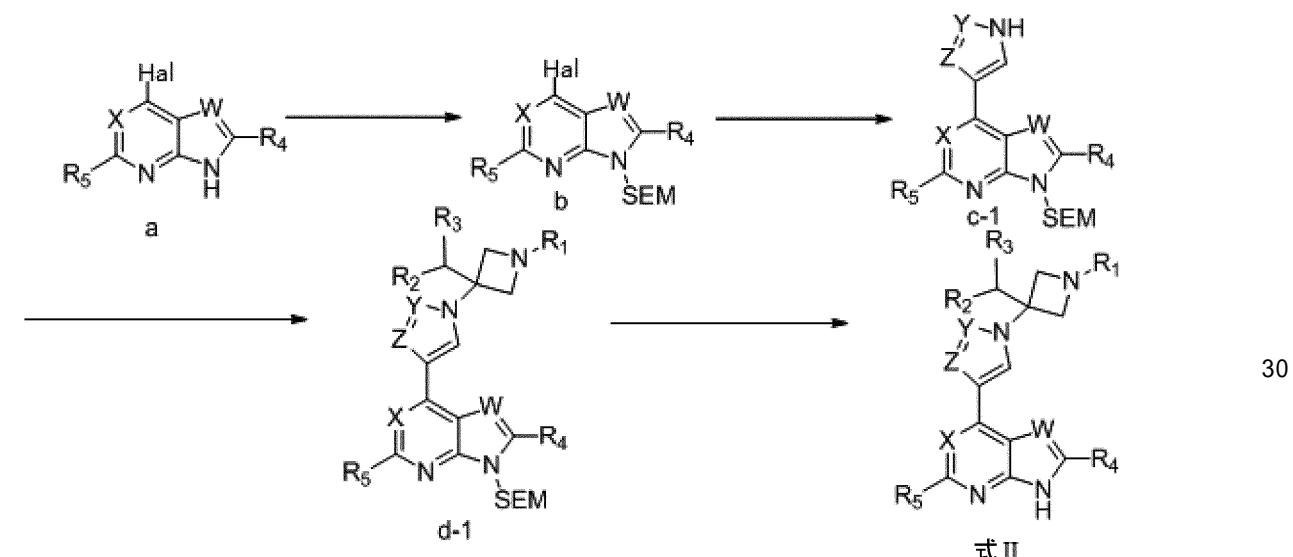
化合物cは、塩基(例えば、DBU、DMAP、炭酸カリウム、又はトリエチルアミン)の存在下においてアクリロニトリル化合物と0から室温で18~24時間反応して、化合物dをもたらし、この反応は溶媒(例えば、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン)中で行われてもよく;且つ

化合物dは、ルイス酸(例えば、テトラフルオロホウ酸リチウム)の触媒作用の下で室温から100度18~24時間反応して、式Iの化合物をもたらし、この反応は溶媒(例えば、アセトニトリル)中で行われてもよく;代替的に、化合物dは、最初に(例えば、ジクロロメタン等の溶媒中で)酸(例えば、トリフルオロ酢酸又はルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素エーテレート))の触媒作用の下で0から室温で3~8時間反応し、次いで、得られた生成物が、処理後に、任意選択で溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、メタノール又はエタノール)中で、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、アンモニア水又は炭酸ナトリウム)の存在下において0から室温で10~24時間反応して、式Iの化合物をもたらす]。

【0032】

好ましい実施形態では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法に関する:

【化12】

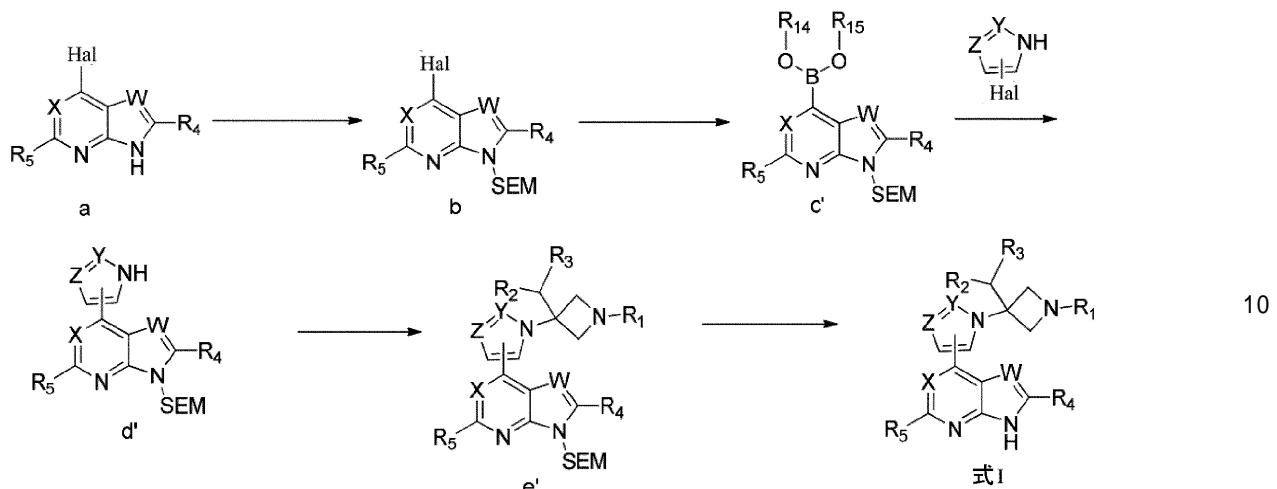


[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり、反応条件は、上記のものと同じである]。

【0033】

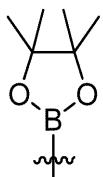
好ましい実施形態では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法に関する:

【化13】



[式中、Halは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され；
R₁₄及びR₁₅は、H及びC_{1～6}アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；又はR₁₄及びR₁₅は、それらが付加されている原子と一緒にになって5又は6員環構造を形成し、好ましくは、R₁₄及びR₁₅は、それらが付加されている原子と一緒にになって以下の基：
20

【化14】



を形成し；

残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり；

30

式中、

化合物aは、極性非プロトン性溶媒（例えば、D M F又はD M S O）中で塩基（例えば、N a H又はL D A）の存在下において0から室温で3～24時間S E M C 1と反応して、化合物bをもたらし；

化合物bは、不活性ガスの保護の下で、パラジウム触媒（例えば、P d (P P h₃)₄、P d (d p p f) C₁₂又はP d (O A c)₂）の触媒作用の下で、塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は酢酸カリウム）の存在下においてホウ酸化合物と室温から100度5～24時間反応して、化合物c'をもたらし、この反応は溶媒（例えば、ジオキサン、水、又はその混合溶媒）中で行われてもよく；

化合物c'は、不活性ガスの保護の下で、パラジウム触媒（例えば、P d (P P h₃)₄、P d (d p p f) C₁₂又はP d (O A c)₂）の触媒作用の下で、塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、又は酢酸カリウム）の存在下においてホウ酸化合物と室温から100度5～24時間反応して、化合物d'をもたらし、この反応は溶媒（例えば、ジオキサン及び水の混合溶媒）中で行われてもよく；

化合物d'は、塩基（例えば、D B U、D M A P、炭酸カリウム、又はトリエチルアミン）の存在下においてアクリロニトリル化合物と0から室温で18～24時間反応して、化合物e'をもたらし、この反応は溶媒（例えば、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジクロロメタン）中で行われてもよく；且つ

化合物e'は、ルイス酸（例えば、テトラフルオロホウ酸リチウム）の触媒作用の下で室温から100度18～24時間反応して、式Iの化合物をもたらし、この反応は溶媒

40

50

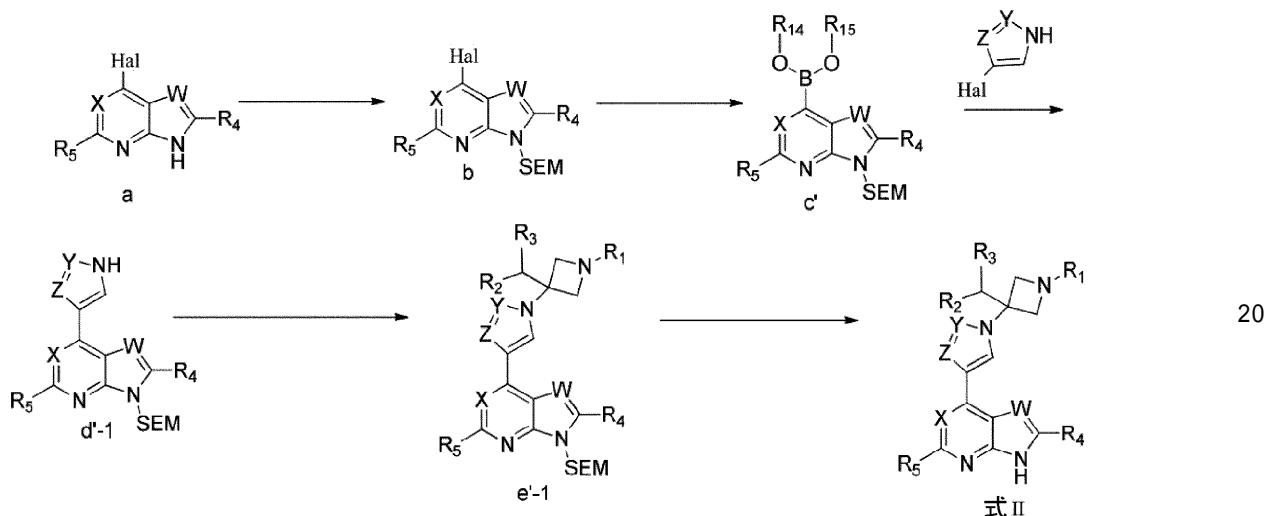
(例えば、アセトニトリル) 中で行われてもよく; 代替的に、化合物 e' は、最初に(例えば、ジクロロメタン等の溶媒中で) 酸(例えば、トリフルオロ酢酸又はルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素エーテレート))の触媒作用の下で 0 ℃ から室温で 3 ~ 8 時間反応し、次いで、得られた生成物が、処理後に、任意選択で溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、メタノール又はエタノール) 中で、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、アンモニア水又は炭酸ナトリウム) の存在下において 0 ℃ から室温で 10 ~ 24 時間反応して、式 I の化合物をもたらす]。

【0034】

好ましい実施形態では、本発明は、以下を含む、本発明の化合物の調製のための方法に関する:

10

【化15】



[式中、Hal は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択され、残りの基及び置換基はそれぞれ、上に定義されている通りであり、反応条件は、上記のものと同じである]。

30

【0035】

文脈中に他に定義がない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中で用いられる技術への言及は、当技術分野において一般的に理解されるような技術を指すものであり、当業者に明らかなはずであるこれらの技術における変形又は等価技術の代替を含む。以下の用語は、当業者によって容易に理解されるであろうと考えられるが、それにもかかわらず、以下の定義は、本発明をより良く例示するために記載される。

【0036】

「含有する (contain)」、「包含する (include)」、「含む (comprise)」、「有する (have)」、又は「関する (relate to)」という用語、並びに本明細書中で使用される他の変形は、包括的又は拡張可能であり、追加の記載されていない要素又は方法ステップを排除しない。

40

【0037】

本明細書中で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖及び分枝鎖を含む脂肪族飽和炭化水素を含むと定義される。一部の実施形態では、アルキルは、1 ~ 6、例えば、1 ~ 4 個の炭素原子を有する。例えば、本明細書中で使用される場合、「C₁ ~ 6 アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の基(メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、又は n-ヘキシル等)を指し、これは、1 個又は複数(例えば、1 ~ 3 個)のハロゲン等(例えば、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂C

50

F_3 、 CH_2Cl 又は $-CH_2CH_2CF_3$ 等)の適切な置換基で任意選択で置換されている。「 $C_{1\sim 4}$ アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状の脂肪族炭化水素鎖(即ち、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)を指す。

【0038】

本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルの式によつて表される、直鎖状、分枝状又は環式の、飽和した一価の炭化水素残基を指し、ここでの「アルキル」という用語は、上に定義されている通りであるか、又は下に定義されているような「シクロアルキル」、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、シクロブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ又はn-ヘキシリオキシ基、又はその異性体等を指す。

【0039】

本明細書中で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、飽和又は不飽和の、非芳香族の単環式又は多環式(例えば、二環式)の炭化水素環(例えば、単環式、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等、又は、スピロ、縮合若しくは架橋された環状系を含む、二環式(例えば、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル又はビシクロ[5.2.0]ノニル、デカヒドロナフタレン等))を指し、これは、1個又は複数(例えば、1~3個)の適切な置換基で任意選択で置換されている。シクロアルキルは、3~15個の炭素原子を有する。例えば、「 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル」という用語は、3~10個の環形成炭素原子を有する、飽和又は不飽和の、非芳香族の単環式又は多環式(例えば、二環式)の炭化水素環(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はビシクロ[1.1.1]ペンチル)を指し、これは、1個又は複数(例えば、1~3個)の適切な置換基、例えば、メチル置換シクロプロピルで任意選択で置換されている。

【0040】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、2、3、4、5、6、7、8又は9個の炭素原子及び1個又は複数(例えば、1、2、3又は4個)のC(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、及びNR^a[式中、R^aは、環内の水素原子、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、又は $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル基を表す]からなる群から選択されるヘテロ原子を含む基を有する、飽和又は不飽和の、一価の、単環式又は二環式残基を指す。ヘテロシクロアルキルは、炭素原子のうちのいずれか1個又は(存在する場合)窒素原子を通して分子の残りに連結されていてもよい。特に、3~10員ヘテロシクリルとは、環内に3~10個の炭素原子及び(1個又は複数の)ヘテロ原子を有する基、例えば、これらに限定されないが、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル又はトリチアニル等を指す。

【0041】

本明細書中で使用される場合、「アリール」という用語は、共役電子系を有する全ての炭素单環式又は環縮合多環式の芳香族基を指す。例えば、本明細書中で使用される場合、「 $C_{6\sim 14}$ アリール」という用語は、6~14個の炭素原子を含む芳香族基、例えば、フェニル又はナフチル等を指す。アリールは、1個又は複数(1~3個等)の適切な置換基で任意選択で置換されている。

【0042】

本明細書中で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、5、6、8、9、10、11、12、13又は14個の環原子、特に、1又は2又は3又は4又は5又は6又は9又は10個の炭素原子を有し、且つ、同じであっても異なるつてもよい、少なくとも1個のヘテロ原子(O、N、又はS等)を含む、一価の单環式、二環式又は三環式の芳

10

20

30

40

50

香族環系を指す。更に、それぞれの場合において、ヘテロアリールは、ベンゾ縮合されていてもよい。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル等、及びそのベンゾ誘導体；又はピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等、及びそのベンゾ誘導体からなる群から選択される。

【0043】

「アラルキル」という用語は、好ましくはアリール置換アルキルを意味し、ここで、アリール及びアルキルは、本明細書中に定義されている通りである。通常、アリール基は6～14個の炭素原子を有していてもよく、且つアルキル基は1～6個の炭素原子を有していてもよい。例示的なアラルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルが含まれるが、これらに限定されない。10

【0044】

本明細書中で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、又はIを含むと定義される。

【0045】

「置換されている」という用語は、既存の状況下で指定の原子の通常の原子価が限度を超えず、且つ置換が安定な化合物をもたらす場合には、指定の原子上の1個又は複数（例えば、1、2、3、又は4個）の水素が、示されている群からの選択で置き換えられることを意味する。置換基及び／又は変数の組合せは、こうした組合せが安定な化合物をもたらす場合のみに許容される。20

【0046】

「任意選択で置換されている」という用語は、化合物が特定の基、ラジカル又は部分で任意選択で置換されていることを意味する。

【0047】

置換基に対する結合が環内の2個の原子を連結している結合と交差することが示されるとき、こうした置換基は、代替可能なその環内の環形成原子のうちのいずれかに結合されてもよい。

【0048】

本発明の化合物は、1個又は複数（例えば、1、2、3、又は4個）の同位体も含んでいてもよい。例えば、本発明の化合物において、水素又はHは、¹H、²H（D又は重水素）及び³H（T又はトリチウム）を含む、いかなる同位体形態であってもよい；炭素又はCは、¹²C、¹³C及び¹⁴Cを含む、いかなる同位体形態であってもよく；且つ酸素又はOは、¹⁶O及び¹⁸O等を含む、いかなる同位体形態であってもよい。30

【0049】

「立体異性体」という用語は、少なくとも1つの不斉中心の存在によって形成された異性体を指す。1個又は複数（例えば、1、2、3又は4個）の不斉中心を有する化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーを生じ得る。特定の個々の分子は、幾何学的異性体（シス／トランス）として存在し得る。同様に、本発明の化合物は、（一般的には互変異性体と呼ばれる）高速平衡において2つ以上の構造的に異なる形態の混合物として存在していてもよい。互変異性体の典型的な例には、ケト-エノール互変異性体、フェノール-ケト互変異性体、二トロソ-オキシム互変異性体、イミン-エナミン互変異性体等が含まれる。全ての割合（60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、及び99%等）の全てのこうした異性体及びその混合物が本発明の範囲内に包含されることは理解されるべきである。40

【0050】

本発明は、单一の多形体として、又は、あらゆる比率における、2つ以上の多形体の混合物のいずれかとして、本発明の化合物の可能な全ての結晶形態又は多形体を含む。

【0051】

10

20

30

40

50

本発明の特定の化合物は、遊離形態で、又は必要に応じて、薬学的に許容される誘導体の形態で治療のために使用できることも理解されるべきである。本発明において、薬学的に許容される誘導体には、本発明の化合物又はその代謝物若しくは残基を、それを必要とする患者への投与後に、直接的又は間接的に提供することができる、薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝物又はプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、その酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。

【0053】

適切な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成される。特定の例には、アスパラギン酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グロクロロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、タンニン酸塩、及びキシナホ酸塩が含まれる。

【0054】

適切な塩基付加塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成される。特定の例には、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、及び亜鉛塩が含まれる。

【0055】

適切な塩についての総説には、Stahl及びWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, 2002)を参照されたい。本発明の化合物の薬学的に許容される塩を調製するための方法は、当業者に知られている。

【0056】

本発明の化合物は、水和物又は溶媒和物の形態で存在していてもよく、ここで、本発明の化合物は、例えば、化合物の結晶格子の構造的な要素として、極性溶媒、特に、水、メタノール又はエタノールを含む。極性溶媒、特に、水は、定比又は不定比の量で存在していてよい。

【0057】

本発明は、本発明の化合物の代謝物、即ち、薬の投与に応じてin-vivoで生成される化合物を更に包含する。

【0058】

本発明の化合物のプロドラッグは、式Iの化合物において好適な官能基を当技術分野において知られているものと置き換えることを通して形成されてもよい(例えば、「前駆部分」は、H. Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)に記載されている)。

【0059】

医薬組成物及び治療法

本発明の別の態様は、治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ及び1種又は複数の薬学的に許容される担体を含み、任意選択で、JAK関連疾患の治療のための1種又は複数の更なる薬物を更に含む、医薬組成物を提供する。

【0060】

本発明の別の態様は、JAK関連疾患の治療のための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、多形体、溶媒和物、代謝物若しくはプロドラッグ又は医薬組成物を投与することを含む方法を

10

20

30

40

50

提供する。

【0061】

本発明の医薬組成物及び方法は、JAK関連疾患、例えば、これらに限定されないが、免疫系疾患（例えば、移植臓器拒絶）、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、I型糖尿病、狼瘡、乾癬）、アレルギー性疾患（例えば、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎及び鼻炎）、皮膚疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、発疹）、固形及び血液学的悪性腫瘍（例えば、前立腺がん、腎臓がん、肝臓がん、胰臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、頭頸部がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、並びに骨髄増殖性疾患（赤血球増加症、特発性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増加症候群又は全身性肥満細胞症を含む）等の治療のために使用することができる。詳細には、本発明の化合物は、例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患、及びがんを含むJAK関連疾患の治療のためのものである。より詳細には、本発明の化合物は、関節リウマチの治療のためのものである。10

【0062】

本発明における「薬学的に許容される担体」という用語は、それと共に治療薬が投与される賦形剤、補助的な物質、添加剤、又はビヒクルを指し、それは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症なく、合理的な有益性／リスク比に相応して、ヒト及び動物の組織との接触に好適である。20

【0063】

本発明の医薬組成物中に用いることができる薬学的に許容される担体には、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、胡麻油等の石油、動物、植物又は合成由来のものを含む、水及びオイル等の滅菌液が含まれるが、これらに限定されない。水は、医薬組成物が静脈内に投与されるとき、例示的な担体である。生理食塩水並びに水性デキストロース及びグリセロール溶液も、特に、注射液用の、液体担体として用いることができる。適切な医薬添加剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、マルトース、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等が含まれる。医薬組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤、乳化剤、又はpH緩衝剤も含んでいてもよい。経口製剤は、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等の標準的な担体を含んでいてもよい。適切な医薬担体の例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) に記載されている。30

【0064】

本発明の医薬組成物は、全身的及び／又は局所的に作用することができる。この目的のために、それは、注射、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内若しくは経皮投与を通して等の、適切な経路を通して、又は経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所で、眼科用製剤として、又は吸入を介して投与することができる。40

【0065】

これらの投与経路では、本発明の医薬組成物は、適切な剤形で投与することができる。

【0066】

こうした剤形には、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、飴玉、散剤、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏、水性懸濁剤、注射液、エリキシル剤、及びシロップ剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0067】

本明細書中で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療する疾患の1つ又は複数の症状をある程度軽減することになる投与される化合物の量を指す。

【0068】

投与レジメンは、最適な望ましい応答をもたらすように調整されてもよい。例えば、单50

回のボーラスが投与されてもよく、いくつかの分割用量が経時的に投与されてもよく、又は治療状況の緊急性に適応して上記用量が比較的低減又は増強されてもよい。投与量の値は、緩和させる病態の種類及び重症度と共に変化してもよく、且つ単回又は多回の用量を含んでいてもよいことに注意するべきである。いかなる特定の対象についても、特定の投与レジメンは、個別の必要性及び投与する又は組成物の投与を監督する人の専門家判断によって経時的に調整されるべきであることも更に理解されるべきである。

【0069】

投与される本発明の化合物の量は、治療する対象、疾患又は病態の重症度、投与の速度、化合物の体内動態及び処方する医師の判断に依存することになる。一般に、有効投与量は、単回又は分割用量において、1日当たり 1 kg 体重当たり約 $0.0001\sim 50\text{ mg}$ 、例えば、約 $0.01\sim 10\text{ mg/kg/day}$ の範囲である。 70 kg のヒトでは、有効投与量は、約 $0.007\text{ mg}\sim 3500\text{ mg/day}$ 、例えば、約 $0.7\text{ mg}\sim 700\text{ mg/day}$ になる。一部の例では、上述の範囲の下限値未満の用量レベルは、十分な用量を超えてよいのに対し、他の場合では、更により多い用量は、その日全体にわたる投与のために最初にいくつかの少ない用量に分けるのであれば、いかなる有害な副作用も引き起こすことなくそうしたより多い用量が用いられてもよい。

10

【0070】

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量又は投与量は、約 $0.01\text{ mg}\sim 1000\text{ mg}$ 、好適には、 $0.1\sim 500\text{ mg}$ 、好ましくは、 $0.5\sim 300\text{ mg}$ 、より好ましくは、 $1\sim 150\text{ mg}$ 、特に好ましくは、 $1\sim 50\text{ mg}$ 、例えば、 $1.5\text{ mg}, 2\text{ mg}, 4\text{ mg}, 10\text{ mg}, 25\text{ mg}$ 等である。

20

【0071】

他に示されていない限り、「治療すること」又は「治療」という用語は、本明細書中で使用される場合、こうした用語が適用される疾患若しくは病態、又はそうした疾患若しくは病態の1つ又は複数の症状を、回復させること、緩和すること、進行抑制すること、又は予防することを意味する。

【0072】

本明細書中で使用される場合、「対象」という用語は、ヒト又はヒト以外の動物を含む。例示的なヒト対象には、疾患（本明細書中に記載のもの等）を有しているヒト対象（患者と呼ばれる）、又は正常な対象が含まれる。本明細書中で使用される場合、「ヒト以外の動物」という用語には、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（例えば、鳥類、両生類、爬虫類）及び哺乳動物等、例えば、ヒト以外の靈長類、家畜及び/又は飼い慣らされた動物等（ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ等）が含まれる。

30

【0073】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物は、化学療法剤又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節物質又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、骨破壊疾患を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、及び血液疾患、糖尿病、又は免疫不全症を治療するための薬剤を含むがこれらに限定されない、1種又は複数の更なる治療剤又は予防剤を更に含んでいてもよい。特に、1種又は複数の更なる治療剤又は予防剤は、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト、及びメトトレキサート等からなる群から選択される。

40

【実施例】

【0074】

本発明を以下の実施例に関して更に記載するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0075】

本発明に使用する略語は以下の意味を有する：

【0076】

【表1】

略語	意味	
ACN	アセトニトリル	
BF ₃ C ₄ H ₁₀ O	三フッ化ホウ素エーテレート	
n-BuOH	n-ブタノール	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
CD ₃ OD	重水素化メタノール	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
m-CPBA	3-クロロ過安息香酸	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	10
DBU	1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA/DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h	時間	
HCl	塩酸	
H ₂ O	水	
H ₂ O ₂	過酸化水素	20
HPLC, LC	高速液体クロマトグラフィー	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
LiBF ₄	テトラフルオロホウ酸リチウム	
MeOH	メタノール	
min	分	
MS	質量分析	
NaH	水素化ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	30
NaOH	水酸化ナトリウム	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₄ OH	アンモニア	
NMP	N-メチルピロリドン	
NMR	核磁気共鳴	
PE	石油エーテル	
Pd(dppf)Cl ₂	1,1-ビス(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)	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
rt	室温	
R _t	保持時間	40
SEM-	[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル-	
SEMCI	[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリド	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
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	

【0077】

化合物の構造は、NMR分光分析（¹H NMR）又は質量分析（MS）により確認した。

反応は薄層クロマトグラフィー（TLC）又はLC-MSにより監視した。使用した展開溶媒システムは、ジクロロメタン-メタノールシステム、n-ヘキサン-酢酸エチルシ

ステム及び石油エーテル - 酢酸エチルシステムを含んでいる。

マイクロ波反応は Biotage Initiator 及びマイクロ波反応器を用いて行った。

200 ~ 300 メッシュのシリカゲル (Qingdao Ocean) をカラムクロマトグラフィーにおいて固定相として通常使用した。溶出液システムは、ジクロロメタン - メタノールシステム及び n - ヘキサン - 酢酸エチルシステムを含んでいた。

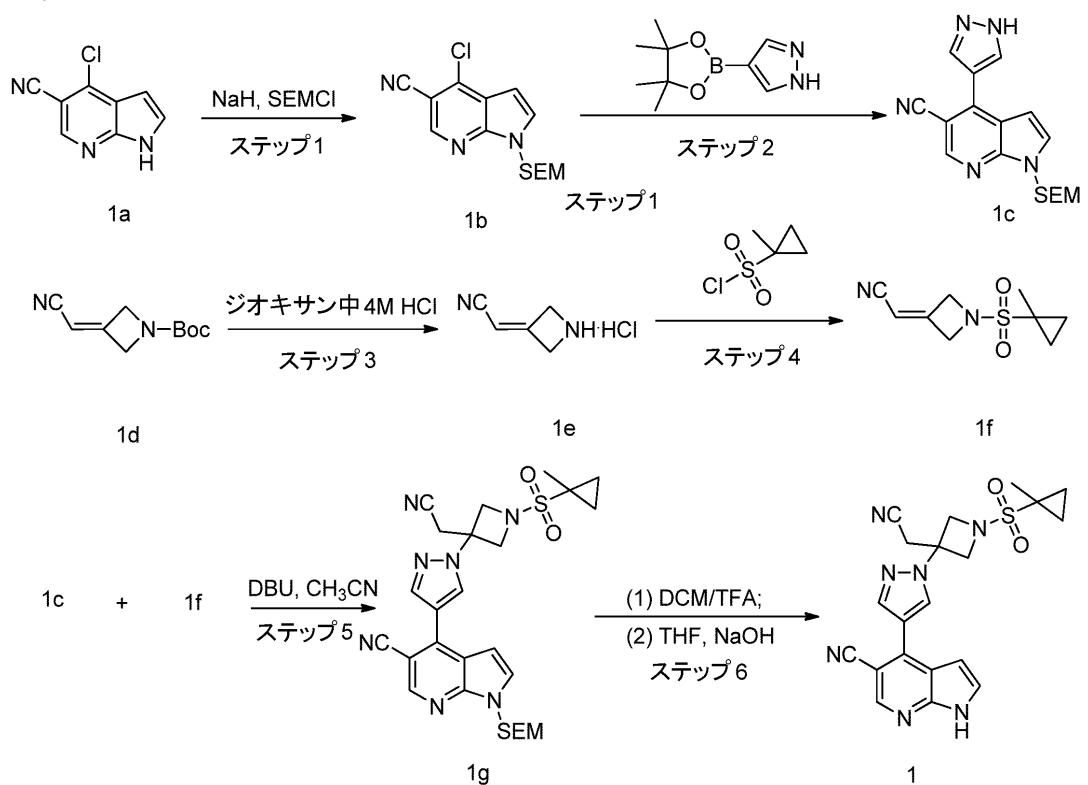
以下の実施例において、特記しない限り、反応温度は通常室温 (20 ~ 30) であった。

本明細書にて使用した試薬は、Across Organics, Aldrich Chemical Company 又は Topbiotech 等から購入した。

【0078】

実施例 1 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((1 - メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1)

【化16】



【0079】

ステップ 1 : 4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (1b)

室温で、4 - クロロ - 5 - シアノ - 7 - アザインドール (1a) (1.92 g, 10.76 mmol) 及び DMF (22 mL) を 100 mL の 3 ッ口フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った。混合物を氷塩浴中で 5 未満に冷却し、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、システムの温度を 10 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (60 重量%、560 mg, 13.98 mmol) をフラスコに少しづつ加えた。1 時間攪拌した後、システムの温度を 5 を超えないように維持しながら、システムに [2 - (トリメチルシリル)エトキシ] メチルクロリド (2.33 g, 13.98 mmol) をゆっくり滴下添加し、攪拌を 2 時間続けた。反応物を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチ

10

20

30

40

50

ル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(1b)(4.30g、収率86%、白色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 308.1 [M+H]⁺。

【0080】

ステップ2: 4-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1c)

室温で、化合物1b(200mg、0.65mmol)、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(189mg、0.98mmol)、炭酸カリウム(225mg、1.63mmol)溶液(2mL)及び1,4-ジオキサン(8mL)を50mLの反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、Pd(dppf)Cl₂(50mg、0.065mmol)を窒素雰囲気保護下で加えた。反応システムを95℃に加熱し、終夜還流した。反応物を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1c)(134mg、収率61%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 340.2 [M+H]⁺。

【0081】

ステップ3: 2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(1e)

化合物1d(1.0g、5.15mmol)及びHC1のジオキサン中4M溶液(10mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を冰浴中2.5時間攪拌し、この間白色固体が徐々に沈殿した。反応物を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を吸引濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(1e)(600mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次の反応に直接使用した。

【0082】

ステップ4: 2-(1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(1f)

氷浴で冷却下、化合物1e(200mg、1.54mmol)、ジクロロメタン(10mL)、トリエチルアミン(1.3mL、9.24mmol)及びDMAP(3.8mg、0.03mmol)を50mLの反応フラスコに順次加え、反応物を均一になるまで攪拌した後、1-メチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリド(357mg、2.31mmol)のジクロロメタン(10mL)中溶液を、反応システムにゆっくり滴下添加した。添加後、反応溶液を1時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブライントで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2-(1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(1f)(272mg、収率83.4%、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 213.1 [M+H]⁺。

【0083】

ステップ5: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(1g)

化合物1f(150mg、0.71mmol)、化合物1c(235mg、0.70mmol)及びアセトニトリル(25mL)を50mLの反応フラスコに加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、DBU(130mg、0.85mmol)を加えた。反応を室温で1時間行い、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(

10

20

30

40

50

トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(1g)(179mg、収率46.5%、白色泡状固体)を得た。MS(ESI, m/z) : 552.2 [M+H]⁺。

【0084】

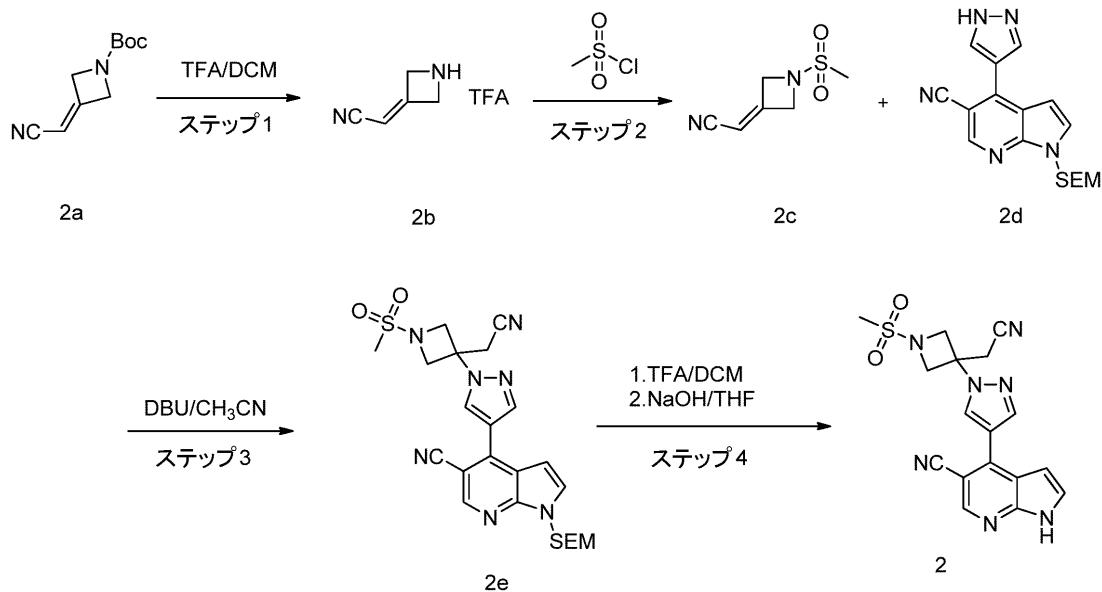
ステップ6: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(1)

室温で、化合物1g(179mg、0.33mmol)及びTFA/DCMの混合溶液(容量:容量=1:2、8.5mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で3時間搅拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシメチル中間体(92mg)を得、次いでこれを250mLの反応フラスコに入れ、テトラヒドロフラン(15mL)を加えて試料を完全に溶解した。1M NaOHを加えてpHを10~11に調整し、反応物を室温で24時間搅拌した。反応が完結した後、システム中のテトラヒドロフランを蒸発除去し、灰白色固体が沈澱し、これを吸引濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空乾固して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(1)(70mg、収率40.1%、灰白色固体)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 8.83(s, 1H)、8.65(s, 1H)、8.34(s, 1H)、7.78(d, J = 3.48Hz, 1H)、6.89(d, J = 3.44Hz, 1H)、4.59(d, J = 8.92Hz, 2H)、4.27(d, J = 8.92Hz, 2H)、3.73(s, 2H)、1.49(s, 3H)、1.22(t, 2H)、0.93(t, 2H)。MS(ESI, m/z) : 422.1 [M+H]⁺。

【0085】

実施例2: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2)

【化17】



【0086】

ステップ1: 2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩(2b)

t e r t - ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(2a)

10

20

30

40

50

(583 mg、3 mmol) をジクロロメタン(18 mL) 及びトリフルオロ酢酸(6 mL) の混合溶液に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応物を回転蒸発乾固して透明油状物を得、これを次の反応に直接使用した。

【0087】

ステップ2：2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(2c)

ステップ1にて得られた透明油状物をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、反応システムを氷浴中に置き、トリエチルアミンをpHが9に達するまでゆっくり加えた。次いでD MAP(8 mg、0.06 mmol)を加え、反応溶液を氷浴中5分間攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.3 mL、3.9 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、次いで反応システムにゆっくり滴下添加した。反応溶液を氷浴中30分間行い、酢酸エチルで抽出し、有機相をクエン酸の水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発乾固して固体を得、これを石油エーテル中で摩碎して、2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(2c)(423 mg、白色固体、収率82%)を得た、MS(ESI、m/z) : 173 [M+H]⁺。

【0088】

ステップ3：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2e)
4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2d)(200 mg、0.58 mmol)及び2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(2c)(150 mg、0.87 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、反応システムにDBU(0.16 mL)を加え、次いで室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を回転蒸発乾固し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2e)(270 mg、白色固体、収率89.5%)を得た。MS(ESI、m/z) : 512 [M+H]⁺。

【0089】

ステップ4：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2)

4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2e)(270 mg、0.52 mmol)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、反応システムを氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸(7 mL)を加えた。全反応プロセスの間、10未満に温度を維持した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応溶液を回転蒸発乾固し、テトラヒドロフラン(10 mL)を加え、システムのpHを1N NaOHで10に調整した。反応が完結した後、反応溶液を回転蒸発乾固し、TLCにより精製して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2)(84 mg、白色固体、収率43%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.42(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.32(s, 1H)、7.76(d, 1H, J = 3.6 Hz)、6.89(d, 1H, J = 3.6 Hz)、4.61(d, 2H, J = 9.2 Hz)、4.29(d, 2H, J = 9.2 Hz)、3.70(s, 2H)、3.14(s, 3H)。MS(ESI, m/z) : 382 [M+H]⁺。

10

20

30

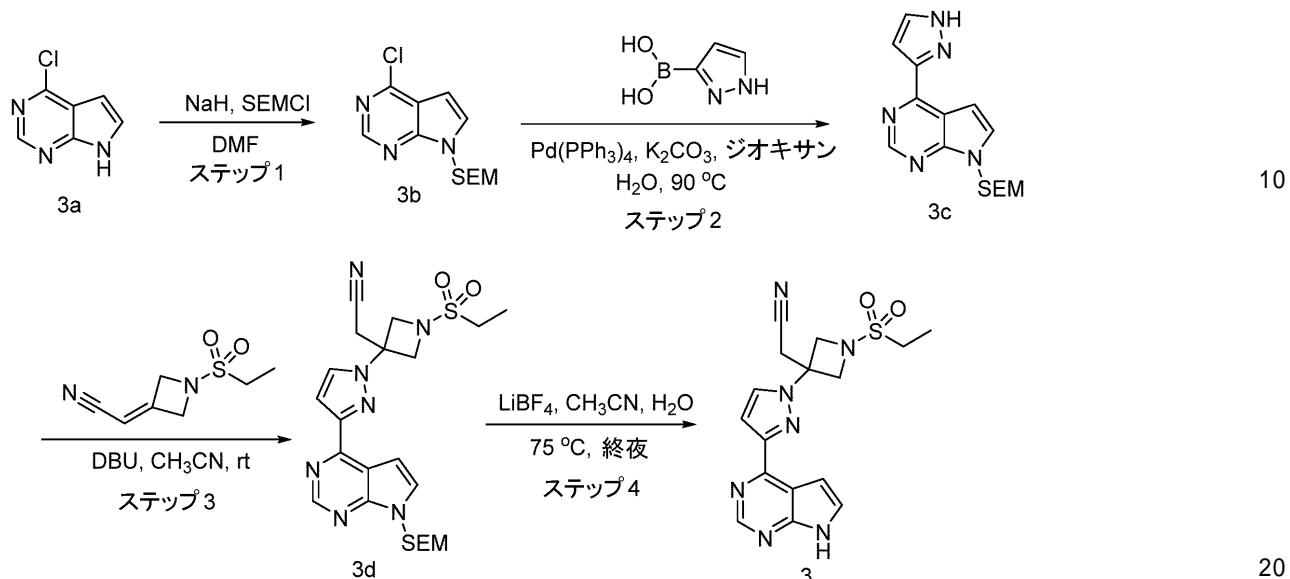
40

50

【0090】

実施例3：2-(3-(3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(3)

【化18】



【0091】

ステップ1：4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3b)

氷塩浴で冷却下、反応剤温度を10℃を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(340mg、60%)を4-クロロピロロピリミジン(3a)(1.0g、6.5mmol)のDMF(15mL)中溶液に2回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下1時間攪拌した。温度を10℃を超えないように維持しながら、SEMCl(1.4g、8.5mmol)を注射器によりゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、有機相を濃縮し、分取フラッショクロマトグラフィー(PE:EA=19:1)により精製して、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3b)(1.834g、油状生成物)を収率97%で得た。MS(ESI、m/z): 284 [M+H]⁺。

【0092】

ステップ2：4-(1H-ピラゾール-3-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3c)

室温で窒素の保護下、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3b)(500mg)及び1H-ピラゾール-3-ボロン酸(135mg)をジオキサン(10mL)に溶解し、次いで水(5mL)及び炭酸カリウム(414mg)を加え、反応物を室温で10分間攪拌した。窒素の保護下、Pd(PPh₃)₄(116mg)を加えた。反応システムを油浴中95℃で置き、終夜攪拌した。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッショクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)により精製して、4-(1H-ピラゾール-3-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(3c)(50mg、固体)を収率9%で得た。MS(ESI、m/z): 316 [M+H]⁺。

【0093】

ステップ3：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(3)

40

50

H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3 d)

室温で、アセトニトリル (2 mL) を 4 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン (3 c) (45 mg) 及び 2 - [1 - (エチルスルホニル) - 3 - アゼチジニリデン] アセトニトリル (35 mg) の混合物に加えて、反応溶液を得た。次いで DBU (25 mg) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3 d) (75 mg、茶褐色固体) を收率 105% (多少の溶媒を含む) で得た。MS (ESI, m/z) : 502 [M + H]⁺。

【0094】

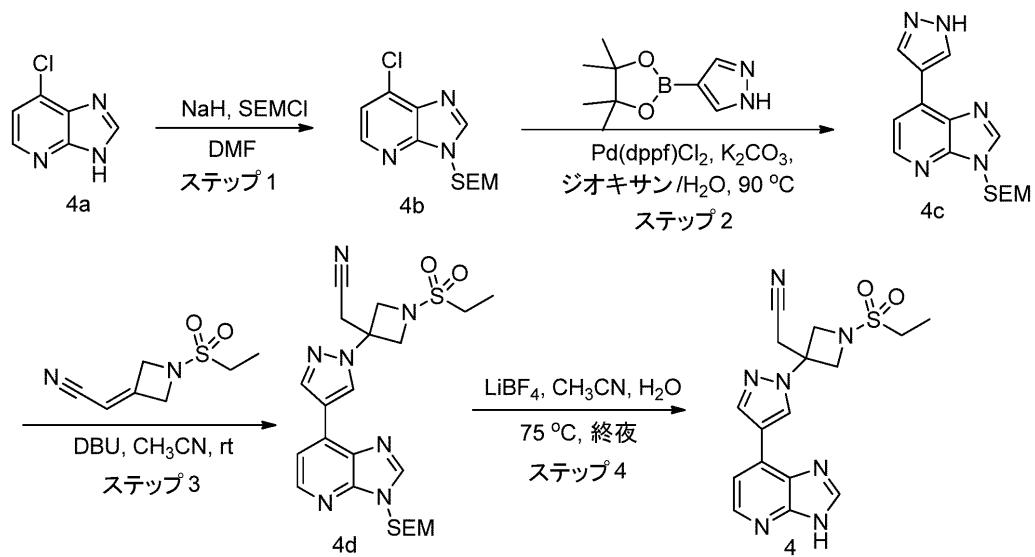
ステップ4: 2 - (3 - (3 - (7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3)

室温で、2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3 d) (75 mg、0.15 mmol) をアセトニトリル (2.5 mL) に溶解し、水 (0.5 mL) 及びテトラフルオロホウ酸リチウム (140 mg) を加え、次いで反応システムを油浴中 80 度置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート (EA : MeOH = 15 : 1) 上で精製して、2 - (3 - (3 - (7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3) (40 mg、白色固体) を收率 73% で得た。MS (ESI, m/z) : 372 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.12 (s, 1 H)、8.76 (s, 1 H)、8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1 H)、7.58 ~ 7.60 (m, 1 H)、7.17 (d, J = 2.4 Hz, 2 H)、4.57 (d, J = 8.8 Hz, 2 H)、4.26 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、3.72 (s, 2 H)、3.21 ~ 3.26 (m, 2 H)、1.21 ~ 1.25 (m, 3 H)。

【0095】

実施例4: 2 - (3 - (4 - (3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4)

【化19】



10

20

30

40

50

【0096】

ステップ1：7 - クロロ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 b)

氷塩浴で冷却下、反応温度を 10 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (340 mg、60%) を 7 - クロロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 a) (1.0 g、6.5 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に 2 回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下 1 時間攪拌した。温度を 10 を超えないように維持しながら、SEMCL (1.4 g、8.5 mmol) を注射器によりゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応溶液を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 4 : 1) により精製して、7 - クロロ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 b) (1.01 g、油状生成物) を収率 55 % で得た。MS (ESI、m/z) : 284 [M + H]⁺。

【0097】

ステップ2：7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 c)

室温で窒素の保護下、7 - クロロ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 b) (400 mg) 及び 4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (383 mg) をジオキサン (14 mL) に溶解し、次いで水 (4 mL) 及び炭酸カリウム (390 mg) を加え、反応物を室温で 10 分間攪拌した。Pd (dpdpf) C1₂ (103 mg) を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中 95 で置き、終夜攪拌した。TLC により基質が実質的に消失していることが検出された後、反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水した。残留物を分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 7) により精製して、7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 c) (175 mg、茶褐色固体) を収率 39 % で得た。MS (ESI、m/z) : 316 [M + H]⁺。

【0098】

ステップ3：2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 d)

室温で、アセトニトリル (6 mL) を 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (4 c) (175 mg) 及び 2 - [1 - (エチルスルホニル) - 3 - アゼチジニリデン] アセトニトリル (103 mg) の混合物に加えて、反応溶液を得た。次いで DBU (100 mg) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート (DCM : MeOH = 20 : 1) 上で精製して、2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 d) (214 mg、油状物) を収率 77 % で得た。MS (ESI、m/z) : 502 [M + H]⁺。

【0099】

ステップ4：2 - (3 - (4 - (3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 d)

室温で、2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 d) (210 mg、0.40 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、水 (1 mL) 及びテトラフルオロホウ酸リチウム (373 mg) を加え、次いで反応システムを油浴中 80 で置き

10

20

30

40

50

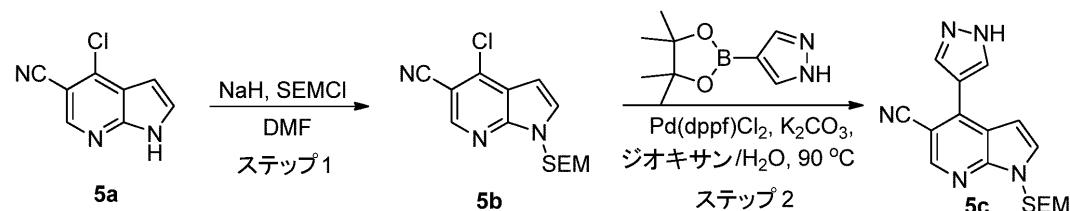
、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(3-(4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(4)(110mg、白色固体)を収率71%で得た。MS(ESI, m/z) : 372 [M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 13.15(s, 1H)、9.06(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.47(s, 1H)、8.31(d, J = 4.4Hz, 1H)、7.57(d, J = 5.2Hz, 1H)、4.52(d, J = 9.2Hz, 2H)、4.26(d, J = 9.2Hz, 2H)、3.68(s, 2H)、3.22~3.28(m, 2H)、1.23~1.27(m, 3H)。

10

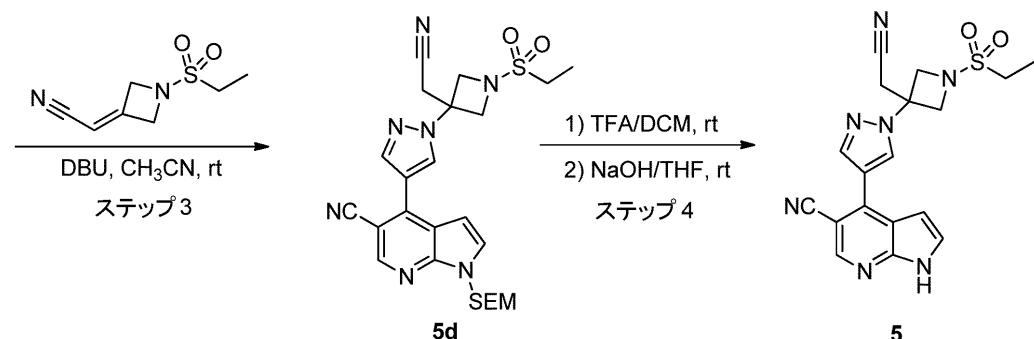
【0100】

実施例5：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(5)

【化20】



20



30

【0101】

ステップ1：4-クロロ-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン(5b)

室温で、4-クロロ-5-シアノ-7-アザインドール(5a)(1.92g、10.76mmol)及びDMF(22mL)を100mLの3ツ口フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った。混合物を冰塩浴中で5未満に冷却し、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、反応温度を10を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(60重量%、560mg、13.98mmol)をフラスコに少しづつ加えた。1時間攪拌した後、温度を5を超えないように維持しながら、システムに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(2.33g、13.98mmol)をゆっくり滴下添加し、攪拌を2時間続けた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン(5b)(4.30g、収率86%、白色固体)を得た。MS(ESI, m/z) : 308 [M+H]⁺。

40

【0102】

ステップ2：4-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン(5c)

50

室温で、4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (5 b) (200 mg, 0.65 mmol) 、4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (189 mg, 0.98 mmol) 、炭酸カリウム (225 mg, 1.63 mmol) 溶液 (2 mL) 及びジオキサン (8 mL) を 50 mL の反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、Pd (dppf) Cl₂ (50 mg, 0.065 mmol) を窒素雰囲気保護下で加えた。反応システムを 95 °C に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (5 c) (134 mg, 収率 61%、黄色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 340 [M + H]⁺。

【0103】

ステップ3：4 - ((1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 d) (4 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (5 c) (259 mg, 0.76 mmol) 、2 - [1 - (エチルスルホニル) - 3 - アゼチジニリデン] アセトニトリル (155 mg, 0.84 mmol) 及びアセトニトリル (10 mL) を 50 mL の反応フラスコに順次加え、次いで DBU (119 mg, 0.84 mmol) を加えた。反応を室温で 2 時間行い、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - ((1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 d) (305 mg, 収率 76%、白色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 526 [M + H]⁺。

【0104】

ステップ4：4 - ((1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5)

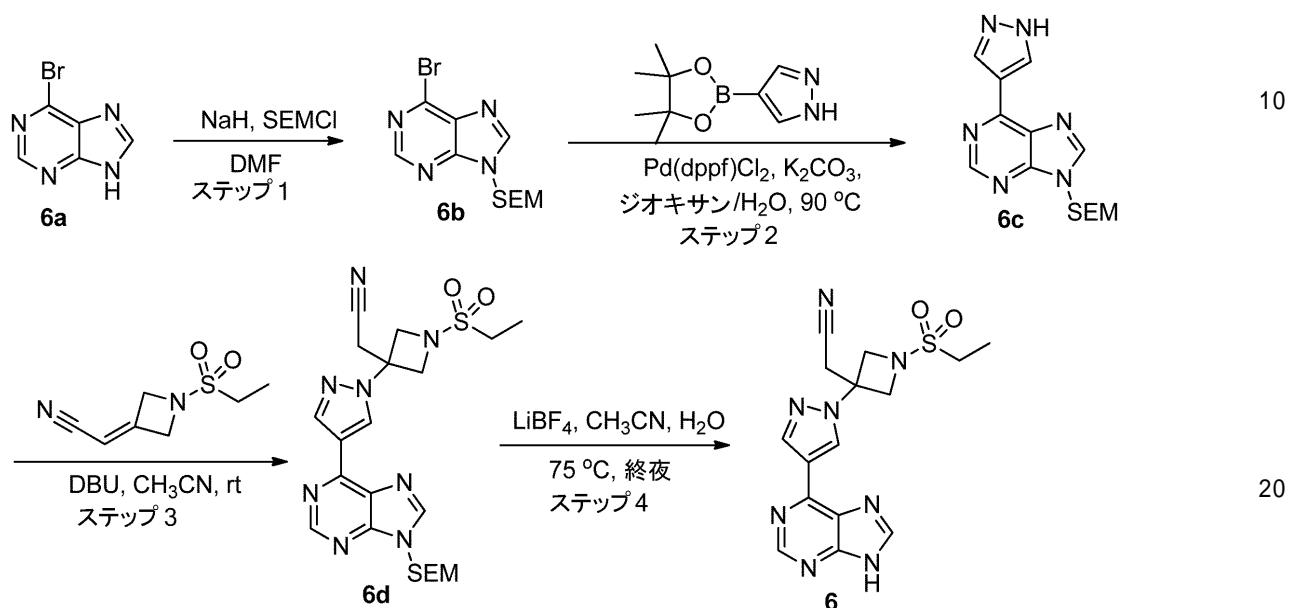
室温で、4 - ((1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 d) (260 mg, 0.49 mmol) 及び TFA / DCM (1 : 1) (8 mL) の混合溶液を 50 mL の反応フラスコに加え、反応をアルゴン雰囲気保護下 2.5 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフラン (10 mL) に直接溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの 1 M 溶液を加えて、反応物の pH を 10 に調整し、反応を 0.5 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的生成物、4 - ((1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5) (65 mg、収率 35%、白色固体)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1 H)、8.82 (d, J = 0.8 Hz, 1 H)、8.63 (s, 1 H)、8.32 (d, J = 0.8 Hz, 1 H)、7.76 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H)、6.88 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1 H)、4.59 (d, J = 9.1 H

z , 2 H)、4.27 (d, J = 9.1 Hz, 2 H)、3.70 (s, 2 H)、3.25 (q, J = 7.3 Hz, 2 H)、1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) ppm。MS (ESI, m/z) : 396 [M + H]⁺。

【0105】

実施例 6 : 2 - (3 - (4 - (9 H - プリン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (6)

【化21】



【0106】

ステップ1 : 6 - ブロモ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (6 b)

氷塩浴で冷却下、反応温度を 10 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (522 mg、60%) を、6 - ブロモプリン (6 a) (2.0 g、10.0 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に 3 回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下 1 時間攪拌した。温度を 10 を超えないように維持しながら、SEMCl (2.2 g、13.0 mol) をゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 17 : 1) により精製して、6 - ブロモ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (6 b) (1.9 g、固体) を収率 58% で得た。MS m/z : 329 [M + 1]⁺。

【0107】

ステップ2 : 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (6 c)

室温で、6 - ブロモ - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (6 b) (990 mg) 及び 4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (780 mg) をジオキサン (14 mL) に溶解し、次いで水 (4 mL) 及び炭酸カリウム (1.1 g) を加え、反応物を窒素の保護下室温で 10 分間攪拌した。Pd(dppf)Cl₂ (222 mg) を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中 95 で置き、終夜攪拌した。TLC は基質が消失していることを示した後、反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水した。残留物を分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 3) により精製して、6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 9 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9 H - プリン (6 c) (400 mg、茶褐色固体) を収率 42% で得た。MS m/z : 317 [M + 1]⁺。

【0108】

ステップ3 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (9 - ((2 - (トリメチル

50

シリル)エトキシ)メチル) - 9H - プリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(6d)

室温で、アセトニトリル(10mL)を6-(1H-ピラゾール-4-イル)-9-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9H - プリン(6c)(200mg)及び2-[1-(エチルスルホニル) - 3 - アゼチジニリデン]アセトニトリル(118mg)の混合物に加えて、反応溶液を得た。次いでDBU(120mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート(DCM:MeOH = 10:1)上で精製して、2-(1-(エチルスルホニル) - 3 - (4-(9-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9H - プリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(6d)(289mg、黄色油状物)を収率91%で得た。MS m/z: 503 [M + 1]⁺。

【0109】

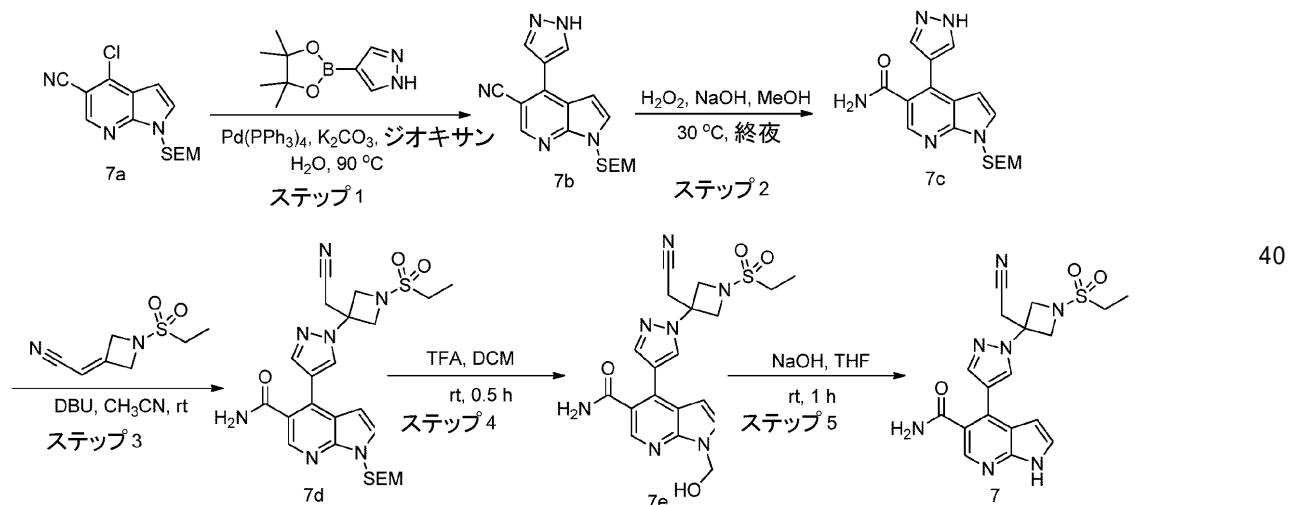
ステップ4: 2-(3-(4-(9H-プリン-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(6)

室温で、2-(1-(エチルスルホニル) - 3 - (4-(9-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 9H - プリン - 6 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(6d)(289mg, 0.58mmol)をアセトニトリル(8mL)に溶解し、水(1mL)及びテトラフルオロオロホウ酸リチウム(540mg)を加え、次いで反応システムを油浴中80°Cで置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(3-(4-(9H-プリン-6-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) - 1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(6)(175mg、白色固体)を収率81%で得た。MS m/z: 373 [M + 1]⁺。MS m/z: 373 [M + 1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 13.54 (s, 1H)、9.08 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、4.56 (d, J = 9.1Hz, 2H)、4.26 (d, J = 9.0Hz, 2H)、3.71 (s, 2H)、3.25 (q, J = 7.3Hz, 2H)、1.25 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

【0110】

実施例7: 4-(1-(3-(シアノメチル) - 1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7)

【化22】



【0111】

ステップ1: 4-(1H-ピラゾール-4-イル) - 1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(7b)

50

)

室温で窒素の保護下、Pd(PPh₃)₄(100mg、0.176mmol)を4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(7a)(500mg、1.76mmol)、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(410mg、2.1mmol)及びK₂CO₃(490mg、4.4mmol)のジオキサン：H₂O=500mL：500mL中溶液に加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を100℃に加温し、終夜行った。TLC(PE：EA=1:1)は、反応が完結していることを示した。反応物に水(500mL)を加え、酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、酢酸エチル層を合わせ、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(7b)(500mg、収率83%)を白色固体として得た。MS(ESI、m/z)：340[M+H]⁺。

【0112】

ステップ2：4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7c)

室温で、H₂O₂(30%、1mL)及び水酸化ナトリウムの水溶液(1M、1mL)を、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(7b)(200mg、0.58mmol)のメタノール(2mL)中溶液に順次加え、次いで反応物を加温し、16時間行った。TLC(PE：EA=1:3)は、反応が完結していることを示した。反応物に水(500mL)を加え、酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、酢酸エチル層を合わせ、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7c)(130mg、収率63%)を白色固体として得た。MS(ESI、m/z)：358[M+H]⁺。

【0113】

ステップ3：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7d)

室温で、2-[1-(エチルスルホニル)-3-アゼチジニリデン]アセトニトリル(71.8mg、0.3mmol)及びDBU(60mg、0.39mmol)を、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7c)(130mg、0.36mmol)のアセトニトリル(3mL)中溶液に順次加え、反応を室温で2時間行った。TLCは反応が完結していることを示し、反応物に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL×3)で抽出し、酢酸エチル層を合わせ、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7d)(130mg、収率78%)を無色油状物として得た。MS(ESI、m/z)：544[M+H]⁺。

【0114】

ステップ4：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7e)

室温で、TFA(1mL)を4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7d)に加え、反応物を水(10mL)で抽出し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出し、酢酸エチル層を合わせ、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、4-(1-(3-(ヒドロキシメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7e)(130mg、収率78%)を得た。

ニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7d)(130mg、0.23mmol)のDCM(1mL)中溶液に加え、反応を室温で0.5時間行った。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物を直接乾燥し、濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7e)(60mg、少量の脱ヒドロキシメチル生成物を含む)を無色油状液体として得、これを次のステップに直接使用した。MS(ESI, m/z): 444 [M+H]⁺。

10

【0115】

ステップ5: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7)

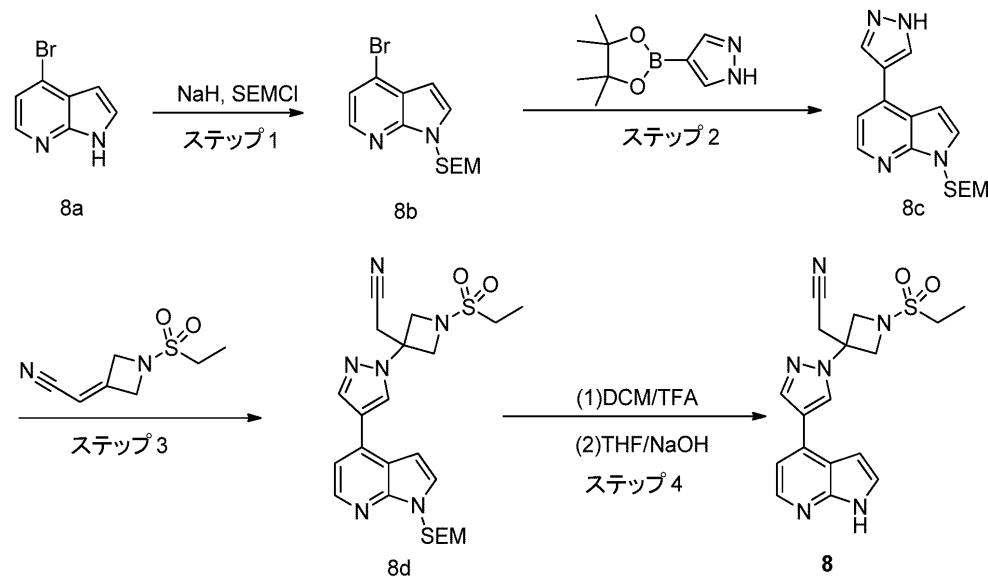
室温で、水酸化ナトリウムの水溶液(1M、1.3mL)を4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7e)(60mg、0.135mmol)のTHF(2mL)中溶液に加え、次いで反応を室温で1時間行った。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物に水(10mL)を加え、EA(10mL×3)で抽出し、EA層を合わせ、飽和ブライントで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(7)(20mg、収率34%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.39(s, 1H)、8.00(d, J=1.5Hz, 1H)、7.36(d, J=7.5Hz, 1H)、7.22(d, J=1.5Hz, 1H)、6.68(s, 2H)、6.50(d, J=7.5Hz, 1H)、4.02(d, J=12.3Hz, 2H)、3.79(d, J=12.3Hz, 2H)、3.45(q, J=8.0Hz, 2H)、2.77(s, 2H)、1.39(t, J=8.0Hz, 3H)。MS(ESI, m/z): 414 [M+H]⁺。

20

【0116】

実施例8: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(8)

【化23】



40

50

【0117】

ステップ1：4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 b)

4 - ブロモ - 7 - アザインドール (8 a) (10 g, 50.7 mmol) 及び D M F (100 mL) を 250 mL の 3 ッ口フラスコに加え、反応物を氷塩浴中で - 10 未満に冷却し、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、温度を - 5 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (60%, 2.64 g, 54.4 mmol) を反応物に 1 時間に少しづつ加えた。1 時間攪拌した後、システムの温度を 10 を超えないように維持しながら、システムに 2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを滴下添加した。添加は約 1.5 時間内で完結し、反応物を 1 時間攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 b) (14.57 g, 収率 88.0%、黄色液体)を得た。MS (ESI, m/z) : 326.1 [M + H]⁺。

【0118】

ステップ2：4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 c)

化合物 4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 b) (4 g, 12.3 mmol)、4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (3.86 g, 19.9 mmol) 及びジオキサン (300 mL) を 500 mL の反応フラスコに順次加え、次いで炭酸カリウム (4.58 g, 33.1 mmol) 溶液 (60 mL) を加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した。Pd (dppf) C₁₂ (0.97 g, 1.33 mmol) を加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応物を 95 に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 c) (1.67 g, 収率 43.5%、黄色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 314.2 [M + H]⁺。

【0119】

ステップ3：2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (8 d)

化合物 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (8 c) (200 mg, 0.64 mmol)、2 - [1 - (エチルスルホニル) - 3 - アゼチジニリデン] アセトニトリル (118 mg, 0.64 mmol) 及びアセトニトリル (15 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、D B U (116 mg, 0.76 mmol) を加えた。反応を室温で 1 時間行い、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (8 d) (285 mg, 収率 89.1%、黄色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 500.2 [M + H]⁺。

【0120】

ステップ4：2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセト

10

20

30

40

50

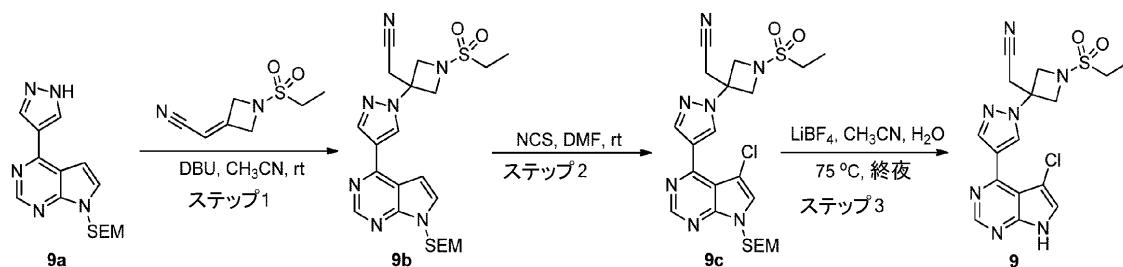
ニトリル(8)

室温で、化合物2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(8d)(345mg、0.69mmol)及びTFA/DCM(1:1)の混合溶液(6mL)を5.0mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得、これに室温でテトラヒドロフラン(7.6mL)を加えた。反応物を均一になるまで攪拌し、1M NaOH溶液(7.6mL)を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、TLCにより精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(8)(40mg、収率15.7%、黄色固体)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 11.72(s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.35(s, 1H)、8.21(d, J = 5.00Hz, 1H)、7.54(t, J = 3.04Hz, 1H)、7.34(d, J = 5.00Hz, 1H)、6.90(dd, J₁ = 3.62Hz, J₂ = 1.84Hz, 1H)、4.59(d, J = 9.02Hz, 2H)、4.24(d, J = 9.02Hz, 2H)、3.68(s, 2H)、3.24(q, 2H)、1.25(t, J = 7.29Hz, 3H)。 MS(ESI, m/z) : 370.1 [M+H]⁺。

【0121】

実施例9：2-(3-(4-(5-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(9)

【化24】



【0122】

ステップ1：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(9b)

室温で、アセトニトリル(10mL)を4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(9a)(214mg)及び2-[1-(エチルスルホニル)-3-アゼチジニリデン]アセトニトリル(126mg)の混合物に加えて、反応溶液を得た。次いでDBU(120mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(9b)(327mg、固体)を収率77%で得た。MS m/z : 502 [M+1]⁺。

【0123】

ステップ2：2-(3-(4-(5-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(9c)

10

20

30

40

50

)

室温で、D M F (5 m L) を 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9 b) (2 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) に加え、続いて N C S (7 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) を加えた。反応物を溶解するまで攪拌し、油浴中 3 0 で終夜行った。 T L C は基質が完全に消失していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、飽和ブラインで洗浄した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2 - (3 - (4 - (5 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9 c) (1 4 0 m g 、 白色固体) を収率 6 5 % で得た。 M S m / z : 5 3 6 [M + 1] ⁺ 10。

【 0 1 2 4 】

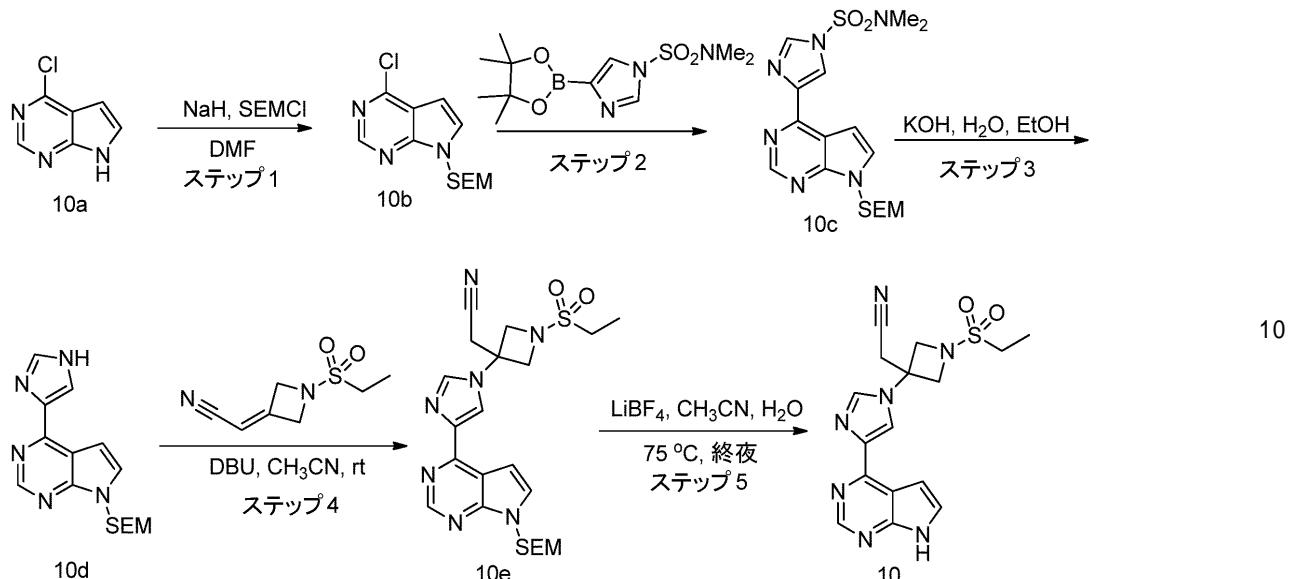
ステップ 3 : 2 - (3 - (4 - (5 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9)

室温で、2 - (3 - (4 - (5 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9 c) (1 2 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) をアセトニトリル (8 m L) に溶解し、水 (1 m L) 及びテトラフルオロホウ酸リチウム (2 1 0 m g) を加え、次いで反応システムを油浴中 8 0 で置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、E A で抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2 - (3 - (4 - (5 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9) (5 7 m g 、 白色固体) を収率 6 3 % で得た。 M S m / z : 4 0 6 [M + 1] ⁺ 。 M S m / z : 4 0 6 [M + 1] ⁺ 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 5 8 (s , 1 H) 、 8 . 7 8 (d , J = 6 . 1 H z , 2 H) 、 8 . 2 8 (s , 1 H) 、 7 . 8 4 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) 、 4 . 5 3 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) 、 4 . 2 4 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 7 0 (s , 2 H) 、 3 . 2 4 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 1 . 2 5 (d , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。

【 0 1 2 5 】

実施例 1 0 : 2 - (3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 0)

【化25】



【0126】

ステップ1：4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (10 b)

氷塩浴で冷却下、反応剤温度を10 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (1 . 1 g、60 %) を4 - クロロピロロピリミジン (10 a) (3 . 0 g、19 . 5 3 mmol) のDMF (15 mL) 中溶液に2回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下1時間攪拌した。温度を10 を超えないように維持しながら、SEMCl (4 . 2 g、25 . 4 mmol) を注射器によりゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、有機相を濃縮し、分取フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (10 b) (4 . 65 g、油状生成物) を収率84 %で得た。MS (ESI、m/z) : 284 [M + H]⁺。

【0127】

ステップ2：N , N - ジメチル - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - スルホンアミド (10 c)

室温で、4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (10 b) (150 mg) 及び1 - N , N - ジメチルアミノスルホニルホニル - 4 - イミダゾールボロン酸ピナコールエステル (210 mg) をジオキサン (10 mL) に溶解し、次いで水 (2 mL) 及び炭酸カリウム (150 mg) を加え、窒素雰囲気による保護を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。窒素の保護下、Pd (dpdpf) Cl₂ (45 mg) を加えた。反応物を油浴中95 で置き、終夜攪拌した。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N , N - ジメチル - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - スルホンアミド (10 c) (38 mg、茶褐色固体) を収率17 %で得た。MS (ESI、m/z) : 423 [M + H]⁺。

【0128】

ステップ3：4 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (10 d)

室温で、N , N - ジメチル - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 -

10

20

30

40

50

スルホンアミド(10c)(38mg)をエタノール(3mL)に溶解し、次いで水酸化カリウムの水溶液(2%、12mL)を加えた。反応物を油浴中105°Cで置き、還流状態で5時間攪拌した。次いで加熱を停止し、反応物を自然に冷却し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を回転蒸発させて、4-(1H-イミダゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(10d)(30mg、純度80%)を粗生成物として得、これを精製せずに次の反応に直接使用した。MS(ESI、m/z): 316 [M+H]⁺。

【0129】

ステップ4: 2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(10e)

室温で、アセトニトリル(2mL)を4-(1H-イミダゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(10d)(30mg)及び2-[1-(エチルスルホニル)-3-アゼチジニリデン]アセトニトリル(20mg)の混合物に加えて、濁った反応溶液を得た。次いでDBU(20mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(10e)(13mg、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 502 [M+H]⁺。

【0130】

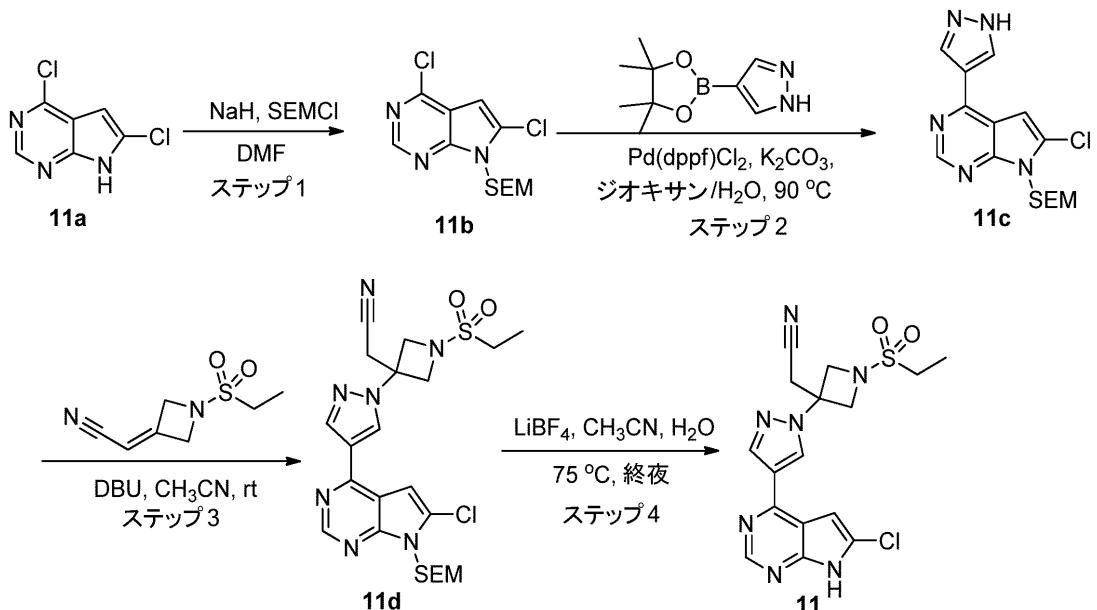
ステップ5: 2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(10)

室温で、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(10e)(13mg、0.003mmol)をアセトニトリル(2.5mL)に溶解し、水(0.5mL)及びテトラフルオロホウ酸リチウム(30mg)を加え、次いで反応システムを油浴中80°Cで置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(10)(8mg、白色固体)を収率83%で得た。MS(ESI、m/z): 372 [M+H]⁺。MS(ESI, m/z): 372 [M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 12.01(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.33(d, J=1.2Hz, 1H)、8.23(d, J=1.6Hz, 1H)、7.51~7.53(m, 1H)、7.21~7.22(m, 1H)、4.49(d, J=9.6Hz, 2H)、4.26(d, J=9.2Hz, 2H)、3.67(s, 2H)、3.21~3.26(m, 2H)、1.21~1.15(m, 3H)。

【0131】

実施例11: 2-(3-(4-(6-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11)

【化 2 6】



[0 1 3 2]

ステップ1：4,6-ジクロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(11b)

氷塩浴で冷却下、反応剤温度を 10 °C を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム (213 mg, 60 %) を 4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (11a) (1.0 g, 5.32 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に 2 回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下 1 時間攪拌した。温度を 10 °C を超えないように維持しながら、SEMCl (1.2 g, 7.20 mmol) を注射器によりゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、有機相を濃縮し、分取フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4,6-ジクロロ-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (11b) (1.0 g、油状生成物) を收率 60 % で得了。MS m/z : 318 [M+1]⁺。

【 0 1 3 3 】

ステップ2：6 - クロロ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (11c)

室温で、4, 6-ジクロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(11b)(358mg)及び4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(327mg)をジオキサン(10mL)に溶解し、次いで水(2mL)及び炭酸カリウム(150mg)を加え、窒素雰囲気による保護を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。窒素の保護下、Pd(dppf)Cl₂(82mg)を加えた。反応物を油浴中95℃で置き、終夜攪拌した。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(11c)(161mg、黄色油状物)を収率41%で得た。MS m/z: 350 [M+1]⁺。

【 0 1 3 4 】

ステップ3：2-(3-(4-(6-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11d)

室温で、アセトニトリル(10mL)を6-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イ

ル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(11c)(160mg)及び2-[1-(エチルスルホニル)-3-アゼチジニリデン]アセトニトリル(85mg)の混合物に加えて、反応溶液を得た。次いでDBU(100mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取フラッショクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(4-(6-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11d)(177mg、固体生成物)を得た。MS m/z : 536 [M+1]⁺。

【0135】

10

ステップ4：2-(3-(4-(6-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11)

室温で、2-(3-(4-(6-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11d)(177mg、0.33mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、水(1mL)及びテトラフルオロホウ酸リチウム(310mg)を加え、次いで反応システムを油浴中80°で置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート(DCM:MeOH=10:1)上で精製して、2-(3-(4-(6-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(11)(70mg、白色固体)を収率53%で得た。MS m/z : 406 [M+1]⁺。MS m/z : 406 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 13.04(s, 1H)、8.93(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.47(s, 1H)、7.22(s, 1H)、4.60(d, J=9.1Hz, 2H)、4.24(d, J=9.1Hz, 2H)、3.69(s, 2H)、3.24(q, J=7.3Hz, 2H)、1.25(d, J=7.4Hz, 3H)。

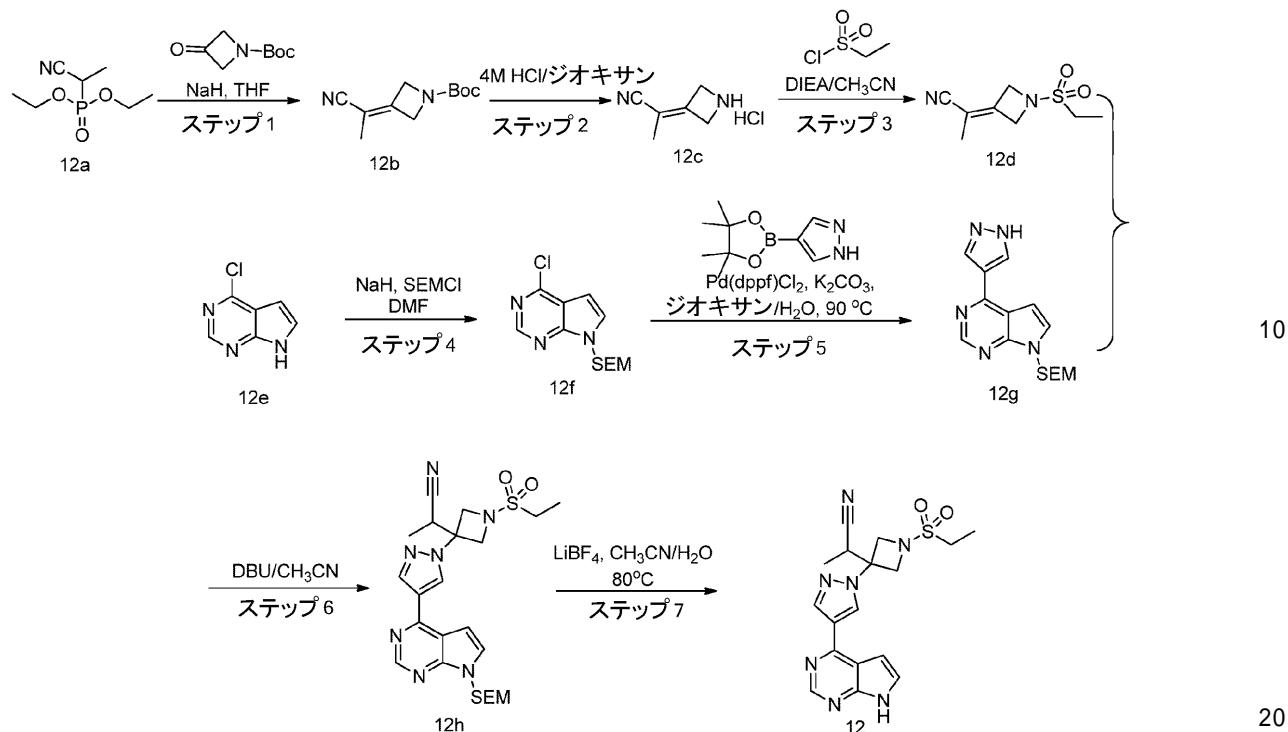
20

【0136】

30

実施例12：2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(12)

【化27】



【0137】

ステップ1 : *t* *e* *r* *t* - プチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (12 b)

氷浴で冷却下、水素化ナトリウム (70 mg、60%) をジエチル (1 - シアノエチル) ホスホネート (12 a) (220 mg、1.15 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に加え、40分間攪拌した後、反応物はピンク色になった。*t* *e* *r* *t* - プチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (394 mg、2.30 mmol) を反応物に加えると、反応物はゆっくり透明になった。反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、*t* *e* *r* *t* - プチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (12 b) (180 mg、油状生成物) を収率 75% で得た。MS (ESI、m/z) : 153 [M + H] + 。

【0138】

ステップ2 : 2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (12 c)

室温で、4M 塩酸のジオキサン中溶液 (5 mL) を *t* *e* *r* *t* - プチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (12 b) (180 mg、0.87 mmol) に加え、攪拌しながら反応物を溶解させた。反応物を室温で1時間攪拌し、LC - MS は基質が完全に消失していることを示した。攪拌を停止し、反応システム中の溶媒を回転蒸発除去した。残留物をエーテルで摩碎し、濾過して、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (12 c) (115 mg、固体) を収率 92% で得た。MS (ESI、m/z) : 109 [M + H] + 。

【0139】

ステップ3 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル (12 d)

氷浴中、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (12 c) (108 mg、0.75 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、次いで D I E A (340 mg) を加え、反応物を氷浴中 15 分間攪拌した。反応温度を 5 °C を超えないように維持しながら、エタンスルホニルクロリド (145 mg、1.12 mmol) を反応物にゆっくり加えた。エタンスルホニルクロリドを加えた後、反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。LC - MS は基質が実質的に消失していることを示した。反応物を分離して、MS (ESI、m/z) : 153 [M + H] + 。

30

40

50

取シリカゲルプレート(PE : EA = 2 : 1)上で精製して、2 - (1 - (エチルスルホニル)アゼチジン-3 - イリデン)プロパンニトリル(12d)(92mg、油状生成物)を収率61%で得た。MS(ESI、m/z) : 201 [M+H]⁺。

【0140】

ステップ4 : 4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12f)

氷塩浴で冷却下、反応剤温度を10^oCを超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(203mg、60%)を4 - クロロピロロピリミジン(12e)(600mg、3.9mmol)のDMF(4mL)中溶液に2回に分けて加え、反応物を窒素雰囲気保護下1時間攪拌した。反応温度を10^oCを超えないように維持しながら、SEMCL(846mg、5.07mmol)を注射器によりゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、有機相を濃縮し、分取フラッシュクロマトグラフィー(PE : EA = 19 : 1)により精製して、4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12f)(800mg、黄色油状物)を収率72%で得た。MS(ESI、m/z) : 284 [M+H]⁺。

【0141】

ステップ5 : 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12g)

室温で、4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12f)(800mg、2.82mmol)及び4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(842mg、4.34mmol)をジオキサン(10mL)に溶解し、次いで水(2mL)及び炭酸カリウム(857mg、6.2mmol)を加え、窒素雰囲気による保護を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。窒素の保護下、Pd(dppf)Cl₂(227mg、0.31mmol)を加えた。反応物を油浴中95^oCで置き、終夜攪拌した。TLCは出発物が実質的に消失していることを示した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィー(PE : EA = 2 : 3)により精製して、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12g)(240mg、茶褐色固体)を収率27%で得た。MS(ESI、m/z) : 316 [M+H]⁺。

【0142】

ステップ6 : 2 - (1 - (エチルスルホニル)) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン-3 - イル)プロパンニトリル(12h)

室温で、アセトニトリル(10mL)を4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12g)(159mg、0.51mmol)及び2 - (1 - (エチルスルホニル))アゼチジン-3 - イリデン)プロパンニトリル(12d)(102mg、0.51mmol)の混合物に加えて、濁った反応溶液を得た。次いでDBU(100mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2 - (1 - (エチルスルホニル)) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン-3 - イル)プロパンニトリル(12h)(160mg、茶褐色固体)を収率67.5%で得た。MS(ESI、m/z) : 516 [M+H]⁺。

【0143】

ステップ7 : 2 - (3 - (4 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル))アゼチジン-3 - イル)プロパンニトリル(12)

室温で、2 - (1 - (エチルスルホニル)) - 3 - (4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリ

10

20

30

40

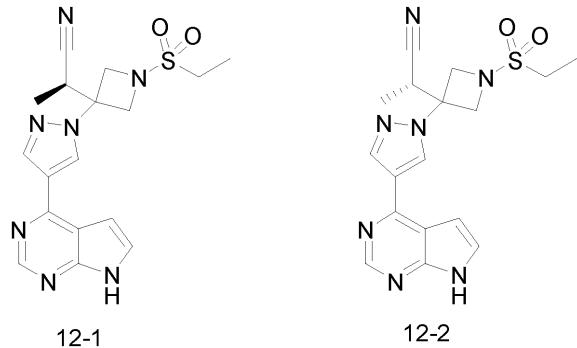
50

リル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 1 H - ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(12 h)(160 mg、0.31 mmol)をアセトニトリル(9 mL)に溶解し、水(1 mL)及びテトラフルオロホウ酸リチウム(583 mg、6.21 mmol)を加え、次いで反応物を油浴中80°で置き、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、EAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(12)(80 mg、白色固体)を収率66%で得た。MS(ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 12.16(s, 1H)、8.94(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.47(s, 1H)、7.62~7.64(m, 1H)、7.08~7.09(m, 1H)、4.56~4.62(m, 2H)、4.33~4.37(m, 2H)、3.92~3.97(m, 1H)、3.19~3.25(m, 2H)、1.19~1.25(m, 3H)、1.17~1.18(m, 3H)。

【0144】

合成した化合物(12)をキラル分離に供して、2種の異性体を得(保持時間は各々6.9分(化合物12-1)及び8.4分(化合物12-2)であった)、これらの構造は各々以下であった:

【化28】



(R) - 2 - (3 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 1 H - ピラゾール-1-イル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(12-1) MS(ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 12.16(s, 1H)、8.94(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.47(s, 1H)、7.62~7.64(m, 1H)、7.08~7.09(m, 1H)、4.56~4.62(m, 2H)、4.33~4.37(m, 2H)、3.92~3.97(m, 1H)、3.19~3.25(m, 2H)、1.19~1.25(m, 3H)、1.17~1.18(m, 3H); 及び

(S) - 2 - (3 - (4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 1 H - ピラゾール-1-イル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(12-2) MS(ESI, m/z): 386 [M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 12.16(s, 1H)、8.94(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.47(s, 1H)、7.62~7.64(m, 1H)、7.08~7.09(m, 1H)、4.56~4.62(m, 2H)、4.33~4.37(m, 2H)、3.92~3.97(m, 1H)、3.19~3.25(m, 2H)、1.19~1.25(m, 3H)、1.17~1.18(m, 3H)。

【0145】

実施例13: 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) - 1 H - ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(13)

10

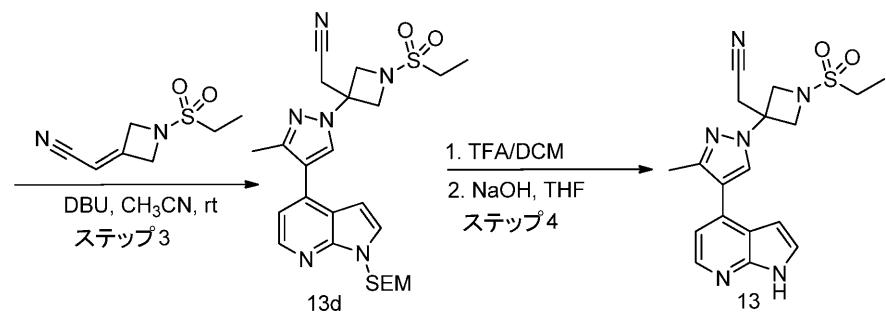
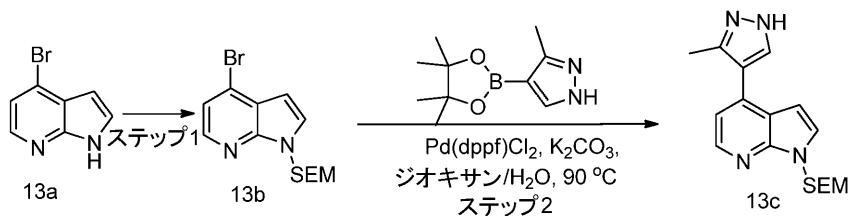
20

30

40

50

【化29】



10

【0146】

上記合成ルートに従い、実施例8における手順と同様の手順を用いて、化合物(13)(100mg、油状生成物)を収率30%で調製した。MS m/z: 385 [M+1]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.72 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.23 (d, J = 4.9Hz, 1H)、7.50 (t, J = 2.8, 1H)、7.10 (d, J = 4.9Hz, 1H)、6.64 (dd, J = 3.2, 1.6Hz, 1H)、4.56 (d, J = 9.0Hz, 2H)、4.20 (d, J = 9.0Hz, 2H)、3.63 (s, 2H)、3.24 (q, J = 7.3Hz, 2H)、2.39 (s, 3H)、1.25 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

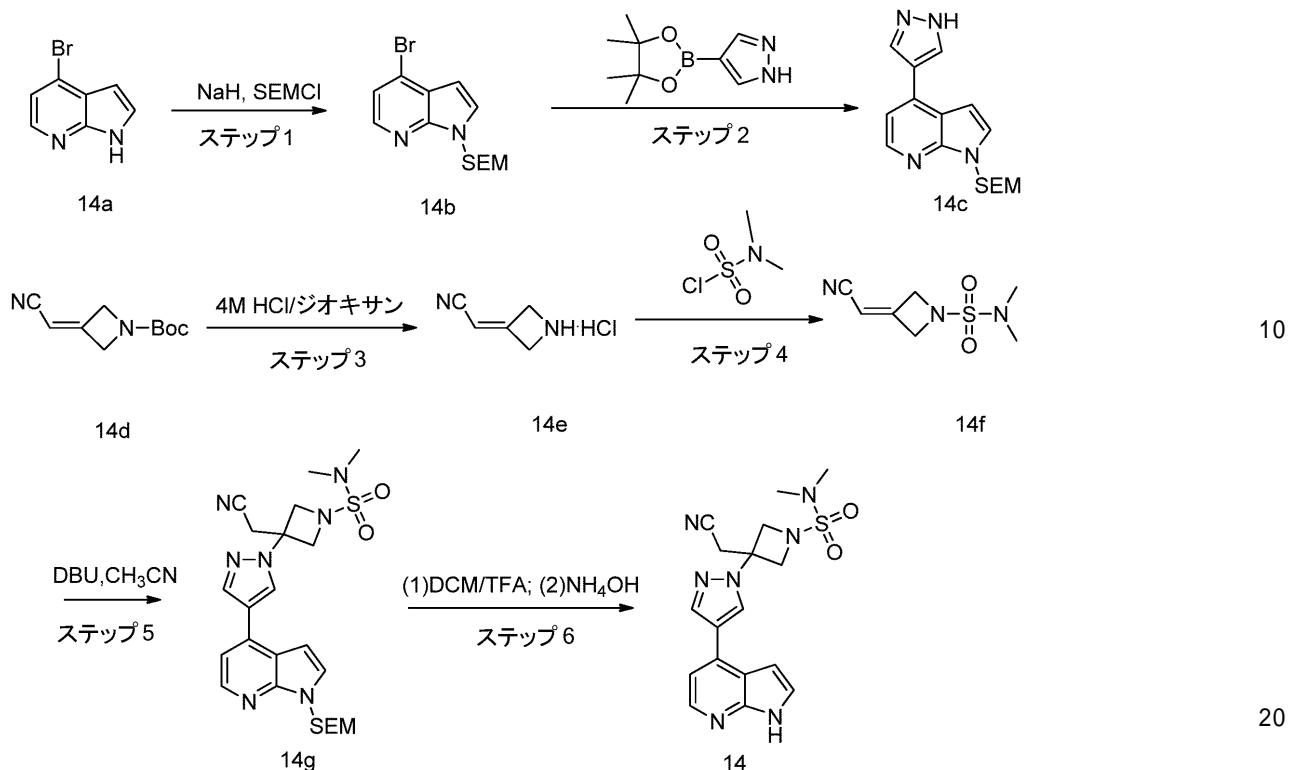
【0147】

実施例14: 3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(14)

20

30

【化30】



【0148】

ステップ1：4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(14b)

4 - ブロモ - 7 - アザインドール(14a)(10 g、50.7 mmol)及びDMF(100 mL)を250 mLの3ツ口フラスコに加え、反応物を氷塩浴中で-10未満に冷却し、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、反応温度を-5を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(60%、2.64 g、54.4 mmol)を反応溶液に1時間内で少しづつ加えた。1時間攪拌した後、反応温度を10を超えないように維持しながら、システムに2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを滴下添加した。約1.5時間内で添加を完了し、反応物を1時間攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(14b)(14.57 g、収率88.0%、黄色油状物)を得た。MS(ESI、m/z) : 326.1 [M+H]⁺。

【0149】

ステップ2：4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(14c)

化合物14b(4 g、12.3 mmol)、4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(3.86 g、19.9 mmol)及びジオキサン(300 mL)を500 mLの反応フラスコに順次加え、次いで炭酸カリウム(4.58 g、33.1 mmol)溶液(60 mL)を加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した。Pd(dppf)Cl₂(0.97 g、1.33 mmol)を加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応システムを95に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(14c)(1.67 g、収率43.5%)、

30

40

50

黄色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 314.2 [M + H]⁺。

【0150】

ステップ3: 2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(14e)
化合物14d(1.0g、5.15mmol)及びHClのジオキサン中4M溶液(10mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を氷浴中2.5時間攪拌し、この間白色固体が徐々に沈澱してきた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を吸引濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(14e)(600mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

10

【0151】

ステップ4: 3-(シアノメチレン)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(14f)

氷浴で冷却下、化合物14e(300mg、2.31mmol)、ジクロロメタン(15mL)、トリエチルアミン(1.6mL、11.55mmol)及びDMAP(5.7mg、0.05mmol)を50mLの反応フラスコに順次加え、反応物を均一になるまで攪拌した後、ジメチルスルファモイルクロリド(431mg、3.00mmol)のジクロロメタン(15mL)中溶液を反応システムにゆっくり滴下添加した。添加後、反応物を1時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、3-(シアノメチレン)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(14f)(311mg、収率67.0%、茶褐色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 201.1 [M + H]⁺。

20

【0152】

ステップ5: 3-(シアノメチル)-N,N-ジメチル-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド(14g)

化合物14f(192mg、0.96mmol)、化合物14c(300mg、0.96mmol)及びアセトニトリル(22mL)を50mLの反応フラスコに加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、DBU(174mg、1.15mmol)を加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌し、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(シアノメチル)-N,N-ジメチル-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド(14g)(387mg、収率78.5%、黄色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 515.2 [M + H]⁺。

30

【0153】

ステップ6: 3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(14)

40

室温で、化合物14g(242mg、0.75mmol)及びTFA/DCM(容量:容量 = 1:1.5)の混合溶液(14.4mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応物を氷浴中濃アンモニア水溶液で塩基性(pH = 9 ~ 10)に調整し、終夜攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、TLCにより精製して、3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(14)(87mg、収率15.7%、黄色固体)を得た。¹H NMR (40

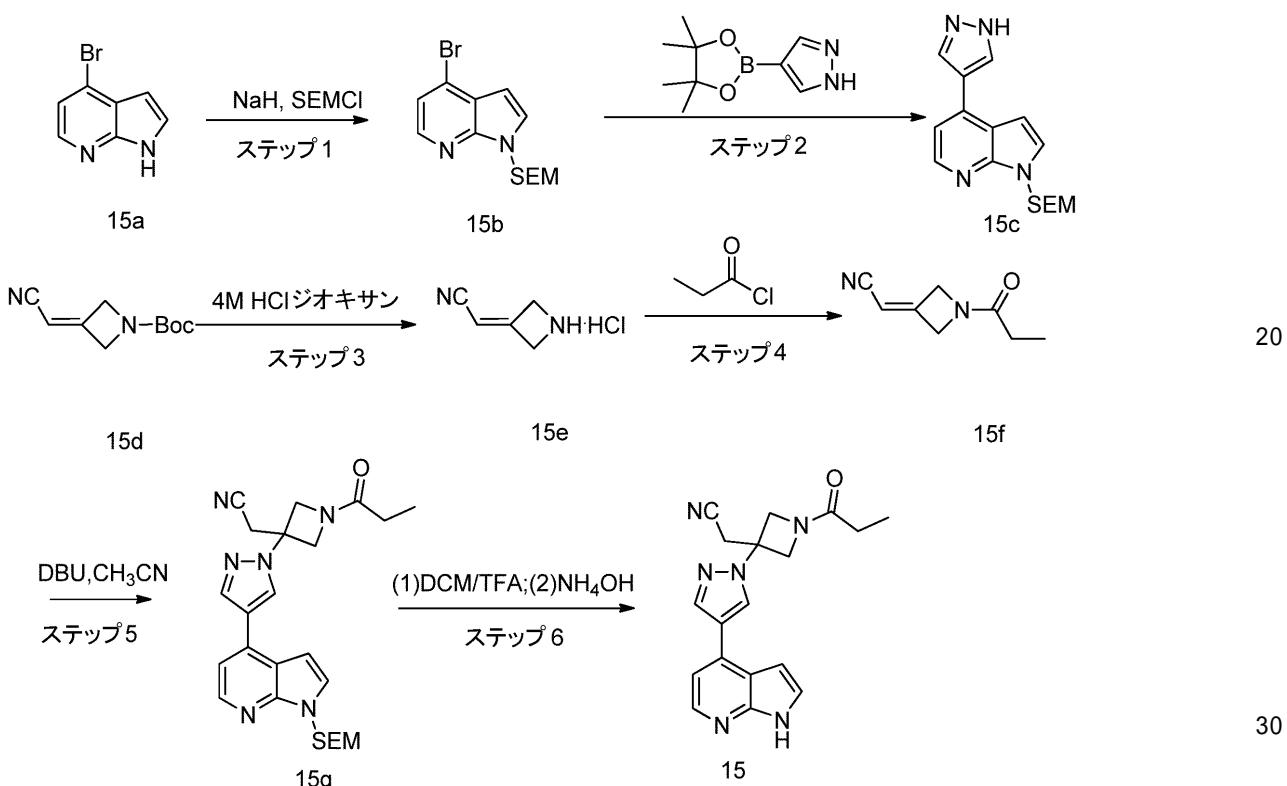
50

0 MHz, DMSO-d₆) : 11.72 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.21 (d, J = 4.92 Hz, 1H)、7.54 (t, J = 2.60 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 4.96 Hz, 1H)、6.90 (dd, J₁ = 3.64 Hz, J₂ = 1.88 Hz, 1H)、4.52 (d, J = 8.84 Hz, 2H)、4.18 (d, J = 8.88 Hz, 2H)、3.66 (s, 2H)、2.79 (s, 6H)。MS (ESI, m/z) : 385.1 [M + H]⁺。

【0154】

実施例15：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-プロピオニルアゼチジン-3-イル)アセトニトリル
10

【化31】



【0155】

ステップ1：4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(15b)

4-ブロモ-7-アザインドール(15a)(10 g, 50.7 mmol)及びDMF(100 mL)を250 mLの3ツロフラスコに加え、反応物を氷塩浴中で-10℃未満に冷却し、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、反応温度を-5℃を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(60%, 2.64 g, 54.4 mmol)をフラスコに少しづつ加え、1時間後に添加が完了した。1時間攪拌した後、システムの温度を10℃を超えないように維持しながら、反応物に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを滴下添加した。約1.5時間内で添加が完了し、反応物を1時間攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(15b)(14.57 g、収率88.0%、黄色油状物)を得た。MS (ESI, m/z) : 326.1 [M + H]⁺。

【0156】

ステップ2：4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)

40

50

エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(15c)

化合物15b(4g、12.3mmol)、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(3.86g、19.9mmol)及びジオキサン(300mL)を500mLの反応フラスコに順次加え、次いで炭酸カリウム(4.58g、33.1mmol)溶液(60mL)を加え、反応溶液を均一になるまで搅拌した。Pd(dppf)Cl₂(0.97g、1.33mmol)を加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応物を95℃に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(15c)(1.67g、収率43.5%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 314.2 [M+H]⁺。

【0157】

ステップ3: 2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(15e)

化合物15d(1.0g、5.15mmol)及びHClのジオキサン中4M溶液(10mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を氷浴中2.5時間搅拌した。この間白色固体が徐々に沈澱してきた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応物を吸引濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(15e)(600mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

【0158】

ステップ4: 2-(1-プロピオニルアゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(15f)

氷浴で冷却下、化合物15e(160mg、1.23mmol)、ジクロロメタン(8mL)、トリエチルアミン(0.8mL、5.78mmol)及びDMAP(2.5mg、0.02mmol)を50mLの反応フラスコに順次加え、反応物を均一になるまで搅拌した後、プロピオニルクロリド(134mg、1.45mmol)のジクロロメタン(8mL)中溶液を反応システムにゆっくり滴下添加した。添加後、反応溶液を1時間搅拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2-(1-プロピオニルアゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(15f)(116mg、収率80.2%、黄色油状物)を得た。MS(ESI、m/z): 150.1 [M+H]⁺。

【0159】

ステップ5: 2-(1-プロピオニル-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(15g)

化合物15f(116mg、0.77mmol)、化合物15c(243mg、0.77mmol)及びアセトニトリル(18mL)を50mLの反応フラスコに加え、反応溶液を均一になるまで搅拌した後、DBU(141mg、0.93mmol)を加えた。反応溶液を室温で1時間搅拌し、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-プロピオニル-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(15g)(230mg、収率64.4%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 464.2 [M+H]⁺。

【0160】

ステップ6: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-プロピオニルアゼチジン-3-イル)アセトニトリル

10

20

30

40

50

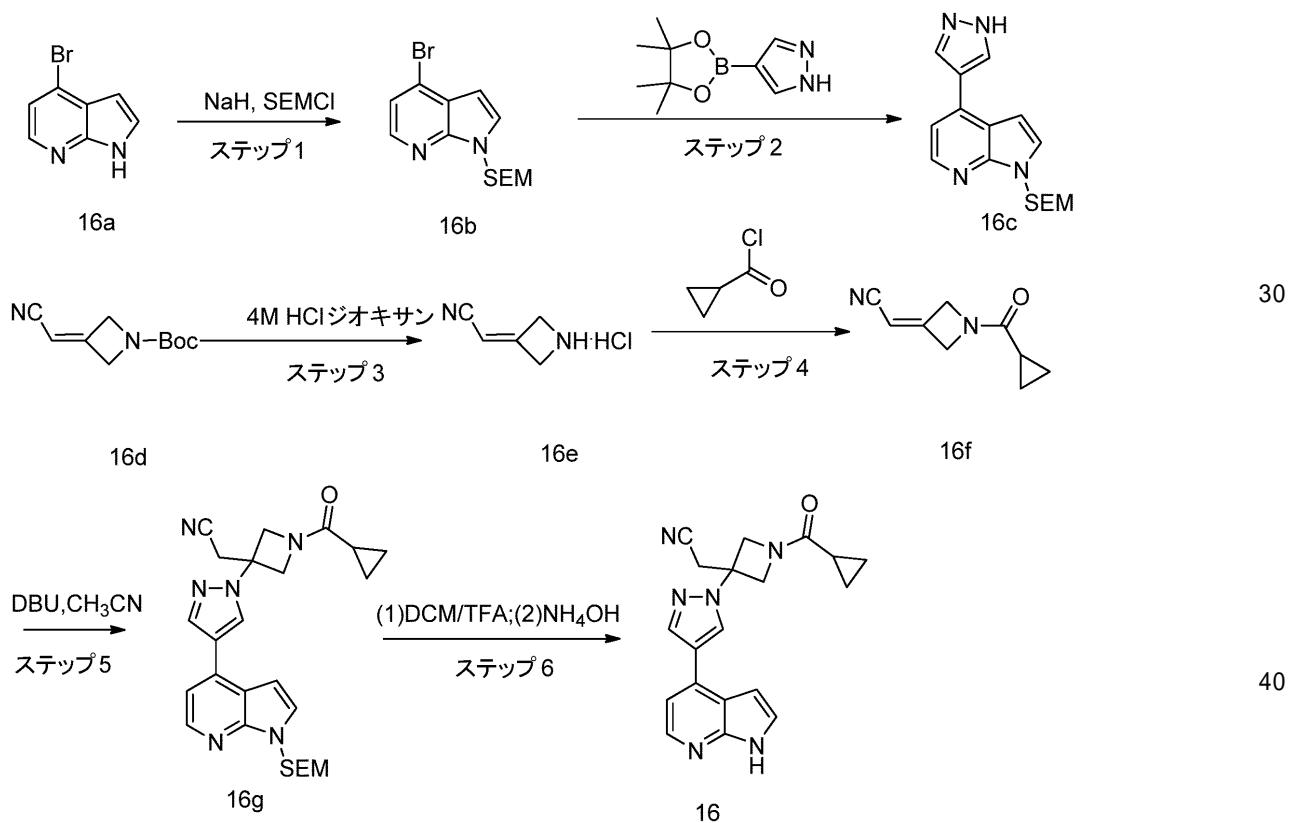
(15)

室温で、化合物 15 g (230 mg、0.50 mmol) 及び TFA / DCM (容量：容量 = 1 : 1.5) の混合溶液 (15.0 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で 1 時間攪拌した。LC - MS は反応が完結していることを示した後、反応物を氷浴中濃アンモニア水溶液で塩基性 (pH = 9 ~ 10) に調整し、終夜攪拌した。LC - MS は反応が完結していることを示した後、反応物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、TLCにより精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-プロピオニルアゼチジン-3-イル)アセトニトリル (15) (38 mg、収率 23.0%、薄黄色固体)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.71 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.20 (d, J = 5.00 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 2.48 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 5.00 Hz, 1H)、6.89 (dd, J₁ = 3.56 Hz, J₂ = 1.88 Hz, 1H)、4.77 (d, J = 9.32 Hz, 1H)、4.77 (d, J = 9.88 Hz, 2H)、4.21 (d, J = 10.32 Hz, 1H)、3.67 (s, 2H)、2.15 (q, 2H)、0.99 (t, J = 7.48 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z) : 334.1 [M + H]⁺。

【0161】

実施例 16 : 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (16)²⁰

【化32】



【0162】

ステップ 1 : 4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (16b)

4-ブロモ-7-アザインドール (16a) (10 g、50.7 mmol) 及び DMF (100 mL) を 250 mL の 3 ッロフラスコに加え、反応物を氷塩浴中で -10 未満に冷却し、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、反応

温度を - 5 を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム（60%、2.64 g、54.4 mmol）を1時間内で少しづつ反応物に加えた。1時間攪拌した後、反応温度を10を超えないように維持しながら、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドをシステムにゆっくり滴下添加し、約1.5時間滴下添加を続けた。反応物を1時間攪拌した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(16b)(14.57 g、収率88.0%、黄色油状物)を得た。MS(ESI、m/z) : 326.1 [M+H]⁺。

10

【0163】

ステップ2：4-((1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(16c)

化合物16b(4 g、12.3 mmol)、4-ピラゾールボロン酸ビナコールエステル(3.86 g、19.9 mmol)及びジオキサン(300 mL)を500 mLの反応フラスコに順次加え、次いで炭酸カリウム(4.58 g、33.1 mmol)溶液(60 mL)を加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した。Pd(dppf)Cl₂(0.97 g、1.33 mmol)を加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応システムを95に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4-((1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(16c)(1.67 g、収率43.5%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 314.2 [M+H]⁺。

20

【0164】

ステップ3：2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(16e)

化合物16d(1.0 g、5.15 mmol)及びHC1のジオキサン中4 M溶液(10 mL)を50 mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を氷浴中2.5時間攪拌した。この間白色固体が徐々に沈澱してきた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を吸引濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(16e)(600 mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

30

【0165】

ステップ4：2-(1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(16f)

氷浴で冷却下、化合物16e(160 mg、1.23 mmol)、ジクロロメタン(8 mL)、トリエチルアミン(0.8 mL、5.78 mmol)及びDMAP(2.5 mg、0.02 mmol)を50 mLの反応フラスコに順次加え、反応物を均一になるまで攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド(151 mg、1.45 mmol)のジクロロメタン(8 mL)中溶液を反応システムにゆっくり滴下添加した。添加後、反応溶液を1時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2-(1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(16f)(130 mg、収率83.2%、灰白色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 162.1 [M+H]⁺。

40

【0166】

ステップ5：2-(1-(シクロプロパンカルボニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(16g)

50

化合物 16 f (130 mg、0.80 mmol)、化合物 16 c (250 mg、0.80 mmol) 及びアセトニトリル (19 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、DBU (183 mg、1.20 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-(シクロプロパンカルボニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (16 g) (243 mg、収率 63.8%、黄色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 476.2 [M+H]⁺。

10

【0167】

ステップ 6: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (16)

室温で、化合物 16 g (243 mg、0.51 mmol) 及び TFA / DCM (容量: 容量 = 1 : 1.5) の混合溶液 (17.3 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で 1 時間攪拌した。LC-MS は反応が完結していることを示した後、反応物を氷浴中濃アンモニア水溶液で塩基性 (pH = 9 ~ 10) に調整し、終夜攪拌した。LC-MS は反応が完結していることを示した後、反応物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、TLC により精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (16) (39 mg、収率 22.2%、灰白色固体)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.71 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.20 (d, J = 4.96 Hz, 1H)、7.53 (t, J = 2.96 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 5.04 Hz, 1H)、6.89 (dd, J₁ = 3.60 Hz, J₂ = 1.84 Hz, 1H)、4.90 (d, J = 9.40 Hz, 1H)、4.63 (d, J = 9.40 Hz, 1H)、4.50 (d, J = 10.36 Hz, 1H)、4.23 (d, J = 10.40 Hz, 1H)、3.72 (s, 2H)、1.63 (q, 1H)、0.76 (t, J = 7.20 Hz, 4H)。MS (ESI, m/z) : 346.2 [M+H]⁺。

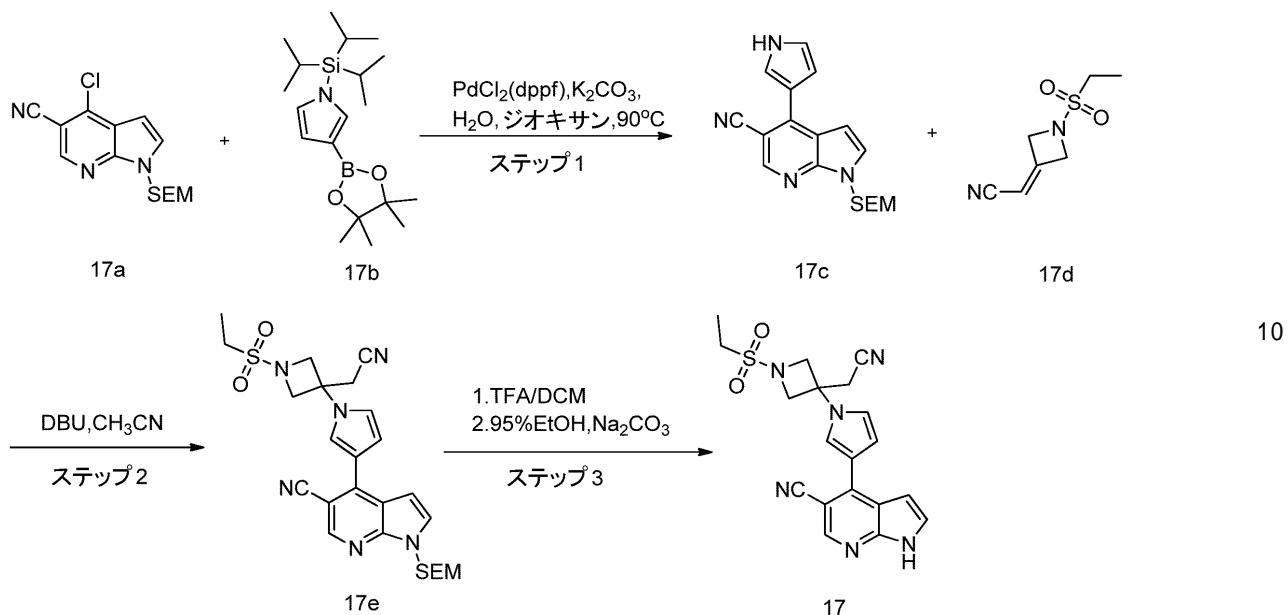
20

【0168】

実施例 17: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (17)

30

【化33】



【0169】

ステップ1：4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17c) 20
)

4 - クロロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17a) (154 mg、0 . 5 mmol) 、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 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール (17b) (262 mg、0 . 75 mmol) 、PdCl₂ (dppf) (37 mg、0 . 05 mmol) 及び炭酸カリウム (173 mg、1 . 25 mmol) を50 mLの3ツロフラスコに加え、ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) を加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応溶液を90 °Cに18時間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物をセライトに通して吸引濾過し、濾液を回転蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17c) (142 mg、白色固体、収率84%)を得た。MS (ESI、m/z) : 339 [M + H]⁺。 30

【0170】

ステップ2：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17e) 40
4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17c) (142 mg、0 . 42 mmol) 及び2 - [1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン]アセトニトリル (17d) (85 mg、0 . 46 mmol) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し、次いでDBU (0 . 12 mL) を加え、反応物を室温で攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物を回転蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17e) (200 mg、乳白色油状物、収率91%)を得た。MS (ESI、m/z) : 525 [M + H]⁺。

【0171】

ステップ3：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン 50

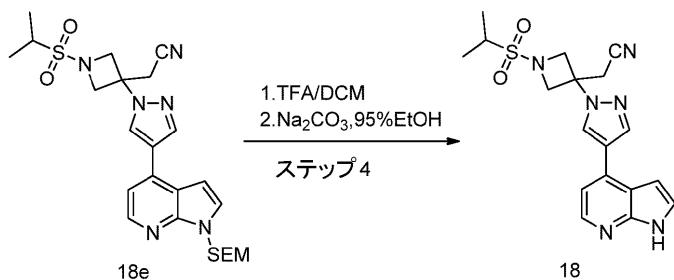
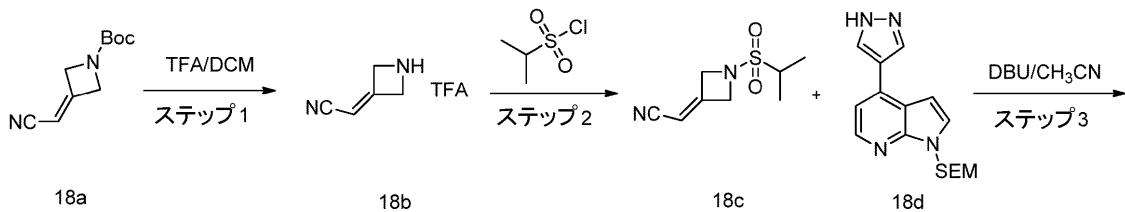
- 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17)

4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17 e) (110 mg 、 0.21 mmol) をジクロロメタン (2.6 mL) に溶解し、反応物を氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸 (2.6 mL) を加えた。全反応プロセスの間、温度を 10 度満に維持した。TLC は反応が完結していることを示した後、pH を炭酸ナトリウムの水溶液で 9 に調整し、反応物を酢酸エチルで抽出し、回転蒸発乾固して淡色固体を得、これを 9.5 % エタノールに溶解し、炭酸ナトリウム (334 mg 、 3.15 mmol) を加えた。反応物を室温で攪拌し、この完結後、反応物を回転蒸発乾固し、水を加えて炭酸ナトリウムをこれに溶解した。固体を吸引濾過により得、n - ヘキサンで摩碎して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17) (53 mg 、白色固体、収率 64 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 12.27 (s , 1 H) 、 8.54 (s , 1 H) 、 7.74 (s , 1 H) 、 7.67 (s , 1 H) 、 7.28 (s , 1 H) 、 6.89 (s , 1 H) 、 6.85 (s , 1 H) 、 4.45 (d , 2 H , J = 8.4 Hz) 、 4.24 (d , 2 H , J = 8.8 Hz) 、 3.59 (s , 2 H) 、 3.23 (q , 2 H , J = 6.4 Hz) 、 1.24 (t , 3 H , J = 6.4 Hz) 。 MS (ESI , m/z) : 395 [M + H]⁺。

【 0172 】

実施例 18 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (18)

【 化 34 】



【 0173 】

ステップ 1 : 2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩 (18 b)

t e r t - プチル 3 - (シアノメチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (18 a) (583 mg 、 3 mmol) を DCM (18 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (6 mL) の混合溶液に溶解し、溶液を室温で 30 分間攪拌し、次いで回転蒸発乾固して、透明油状物を得、これを次のステップに直接使用した。

【 0174 】

ステップ 2 : 2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (18 c)

ステップ 1 にて得られた透明油状物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、反応物を

10

20

30

40

50

氷浴中に置き、トリエチルアミンを pH が 9 に達するまでゆっくり加えた。次いで D M A P (8 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を加え、反応溶液を氷浴中 5 分間攪拌した。イソプロピルスルホニルクロリド (0 . 4 4 m L 、 3 . 9 m m o l) をジクロロメタン (2 m L) に溶解し、次いで反応システムにゆっくり加えた。反応溶液を氷浴中 3 0 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相をクエン酸の水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発乾固して固体を得、これを石油エーテル中で摩碎して、2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (1 8 c) (4 5 0 m g 、白色固体、収率 7 5 %) を得た、M S (E S I 、 m / z) : 2 0 1 [M + H] ⁺。

【 0 1 7 5 】

ステップ 3 : 2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 8 e) 10
 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 8 d) (2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 及び 2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (1 8 c) (1 9 2 m g 、 0 . 9 6 m m o l) をアセトニトリル (1 0 m L) に溶解し、反応システムに D B U (0 . 1 6 m L) を加え、次いで室温で終夜攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した後、反応物を回転蒸発乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 8 e) (3 1 0 m g 、乳白色油状物、収率 9 4 %) を得た。M S (E S I 、 m / z) : 5 1 5 [M + H] ⁺。 20

【 0 1 7 6 】

ステップ 4 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 8)

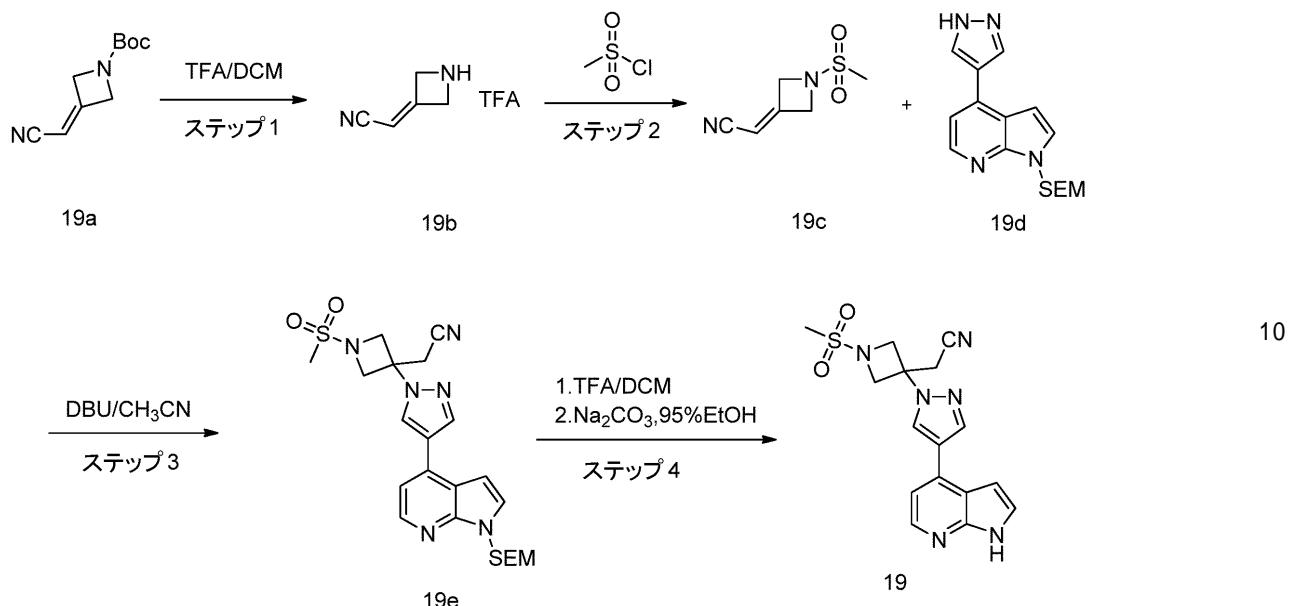
2 - (1 - (イソプロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 8 e) (3 1 0 m g 、 0 . 6 m m o l) をジクロロメタン (7 m L) に溶解し、反応物を氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸 (7 m L) を加えた。全反応プロセスの間、温度を 1 0 未満に維持した。T L C は反応が完結していることを示した後、反応物の pH を炭酸ナトリウムの水溶液で 9 に調整し、反応物を酢酸エチルで抽出し、回転蒸発乾固した。次いで固体を 9 5 % エタノールに溶解し、炭酸ナトリウム (9 5 4 m g 、 9 m m o l) を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、回転蒸発乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (イソプロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 8) (1 9 0 m g 、薄黄色固体、収率 8 2 %) を得た、¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 1 . 7 7 (s , 1 H) 、 8 . 7 8 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 (s , 1 H) 、 8 . 2 1 (d , 1 H , J = 5 . 2 H z) 、 7 . 5 5 (t , 1 H , J = 3 . 2 H z) 、 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 4 . 8 H z) 、 6 . 9 1 (d d , 1 H , J = 3 . 2 H z , J = 2 . 0 H z) 、 4 . 5 8 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) 、 4 . 2 1 (d , 2 H , J = 8 . 8 H z) 、 3 . 6 8 (s , 2 H) 、 3 . 3 8 ~ 3 . 3 1 (m , 1 H) 、 1 . 2 8 (s , 3 H) 、 1 . 2 6 (s , 3 H) 。M S (E S I , m / z) : 3 8 5 [M + H] ⁺ 40

。

【 0 1 7 7 】

実施例 1 9 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 9)

【化35】



【0178】

ステップ1：2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩(19b)

tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(19a)(583mg、3mmol)をジクロロメタン(18mL)及びトリフルオロ酢酸(6mL)の混合溶液に溶解し、溶液を室温で30分間攪拌し、次いで回転蒸発乾固して、透明油状物を得、これを次のステップに直接使用した。

【0179】

ステップ2：2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(19c)

ステップ1にて得られた透明油状物をジクロロメタン(10mL)に溶解し、反応物を氷浴中に置き、トリエチルアミンを反応物のpHが9に達するまでゆっくり加えた。次いでDMAP(8mg、0.06mmol)を加え、反応物を氷浴中5分間攪拌した。メタノスルホニルクロリド(0.3mL、3.9mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、次いで反応システムにゆっくり加えた。反応を氷浴中30分間行い、酢酸エチルで抽出し、有機相をクエン酸の水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、回転蒸発乾固して固体を得、これを石油エーテル中で摩擦して、2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(19c)(423mg、白色固体、収率82%)を得た、MS(ESI、m/z)：173[M+H]⁺。

【0180】

ステップ3：2-(1-(メチルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(19e)

4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(19d)(252mg、0.8mmol)、2-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(19c)(207mg、1.2mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、反応システムにDBU(0.16mL)を加え、次いで室温で終夜攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物を回転蒸発乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-(メチルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(19e)(320mg、乳白色油状物、収率82%)を得た。MS(ESI、m/z)：48

$7 [M + H]^+$ 。

【0181】

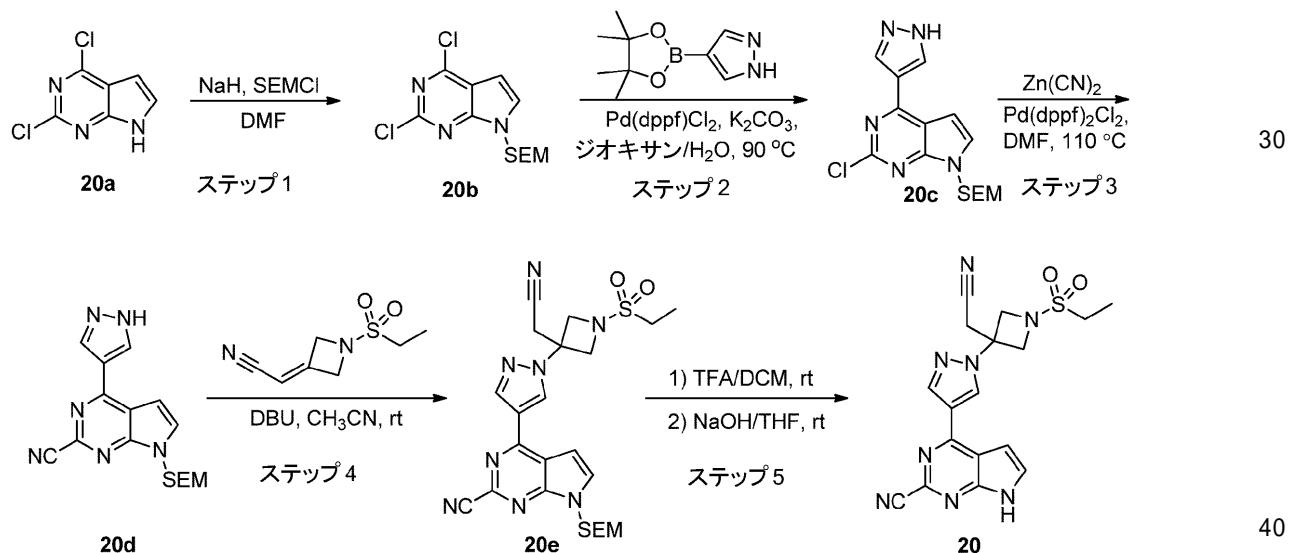
ステップ4：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(19)

2-(1-(メチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(19e)(150mg、0.3mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、反応物を氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸(3mL)を加えた。全反応プロセスの間、温度を10℃未満に維持した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物を氷浴中に置き、反応物のpHをアンモニア水溶液で10に調整した。22時間行った後、反応物を酢酸エチルで抽出し、回転蒸発乾固し、分取シリカゲルプレート上で精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(19)(40mg、薄黄色固体、収率36.6%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 11.72(s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.35(s, 1H)、8.21(d, 1H, J = 4.8Hz)、7.54(t, 1H, J = 3.2Hz)、7.34(d, 1H, J = 5.2Hz)、6.90(dd, 1H, J = 3.2Hz, J = 2.0Hz)、4.60(d, 2H, J = 9.2Hz)、4.27(d, 2H, J = 9.6Hz)、3.67(s, 2H)、3.14(s, 3H)。MS(ESI, m/z) : 357 [M+H]⁺。

【0182】

実施例20：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボニトリル(20)

【化36】



【0183】

ステップ1：2,4-ジクロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20b)

室温で、2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20a)(500mg、2.66mmol)及びDMF(5mL)を50mLの3ツ口フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った。混合物を氷塩浴中で5℃未満に冷却し、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、この温度を10℃を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム(60重量%、138mg、3.46mmol)を反応物に少しづつ加えた。1時間攪拌した後、この温度を5℃を超えないように維持しながら、2-(トリメチルシリル)

エトキシメチルクロリド (577 mg、3.46 mmol) を反応物にゆっくり滴下添加し、攪拌を2時間続けた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,4-ジクロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20b)(823 mg、収率97%、薄黄色油状物)を得た。MS(ESI、m/z) : 318 [M+H]⁺。

【0184】

ステップ2: 2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20c)

室温で、2,4-ジクロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20b)(823 mg、2.58 mmol)、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(752 mg、3.88 mmol)、炭酸力リウム(891 mg、6.45 mmol)溶液(4 mL)及びジオキサン(24 mL)を、100 mLの反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、Pd(dppf)Cl₂(189 mg、0.26 mmol)を窒素雰囲気保護下で加えた。反応物を95℃に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20c)(500 mg、収率55%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 350 [M+H]⁺。

【0185】

ステップ3: 2-シアノ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20d)

2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20c)(320 mg、0.91 mmol)、シアノ化亜鉛(53 mg、0.46 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(168 mg、0.23 mmol)及びDMF(15 mL)を50 mLの密封管に加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を110℃に24時間加熱した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が完全に消費された後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-シアノ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20d)(219 mg、収率71%、薄黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 341 [M+H]⁺。

【0186】

ステップ4: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボニトリル(20e)

2-シアノ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(20d)(219 mg、0.64 mmol)、2-[1-(エチルスルホニル)-3-アゼチジニリデン]アセトニトリル(131 mg、0.71 mmol)及びアセトニトリル(10 mL)を50 mLの反応フラスコに順次加え、DBU(108 mg、0.76 mmol)を加え、反応を室温で2時間行った。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1-(

10

20

30

40

50

3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル (20e) (280mg、収率83%、白色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 527 [M + H]⁺。

(0 1 8 7)

ステップ5 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル (2 0)

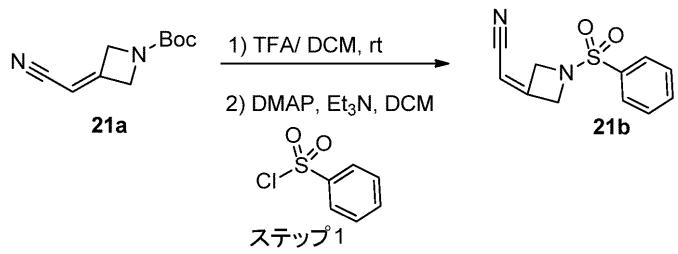
室温で、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル (20 e) (218 mg , 0.41 mmol) 及び TFA / DCM (1 : 1) の混合溶液 (8 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応を 2.5 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフラン (10 mL) に直接溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの 1 M 溶液を加えて、反応物の pH を約 1.0 に調整し、反応を 0.5 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - カルボニトリル (20) (106 mg 、収率 65 % 、白色固体) を得た。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 8 3 (s , 1 H) , 9 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 4 . 6 1 (d , J = 9 . 2 H z , 2 H) , 4 . 2 5 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 2 H) , 3 . 2 4 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 2 4 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) p p m . M S (E S I , m / z) : 3 9 7 [M + H] ⁺ .

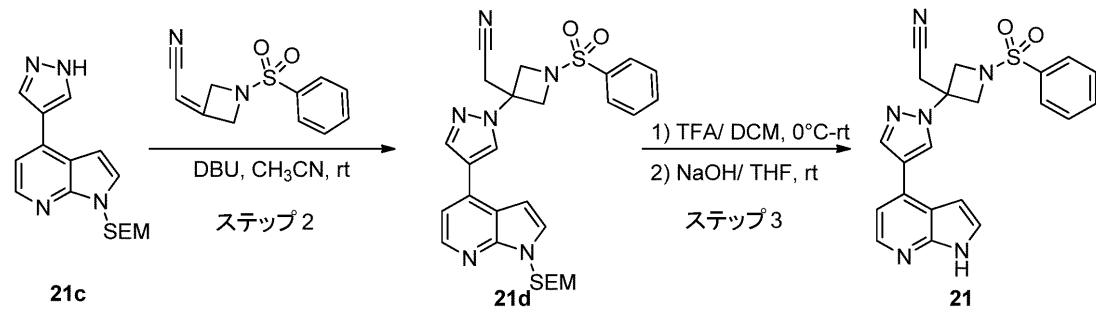
〔 0 1 8 8 〕

実施例 2 1 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1)

【化 3 7】



ステップ1



ステップ3

【 0 1 8 9 】

ステップ1：2-(1-(フェニルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニト

リル (2 1 b)

t e r t - ブチル 3 - (シアノメチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 1 a) (5 8 3 m g 、 3 . 0 0 m m o l) 及び T F A / D C M (1 / 3) (8 m L) を 5 0 m L の反応フラスコに加え、反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは全ての出発物が実質的に消失していることを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。次いで、得られた粗生成物を D C M (5 m L) に溶解した。氷浴で冷却下、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加してシステムの p H を約 8 に調整し、次いで D M A P (7 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を加え、続いてベンゼンスルホニルクロリド (7 9 5 m g 、 4 . 5 m m o l) をゆっくり滴下添加した。得られた反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で 3 0 分間攪拌した。L C - M S は反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (2 1 b) (6 5 0 m g 、 収率 9 0 % 、 茶褐色固体) を得た。M S (E S I 、 m / z) : 2 3 5 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 0 】

ステップ 2 : 2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1 d)
2 - (1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (2 1 b) (1 6 4 m g 、 0 . 7 0 m m o l) 、 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2 1 c) (2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 及びアセトニトリル (8 m L) を 5 0 m L の反応フラスコに加え、D B U (1 0 6 m g 、 0 . 7 0 m m o l) を加え、反応を室温で 2 時間行った。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1 d) (3 1 7 m g 、 収率 8 9 % 、 白色固体) を得た。M S (E S I 、 m / z) : 5 4 9 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 1 】

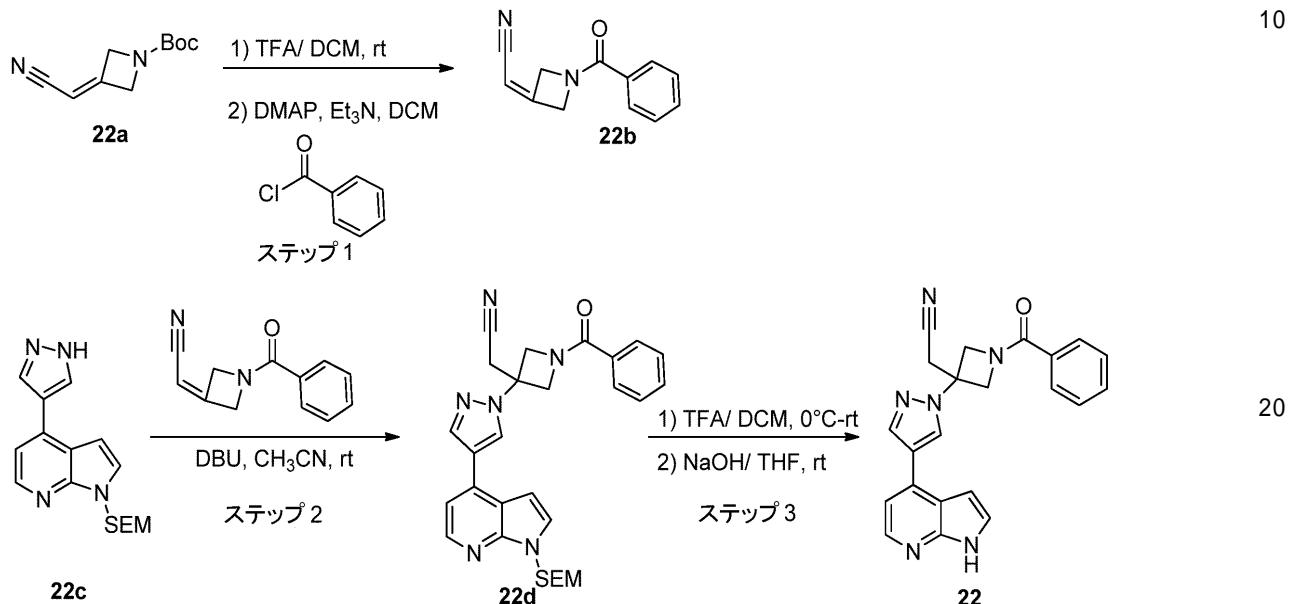
ステップ 3 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1)
氷浴で冷却下、2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1 d) (3 1 7 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 及び T F A / D C M (1 : 1) の混合溶液 (8 m L) を 5 0 m L の反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応を 2 . 5 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフラン (1 0 m L) に直接溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの 1 M 溶液を加えて、反応物の p H を約 1 0 に調整し、反応を 2 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、薄層クロマトグラフィーにより精製して、標的生成物、2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 1) (5 8 m g 、 収率 2 4 % 、 白色固体) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 7 1 (s , 1 H) 、 8 . 4 8 (s , 1 H) 、 8 . 1 8 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 1 4 (s , 1 H) 、 7 . 8 9 ~ 7 . 8 4 (m , 2 H) 、 7 . 6 8 ~ 7 . 5 8 (m , 3 H) 、 7 . 5 3 (50

(d d , J = 3 . 5 , 2 . 5 Hz , 1 H) 、 7 . 23 (d , J = 5 . 0 Hz , 1 H) 、 6 . 79 (dd , J = 3 . 5 , 1 . 9 Hz , 1 H) 、 4 . 37 (d , J = 9 . 6 Hz , 2 H) 、 4 . 21 (d , J = 9 . 6 Hz , 2 H) 、 3 . 52 (s , 2 H) ppm。 MS (ESI , m / z) : 419 [M + H] ⁺。

【0192】

実施例 22 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (22)

【化38】



【0193】

ステップ 1 : 2 - (1 - (ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (22b)

t er t - ブチル 3 - (シアノメチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (22a) (583 mg , 3 . 00 mmol) 及び TFA / DCM (1 / 3) (8 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは全ての出発物が実質的に消失していることを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。次いで、得られた粗生成物を DCM (5 mL) に溶解した。氷浴で冷却下、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加して反応物の pH を約 8 に調整し、次いで DMAP (7 mg 、 0 . 06 mmol) を加え、続いて塩化ベンゾイル (633 mg , 4 . 5 mmol) をゆっくり滴下添加した。得られた反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で 30 分間攪拌した。LC - MS は反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (22b) (560 mg 、 収率 91 % 、 茶褐色固体) を得た。 MS (ESI , m / z) : 199 [M + H] ⁺。

【0194】

ステップ 2 : 2 - (1 - ベンゾイル - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (22d)

2 - (1 - (ベンゾイル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (22b) (139 mg , 0 . 70 mmol) 、 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (22c) (200 mg , 0 . 64 mmol) 及びアセトニトリル (8 mL) を 50 mL の反応フラスコに加え、DBU (106 mg , 0 . 70 mmol) を加え、反応を室温で 2 時間行

った。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-ベンゾイル-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(22d)(311mg、収率93%、白色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 513 [M+H]⁺。

【0195】

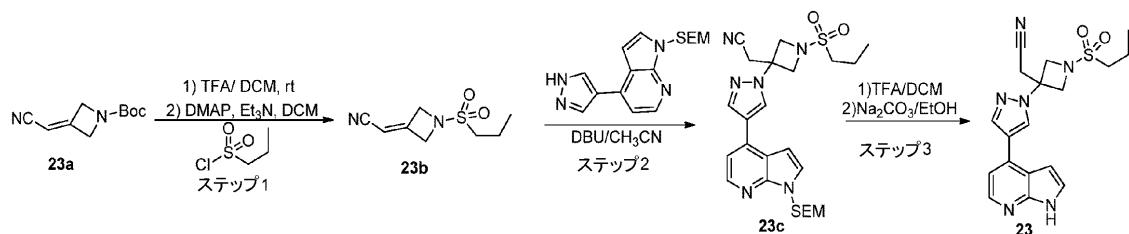
ステップ3: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(22d)

氷浴で冷却下、2-(1-ベンゾイル-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(22d)(311mg、0.58mmol)及びTFA/DCM(1:1)の混合溶液(8mL)を50mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応を2.5時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフラン(10mL)に直接溶解し、均一になるまで搅拌した。水酸化ナトリウムの1M溶液を加えて、反応物のpHを約10に調整し、反応を2時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、薄層クロマトグラフィーにより精製して、標的生成物、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(22d)(104mg、収率47%、白色固体)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.72(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.20(d, J=5.0Hz, 1H)、7.77~7.66(m, 2H)、7.65~7.47(m, 4H)、7.34(d, J=5.0Hz, 1H)、6.91(dd, J=3.5, 1.8Hz, 1H)、5.04(d, J=9.7Hz, 1H)、4.67(dd, J=10.5, 4.8Hz, 2H)、4.45(d, J=10.9Hz, 1H)、3.71(s, 2H) ppm。MS(ESI, m/z): 383 [M+H]⁺。

【0196】

実施例23: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(プロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(23)

【化39】



【0197】

ステップ1: 2-(1-(プロピルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(23b)

TFA/DCM(1/2、8mL)をtert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(23a)(600mg)に加え、反応物を室温で30分間搅拌した。TLCは全ての出発物が実質的に消失していることを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。次いで、DCM(10mL)を粗生成物に加えた。氷浴で冷却下

10

20

30

40

50

、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加して反応物の pH を 8 に調整し、次いで D M A P (2 9 m g) を加え、続いてプロパンスルホニルクロリド (1 . 0 2 g) をゆっくり滴下添加した。得られた反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で 3 0 分間攪拌した。 L C - M S は反応が完結していることを示した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物、2 - (1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (2 3 b) (9 3 0 m g 、茶褐色固体)を得た。 M S m / z : 2 0 1 [M + 1] ⁺。

【 0 1 9 8 】

ステップ 2 : 2 - (1 - (プロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (ト リメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 3 c)

室温で、アセトニトリル (1 0 m L) を 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (ト リメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン (2 0 0 m g) 及び 2 - (1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (2 3 b) (1 5 3 m g) に加えて、濁った反応溶液を得た。次いで D B U (1 9 4 m g) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取シリカゲルプレート (D C M : E A = 1 : 3) 上で精製して、2 - (1 - (プロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (ト リメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 3 c) (3 2 8 m g 、白色固体)を得た。収率 9 8 %。 M S m / z : 5 1 5 [M + 1] ⁺。

【 0 1 9 9 】

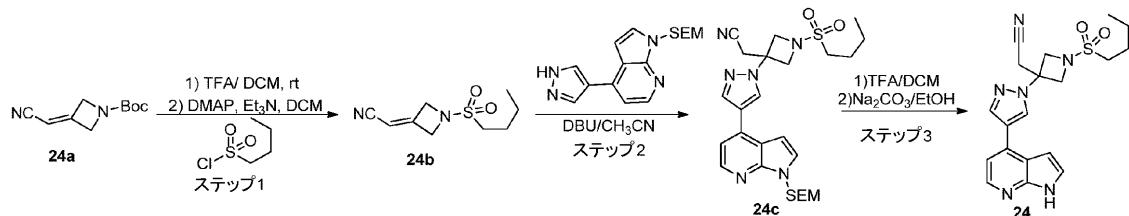
ステップ 3 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 3)

氷浴で冷却下、T F A / D C M (1 : 2 、 1 2 m L) を 2 - (1 - (プロピルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (ト リメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 3 c) (3 1 2 m g) に加え、反応を 2 . 5 時間行った。 T L C は反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、これを氷浴で冷却下 9 5 % エタノール (2 0 m L) に直接溶解した。適切な量の炭酸ナトリウムを加えて pH を 8 に調整し、多量の固体が沈澱してきた。 T L C は反応が完結していることを示した後、反応物に水及び酢酸エチルを加えて、固体を完全に溶解させ、次いで E A で抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、分取シリカゲルプレート (D C M : E A = 1 : 5) 上で精製して、2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 3) (9 0 m g 、白色固体)を収率 3 9 % で得た。 M S m / z : 3 8 5 [M + 1] ⁺。 M S m / z : 3 8 5 [M + 1] ⁺。¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) 1 1 . 7 2 (s , 1 H) 、 8 . 7 8 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 (s , 1 H) 、 8 . 2 0 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 3 ~ 7 . 5 5 (m , 1 H) 、 7 . 3 3 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 9 ~ 6 . 9 1 (m , 1 H) 、 4 . 5 8 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) 、 4 . 2 4 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 6 7 (s , 2 H) 、 3 . 2 2 ~ 3 . 2 5 (m , 2 H) 、 1 . 6 8 ~ 1 . 7 8 (m , 2 H) 、 1 . 0 0 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H)。

【 0 2 0 0 】

実施例 2 4 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (プチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (2 4)

【化 4 0】



【 0 2 0 1 】

ステップ1：2-(1-(ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(24b)

TFA / DCM (1 / 2、8 mL) を tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(24a)(600 mg)に加え、反応物を室温で30分間攪拌した。TLCは全ての出発物が実質的に消失していることを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。次いで、ジクロロメタン(10 mL)を粗生成物に加えた。冰浴で冷却下、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加して反応物のpHを8に調整し、次いでDMAP(29 mg)を加え、続いてブタンスルホニルクロリド(1.02 g)をゆっくり滴下添加した。得られた反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で30分間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、DCMで抽出し、有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物、2-(1-(ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(24b)(930 mg、茶褐色固体)を得た。MS m/z: 215 [M+1]⁺。

【 0 2 0 2 】

ステップ2 : 2 - (1 - (プチルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -イル) - 1 H - ピラゾール - 1 -イル) アセチジン - 3 -イル) アセトニトリル (24 c)

室温で、アセトニトリル(10 mL)を、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(200 mg)及び2-(1-(ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(24 b)(300 mg)に加えて、濁った反応溶液を得た。次いでDBU(194 mg)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート(DCM:EA = 1:4)上で精製して、2-(1-(ブチルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(24 c)(329 mg、白色固体)を得た。収率98%。MS m/z: 529 [M+1]⁺。

【 0 2 0 3 】

ステップ3：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(24)

氷浴で冷却下、TFA / DCM (1 : 2、12 mL) を、2-(1-(ブチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(24 c) (328 mg)に加え、反応を2.5時間行った。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、これを氷浴で冷却下95%エタノール(20 mL)に直接溶解した。適切な量の炭酸ナトリウムを加えてpHを8に調整し、2時間反応した後、多量の固体が沈澱していた。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物に水及び酢酸エチルを加えて、固体を完全に溶解させ、次いでEAで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、分取シリカゲルプレート(DCM : EA = 1 : 5)上で精製して、2-(3-(4-(1H

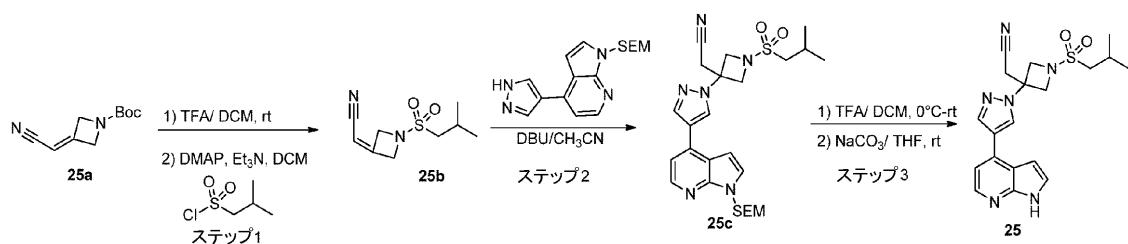
- ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (ブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (24) (100 mg、白色固体) を収率 40 %で得た。MS m/z : 399 [M + 1] ⁺。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 11.72 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.53 ~ 7.54 (m, 1H)、7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、6.89 ~ 6.90 (m, 1H)、4.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、4.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.22 ~ 3.26 (m, 2H)、1.63 ~ 1.71 (m, 2H)、1.35 ~ 1.45 (m, 2H)、0.89 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

【0204】

10

実施例 25 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (イソブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (25)

【化41】



20

【0205】

ステップ1 : 2 - (1 - (イソブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (25b)

室温で、TFA / DCM (1 : 2、8 mL) を t e r t - ブチル 3 - (シアノメチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (25a) (583 mg、3.00 mmol) に加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを DCM (10 mL) に溶解した。冰浴で冷却下、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加してシステムの pH を 8 に調整し、次いで DMAP (7 mg、0.06 mmol) 及びイソブチルスルホニルクロリド (633 mg、4.5 mmol) を順次加えた。反応溶液を室温で 30 分間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗生成物、2 - (1 - (イソブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (25b) (600 mg、白色固体) を収率 93 %で得た。MS m/z : 215 [M + 1] ⁺。

30

【0206】

ステップ2 : 2 - (1 - (イソブチルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (25c)

室温で、アセトニトリル (10 mL) 及び DBU (80 mg、0.53 mmol) を、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (150 mg、0.48 mmol) 及び 2 - (1 - (イソブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (25b) (113 mg、0.53 mmol) のシステムに加え、反応溶液を室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を濃縮し、濃縮後の残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (1 - (イソブチルスルホニル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (25c) (242 mg、白色固体)を得た。収率 98 %。MS m/z : 529 [M + 1] ⁺。

40

【0207】

50

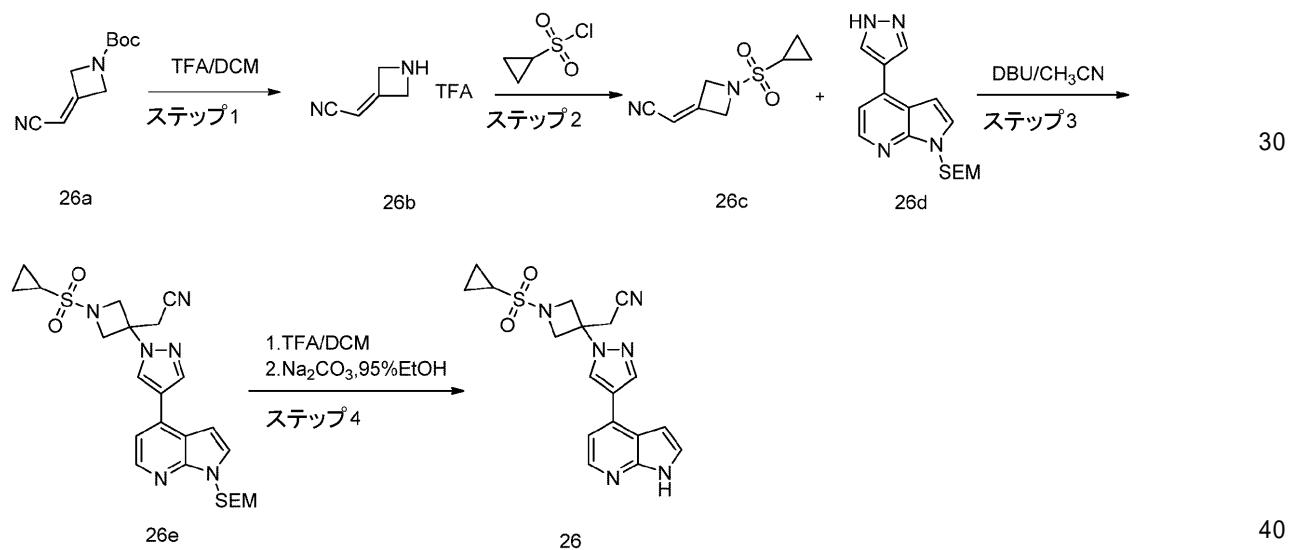
ステップ3：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(25)

氷浴で冷却下、TFA/DCM(1:2、12mL)を2-(1-(イソブチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(25c)(242mg、0.46mmol)に加え、反応を2.5時間行った。反応が完結した後、反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得、これを氷浴で冷却下95%エタノール(20mL)に直接溶解した。適切な量の炭酸ナトリウムを加えてpHを8に調整し、反応溶液を2時間攪拌した。反応が完結した後、反応物に水及び酢酸エチルを加え、EAで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(25)(90mg、白色固体)を収率49%で得た。MS m/z: 399 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO) 11.72(s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.35(s, 1H)、8.21(d, J=5.0Hz, 1H)、7.56~7.53(m, 1H)、7.34(d, J=5.0Hz, 1H)、6.90(dd, J=3.5, 1.8Hz, 1H)、4.58(d, J=9.2Hz, 2H)、4.25(d, J=9.2Hz, 2H)、3.66(s, 2H)、3.16(d, J=6.6Hz, 2H)、2.20~2.10(m, 1H)、1.04(d, J=6.7Hz, 6H)。

【0208】

実施例26：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26)

【化42】



【0209】

ステップ1：2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩(26b)

tert-ブチル3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート(26a)(583mg、3mmol)をジクロロメタン(18mL)及びトリフルオロ酢酸(6mL)の混合溶液に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応物を回転蒸発乾固して透明油状物を得、これを次のステップに直接使用した。

【0210】

ステップ2：2-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセ

50

トニトリル(26c)

氷浴で冷却下、ステップ1にて得られた透明油状物をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリエチルアミンをシステムのpHが9に達するまで加え、続いてD MAP(8mg、0.06mmol)及びシクロプロパンスルホニルクロリド(0.44mL、3.9mmol)のジクロロメタン(2mL)中溶液を加えた。反応溶液を30分間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相をクエン酸の水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、2-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(26c)(450mg、白色固体、収率79%)を得た、MS(ESI、m/z): 199 [M+H]⁺。

【0211】

ステップ3: 2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26e)4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(26d)(200mg、0.64mmol)及び2-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(26c)(192mg、0.96mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、反応システムにDBU(0.16mL)を加え、次いで室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後の残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26e)(293mg、乳白色油状物、収率90%)を得た。MS(ESI、m/z): 513 [M+H]⁺。

【0212】

ステップ4: 2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26)

氷浴で冷却下、2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26e)(293mg、0.57mmol)をジクロロメタン(6mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(6mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、システムのpHを炭酸ナトリウムの水溶液で9に調整し、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、乾燥し、濾過し、濃縮して固体を得、これを95%エタノールに溶解し、次いで炭酸ナトリウム(907mg、8.55mmol)を加えた。反応溶液を室温で終夜攪拌し、次いでカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(26)(133mg、白色固体、収率61%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 11.72(s, 1H)、8.79(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.20(d, 1H, J=4.8Hz), 7.54(d, 1H, J=3.6Hz), 7.34(d, 1H, J=5.2Hz), 6.89(d, 1H, J=3.6Hz), 4.64(d, 2H, J=9.2Hz), 4.28(d, 2H, J=9.2Hz), 3.67(s, 2H)、2.88~2.81(m, 1H)、1.07~1.02(m, 2H)、1.01~0.97(m, 2H)。MS(ESI, m/z): 383 [M+H]⁺。

【0213】

実施例27: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(フェニルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(27)

10

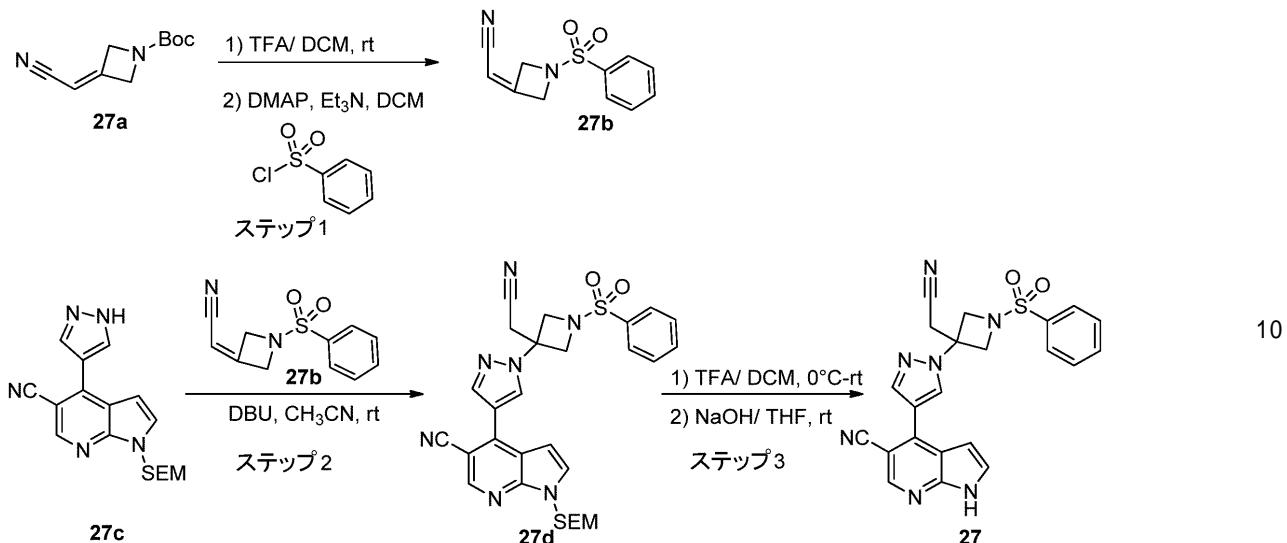
20

30

40

50

【化43】



【0214】

ステップ1：2 - (1 - (フェニルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(27b)

tert - ブチル3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(27a)(583mg、3.00mmol)及びTFA / DCM(1 : 3、8mL)を反応フラスコに加え、反応物を室温で30分間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、次いでこれをDCM(10mL)に溶解した。氷浴で冷却下、トリエチルアミンをゆっくり滴下添加してシステムのpHを約8に調整し、次いでDMAP(7mg、0.06mmol)及びベンゼンスルホニルクロリド(795mg、4.5mmol)を順次加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を集め、水、クエン酸の溶液及び飽和ブライインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (フェニルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(27b)(650mg、収率90%、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 235 [M + H]⁺。

【0215】

ステップ2：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (フェニルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(27d)

室温で、2 - (1 - (フェニルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(27b)(114mg、0.48mmol)、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(27c)(150mg、0.44mmol)及びアセトニトリル(8mL)を反応フラスコに加え、DBU(73mg、0.48mmol)を加え、反応物を2時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (フェニルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(27d)(223mg、収率89%、白色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 574 [M + H]⁺。

【0216】

ステップ3：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (フェニルスルホニル)アゼチジ

50

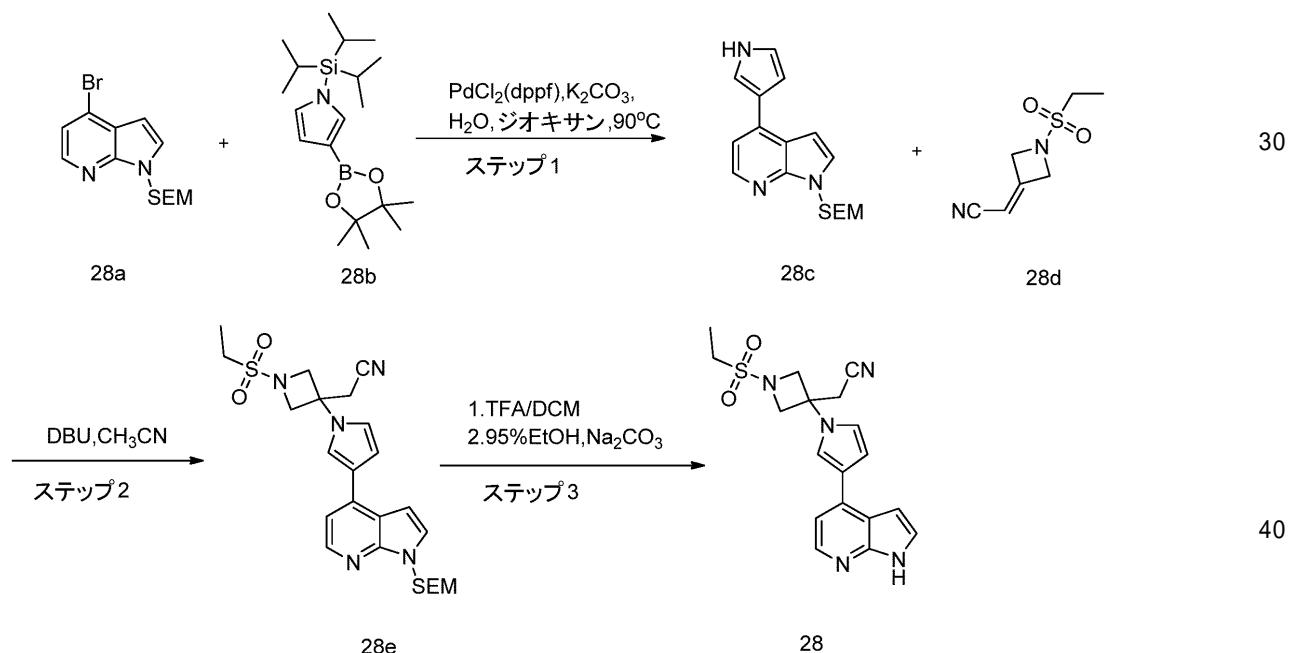
ン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (27)

氷浴で冷却下、2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 3 - (5 - シアノ - 4 - (1 - (2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (27d) (223 mg, 0.39 mmol) 及び TFA / DCM の混合物 (1 : 1, 6 mL) を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を 2.5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得、次いでこれをテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの 1 M 溶液を加えてシステムの pH を 10 に調整し、反応溶液を 0.5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的生成物、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (フェニルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (27) (100 mg, 収率 58 %、白色固体) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.40 (s, 1 H)、8.61 (s, 1 H)、8.53 (s, 1 H)、8.10 (s, 1 H)、7.89 ~ 7.82 (m, 2 H)、7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)、7.70 ~ 7.56 (m, 3 H)、6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)、4.40 (d, J = 9.8 Hz, 2 H)、4.25 (d, J = 9.8 Hz, 2 H)、3.54 (s, 2 H)。MS (ESI, m/z) : 444 [M + H]⁺。

【 0217 】

実施例 28 : 2 - (3 - (3 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (28)

【 化 44 】



【 0218 】

ステップ 1 : 4 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン (28c)

4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン (28a) (326 mg, 1 mmol), 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 - (トライソプロピルシリル) - 1 H - ピロール (28b) (524 mg, 1.5 mmol), Pd (dppf)

C₁₂ (74 mg、0.1 mmol) 及び炭酸カリウム (346 mg、2.5 mmol) を反応フラスコに入れ、ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) を加え、アルゴン雰囲気による保護を行った後、反応溶液を90℃に加熱し、22時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を吸引濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-イル)-1-((2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン及び4-(1H-ピロール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(28c)を各々得た。4-(1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-イル)-1-((2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンのシリル保護基の脱保護を、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン中1M溶液中で行って、4-(1H-ピロール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(28c)(合計283 mg、白色固体)を収率90%で得た、MS(ESI, m/z) : 314 [M+H]⁺。

【0219】

ステップ2: 2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(28e) 20
4-(1H-ピロール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(28c)(283 mg、0.9 mmol)及び2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(28d)(183 mg、0.99 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、反応システムにDBU(0.3 mL)を加え、次いで室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(28e)(240 mg、乳白色油状物、収率53%)を得た。MS(ESI, m/z) : 500 [M+H]⁺。

【0220】

ステップ3: 2-(3-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(28) 30
氷浴で冷却下、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(28e)(240 mg、0.48 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、Na₂CO₃の水溶液を加えてpHを9に調整し、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、回転蒸発乾固して薄黄色固体を得、これを95%エタノールに溶解し、炭酸ナトリウム(763 mg、7.2 mmol)を加えた。反応物を室温で攪拌した。反応が完結した後、これを濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(28)(83 mg、薄黄色固体、収率46%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 1.1.56(s, 1H)、8.13(d, 1H, J = 5.2 Hz)、7.70(s, 1H)、7.45(t, 1H, J = 2.8 Hz)、7.20(d, 1H, J = 4.8 Hz)、7.16(t, 1H, J = 2.4 Hz)、6.84~6.83(m, 1H)、6.78~6.77(m, 1H)、4.44(d, 2H, J = 9.2 Hz)、4.20(d, 2H, J = 8.8 Hz)、3.56(s, 2H)、3.22(q, 2H, J = 7.2 Hz)、1.23(t, 3H, J = 7.2 Hz)。MS(ESI, m/z) : 370 [M+H]⁺。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 1.1.56(s, 1H)、8.13(d, 1H, J = 5.2 Hz)、7.70(s, 1H)、7.45(t, 1H, J = 2.8 Hz)、7.20(d, 1H, J = 4.8 Hz)、7.16(t, 1H, J = 2.4 Hz)、6.84~6.83(m, 1H)、6.78~6.77(m, 1H)、4.44(d, 2H, J = 9.2 Hz)、4.20(d, 2H, J = 8.8 Hz)、3.56(s, 2H)、3.22(q, 2H, J = 7.2 Hz)、1.23(t, 3H, J = 7.2 Hz)。MS(ESI, m/z) : 370 [M+H]⁺。

10

20

30

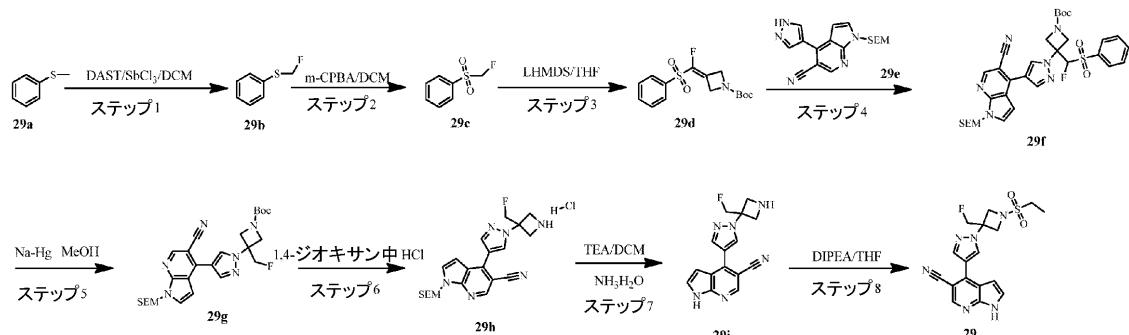
40

50

【0221】

実施例29：4-(1-(1-(エチルスルホニル)-3-(フルオロメチル)アセチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(29)

【化45】



10

【0222】

ステップ1：フルオロメチルフェニルスルファン(29b)

氷水浴で冷却下、D C M (50 mL)、トリクロロスチバン(0.9 g)、メチル(フェニル)スルファン(29a)(5.0 mL)及びD A S T (13.0 g)を反応フラスコに順次加え、反応溶液を6時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物(4.6 g)を得た。MS (E S I、m/z) : 143 [M + H]⁺。

20

【0223】

ステップ2：フルオロメチルフェニルスルホン(29c)

氷水浴で冷却下、ステップ1にて得られたフルオロメチルフェニルスルファン(29b)(4.0 g)をD C M (160 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(16.5 g)を少しずつ加え、反応溶液を終夜攪拌した。反応が完結した後、10%炭酸カリウム溶液(100 mL)及びD C M (100 mL)を加え、反応物をセライトに通して濾過し、D C Mで抽出した。有機相を合わせ、飽和N a C lで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物(3.3 g)を得た。MS (E S I、m/z) : 175 [M + H]⁺。

30

【0224】

ステップ3：tert-ブチル3-(フルオロ(フェニルスルホニル)メチレン)アセチジン-1-カルボキシレート(29d)

窒素の保護下、T H F (10 mL)、フルオロメチルフェニルスルホン(29c)(0.5 g)及びクロロリン酸ジエチル(0.5 g)を反応フラスコに加えた。反応システムを-78℃に冷却し、L H M D S (6.2 mL)を滴下添加し、システムの温度を-78℃未満に維持しながら、反応を1時間行った。tert-ブチル3-オキソアセチジン-1-カルボキシレート(0.378 g)をT H F (2 mL)に溶解し、次いで反応システムに滴下添加した。反応溶液を室温に加温し、2時間行った。反応が完結した後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液(50 mL)中に注ぎ入れ、E Aで抽出した。有機相を合わせ、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル3-(フルオロ(フェニルスルホニル)メチレン)アセチジン-1-カルボキシレート(29d)(無色油状物、565 mg)を得た。MS (E S I、m/z) : 328 [M + H]⁺。

40

【0225】

ステップ4：tert-ブチル3-(4-(5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピ

50

ラゾール - 1 - イル) - 3 - (フルオロ (フェニルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (29f)

アセトニトリル (6 mL) 、 t e r t - ブチル 3 - (フルオロ (フェニルスルホニル) メチレン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (29d) (550 mg) 、 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (29e) (439 mg) 及び D BU (196 mg) を反応フラスコに加え、反応物を 2 . 5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題生成物 (29f) (灰白色固体、 730 mg 、純度 95% 、収率 85%) を得た。 MS (ESI 、 m / z) : 667 [M + H] + 。 10

【 0226 】

ステップ 5 : t e r t - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (29g)

窒素の保護下、 t e r t - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (フルオロ (フェニルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (29f) (500 mg) 、メタノール (12 . 5 mL) 及び無水リン酸水素二ナトリウム (2 . 13 g) を反応フラスコに加えた。システムを - 20 20 に冷却し、ナトリウムアマルガム (3 . 35 g) を加え、反応温度を - 20 ~ 0 の間に維持しながら、システムを 1 . 5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応システムに EA (100 mL) を加え、セライトに通して濾過し、濾液を塩化アンモニウムの飽和溶液 (150 mL) 中に注ぎ入れた。有機相を分離し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、分取 TLC プレート上で精製して、標題生成物 (29g 、 61 mg 、黄色固体、収率 15%) を得た。 MS (ESI 、 m / z) : 527 [M + H] + 。

【 0227 】

ステップ 6 : 4 - (1 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル塩酸塩 (29h) 30

t e r t - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (29g) (20 mg) 、 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 及び 1 , 4 - ジオキサン / HCl (1 mL) を反応フラスコに加え、反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応溶液を濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を得、これを次のステップに直接使用した。 MS (ESI 、 m / z) : 427 [M + H] + 。

【 0228 】

ステップ 7 : 4 - (1 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (29i) 40

ステップ 6 にて得られた粗生成物、 DCM (4 mL) 及び TFA (1 . 5 mL) を反応フラスコに加え、反応溶液を 1 . 5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、残留物にアンモニア水溶液を加えて pH を 9 ~ 10 に調整し、 2 時間攪拌した。次いで 2N HCl を加えて pH を 1 ~ 2 に調整した。溶液を DCM で抽出して、不純物を除去した。水相に炭酸ナトリウムの溶液を加えて pH を 9 ~ 10 に調整し、 DCM で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮して、標題生成物 (29i 、 6 mg) を得、これを次のステップに直接使用した。 MS (ESI 、 m / z) : 297 [M + H] + 。

【0229】

ステップ8：4 - (1 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (フルオロメチル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(29)

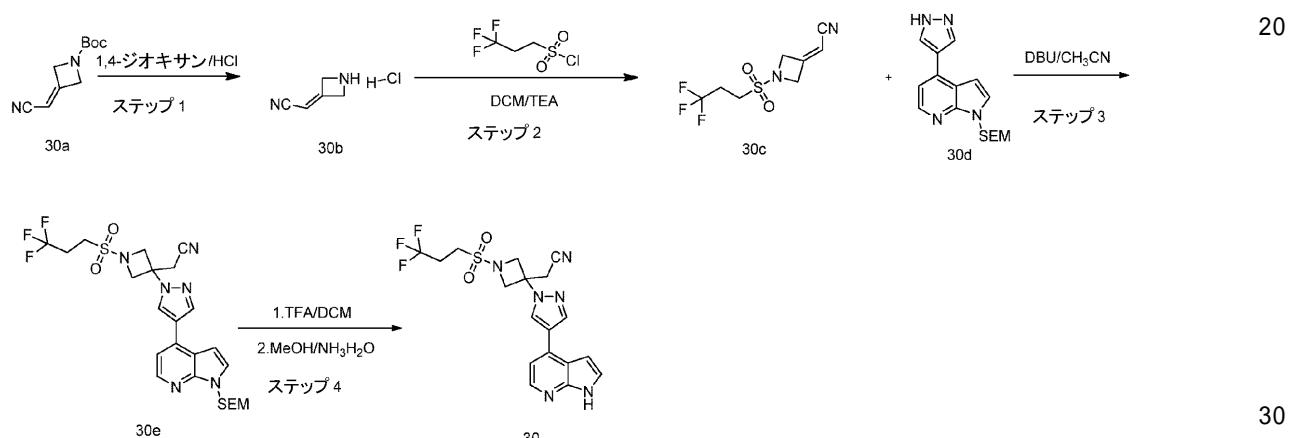
室温で、THF(3 mL)、29i(6 mg)、DIPEA(13 mg)及びエタンスルホニルクロリド(9 mg)を反応フラスコに加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、分取TLCプレート上で精製して、標題化合物を黄色固体(7 mg)として得た。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 9.69(s, 1H)、8.58(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.23(s, 1H)、7.48(s, 1H)、6.76(s, 1H)、5.06(s, 1H)、4.94(s, 1H)、4.64(d, J = 9.76 Hz, 2H)、4.28(d, J = 9.00 Hz, 2H)、3.08~3.14(m, 2H)、1.41~1.45(t, J = 7.08 Hz, 3H)。MS(ESI, m/z) : 389 [M + H]⁺。

【0230】

実施例30：2 - (3 - (4 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)スルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(30)

【化46】



【0231】

ステップ1：2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(30b)

氷水浴中、tert-ブチル3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(2.0 g)及び1,4 - ジオキサン / HCl(20 mL)を反応フラスコに加え、反応溶液を室温に加温し、2時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濾過し、濾過ケイキをメチルtert-ブチルエーテルで洗浄し、乾燥して、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(30b)を白色固体(1.11 g、収率82.4%)として得た。MS(ESI, m/z) : 95 [M + H]⁺。

【0232】

ステップ2：2 - (1 - ((3,3,3 - トリフルオロプロピル)スルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(30c)

氷水浴中、ステップ1にて得られた白色固体(30b)(500 mg)をジクロロメタン(20 mL)に加え、(3,3,3 - トリフルオロプロパン)スルホニルクロリド(1.126 g)及びTEA(1.16 g)のDCM(15 mL)中溶液を加え、反応溶液を5時間攪拌した。反応が完結した後、反応物に水(10 mL)を加え、10分間攪拌した。有機相を分離し、濃縮し、残留物を次の反応に直接使用した。MS(ESI, m/z) : 255 [M + H]⁺。

【0233】

ステップ3：2 - (1 - (3,3,3 - トリフルオロプロピル)スルホニル) - 3 - (4

10

20

30

40

50

- (1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0 e)

4 - (1 H - ピ ラ ゾ ル - 4 - イ ル) - 1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ (3 0 d) (6 0 0 m g) 、 2 - (1 - ((3 , 3 , 3 - ト リ フ ル オ ロ プ ロ ピ ル) ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ リ デ ヌ) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0 c) (4 8 5 m g 、 粗 製 物) を ア セ ト ニ ト リ ル (5 0 m L) に 溶 解 し、 反 応 シ ス テ ム に D B U (1 m L) を 加 え、 次 い で 室 温 で 終 夜 搅 拌 し た。 反 応 が 完 結 し た 後、 反 応 溶 液 を 濃 缩 し、 濃 缩 後 に 得 ら れ た 残 留 物 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ イ に よ り 精 製 し て、 2 - (1 - (3 , 3 , 3 - ト リ フ ル オ ロ プ ロ ピ ル) ス ル ホ ニ ル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0 e) 、 黄 色 固 体、 1 6 5 m g を 得 た。 M S (E S I , m / z) : 5 6 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 4 】

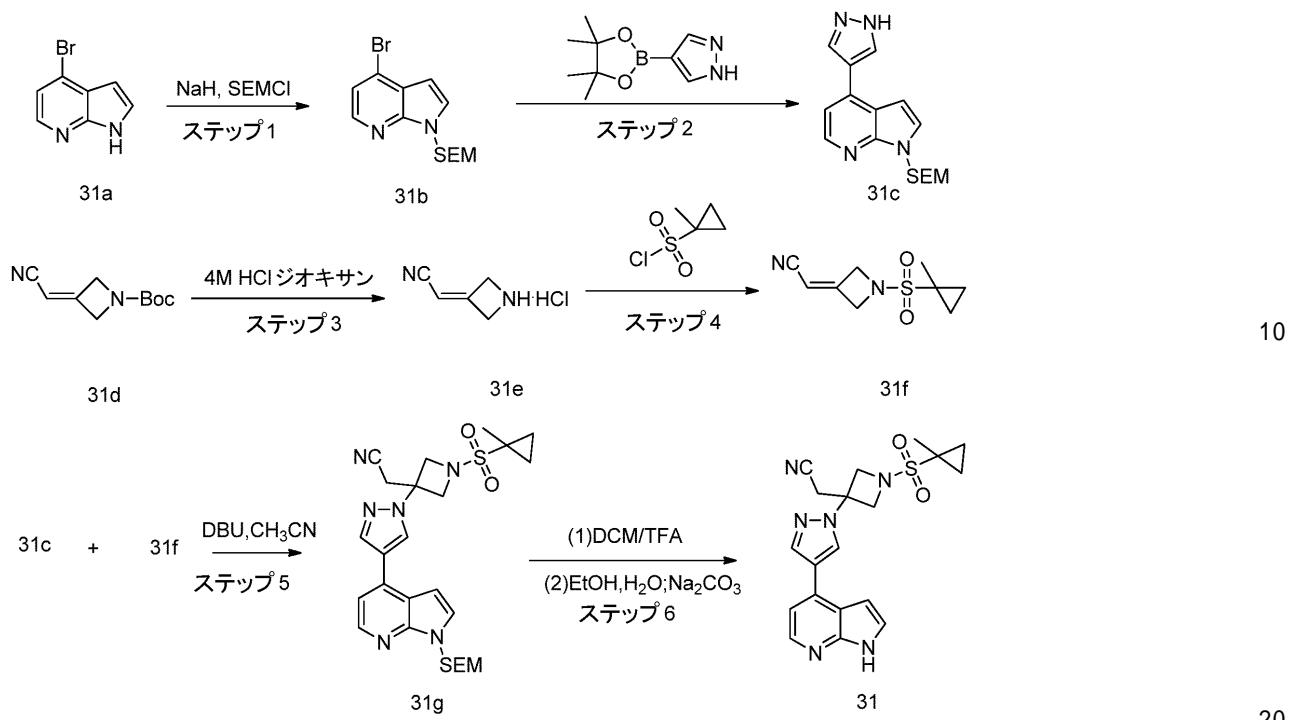
ス テ ッ プ 4 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) - 1 - (3 , 3 , 3 - ト リ フ ル オ ロ プ ロ ピ ル ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0)

氷 洋 で 冷 却 下、 2 - (1 - (3 , 3 , 3 - ト リ フ ル オ ロ プ ロ ピ ル) ス ル ホ ニ ル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0 e) (1 2 0 m g) を ジ ク ロ ロ メ タン (8 m L) に 溶 解 し、 ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 (4 . 8 m L) を 加 え、 反 応 溶 液 を 3 時 间 搅 拌 し た。 反 応 が 完 結 し た 後、 シ ス テ ム の p H を アン モ ニ ア 水 溶 液 で 1 0 に 調 整 し、 反 応 物 を 終 夜 搅 拌 し た。 反 応 溶 液 を D C M / M e O H = 1 0 : 1 で 抽 出 し、 有 機 相 を 合 わ せ、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ュ ム で 脱 水 し、 濾 過 し、 濃 缩 し、 分 取 T L C プ レ ト 上 で 精 製 し て、 2 - (3 - (4 - (1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) - 1 - (3 , 3 , 3 - ト リ フ ル オ ロ プ ロ ピ ル ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 0) (7 0 m g 、 薄 黄 色 固 体、 収 率 6 0 . 5 %) を 得 た、 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C 1 ₃) 9 . 3 4 (s , 1 H) 、 8 . 3 1 (d , J = 5 . 2 4 H z , 1 H) 、 8 . 1 1 (d , J = 3 . 7 2 H z , 2 H) 、 7 . 3 9 (d , J = 2 . 8 4 H z , 1 H) 、 7 . 1 8 (d , J = 5 . 0 4 H z , 1 H) 、 6 . 7 0 (d , J = 3 . 5 6 H z , 1 H) 、 4 . 7 1 (d , J = 9 . 5 2 H z , 2 H) 、 4 . 3 0 (d , J = 9 . 2 0 H z , 2 H) 、 3 . 3 9 (s , 2 H) 、 3 . 2 9 (m , 2 H) 、 2 . 6 8 (m , 2 H) 。 M S (E S I , m / z) : 4 3 9 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 5 】

実 施 例 3 1 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - b] ピ リ ジ ヌ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 1 - イ ル) - 1 - ((1 - メ チ ル シ ク ロ プ ロ ピ ル) ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ヌ - 3 - イ ル) ア セ ト ニ ト リ ル (3 1)

【化47】



【0236】

ステップ1：4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(31b)

氷塩浴で冷却下、4 - ブロモ - 7 - アザインドール(31a)(10 g、50.7 mmol)及びDMF(100 mL)を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行った後、水素化ナトリウム(60%、2.64 g、54.4 mmol)及び[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリドを少しづつ加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(31b)(14.57 g、収率88.0%、黄色油状物)を得た。MS(ESI、m/z) : 326.1 [M+H]⁺。

【0237】

ステップ2：4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(31c)

化合物31b(4 g、12.3 mmol)、4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(3.86 g、19.9 mmol)及び1,4 - ジオキサン(300 mL)を反応フラスコに順次加え、炭酸カリウム(4.58 g、33.1 mmol)溶液(60 mL)及びPd(dppf)Cl₂(0.97 g、1.33 mmol)を加え、アルゴン雰囲気による保護を行った後、反応溶液を95℃に加熱し、終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(31c)(1.67 g、収率43.5%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 314.2 [M+H]⁺。

【0238】

ステップ3：2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(31e)

氷浴中、化合物31d(1.0 g、5.15 mmol)及びHClのジオキサン中4 M

30

40

50

溶液(10mL)を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行った後、反応物を2.5時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(31e)(600mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

【0239】

ステップ4：2-((1-(1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(31f)

氷浴で冷却下、化合物31e(200mg、1.54mmol)、ジクロロメタン(10mL)、トリエチルアミン(1.3mL、9.24mmol)及びD MAP(3.8mg、0.03mmol)を反応フラスコに加え、1-メチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリド(357mg、2.31mmol)のジクロロメタン(10mL)中溶液をゆっくり滴下添加し、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-((1-(1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(31f)(272mg、収率83.4%、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z)：213.1[M+H]⁺。
10

【0240】

ステップ5：2-((1-(1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(31g)

化合物31f(140mg、0.66mmol)、化合物31c(197mg、0.63mmol)及びアセトニトリル(20mL)を反応フラスコに加え、DBU(115mg、0.76mmol)を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-((1-(1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル(31g)(233mg、収率70.4%、黄色泡状固体)を得た。MS(ESI、m/z)：526.2[M+H]⁺。
30

【0241】

ステップ6：2-((3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(31)

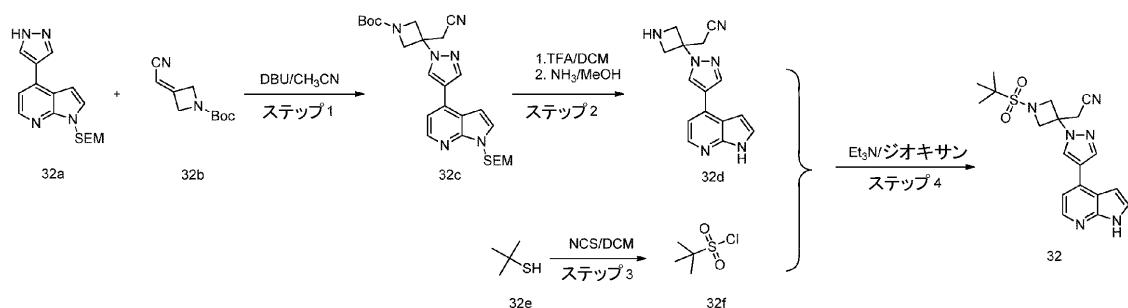
室温で、化合物31g(233mg、0.44mmol)及びTFA/DCM(容量：容量=1:2)の混合物(11.2mL)を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で1.5時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシメチル中間体(145mg)を得、次いでこれを反応フラスコに入れた。無水エチルアルコール(35mL)、蒸留水(4mL)及び無水炭酸ナトリウム(721mg、6.8mmol)を順次加え、pHを9に調整し、反応物を室温で終夜攪拌した。反応溶液を吸引濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-((3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(31)(70mg、収率40.1%、灰白色固体)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：1.1.70(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.33(s, 1H)、8.19(d, 50

$J = 5.00\text{ Hz}$, 1H)、7.52(t, $J = 2.84\text{ Hz}$, 1H)、7.32(d, $J = 5.00\text{ Hz}$, 1H)、6.88(dd, $J_1 = 3.64\text{ Hz}$, $J_2 = 1.88\text{ Hz}$, 1H)、4.56(d, $J = 8.80\text{ Hz}$, 2H)、4.20(d, $J = 8.84\text{ Hz}$, 2H)、3.66(s, 2H)、1.45(s, 3H)、1.18(t, 2H)、0.89(t, 2H)。MS(ESI, m/z) : 396.1 [M+H]⁺。

【0242】

実施例32 : 2 - (3 - (4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (tert - プチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(32)

【化48】



【0243】

ステップ1 : tert - プチル3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(32c)

室温で、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(32a)(500mg、1.6mmol)、tert - プチル3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(32b)(464mg、2.38mmol)をアセトニトリル(15mL)に溶解し、反応溶液にDBU(0.4mL)を加え、次いで終夜攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - プチル3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(32c)(680mg、薄黄色油状物、収率84%)を得た。MS(ESI, m/z) : 509 [M+H]⁺。

【0244】

ステップ2 : 2 - (3 - (4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(32d)

氷浴で冷却下、ステップ1にて得られた油状物をジクロロメタン(14mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(14mL)を加え、反応溶液を室温に加温し、1時間攪拌した。反応が完結した後、反応物に氷水(20mL)を加え、ジクロロメタンで抽出し、水相のpHをアンモニア水溶液で10に調整した。溶液を終夜攪拌した後、これをジクロロメタン/メタノール(10:1)で抽出した。有機相を集め、濾過し、濃縮して、2 - (3 - (4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリルの粗生成物を得た、MS(ESI, m/z) : 279 [M+H]⁺。

【0245】

ステップ3 : tert - プチルスルホニルクロリド(32f)

氷塩浴で冷却下、NCS(1.2g、9mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、ジクロロメタン(5mL)中で希釈したtert - プチルチオール(1mL)を反応システムにゆっくり滴下添加し、反応溶液を3時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈して容量を30mLにし、反応溶液を次のステップに直接使用した。

【0246】

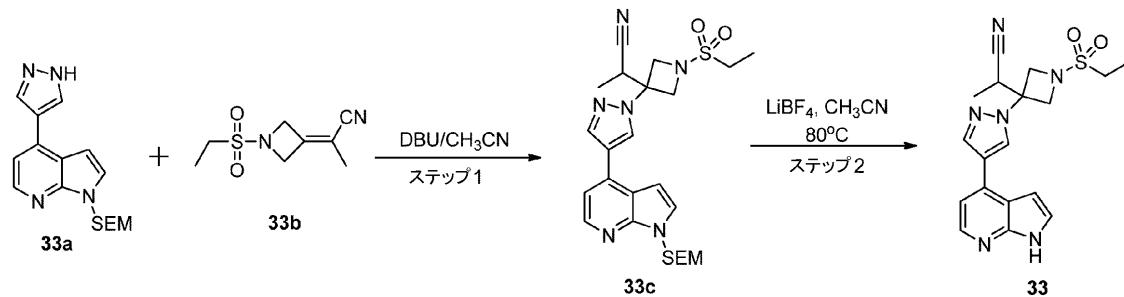
ステップ4：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(tert-ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(32)

氷浴で冷却下、ステップ2にて得られた2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(32d)の粗生成物(273mg)を1,4-ジオキサン(15mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.7mL)を加え、反応溶液を10分間攪拌した。次いで、ステップ3にて得られたtert-ブチルスルホニルクロリド(32f)のジクロロメタン(5mL)中溶液を反応システムに滴下添加し、反応溶液を室温に加温し、2時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、分取TLCプレート上で精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(tert-ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(32)(64mg、薄黄色固体)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 10.67(s, 1H)、8.35(d, 1H, J = 4.8Hz)、8.18(s, 1H)、8.13(s, 1H)、7.47(d, 1H, J = 4.4Hz)、7.24(d, 1H, J = 5.2Hz)、6.76(d, 1H, J = 3.6Hz)、4.12(d, 2H, J = 9.2Hz)、3.88(d, 2H, J = 9.2Hz)、3.41(s, 2H)、1.42(s, 9H)。MS(ESI, m/z) : 399 [M+H]⁺。

【0247】

実施例33：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33)

【化49】



【0248】

ステップ1：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1H-ピラゾリル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33c)

室温で、アセトニトリル(10mL)及びDBU(100mg)を、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(33a)(160mg, 0.51mmol)及び2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)プロパンニトリル(33b)(102mg, 0.51mmol)に加え、反応溶液を室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1H-ピラゾリル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33c)(170mg、茶褐色油状物)を収率65%で得た。MS m/z : 515 [M+1]⁺。

【0249】

ステップ2：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33)

室温で、2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1H-ピラゾリル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33c)を、LiBF4·CH3CN(1.5倍量)を用いて、80°Cで2時間攪拌する。

10

20

30

40

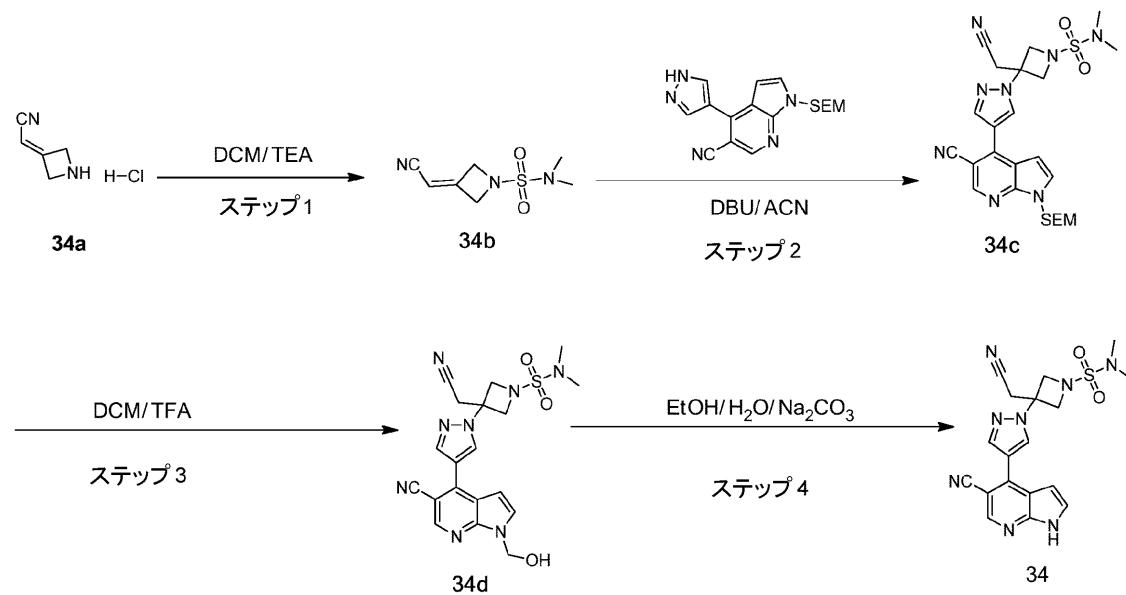
50

リル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33c)(170mg、0.33mmol)をアセトニトリル(9mL)に溶解し、水(1mL)及びテトラフルオロホウ酸リチウム(583mg、6.21mmol)を加え、反応溶液を80℃に加温し、終夜搅拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、EAで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、滤過し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)プロパンニトリル(33)(50mg、灰色固体)を收率40%で得た。MS m/z: 385 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.71(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.33(s, 1H)、8.20(d, J=5.00Hz, 1H)、7.65~7.49(m, 1H)、7.34(d, J=4.99Hz, 1H)、6.89(dd, J=3.58, 1.85Hz, 1H)、4.57(dd, J=14.48, 9.37Hz, 2H)、4.35(dd, J=9.36, 6.46Hz, 2H)、3.92(q, J=6.99Hz, 1H)、3.22(q, J=7.32Hz, 2H)、1.23(t, J=7.33Hz, 3H)、1.15(d, J=6.96Hz, 3H)。

【0250】

実施例34: 3-(4-(5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(34)²⁰

【化50】



【0251】

ステップ1: 3-(シアノメチレン)-N,N-ジメチルアゼチジン-1-スルホンアミド(34b)⁴⁰

氷水浴中、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩(34a)(400mg)及びDCM(20mL)を反応フラスコに加え、DMAP(8mg)及びTEA(1548mg)を加え、反応物を均一になるまで搅拌した。DCM(20mL)中で希釈したN,N-ジメチルスルホニルクロリド(571mg)を反応システムにゆっくり滴下添加し、反応溶液を5時間搅拌した。反応が完結した後、これに水(20mL)及びDCM(20mL)を加えた。有機相を分離し、クエン酸の水溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、滤過し、濃縮して、粗生成物(34b、596mg)を得、これを精製せずに次の反応に直接使用した。MS(ESI, m/z): 202 [M+H]⁺。⁵⁰

【0252】

ステップ2 : 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34 c)

ステップ1にて得られた3 - (シアノメチレン) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34 b) の粗生成物 (240 mg) をアセトニトリル (150 mL) に溶解し、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (200 mg) 及びDBU (0.5 mL) を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物を分取TLCプレート上で精製して、白色粘稠性油状物 (34 c , 200 mg) を収率63%で得た。MS(ESI, m/z) : 541 [M+H]⁺。

【0253】

ステップ3 : 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34 d)

3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34 c) (200 mg) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を反応システムに加え、反応溶液を3時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、濃縮後に得られた残留物を分取TLCプレート上で精製して、白色固体 (34 d , 84 mg) を得た。MS(ESI, m/z) : 441 [M+H]⁺。

【0254】

ステップ4 : 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34)

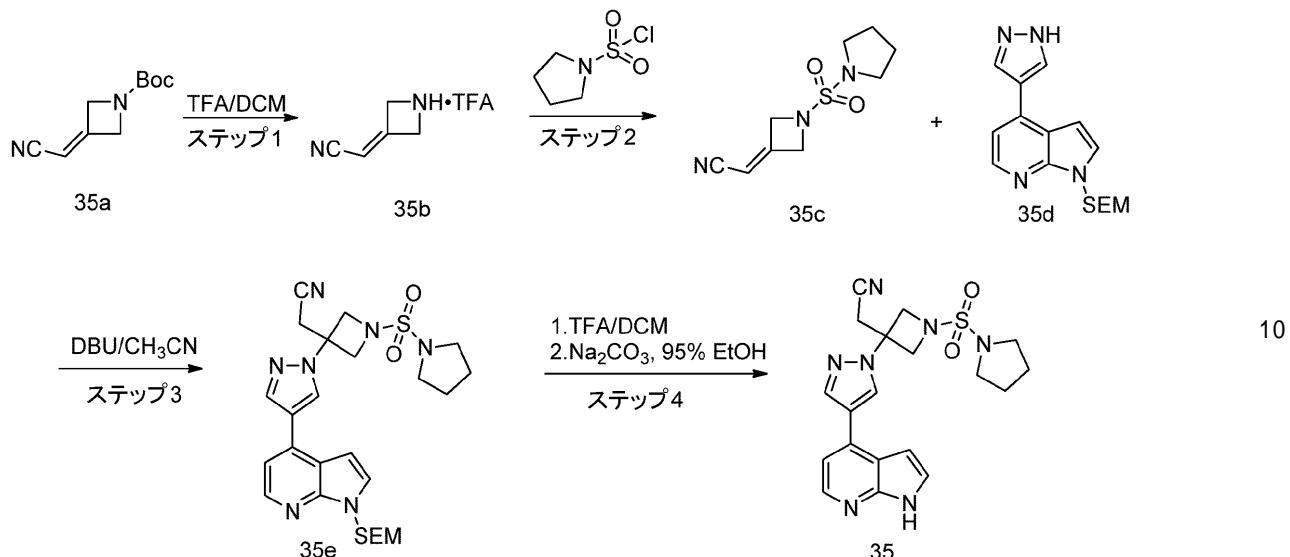
3 - (4 - (5 - シアノ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) - N , N - ジメチルアゼチジン - 1 - スルホンアミド (34 d) (84 mg) をエタノール (150 mL) に溶解し、水 (15 mL) 及び炭酸ナトリウム (403 mg) を加え、反応溶液を終夜攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮して白色固体を得、これに水 (30 mL) を加え、濾過ケーキをDCM / MeOH = 1 : 1 (80 mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、乾燥して、灰白色固体 (34) (53 mg , 収率68%) を得た。

¹H NMR (400 MHz , DMSO) 12.40 (s , 1 H) , 8.81 (s , 1 H) , 8.63 (s , 1 H) , 8.32 (s , 1 H) , 7.75 (d , J = 3.36 Hz , 1 H) , 6.88 (d , J = 3.40 Hz , 1 H) , 4.52 (d , J = 8.96 Hz , 2 H) , 4.22 (d , J = 8.96 Hz , 2 H) , 3.69 (s , 2 H) , 2.79 (s , 6 H) 。MS(ESI, m/z) : 411 [M+H]⁺。

【0255】

実施例35 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (35)

【化51】



【0256】

ステップ1：2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩(35b)

化合物(35b)(粗生成物、透明油状物)を実施例2のステップ1に従って調製し、これを次の反応に直接使用した。 20

【0257】

ステップ2：2-(1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(35c)

化合物(35b)(780mg、4mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、反応物を氷浴中に置き、次いでトリエチルアミンを反応物のpHが9に達するまでゆっくり加えた。次いでDMAP(8mg、0.06mmol)を加え、反応物を氷浴中5分間攪拌した。次いでピロリジン-1-スルホニルクロリド(0.44mL、3.90mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、これを反応システムにゆっくり滴下添加し、反応物を氷浴中30分間行った。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相をクエン酸の水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで回転蒸発乾固して固体を得、これを石油エーテルで摩碎し、濾過して、化合物(35c)(505mg、白色固体)を収率74%で得た、MS(ESI、m/z)：228[M+H]⁺。 30

【0258】

ステップ3：2-(1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-3-(4-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(35e)

化合物(35d)(200mg、0.64mmol)及び化合物(35c)(218mg、0.96mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、DBU(0.16mL)を反応物に加え、これを室温で終夜攪拌した。 TLCは反応が完結していることを示した後、反応物を回転蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物(35e)(329mg、乳白色油状物)を収率95%で得た。MS(ESI、m/z)：542[M+H]⁺。 40

【0259】

ステップ4：2-(3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(35)

化合物(35e)(329mg、0.61mmol)をジクロロメタン(7mL)に溶解し、反応物を氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸(7mL)を加えた。全反応プロセスの 50

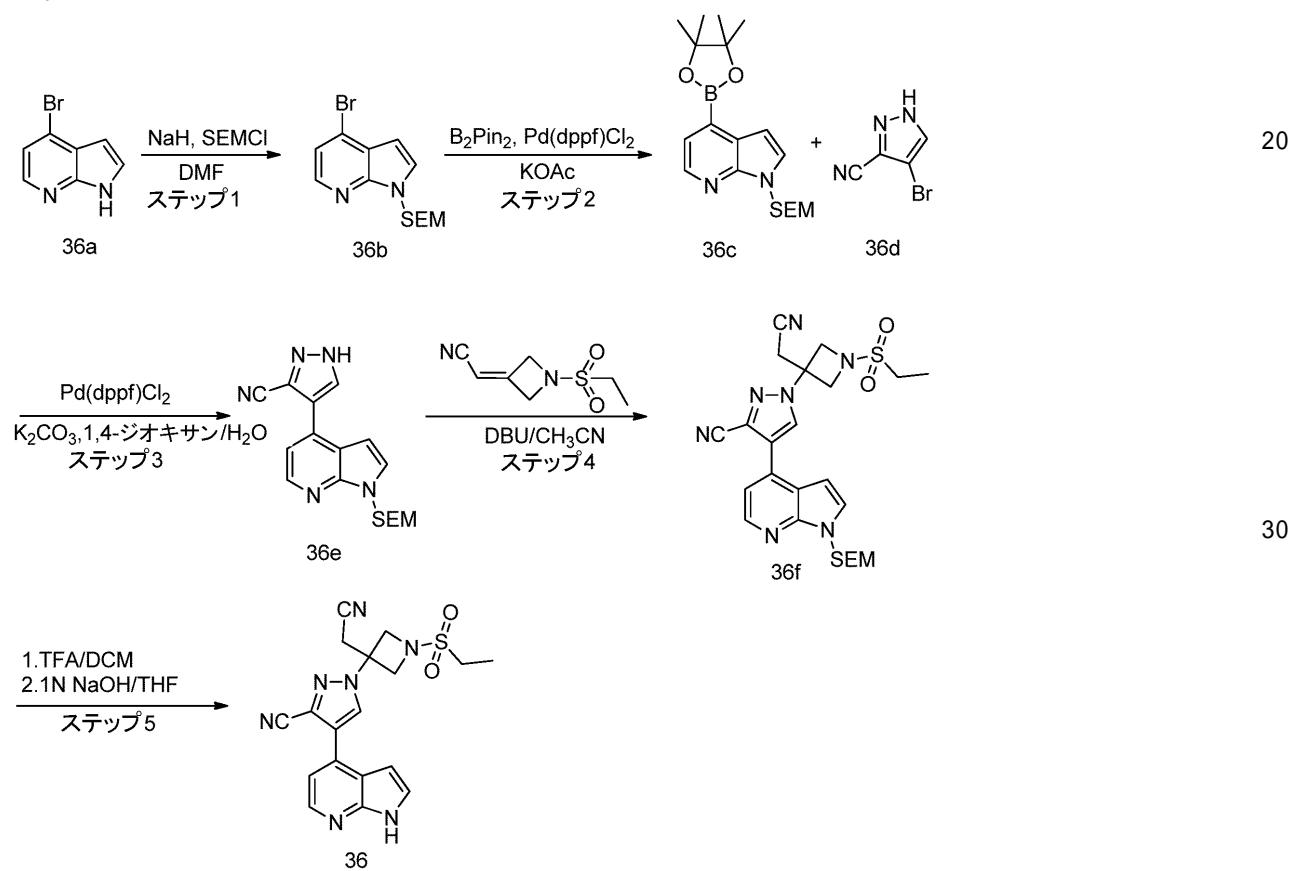
間、温度を10未満に維持した。TLCは反応が完結していることを示した後、反応物のpHを炭酸ナトリウムの水溶液で9に調整し、反応物を酢酸エチルで抽出し、回転蒸発乾固した。固体を95%エタノールに溶解し、反応物に炭酸ナトリウム(954mg、9mmol)を加え、室温で終夜攪拌し、回転蒸発乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物(35)(188mg、白色固体)を収率75%で得た。MS(ESI, m/z) : 412 [M+1]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.73(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.21(d, 1H, J = 5.2Hz)、7.54(s, 1H)、7.34(d, 1H, J = 4.8Hz)、6.89(s, 1H)、4.52(d, 2H, J = 8.8Hz)、4.17(d, 2H, J = 8.8Hz)、3.65(s, 2H)、3.26(s, 4H)、1.84(s, 4H)。 10

【0260】

実施例36: 1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(36)

【化52】



【0261】

ステップ1: 4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(36b)

実施例8におけるステップ1に従って、化合物(36b)(14.57g、黄色液体)を収率88%で調製した。MS(ESI, m/z) : 326 [M+H]⁺。

【0262】

ステップ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)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(36c)

室温で、化合物(36b)(10g、27.60mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.41g、33.10mmol)、酢酸カリウム(2.70g、82.80mm) 50

o 1) 及びジオキサン (2 0 0 m L) を 5 0 0 m L の反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、P d (d p p f) C 1₂ (1 . 0 0 g、1 . 3 8 m m o l) を窒素の保護下で加えた。システムを 9 0 に加熱し、3 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、化合物 (3 6 c) を粗生成物として得、これを次の反応に直接使用した。M S (E S I 、 m / z) : 3 7 5 [M + H]⁺。

【 0 2 6 3 】

ステップ3 : 4 - (1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ 口 [2 , 3 - b] ピ リ ジ ネ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 3 - カ ル ボ ニ ト リ ル (3 6 e)

室温で、化合物 (3 6 c) (1 . 6 3 g、4 . 3 6 m m o l) 、4 - ブ ロ モ - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 3 - カ ル ボ ニ ト リ ル (3 6 d) (5 0 0 m g、2 . 9 1 m m o l) 、炭酸カリウム (1 . 0 0 g、7 . 2 8 m m o l) 溶液 (1 0 m L) 及び 1 , 4 - ジ オ キ サン (5 0 m L) を 1 5 0 m L の反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、P d (d p p f) C 1₂ (2 1 3 m g、0 . 2 9 m m o l) を窒素の保護下で加えた。システムを 1 0 0 に加熱し、反応を終夜行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (3 6 e) (2 5 5 m g、白色固体) を収率 2 6 % で得た。M S (E S I 、 m / z) : 3 4 0 [M + H]⁺。

【 0 2 6 4 】

ステップ4 : 4 - (1 - (3 - (シ ア ノ メ チ ル) - 1 - (エ チ ル ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ネ - 3 - イ ル) - 1 H - (3 - シ ア ノ ピ ラ ゾ ル) - 4 - イ ル) - 1 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エ ツ キ シ) メ チ ル) - 1 H - ピ ロ 口 [2 , 3 - b] ピ リ ジ ネ (3 6 f)

室温で、2 - [1 - (エ チ ル ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ネ - 3 - イ リ デ ヌ] ア セ ノ ニ ト リ ル (5 2 1 m g、2 . 8 0 m m o l) 及び D B U (1 2 7 m g、0 . 8 4 m m o l) を、化合物 (3 6 e) (1 8 9 m g、0 . 5 6 m m o l) のアセトニトリル (2 m L) 中溶液に順次加え、反応を終夜行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (3 6 f) (1 4 0 m g、薄黄色固体) を収率 4 8 % で得た。M S (E S I 、 m / z) : 5 2 6 [M + H]⁺。

【 0 2 6 5 】

ステップ5 : 1 - (3 - (シ ア ノ メ チ ル) - 1 - (エ チ ル ス ル ホ ニ ル) ア ゼ チ ジ ネ - 3 - イ ル) - 4 - (1 H - ピ ロ 口 [2 , 3 - b] ピ リ ジ ネ - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 3 - カ ル ボ ニ ト リ ル (3 6)

室温で、化合物 (3 6 f) (1 4 7 m g、0 . 2 8 m m o l) の T F A / D C M (1 : 1) (4 m L) 中溶液を 2 5 m L の反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で 1 時間攪拌した。L C - M S は反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得、テトラヒドロフラン (5 m L) を室温でこれに加え、均一になるまで攪拌した後、1 M 水酸化ナトリウム溶液を加えてシステムの pH 値を約 1 0 に調整し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (3 6) (1 0 m g、白色固体) を収率 1 0 % で得た。M S (E S I , m / z) : 3 9 6 [M + 1]⁺。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 1 1 . 9 5 (s , 1 H) 、 8 . 9 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 (s , 1 H) 、 7 . 6 4 (s , 1 H) 、 7 . 3 5 (s , 1 H) 、 6 . 7 7 (s , 1 H) 、 4 . 6 2 (d , J = 9 . 2 H z , 2 H) 、 4 . 2 9 (d , J = 9

10

20

30

40

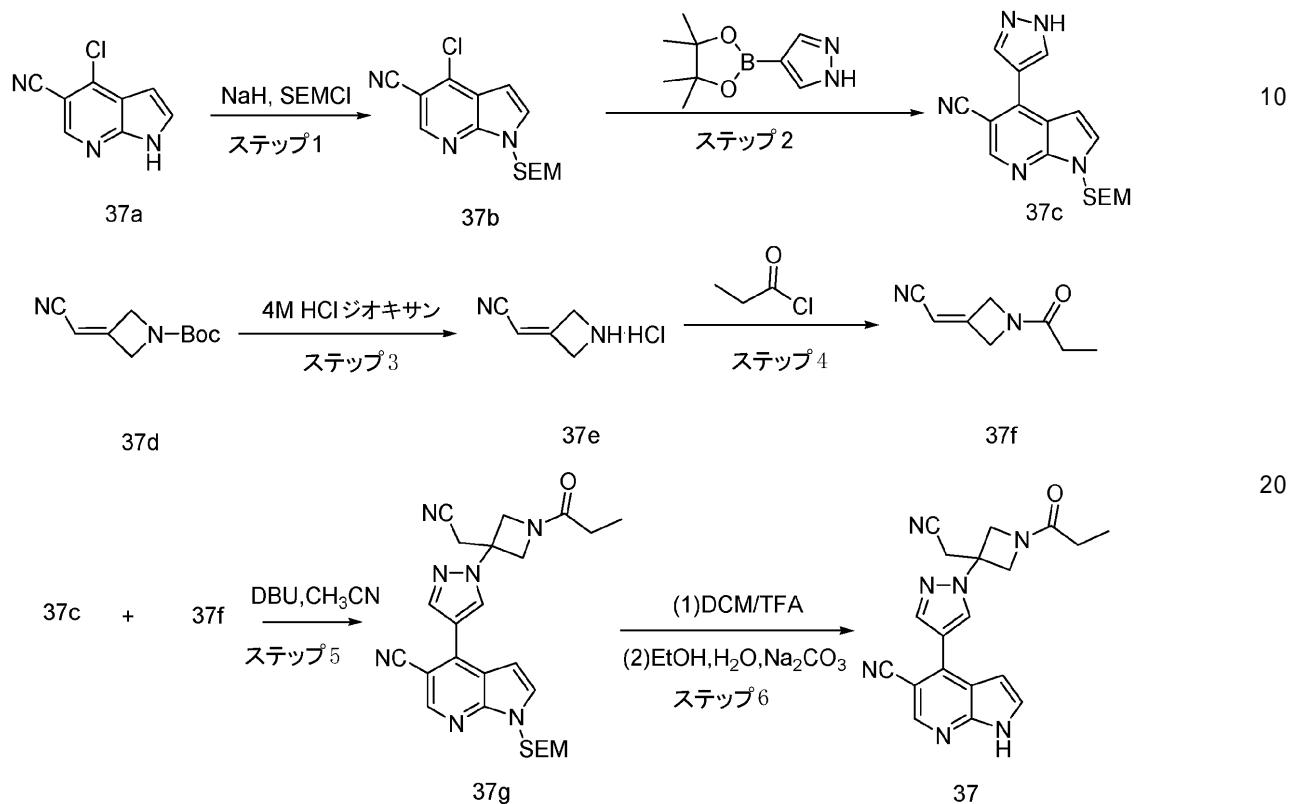
50

. 2 Hz, 2 H)、3.74 (s, 2 H)、3.25 (q, J = 7.3 Hz, 2 H)、1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

【0266】

実施例 37 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (37)

【化53】



【0267】

ステップ1 : 4 - クロ口 - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (37b)

室温で、4 - クロ口 - 5 - シアノ - 7 - アザインドール (37a) (1.92 g, 10.76 mmol) 及び DMF (22 mL) を反応フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った後、水素化ナトリウム (60重量%、560 mg, 13.98 mmol) 及び [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリド (2.33 g, 13.98 mmol) を少しずつ加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロ口 - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (37b) (4.30 g、収率86%、白色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 307.1 [M + H]⁺。

【0268】

ステップ2 : 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン (37c)

室温で、化合物37b (200 mg, 0.65 mmol)、4 - ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (189 mg, 0.98 mmol)、炭酸カリウム (225 mg, 1.63 mmol) 溶液 (2 mL) 及び 1, 4 - ジオキサン (8 mL) を反応フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った後、Pd (dppf) Cl₂ (50 mg, 0.065 mmol) を加えた。反応溶液を95℃に加熱し、終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水

し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(37c)(134mg、収率61%、黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 339.2 [M+H]⁺。

【0269】

ステップ3: 2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(37e)

化合物37d(1.0g、5.15mmol)及びHClのジオキサン中4M溶液(10mL)を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応溶液を2.5時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(37e)(600mg、収率90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

【0270】

ステップ4: 2 - (1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(37f)

氷浴で冷却下、化合物37e(200mg、1.54mmol)、ジクロロメタン(10mL)、トリエチルアミン(1.3mL、9.24mmol)及びDMAP(3.8mg、0.03mmol)を反応フラスコに加え、反応物を均一になるまで攪拌した後、プロピオニルスルホニルクロリド(212mg、2.3mmol)のジクロロメタン(10mL)中溶液を反応システムにゆっくり滴下添加し、反応溶液を1時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(37f)(140mg、収率60.6%、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z): 150.1 [M+H]⁺。

【0271】

ステップ5: 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(37g)

化合物37f(107mg、0.71mmol)、化合物37c(200mg、0.59mmol)及びアセトニトリル(15mL)を反応フラスコに加え、DBU(183mg、0.71mmol)を加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(37g)(202mg、収率70.0%、白色泡状固体)を得た。MS(ESI、m/z): 489.2 [M+H]⁺。

【0272】

ステップ6: 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - プロピオニルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(37)

室温で、化合物37g(202mg、0.44mmol)及びTFA/DCM(容量:容量=1:2)の混合溶液(9.75mL)を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で2時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシメチル中間体(137mg、収率85.3%、白色固体)を得、これを反応フラスコに入れた。無水エチルアルコール(90mL)、蒸留水(10mL)及び無水炭酸ナトリウム(746mg、7.04mmol)を順次加え、反応物を室温で終夜攪拌

10

20

30

40

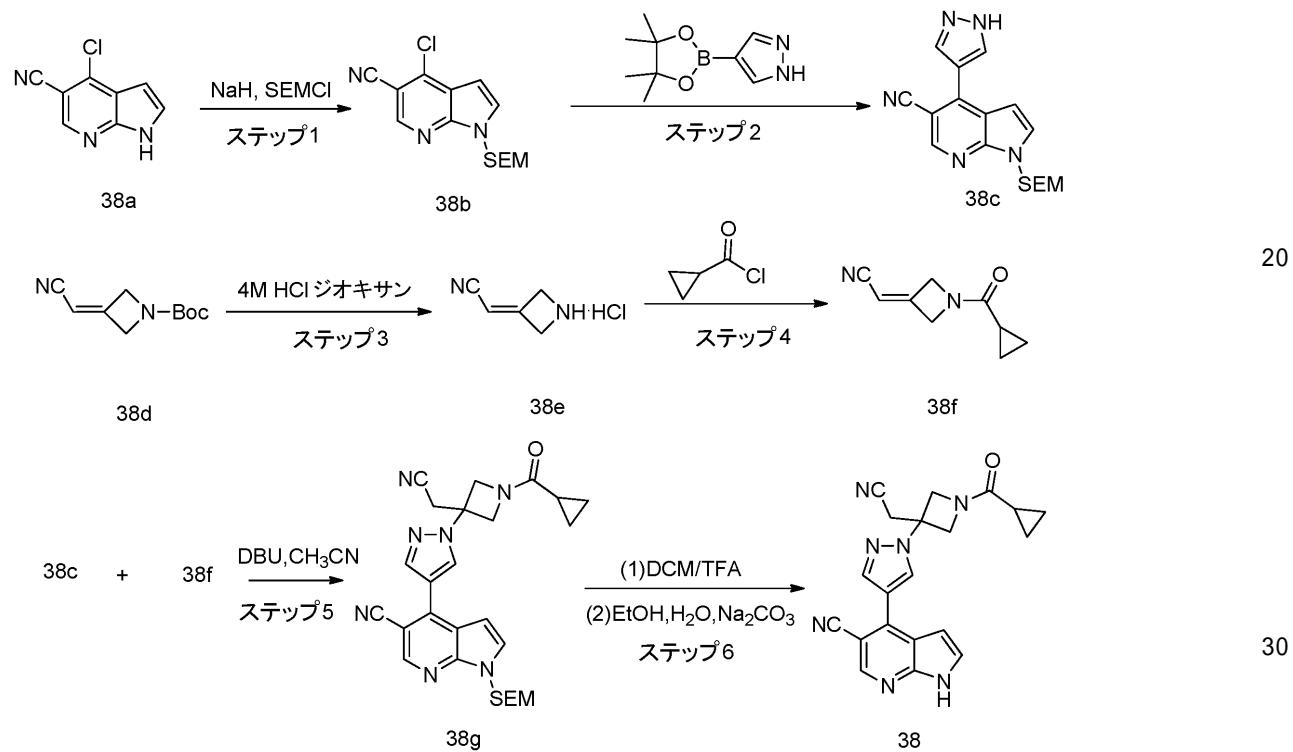
50

した。反応が完結した後、反応溶液を濃縮し、吸引濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥して、化合物 37 (73 mg、収率 57.6%、白色固体)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.40 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.75 (d, J = 3.32 Hz, 1H)、6.88 (d, J = 3.40 Hz, 1H)、4.79 (d, J = 9.88 Hz, 1H)、4.49 (m, 2H)、4.24 (d, J = 9.80 Hz, 1H)、3.69 (s, 2H)、2.15 (q, 2H)、0.99 (t, J = 7.44 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z) : 359.1 [M + H]⁺。

【0273】

実施例 38 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロ口 [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (38)

【化 54】



【0274】

ステップ 1 : 4 - クロ口 - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロ口 [2,3 - b] ピリジン (38b)

室温で、4 - クロ口 - 5 - シアノ - 7 - アザインドール (38a) (1.92 g、10.76 mmol) 及び DMF (22 mL) を反応フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った後、混合物を5未満に冷却し、水素化ナトリウム (60重量%、560 mg、13.98 mmol) 及び [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルクロリド (2.33 g、13.98 mmol) を少しずつ加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロ口 - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロ口 [2,3 - b] ピリジン (38b) (4.30 g、収率 86%、白色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 307.1 [M + H]⁺。

【0275】

ステップ 2 : 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロ口 [2,3 - b] ピリジン (38c)

室温で、化合物 38b (200 mg、0.65 mmol)、4 - ピラゾールボロン酸ビ

10

20

30

40

50

ナコールエステル (189 mg、0.98 mmol)、炭酸カリウム (225 mg、1.63 mmol) 溶液 (2 mL) 及び 1,4-ジオキサン (8 mL) を反応フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った後、Pd(dppf)Cl₂ (50 mg、0.065 mmol) を加え、反応溶液を 95 °C に加熱し、終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (38c) (134 mg、収率 61%、黄色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 339.2 [M+H]⁺。

10

【0276】

ステップ3：2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩 (38e)

氷浴中、化合物 38d (1.0 g、5.15 mmol) 及び HCl のジオキサン中 4 M 溶液 (10 mL) を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行った後、反応物を 2.5 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濾過し、濾過ケーキを無水エーテルで洗浄し、乾燥して、2-(アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル塩酸塩 (38e) (600 mg、収率 90.0%、白色固体)を得、これを次のステップに直接使用した。

【0277】

ステップ4：2-(1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル (38f)

20

氷浴中、化合物 38e (200 mg、1.54 mmol)、ジクロロメタン (10 mL)、トリエチルアミン (1.3 mL、9.24 mmol) 及び DMAP (3.8 mg、0.03 mmol) を反応フラスコに加え、シクロプロパンカルボニルクロリド (240 mg、2.30 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液を反応システムにゆっくり滴下添加し、反応溶液を 1 時間攪拌した。反応が完結した後、反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、水、クエン酸の溶液及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル (38f) (223 mg、収率 89.9%、茶褐色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 162.1 [M+H]⁺。

30

【0278】

ステップ5：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (38g)

化合物 38f (115 mg、0.71 mmol)、化合物 38c (200 mg、0.59 mmol) 及びアセトニトリル (15 mL) を反応フラスコに加え、DBU (183 mg、0.71 mmol) を加え、反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (38g) (236 mg、収率 79.8%、白色固体)を得た。MS (ESI, m/z) : 501.2 [M+H]⁺。

40

【0279】

ステップ6：4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロパンカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (38)

室温で、化合物 38g (236 mg、0.47 mmol) 及び TFA / DCM (容量：

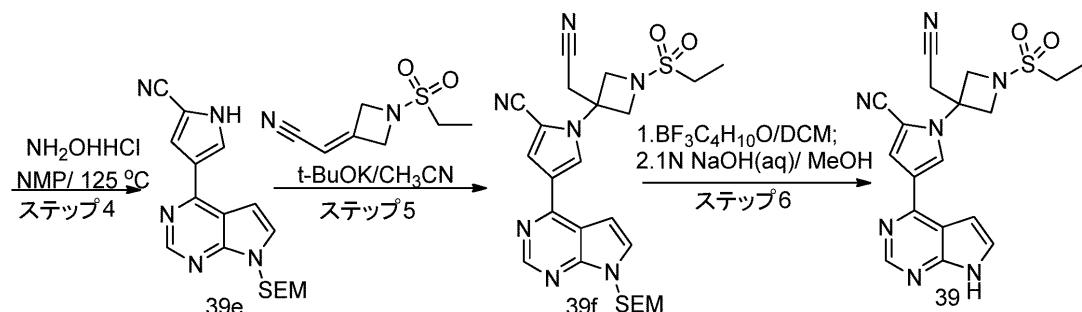
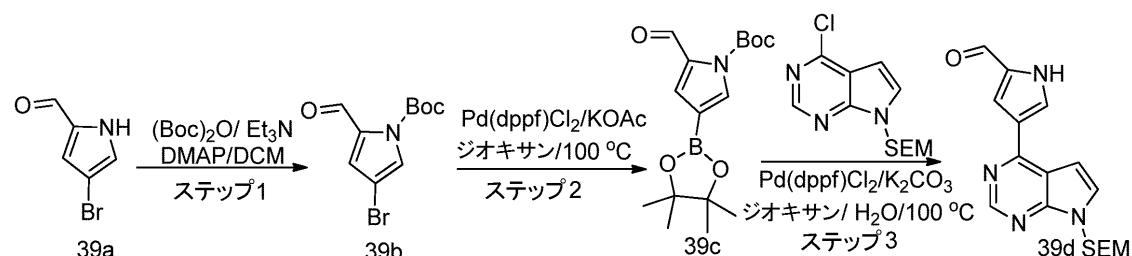
50

容量 = 1 : 2) の混合物 (1 1 . 3 8 mL) を反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、ヒドロキシメチル中間体 (1 5 7 mg 、收率 8 3 . 1 % 、白色固体)を得、次いでこれを反応フラスコに入れた。無水エチルアルコール (1 0 0 mL) 、蒸留水 (1 1 mL) 及び無水炭酸ナトリウム (8 3 0 mg 、 7 . 8 3 mmol) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥して、化合物 3 8 (1 0 1 mg 、收率 7 0 . 0 % 、白色固体)を得た。¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d₆) : 1 2 . 4 0 (s , 1 H) 、 8 . 8 1 (s , 1 H) 、 8 . 6 3 (s , 1 H) 、 8 . 3 1 (s , 1 H) 、 7 . 7 5 (d , J = 3 . 6 0 Hz , 1 H) 、 6 . 8 8 (d , J = 3 . 5 2 Hz , 1 H) 、 4 . 9 2 (d , J = 9 . 0 4 Hz , 1 H) 、 4 . 6 6 (d , J = 9 . 2 0 Hz , 1 H) 、 4 . 4 9 (d , J = 1 0 . 7 6 Hz , 1 H) 、 4 . 6 6 (d , J = 1 0 . 3 2 Hz , 1 H) 、 3 . 7 3 (s , 2 H) 、 1 . 6 3 (m , 1 H) 、 0 . 7 5 (s , 4 H) 。 MS (E S I , m / z) : 3 7 1 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 8 0 】

実施例 3 9 : 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (3 9)

【 化 5 5 】



【 0 2 8 1 】

ステップ 1 : t e r t - プチル 4 - プロモ - 2 - ホルミル - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (3 9 b)

室温で、4 - プロモ - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド (3 9 a) (7 . 4 0 g 、 4 3 mmol) 及びジ - t e r t - プチルジカルボネート (9 . 4 0 g) をジクロロメタン (1 0 0 mL) に溶解し、次いで Et₃N (8 . 8 0 mL) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (2 6 3 mg) を加え、反応物を室温で 4 時間攪拌した。TLC (P E : E A = 5 : 1) は基質が消失していることを示した後、反応システムをクエン酸の水溶液中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を回転蒸発除去し、化合物 (3 9 b) (1 1 . 5 8 g 、茶褐色固体)を收率 9 9 % で得た。MS m / z : 2 7 4 [M + 1] ⁺ 。

【 0 2 8 2 】

ステップ 2 : t e r t - プチル 2 - ホルミル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (3

10

20

30

40

50

9 c)

化合物 (39 b) (11 . 58 g、 0 . 04 mol) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (21 . 54 g、 0 . 08 mol) 、 酢酸カリウム (12 . 47 g、 0 . 12 mol) 及び Pd (d p p f) C1₂ (2 . 08 g) を 250 mL の 1 ッ口フラスコに入れ、 窒素置換を行い、 ジオキサン (120 mL) を最後に加え、 窒素雰囲気による保護を行った。 反応システムを油浴中 100 °C で置き、 5 時間攪拌した。 TLC (PE : EA = 6 : 1) は基質が消失していることを示した後、 不溶物を濾別し、 濾液を濃縮し、 EA に溶解し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) により精製して、 化合物 (39 c) (8 . 70 g、 黄色油状物) を収率 67 % で得た。 MS m/z : 266 [M - 55]⁺。

10

【 0283 】

ステップ3 : 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド (39 d)

4 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 . 50 g、 8 . 80 mmol) 、 化合物 (39 c) (4 . 60 g) 及び炭酸カリウム (3 . 10 g、 22 . 08 mmol) を 100 mL の フラスコに入れ、 ジオキサン (50 mL) 及び水 (6 mL) を加え、 反応物を均一になるまで攪拌し、 次いで Pd (d p p f) C1₂ (370 mg) を加え、 窒素置換を 2 ~ 3 回行い、 フラスコを油浴中 100 °C で置いた。 反応を終夜行った。 LC - MS は基質が消失していることを示した後、 不溶物をセライトに通して濾別し、 溶媒を回転蒸発除去し、 残留物を EA に溶解し、 水で洗浄して有機相を得、 これを無水硫酸ナトリウムで脱水し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 2) により精製して、 化合物 (39 d) (1 . 67 g、 黄色固体) を収率 56 % で得た。 MS m/z : 243 [M + 1]⁺。

20

【 0284 】

ステップ4 : 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (39 e)

化合物 (39 d) (1 . 67 g、 5 mmol) 及びヒドロキシリルアミン塩酸塩 (520 mg、 7 mmol) を NMP (15 mL) に溶解し、 反応物を油浴中 125 °C で 18 時間攪拌した。 LC - MS は反応が完結していることを示した後、 反応システムを室温に冷却し、 クエン酸の水溶液中に注ぎ入れ、 EA で抽出し、 有機相を合わせ、 無水硫酸ナトリウムで脱水し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 2) により精製して、 化合物 (39 e) (1 . 65 g、 油状物) を収率 97 % で得た。 MS m/z : 340 [M + 1]⁺。

30

【 0285 】

ステップ5 : 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (39 f)

化合物 (39 e) (1 . 65 g、 4 . 86 mmol) 及び 2 - [1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン] アセトニトリル (1 . 36 g、 7 . 30 mmol) をアセトニトリル (50 mL) に加え、 反応剤を溶媒中に分散し、 カリウム tert - プトキシド (1 . 37 g、 12 . 17 mmol) を加え、 反応物を室温で 24 時間攪拌した。 TLC (PE : EA = 1 : 1) は反応が完結していることを示した後、 反応物を水でクエンチし、 EA で抽出し、 有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、 濃縮し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) により精製して、 化合物 (39 f) (1 . 30 g、 黄色油状物) を収率 51 % で得た。 MS m/z : 526 [M + 1]⁺。

40

【 0286 】

ステップ6 : 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール -

50

2 - カルボニトリル (3 9)

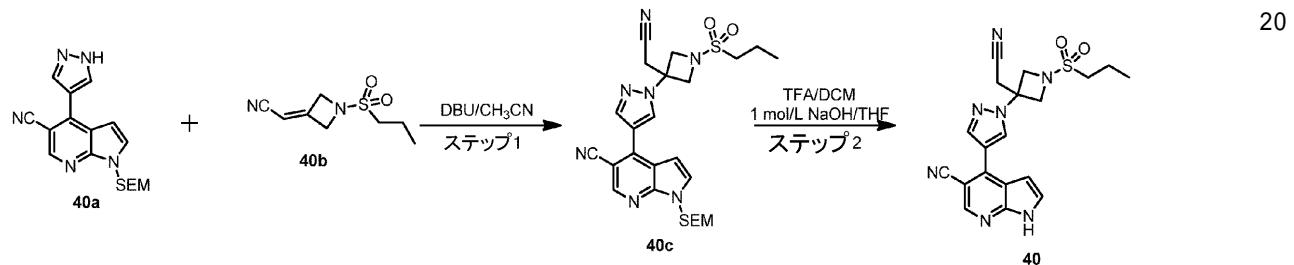
室温で、化合物 (3 9 f) (1 . 3 g 、 2 . 4 8 m m o l) をジクロロメタン (2 0 m L) に溶解し、システムを透明になるまで攪拌し、三フッ化ホウ素エーテレート溶液を加え、3 時間攪拌した。LC - MS は基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去し、メタノール 2 0 m L を加え、1 N NaOH の水溶液をゆっくり滴下添加して pH 値を約 1 0 に調整した。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで分離し、精製して、化合物 (3 9) (1 2 0 m g 、 白色固体) を収率 5 5 % で得た。MS m / z : 4 1 0 [M + 1] ⁺。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 1 7 (s , 1 H) 、 8 . 7 1 (s , 1 H) 、 8 . 2 2 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 9 6 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 6 3 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 1 0 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 4 . 7 1 (d , J = 9 . 2 H z , 2 H) 、 4 . 2 5 (d , J = 9 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 6 6 (s , 2 H) 、 3 . 2 7 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 1 . 2 5 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 10

【 0 2 8 7 】

実施例 4 0 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0)

【 化 5 6 】



【 0 2 8 8 】

ステップ 1 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 c) 30

室温で、アセトニトリル (2 0 m L) 及び DBU (2 0 0 m g) を、4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 a) (2 2 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 及び 2 - (1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (4 0 b) (1 9 2 m g 、 0 . 9 6 m m o l) の混合物に加え、反応溶液を室温で終夜攪拌した。反応が完結した後、反応物を濃縮し、濃縮後に得られた残留物を分取 TLC プレート上で精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 c) (2 9 0 m g 、 茶褐色固体) を収率 8 3 % で得た。MS m / z : 5 4 0 [M + 1] ⁺。 40

【 0 2 8 9 】

ステップ 2 : 4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0)

室温で、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (プロピルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 c) (2 9 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を D C M (1 2 m L) に溶解し、T F A (6 m L) を 50

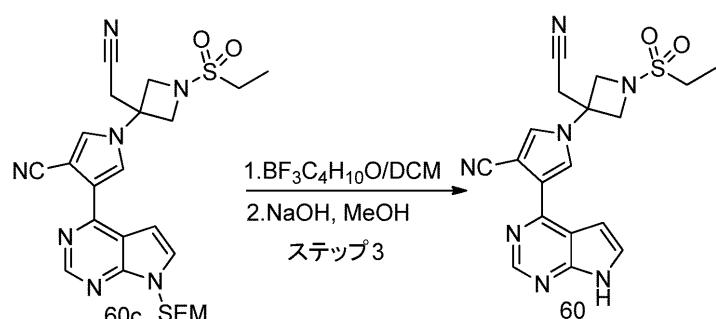
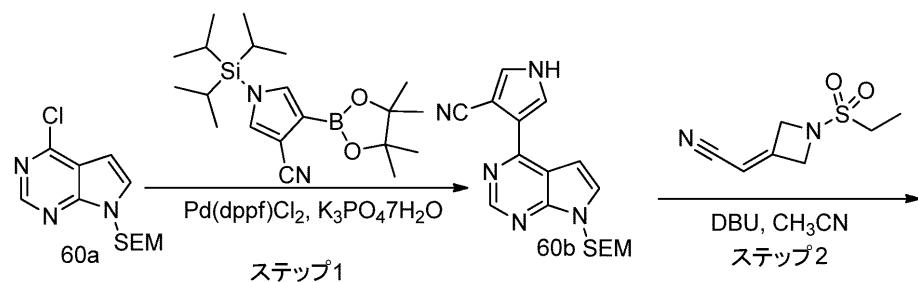
氷浴で冷却下で加え、反応溶液を室温にゆっくり加温し、終夜搅拌した。反応が完結した後、pH値を飽和炭酸ナトリウムで約7に調整し、反応物をEAで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、濃縮後に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体を固体(200mg)として得、これをTHF(20mL)に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム溶液を滴下添加して反応システムのpHを約10に調整した。反応溶液を室温で搅拌した。反応が完結した後、反応溶液をEAで抽出した。有機相を集め、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(プロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(40)(120mg、白色固体)を收率55%で得た。MS m/z: 410 [M+1]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.40(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.32(s, 1H)、7.75(d, J = 3.48Hz, 1H)、6.88(d, J = 3.56Hz, 1H)、4.58(d, J = 9.28Hz, 2H)、4.27(d, J = 9.28Hz, 2H)、3.69(s, 2H)、3.22(t, J = 7.66Hz, 2H)、1.68~1.77(m, 2H)、0.99(t, J = 7.40Hz, 3H)。

【0290】

実施例41 1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(60)

【化57】



【0291】

ステップ1: 4-(7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(60b)

室温で、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(60a)(268mg、0.95mmol)及び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-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(532mg、1.50mmol)をジオキサン(6mL)に溶解し、水(0.6mL)及びリン酸三カリウム七水和物(801mg)を加え、窒素置換を行い、反応物を室温で10分間搅拌した。Pd(dppf)Cl₂(77mg)を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中90

で置き、終夜攪拌した。TLCは基質が消失していることを示し、反応溶液を氷水にゆっくり注ぎ入れることによりクエンチし、EAで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、分取シリカゲルプレート(PE : EA = 1 : 1)上で精製して、化合物(60b)(235mg、白色固体)を収率73%で得た。MS m/z : 340 [M + 1]⁺。

【0292】

ステップ2: 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニトリル(60c) 室温で、アセトニトリル(10mL)を、化合物(60b)(200mg、0.59mmol)及び2-[1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン]アセトニトリル(164mg)のシステムに加え、濁った反応溶液を得た。DBU(269mg)を加え、反応溶液は透明になり、室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をDCMに溶解し、分取シリカゲルプレート(PE : EA = 1 : 2)上で精製して、化合物(60c)(232mg、薄黄色固体)を収率75%で得た。MS m/z : 526 [M + 1]⁺。

【0293】

ステップ3: 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボニトリル(60)

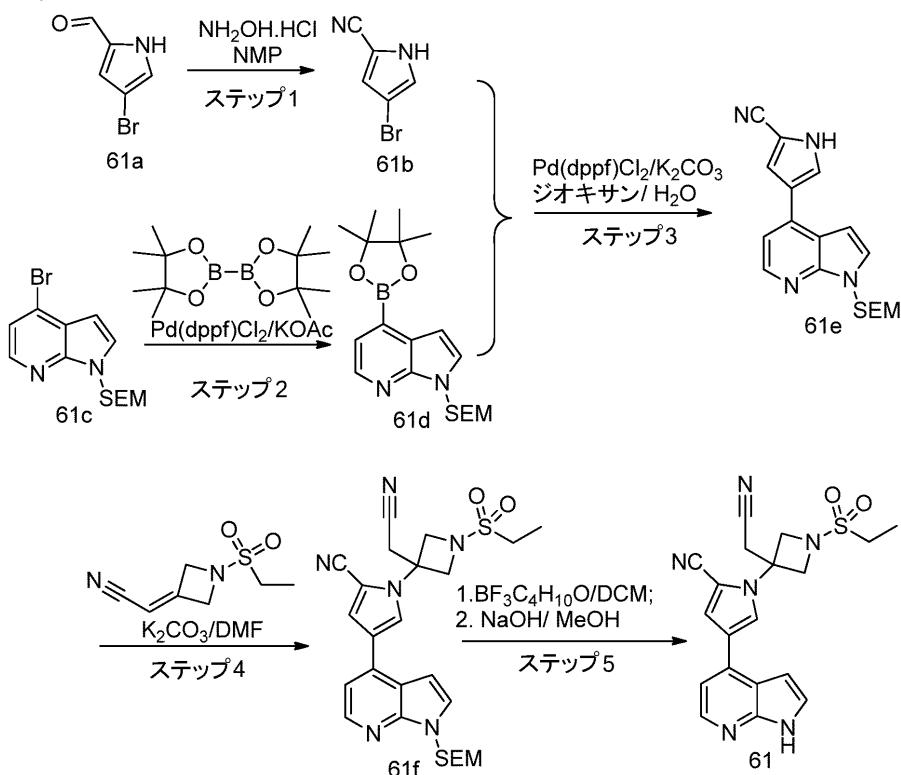
DCM(10mL)及び三フッ化ホウ素エーテレート(188mg)を化合物(60c)(232mg、0.44mmol)に加え、反応物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去して油状物を得、これをMeOH(10mg)に完全に溶解し、続いて1mol/L水酸化ナトリウム溶液を滴下添加して、pH値を約10に調整した。反応溶液を室温で4時間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して、ほとんどのMeOHを除去した。水を添加した後、固体が沈殿し、濾取し、これを分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物(60)(80mg、白色固体)を得た。収率: 46%。MS m/z : 396 [M + 1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.20(s, 1H)、8.76(s, 1H)、8.18(d, J = 2.4Hz, 1H)、8.06(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.65(t, J = 2.9Hz, 1H)、7.05~6.98(m, 1H)、4.54(d, J = 9.4Hz, 2H)、4.25(d, J = 9.4Hz, 2H)、3.65(s, 2H)、3.23(q, J = 7.3Hz, 2H)、1.24(t, J = 7.3Hz, 3H)。

【0294】

実施例42: 1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 2 - カルボニトリル(61)

【化58】



【0295】

ステップ1：4 - ブロモ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (61 b)

4 - ブロモ - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド (61 a) (2 . 0 0 g、 1 1 . 4 9 mmol) 及びヒドロキシリルアミン塩酸塩 (1 . 3 0 g、 1 8 . 3 9 mmol) を N M P (1 0 m L) に溶解し、 反応物を油浴中 1 2 5 °C で 1 8 時間攪拌した。 L C - M S は反応が完結していることを示した後、 反応システムを室温に冷却し、 クエン酸の水溶液中に注ぎ入れ、 E A で抽出した。有機相を合わせ、 無水硫酸ナトリウムで脱水し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (P E : E A = 9 : 1) により精製して、 化合物 (61 b) (1 . 1 8 g、 茶褐色固体) を收率 6 0 % で得た。 M S m / z : 1 7 0 [M + 1] + 。

【0296】

ステップ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) - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (61 d)

4 - ブロモ - 1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (61 c) (1 . 0 0 g、 3 . 0 6 mmol) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 5 0 g、 6 . 1 1 mmol) 、 酢酸カリウム (8 9 8 mg、 9 . 1 7 mmol) 及び P d (d p p f) C l 2 (1 2 5 mg) を、 1 0 0 m L の 1 ッロフラスコに入れ、 窒素置換を行い、 ジオキサン (1 2 m L) を加えた。反応システムを油浴中 1 0 0 °C で置き、 3 時間攪拌した。 T L C (P E : E A = 1 0 : 1) は基質が消失していることを示した後、 不溶物を濾別し、 反応物を濃縮し、 E A に溶解し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (P E : E A = 9 : 1) により精製して、 化合物 (61 d) (1 . 5 8 g、 黄色油状物) を得、 これは少量の溶媒を含んでいた。 M S m / z : 3 7 5 [M + 1] + 。

【0297】

ステップ3：4 - (1 - ((2 - (トライメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル (61 e)

化合物 (61 b) (5 0 0 mg、 2 . 9 4 mmol) 、 化合物 (61 d) (1 . 6 0 g) 及び炭酸カリウム (1 . 1 g) を 1 0 0 m L の フラスコに入れ、 ジオキサン (2 0 m L) 及び水 (3 m L) を加え、 反応物を均一になるまで攪拌し、 次いで P d (d p p f) C l 2 (1 2 5 mg) を加えた。反応システムを油浴中 1 0 0 °C で置き、 3 時間攪拌した。 T L C (P E : E A = 1 0 : 1) は基質が消失していることを示した後、 不溶物を濾別し、 反応物を濃縮し、 E A に溶解し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (P E : E A = 9 : 1) により精製して、 化合物 (61 e) (1 . 5 8 g、 黄色油状物) を得、 これは少量の溶媒を含んでいた。 M S m / z : 3 7 5 [M + 1] + 。

化合物 (61 b) (5 0 0 mg、 2 . 9 4 mmol) 、 化合物 (61 d) (1 . 6 0 g) 及び炭酸カリウム (1 . 1 g) を 1 0 0 m L の フラスコに入れ、 ジオキサン (2 0 m L) 及び水 (3 m L) を加え、 反応物を均一になるまで攪拌し、 次いで P d (d p p f) C l 2 (1 2 5 mg) を加えた。反応システムを油浴中 1 0 0 °C で置き、 3 時間攪拌した。 T L C (P E : E A = 1 0 : 1) は基質が消失していることを示した後、 不溶物を濾別し、 反応物を濃縮し、 E A に溶解し、 分取フラッシュクロマトグラフィー (P E : E A = 9 : 1) により精製して、 化合物 (61 e) (1 . 5 8 g、 黄色油状物) を得、 これは少量の溶媒を含んでいた。 M S m / z : 3 7 5 [M + 1] + 。

10

20

30

40

50

I_2 (241 mg) を加え、窒素置換を2~3回行い、フラスコを油浴中100°で置いた。反応を終夜行った。LC-MSは基質が消失していることを示した後、不溶物をセライトに通して濾別し、溶媒を回転蒸発除去し、残留物をEAに溶解し、水で洗浄して有機相を得、これを無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィー(PE:EA = 2:1)により精製して、化合物(61e)(260 mg、固体)を収率26%で得た。MS m/z: 339 [M+1]⁺。

【0298】

ステップ4: 1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル(61f) 10
DMF(20 mL)を化合物(61e)(260 mg, 0.77 mmol)及び2-[1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン]アセトニトリル(215 mg, 1.15 mmol)に加え、反応剤を溶媒中に分散させ、次いで炭酸カリウム(319 mg, 2.31 mmol)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。LC-MSは基質が消失していることを示した後、反応溶液を水中に注ぎ入れ、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、分取シリカゲルプレート(PE:EA = 1:1)上で精製して、化合物(61f)(159 mg、油状物)を収率39%で得た。MS m/z: 525 [M+1]⁺。

【0299】

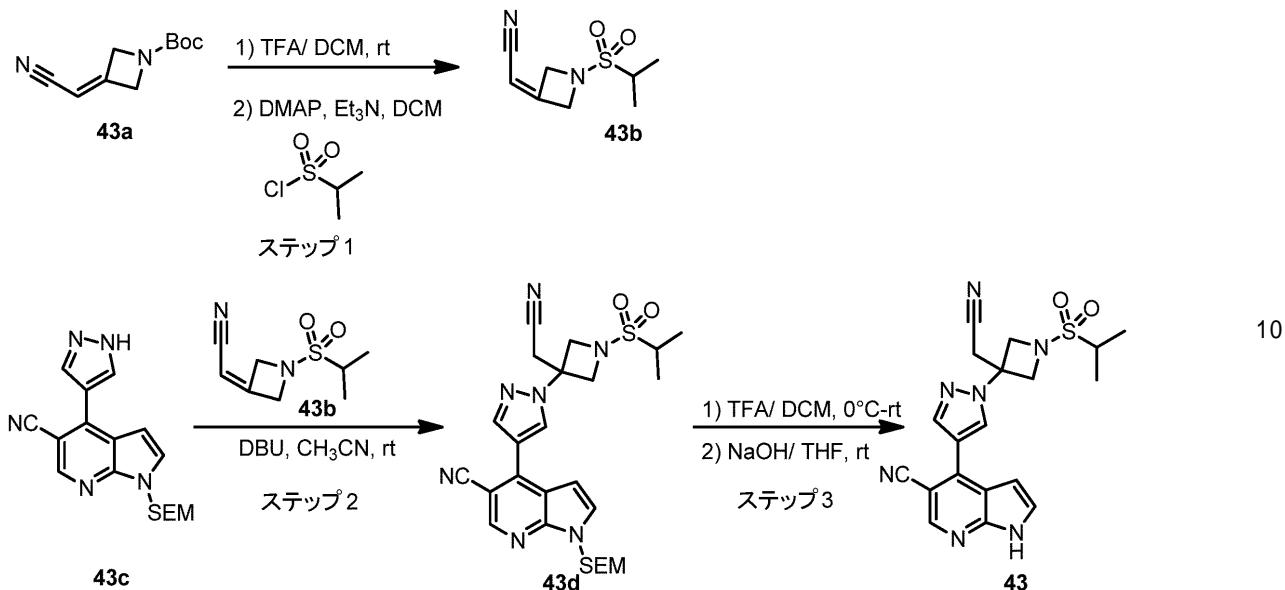
ステップ5: 1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル(61) 20
室温で、化合物(61f)(159 mg, 0.30 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、反応溶液を透明になるまで攪拌した後、三フッ化ホウ素エーテレート(130 mg)溶液を加え、反応物を2時間攪拌した。LC-MSは基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去し、メタノール5 mLを加え、1N水酸化ナトリウム溶液をゆっくり滴下添加してpH値を約10に調整した。反応溶液を室温で終夜攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、ほとんどのメタノールを濃縮除去し、固体を水中に懸濁させ、濾過し、分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物(61)(20 mg、白色固体)を収率17%で得た。MS m/z: 395 [M+1]⁺ 30
。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.72(s, 1H)、8.20(d, J = 5.0 Hz, 1H)、8.04(d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.81(d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.53(t, J = 3.0 Hz, 1H)、7.29(d, J = 5.0 Hz, 1H)、6.89(dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H)、4.70(d, J = 8.9 Hz, 2H)、4.25(d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.65(s, 2H)、3.28(q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.25(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0300】

実施例43: 4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(イソプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(43) 40

【化59】



【0301】

ステップ1：2 - (1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(43b)

20

t e r t - ブチル3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(43a)(583mg、3.00mmol)及びTFA / DCM(1/3、8mL)を50mLの反応フラスコに加え、反応物を室温で30分間攪拌した。薄層クロマトグラフィーは全ての出発物が実質的に消失していることを示した後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。次いで、このように得られた粗生成物をDCM(10mL)に溶解し、トリエチルアミンを氷浴中ゆっくり滴下添加してシステムのpH値を約8に調整した。DMAP(7mg、0.06mmol)を加え、次いでイソプロピルスルホニルクロリド(705mg、4.5mmol)をゆっくり滴下添加した。得られた反応混合物を室温に徐々に加温し、室温で30分間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水、クエン酸及び飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(43b)(600mg、収率93%、茶褐色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 201 [M + H]⁺。

30

【0302】

ステップ2：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(43d)

2 - (1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル(43b)(220mg、0.65mmol)、4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - シアノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(43c)(220mg、0.59mmol)及びアセトニトリル(8mL)を50mLの反応フラスコに加え、DBU(99mg、0.65mmol)を加えた。反応を室温で2時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(43d)(290mg、収率91%、薄黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 540 [M + H]⁺。

40

50

【0303】

ステップ3：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル(43)

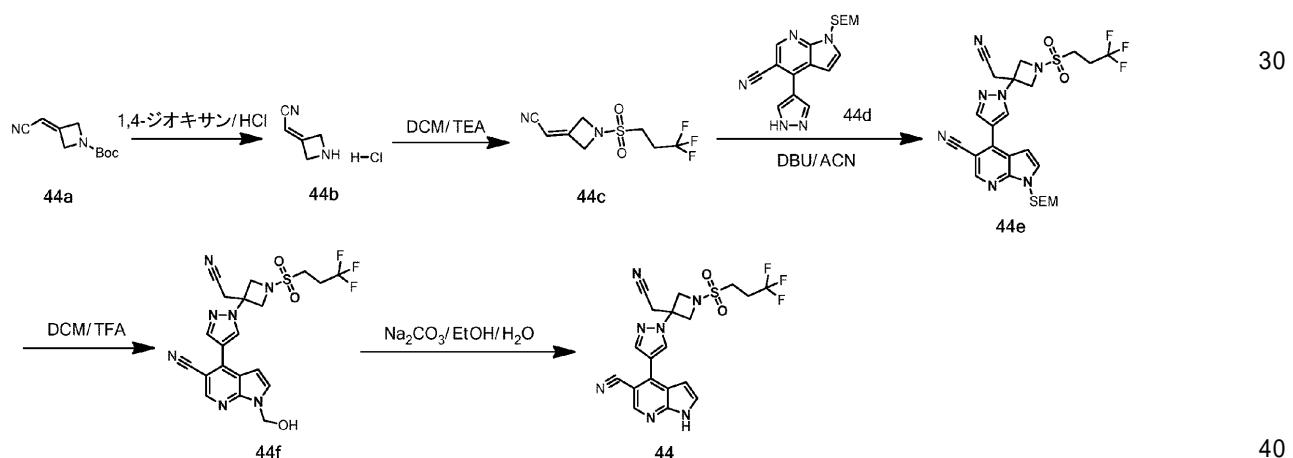
氷浴中、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル(43d)(290mg、0.54mmol)及びTFA / DCMの混合溶液(容量:容量=1:1、6mL)を25mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応を2.5時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフランに直接溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの1M溶液を加えてシステムのpHを約10に調整し、反応を0.5時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、薄層クロマトグラフィーにより精製して、標的生成物、4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (イソプロピルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル(43)(105mg、収率48%、白色固体)を得た。

¹H NMR (1MHz, DMSO-d₆) 12.41(s, 1H)、8.80(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.75(s, 1H)、6.88(s, 1H)、4.57(d, J = 8.8Hz, 2H)、4.25(d, J = 8.8Hz, 2H)、3.70(s, 2H)、1.28(s, 3H)、1.26(s, 3H)。
MS (ESI, m/z) : 410 [M + H]⁺。

【0304】

実施例44：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロブロピル)スルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル(44)

【化60】



【0305】

ステップ1：2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(44b)

t_{er}t - ブチル3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(2.0g)を反応フラスコに加えた。氷水浴で冷却下、1 , 4 - デオキサン / HCl (20mL)を反応システムにゆっくり滴下添加し、添加後浴を除去した。反応物を2時間攪拌し、多量の白色固体がシステムから沈澱してきた。反応システムを濾過し、濾過ケーキをメチルt_{er}t - ブチルエーテルで洗浄し、乾燥して、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン)アセトニトリル塩酸塩(44b)(1.15g、収率85.4%)を白色固体として得た。
MS (ESI, m/z) : 95 [M + H]⁺。

【0306】

10

20

30

40

50

ステップ2：2 - (1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (44c)

ステップ1にて得られた白色固体 (44b) (500 mg) をジクロロメタン (20 mL) に加え、 (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン) スルホニルクロリド (1 . 126 g) を加えた。システムを氷水浴に入れ、これに DCM (15 mL) 中で希釈した TEA (1 . 16 g) をゆっくり滴下添加し、添加後反応物を 5 時間攪拌した。反応システムに水 (10 mL) を加え、 10 分間攪拌し、有機相を分離した。水相を DCM (30 mL) で逆抽出し、有機相を合わせ、濃縮乾固し、次のステップに直接使用した。MS (ESI, m/z) : 255 [M + H] ⁺。

【0307】

ステップ3：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44e)

4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44d) (350 mg) 及び 2 - (1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) アセトニトリル (44c) (940 mg, 粗製物) をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、DBU (1 mL) を反応システムに加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した後、反応物を回転蒸発乾固し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体 (44e, 380 mg) を得た。MS (ESI, m/z) : 594 [M + H] ⁺。

【0308】

ステップ4：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44f)

4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44e) (350 g) をジクロロメタン (8 mL) に溶解した。反応システムを氷浴中に置き、トリフルオロ酢酸を加え、反応を約 3 時間行った。TLC は反応が完結していることを示した後、反応溶液を濃縮し、TLC により精製して、白色固体 (44f, 160 mg) を得た。MS (ESI, m/z) : 494 [M + H] ⁺。

【0309】

ステップ5：4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44)

4 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (44f) (160 mg) 及びエタノール (200 mL) を反応フラスコに加え、超音波により溶解し易くした。水 (20 mL) 及び炭酸ナトリウム (678 mg) を加え、混合物を終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、多量の固体が沈殿し、濾過し、水で洗浄し、真空乾固して、白色固体 (44, 65 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.42 (s , 1H)、8.81 (s , 1H)、8.63 (s , 1H)、8.32 (s , 1H)、7.75 (s , 1H)、6.88 (s , 1H)、4.66 (m , J = 8 . 92 Hz , 2H)、4.35 (m , J = 8 . 96 Hz , 2H)、3.72 (s , 2H)、3.59 (m , 3H)、2.76 (m , 2H)。MS (ESI, m/z) : 464 [M + H] ⁺。

【0310】

10

20

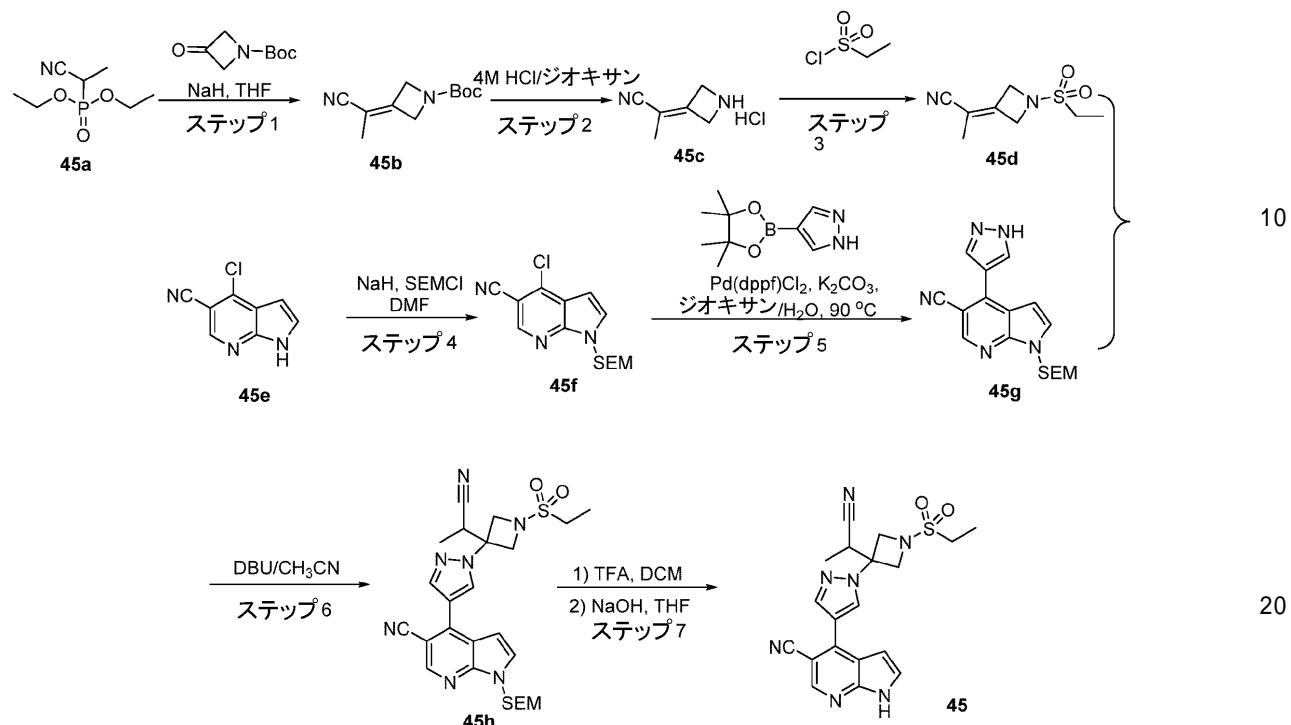
30

40

50

実施例 45 : 4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45)

【化 6 1】



【0311】

ステップ1 : t e r t - ブチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (45 b)

氷浴中、水素化ナトリウム (880 mg 、 60 %) をジエチル (1 - シアノエチル) ホスホネート (45 a) (2 g 、 11 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中溶液に加え、40分間攪拌した後、システムはピンク色になった。 t e r t - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (3 . 8 g 、 22 mmol) を反応システムに加えると、反応物はゆっくり透明になった。システムを室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。有機相を濃縮して、 t e r t - ブチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (45 b) (3 . 95 g 、 薄黄色油状物) を得、これを次のステップに直接使用した。 MS (ESI 、 m / z) : 209 [M + H] + 。

【0312】

ステップ2 : 2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (45 c)

室温で、4M 塩酸のジオキサン中溶液 (40 mL) を t e r t - ブチル 3 - (1 - シアノエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (45 b) (3 . 8 g 、 18 . 3 mmol) に加え、攪拌しながら反応剤を溶解させた。反応物を室温で1時間攪拌した。 LC - MS は基質が消失していることを示した。攪拌を停止し、反応システム中の溶媒を回転蒸発させた。残留物をエーテルで摩碎し、濾過して、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (45 c) (2 . 24 g 、 収率 85 % 、 白色固体) を得た。 MS (ESI 、 m / z) : 109 [M + H] + 。

【0313】

ステップ3 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル (45 d)

氷浴中、2 - (アゼチジン - 3 - イリデン) プロパンニトリル塩酸塩 (45 c) (2 . 24 g 、 15 . 5 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解し、次いで D I E A (7 . 0 g) を加え、反応物を氷浴中15分間攪拌した。温度を 5 °C を超えないように維持

30

40

50

持しながら、エタンスルホニルクロリド（3.98 g、31 mmol）をシステムにゆっくり加えた。基質を加えた後、反応物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。LC-MSは基質が消失していることを示した。反応物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 2 : 1）により精製して、2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)プロパンニトリル（45 d）（1.2 g、収率65%、黄色油状物）を得た。MS（ESI、m/z）：201 [M+H]⁺。

【0314】

ステップ4：4-クロロ-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（45 f）

室温で、4-クロロ-5-シアノ-7-アザインドール（45 e）（1.92 g、10.76 mmol）及びDMF（22 mL）を100 mLの3ツ口フラスコに加え、窒素雰囲気による保護を行った。混合物を冰塩浴中で5未満に冷却し、反応溶液を均一になるまで攪拌した後、システムの温度を10を超えないように維持しながら、水素化ナトリウム（60重量%、560 mg、13.98 mmol）をフラスコに少しづつ加えた。1時間攪拌した後、温度を5を超えないように維持しながら、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（2.33 g、13.98 mmol）をシステムにゆっくり滴下添加し、攪拌を2時間続けた。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が実質的に消失した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（45 f）（4.30 g、収率86%、白色固体）を得た。MS（ESI、m/z）：308 [M+H]⁺。

【0315】

ステップ5：4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（45 g）

室温で、4-クロロ-5-シアノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（45 f）（200 mg、0.65 mmol）、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル（189 mg、0.98 mmol）、炭酸カリウム（225 mg、1.63 mmol）溶液（2 mL）及び1,4-ジオキサン（8 mL）を50 mLの反応フラスコに順次加え、窒素雰囲気による保護を行った。反応溶液を均一になるまで攪拌した後、Pd(dppf)Cl₂（50 mg、0.065 mmol）を窒素雰囲気保護下で加えた。反応システムを95に加熱し、終夜還流した。反応を薄層クロマトグラフィーにより監視した。出発物が消費された後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（45 g）（134 mg、収率61%、黄色固体）を得た。MS（ESI、m/z）：340 [M+H]⁺。

【0316】

ステップ6：4-(1-(3-(1-シアノエチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（45 h）

4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（45 g）（600 mg、1.77 mmol）、2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン)プロパンニトリル（45 d）（388 mg、1.94 mmol）及びアセトニトリル（20 mL）を50 mLの反応フラスコに順次加え、次いでDBU（277 mg、1.94 mmol）を加えた。反応を室温で2時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完

10

20

30

40

50

結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(45 h)(851 mg、収率89%、薄黄色固体)を得た。MS(ESI、m/z) : 540 [M+H]⁺。

【0317】

ステップ7：4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(45)
10

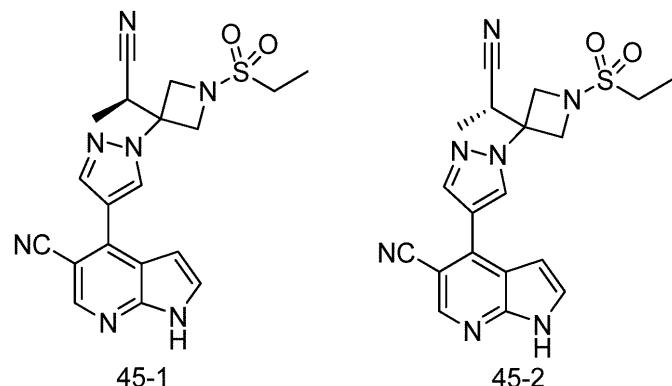
室温で、4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(45 h)(851 mg、1.58 mmol)及びTFA/DCMの混合溶液(容量：容量=1:1、20 mL)を50 mLの反応フラスコに加え、アルゴン雰囲気による保護を行い、反応を2.5時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を減圧下で濃縮して黄色油状物を得、次いでこれをテトラヒドロフラン(20 mL)に直接溶解し、均一になるまで攪拌した。水酸化ナトリウムの1 M溶液を加えてシステムのpHを約10に調整し、反応を0.5時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(45)(305 mg、収率48%、白色固体)を得た。
20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.44(s, 1 H)、8.82(s, 1 H)、8.66(s, 1 H)、8.32(s, 1 H)、7.78(d, J = 5.00 Hz, 1 H)、6.87(d, J = 5.00 Hz, 1 H)、4.59(dd, J = 14.48, 9.37 Hz, 2 H)、4.40(dd, J = 9.36, 6.46 Hz, 2 H)、3.98(q, J = 6.99 Hz, 1 H)、3.25(q, J = 7.32 Hz, 2 H)、1.26(t, J = 7.33 Hz, 3 H)、1.20(d, J = 6.96 Hz, 3 H)。MS(ESI, m/z) : 410 [M+H]⁺。
30

【0318】

ステップ6にて合成した化合物(45 h)をキラルクロマトグラフィーにより分離して、立体異性体(45 h - 1)(保持時間：2.7分)及び立体異性体(45 h - 2)(保持時間：3.2分)を得、立体異性体(45 h - 1)及び立体異性体(45 h - 2)における保護基を各々除去することにより化合物(45 - 1)及び化合物(45 - 2)を得た：

【化62】



40

50

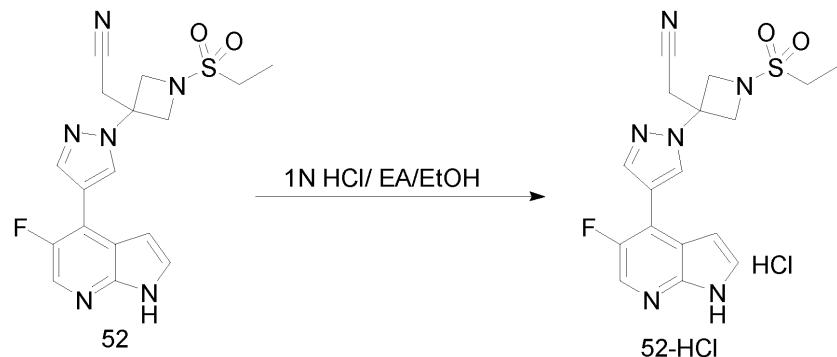
(R) - 4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45 - 1) : MS (ESI, m/z) : 410 [M + H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.44 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.78 (d, J = 5.00 Hz, 1H)、4.59 (dd, J = 14.48, 9.37 Hz, 2H)、4.40 (dd, J = 9.36, 6.46 Hz, 2H)、3.98 (q, J = 6.99 Hz, 1H)、3.25 (q, J = 7.32 Hz, 2H)、1.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H)、1.20 (d, J = 6.96 Hz, 3H)；及び

(S) - 4 - (1 - (3 - (1 - シアノエチル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45 - 2) : MS (ESI, m/z) : 410 [M + H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.44 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.78 (d, J = 5.00 Hz, 1H)、4.59 (dd, J = 14.48, 9.37 Hz, 2H)、4.40 (dd, J = 9.36, 6.46 Hz, 2H)、3.98 (q, J = 6.99 Hz, 1H)、3.25 (q, J = 7.32 Hz, 2H)、1.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H)、1.20 (d, J = 6.96 Hz, 3H)。

【0319】

実施例 46 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (5 - フルオロ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル塩酸塩 (52 - HCl 1)

【化63】



【0320】

実施例 52 にて得られた化合物 (52) (60 mg) を混合溶媒 (EA / EtOH = 1、15 mL) 中に分散し、塩酸の酢酸エチル中 1 mol / L 溶液をゆっくり滴下添加した。反応溶液が透明になった後、滴下添加を停止し、反応物を室温で 10 分間攪拌した。有機溶媒を回転蒸発除去し、水 (30 mL) を加えて固体を分散させ、凍結乾燥後化合物 (52) の塩酸塩 (52 - HCl 1) (65 mg、白色固体)を得た。MS m/z : 389 [M + 1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.90 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.27 (t, J = 3.2 Hz, 2H)、7.64 (t, J = 3.0 Hz, 1H)、6.90 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H)、4.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H)、4.25 (d, J = 9.1 Hz, 2H)、3.69 (s, 2H)、3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0321】

実施例 47 : 2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (7 H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (59)

10

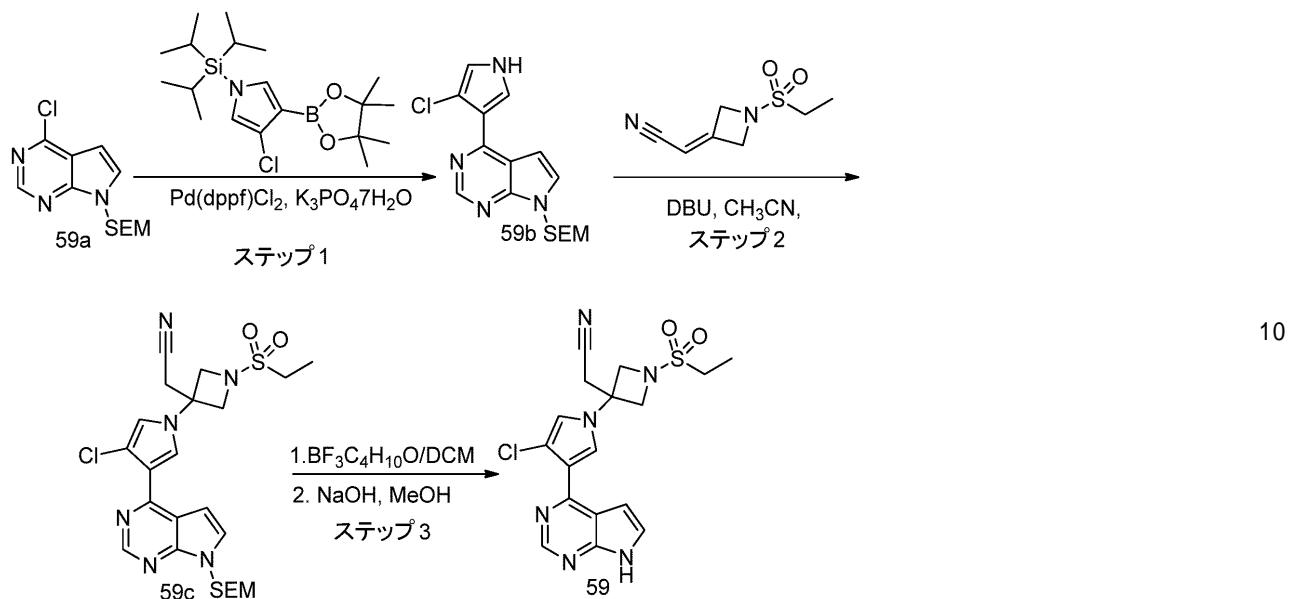
20

30

40

50

【化64】



【0322】

上記合成ルートに従って、化合物(59)(98mg、白色固体)を実施例41における手順と同様の手順を用いて調製した。収率：59%。MS m/z: 405 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.10 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.57 (t, J = 2.9 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、6.82 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H)、4.47 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、4.20 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、3.59 (s, 2H)、3.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

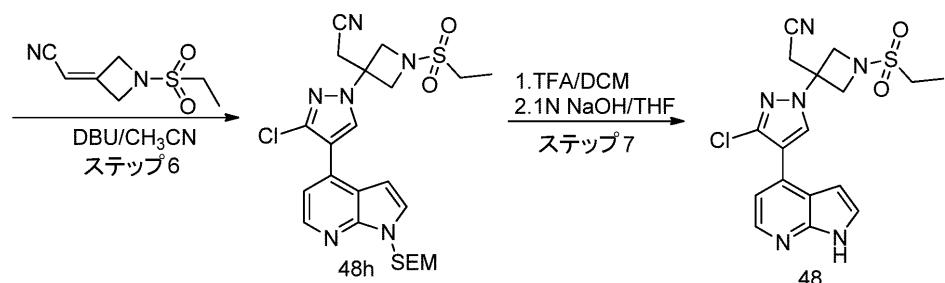
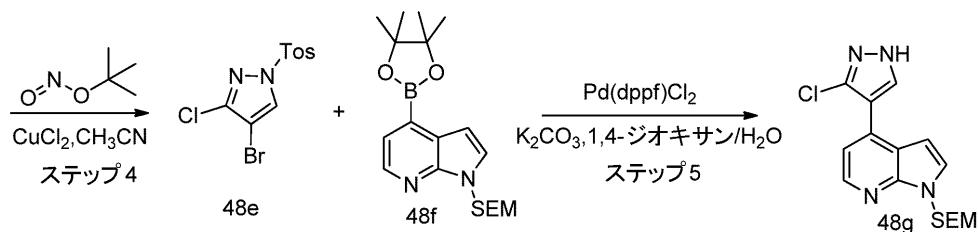
【0323】

実施例48：2-(3-(3-クロロ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(48)

20

30

【化65】



【0324】

ステップ1：4 - ブロモ - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (48b)

室温で、水 (15 mL) を 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (48a) (1 g、8.90 mmol) 及び NBS (1.73 g、9.70 mmol) の混合物に加え、反応物を終夜攪拌した。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、回転蒸発乾固して、化合物 (48b) (1.66 g、収率 93%、白色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 192 [M + H]⁺。

【0325】

ステップ2：4 - ブロモ - 3 - ニトロ - 1 - トシリル - 1 H - ピラゾール (48c)

室温で、化合物 (48b) (500 mg、2.60 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (595 mg、3.10 mmol) 及びジクロロメタン (10 mL) を丸底フラスコに加え、次いでピリジン (1.3 mL) を滴下添加し、反応を 3 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を重炭酸ナトリウムの飽和溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウムの水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、回転蒸発乾固して、化合物 (48c) (652 mg、収率 73%、白色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 346 [M + H]⁺。

【0326】

ステップ3：4 - ブロモ - 1 - トシリル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (48d)

室温で、化合物 (48c) (650 mg、1.90 mmol)、鉄粉 (526 mg、9.40 mmol)、塩化アンモニウム (502 mg、9.40 mmol)、エタノール (20 mL) 及び水 (20 mL) を、100 mL の丸底フラスコに順次加え、反応物を 55 ℃ に加熱し、2 時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、鉄粉をセライトに通して濾別し、反応溶液を回転蒸発させて一部のエタノールを除去し、酢酸エチルで抽出し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (48d) (526 mg、収率 89%、薄黄色固体)を得た。MS (ESI、m/z) : 316 [M + H]⁺。

30

40

50

【0327】

ステップ4：4 - ブロモ - 3 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピラゾール (48e)

亜硝酸tert-ブチル (255 mg、2.50 mmol) 及び塩化第二銅 (338 mg、2.00 mmol) 及びアセトニトリル (10 mL) を50 mLの3ツ口フラスコに入れ、反応物を氷浴中窒素の保護下搅拌した。次いでアセトニトリル (5 mL) に溶解した化合物 (48d) (521 mg、1.70 mmol) をフラスコに滴下添加し、反応を3時間続けた。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、塩化第二銅をセライトに通して濾別した。反応溶液を回転蒸発させて一部のアセトニトリルを除去し、酢酸エチルで抽出し、飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (48e) (280 mg、薄黄色固体) を収率51%で得た。MS (ESI、m/z) : 335 [M+H]⁺。

【0328】

ステップ5：4 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (48g)

室温で窒素の保護下、化合物 (48e) (260 mg、0.80 mmol)、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 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (435 mg、1.20 mmol)、炭酸カリウム (268 mg、1.90 mmol) 溶液 (3 mL) 及びジオキサン (15 mL) を50 mLの反応フラスコに順次加えた。反応溶液を均一になるまで搅拌した後、Pd(dppf)Cl₂ (57 mg、0.08 mmol) を窒素の保護下で加えた。システムを100℃に加熱し、反応を終夜行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (48g) (159 mg、白色固体) を収率59%で得た。MS (ESI、m/z) : 349 [M+H]⁺。

【0329】

ステップ6：2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (48h)

室温で、2 - [1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン]アセトニトリル (169 mg、0.91 mmol) 及びDBU (105 mg、0.69 mmol) を、化合物 (48g) (159 mg、0.46 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中溶液に順次加え、反応を3時間行った。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (48h) (177 mg、白色固体) を収率73%で得た。MS (ESI、m/z) : 535 [M+H]⁺。

【0330】

ステップ7：2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (48)

室温で、化合物 (48h) (110 mg、0.21 mmol) のTFA / DCM (1:1) (4 mL) 中溶液を25 mLの反応フラスコに加え、反応物をアルゴンの保護下氷浴中1時間搅拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得、これにテトラヒドロフラン (3 mL) を室温で加え、均一になるまで搅拌した後、1 M 水酸化ナトリウム溶液を加えて反応溶液のpH値を約10に調整し、反応物を2時間搅拌した。薄層クロマトグラフィーは反応が完結していることを示した後、反応物を酢酸エチルで抽出し

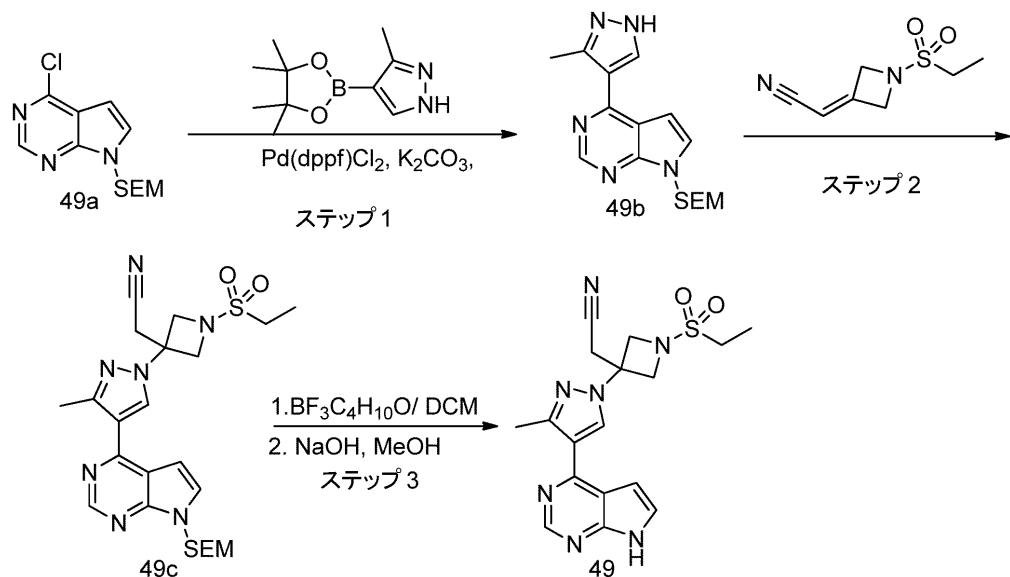
、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物(48)(47mg、白色固体)を収率55%で得た。MS(ESI, m/z) : 405 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.83 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.58 ~ 7.55 (m, 1H)、7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、6.67 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H)、4.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、4.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、3.68 (s, 2H)、3.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0331】

実施例49：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-メチル-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(49)

【化66】



【0332】

ステップ1：4-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(49b)

室温で、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(49a)(1.00g、3.52mmol)及び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(1.10g、5.28mmol)をジオキサン(30mL)に溶解し、次いで水(4mL)及び炭酸カリウム(1.20g)を加え、窒素置換を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。Pd(dppf)Cl₂(140mg)を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中90℃で終夜攪拌した。TLCは基質が消失していることを示した後、反応溶液を氷水中にゆっくり注ぎ入れることによりクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)により精製して、化合物(49b)(200mg、黄色固体)を収率18%で得た。MS m/z : 330 [M+1]⁺。

【0333】

ステップ2：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-メチル-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(49c)

室温で、アセトニトリル(15mL)を化合物(49b)(200mg、0.59mmol)及び2-[1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン]アセトニトリル

10

20

30

40

50

(112 mg) に加えて、濁った反応溶液を得、次いで DBU (249 mg) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を濃縮し、分取シリカゲルプレート (DCM : EA = 2 : 1) 上で精製して、化合物 (49c) (220 mg、白色固体)を得た。収率 73%。MS m/z : 516 [M + 1]⁺。

【0334】

ステップ3：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-メチル-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (49)

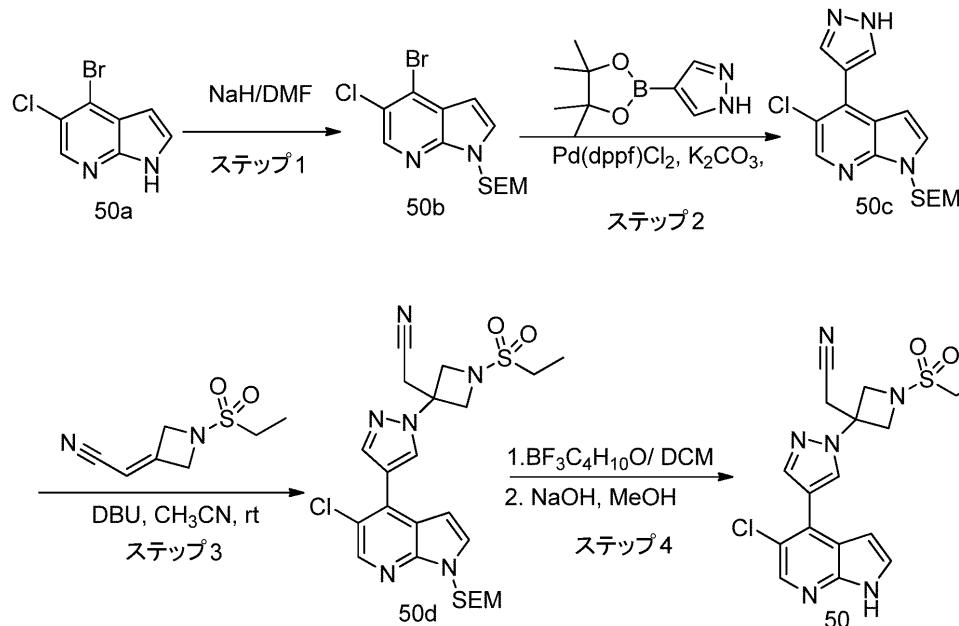
DCM (10 mL) 及び三フッ化ホウ素エーテレート (182 mg) を化合物 (49c) (220 mg、0.43 mmol) に加え、反応物を室温で4時間攪拌した。LC-MS は基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去して油状物を得、これをMeOH (9 mg) に完全に溶解し、1 mol/L NaOH の水溶液を加えてpH値を約10に調整し、反応物を室温で終夜攪拌した。LC-MS は反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して、ほとんどのMeOHを除去し、固体が沈澱し、水を添加した後、これを濾取し、分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物 (49) (114 mg、白色固体)を得た。収率：69%。MS m/z : 386 [M + 1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.12 (s, 1H)、8.74 (s, 2H)、7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、4.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H)、4.21 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、3.65 (s, 2H)、3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、2.60 (s, 3H)、1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0335】

実施例50：2-(3-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル (50)

【化67】



【0336】

ステップ1：4-ブロモ-5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (50b)

4-ブロモ-5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (50a) (200 mg、0.86 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、窒素置換を行い、反応物を氷塩浴に入れて、溶液を0℃未満に冷却した。次いでNaH (60%, 80 mg) を加え、反応

10

20

30

40

50

物を30分間攪拌した。最後にSEMCl(190mg、1.12mmol)を加えた。温度が安定した後、反応物を室温で置き、4時間攪拌した。TLC(Pe:EA=10:1)は基質が消失していることを示した後、反応システムを氷水でクエンチし、EAで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、分取シリカゲルプレート(PA:EA=20:1)上で精製して、化合物(50b)(275mg、油状生成物)を収率89%で得た。MS m/z: 361 [M+1]⁺。

【0337】

ステップ2: 5-クロロ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50c)

室温で、化合物(50b)(275mg、0.76mmol)及び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(296mg、1.52mmol)をジオキサン(10mL)に溶解し、水(1.5mL)及び炭酸カリウム(316mg、2.29mmol)を加え、窒素置換を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。Pd(dppf)Cl₂(80mg)を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中90℃で終夜攪拌した。TLCは基質が消失していることを示し、反応溶液を氷水中にゆっくり注ぎ入れることによりクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取フラッシュクロマトグラフィー(Pe:EA=2:1)により精製して、化合物(50c)(130mg、黄色固体)を収率49%で得た。MS m/z: 349 [M+1]⁺。

【0338】

ステップ3: 2-(3-(4-(5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(50d)

室温で、アセトニトリル(3mL)を、化合物(50c)(130mg、0.37mmol)及び2-[1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イリデン]アセトニトリル(76mg、0.41mmol)に加えて、濁った反応溶液を得た。次いでDBU(170mg)を加えると、システムが透明になり、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、分取シリカゲルプレート(Pe:EA=2:1)上で精製して、化合物(50d)(141mg、油状物)を得た。収率71%。MS m/z: 535 [M+1]⁺。

【0339】

ステップ4: 2-(3-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(50)

DCM(3mL)及び三フッ化ホウ素エーテレート(112mg)を化合物(50d)(141mg、0.26mmol)に加え、反応物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去して油状物を得、これをMeOH(3mL)に完全に溶解し、続いて1mol/L水酸化ナトリウム溶液を滴下添加してpH値を約10に調整し、反応物を室温で4時間攪拌した。LC-MSは反応が完結していることを示した後、反応物を減圧下で濃縮して、ほとんどのMeOHを除去し、水を添加した後固体が沈澱し、これを濾取し、分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物(50)(54mg、白色固体)を得た。収率: 51%。MS m/z: 405 [M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.97(s, 1H)、8.66(s, 1H)、8.29(s, 1H)、8.19(s, 1H)、7.60(d, J = 2.6Hz, 1H)、6.68~6.61(m, 1H)、4.58(d, J = 9.1Hz, 2H)、4.25(d, J = 9.1Hz, 2H)、3.68(s, 2H)、3.24(q, J = 7.3Hz, 2H)、1.25(t, J = 7.3Hz, 3H)。

【0340】

実施例51: 2-(1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アセトニトリル(50)

10

20

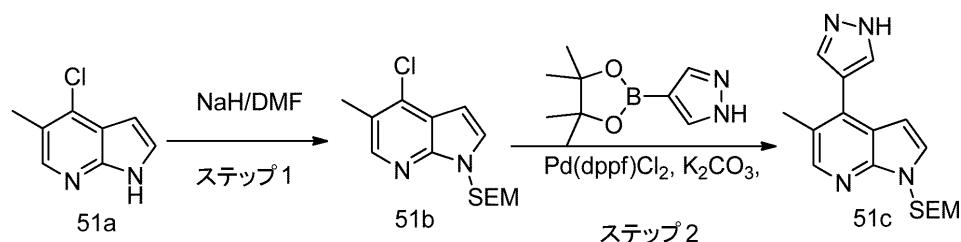
30

40

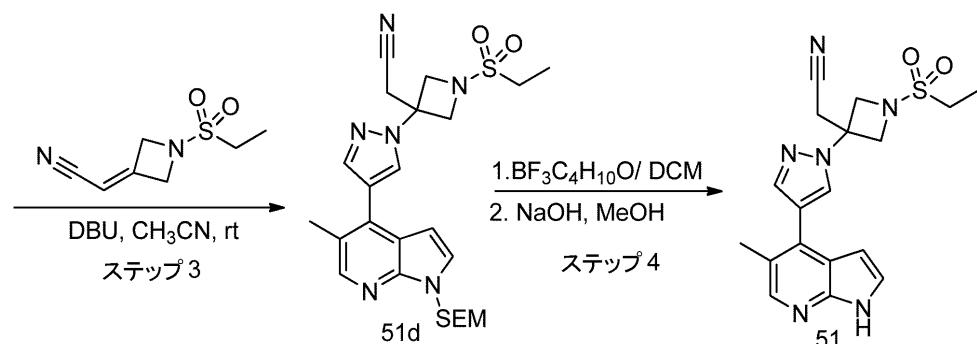
50

[2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (5 1)

【化 6 8 】



10



20

【 0 3 4 1 】

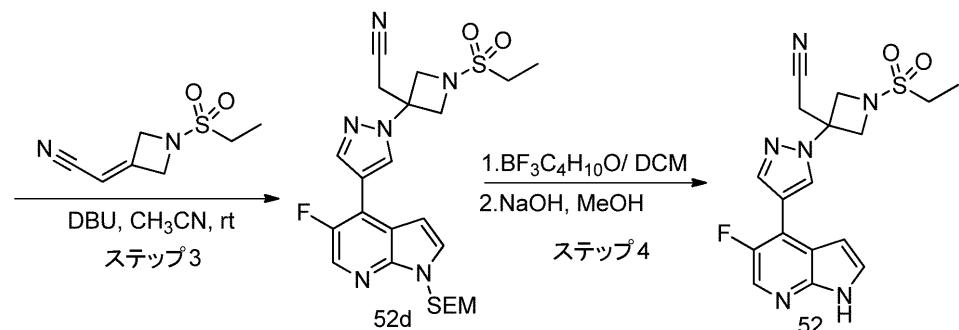
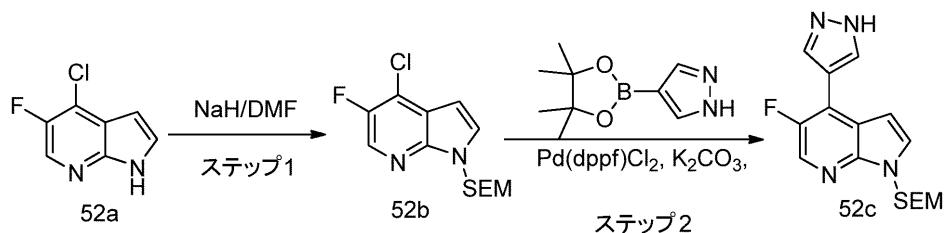
上記合成ルートに従い、出発物として 4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (5 1 a) を用い、実施例 5 0 における手順と同様の手順を用いて、化合物 (5 1) (1 1 m g 、白色固体) を調製した。収率 : 3 2 % 。 M S m / z : 3 8 5 [M + 1] ⁺ 。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 4 9 (s , 1 H) 、 8 . 1 2 (s , 1 H) 、 8 . 0 5 (s , 1 H) 、 7 . 4 2 (t , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 5 0 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 4 . 5 8 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) 、 4 . 2 4 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) 、 3 . 6 7 (s , 2 H) 、 3 . 2 4 (q , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 2 . 4 2 (s , 3 H) 、 1 . 2 5 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。

【 0 3 4 2 】

実施例 5 2 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (4 - (5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (5 2)

【化 6 9】



[0 3 4 3]

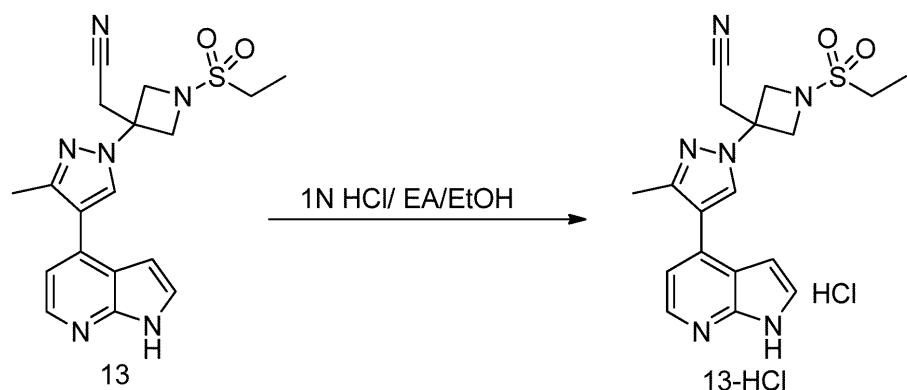
上記合成ルートに従い、出発物として 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (52a) を用い、実施例 50 における手順と同様の手順を用いて、化合物 (52) (90 mg 、白色固体) を調製した。収率 : 20 %。MS m/z : 389 [M + 1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.88 (s, 1 H)、8.73 (s, 1 H)、8.28~8.25 (m, 2 H)、7.64 (d, J = 3.4 Hz, 1 H)、6.90 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)、4.60 (d, J = 9.1 Hz, 2 H)、4.25 (d, J = 9.1 Hz, 2 H)、3.69 (s, 2 H)、3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2 H)、1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

[0 3 4 4]

実施例 5 3 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -イル) - 1 H - ピラゾール - 1 -イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル塩酸塩 (1 3 - H C 1)

【化 7 0】



【 0 3 4 5 】

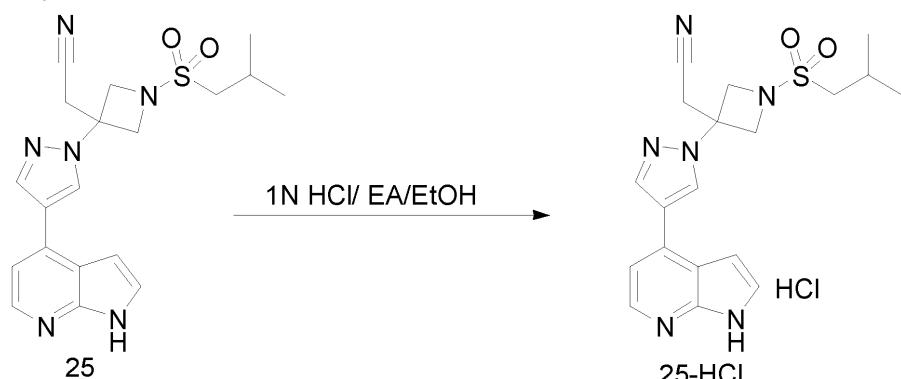
実施例 4-6 における手順と同様の手順を用いて、化合物(13)の塩酸塩(13-HCl)(336mg、白色固体)を、実施例13にて合成した化合物(13)(300mg)から調製した。MS m/z: 385 [M+1]⁺。

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

【 0 3 4 6 】

実施例 5 4 : 2 - (3 - (4 - (1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (イソブチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル塩酸塩 (2 5 - H C l)

【 化 7 1 】



【 0 3 4 7 】

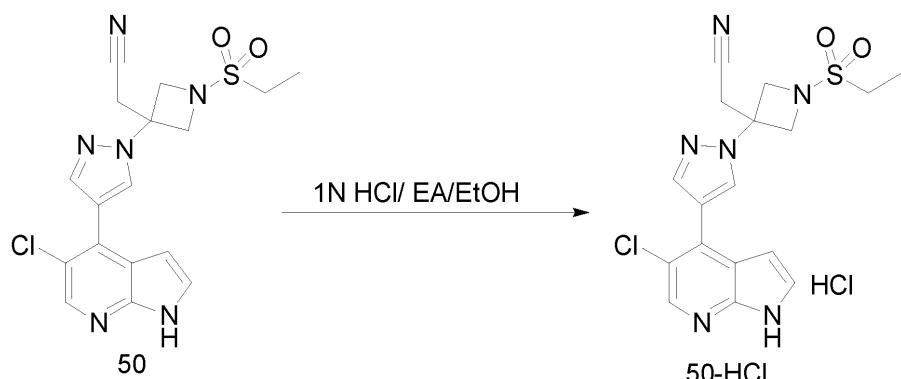
実施例 4 6 における手順と同様の手順を用いて、化合物 (2 5) の塩酸塩 (2 5 - H C l) (3 3 m g 、白色固体) を、実施例 2 5 にて合成した化合物 (2 5) (3 0 m g) から調製した。MS m / z : 3 9 9 [M + 1] + 。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 6 1 (s , 1 H) 、 9 . 0 4 (s , 1 H) 、 8 . 5 5 (s , 1 H) 、 8 . 4 0 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 7 5 (d d , J = 3 . 6 , 2 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 6 8 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 1 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) 、 4 . 5 9 (d , J = 9 . 2 H z , 2 H) 、 4 . 2 8 (d , J = 9 . 1 H z , 2 H) 、 3 . 6 9 (s , 2 H) 、 3 . 1 6 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) 、 2 . 2 0 ~ 2 . 1 0 (m , 1 H) 、 1 . 0 4 (d , J = 6 . 7 H z , 6 H) 。

【 0 3 4 8 】

実施例 5 5 : 2 - (3 - (4 - (5 - クロロ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル塩酸塩 (5 0 - H C l)

【 化 7 2 】



【 0 3 4 9 】

実施例 4 6 における手順と同様の手順を用いて、化合物 (5 0) の塩酸塩 (5 0 - H C l) (5 5 m g 、白色固体) を、実施例 5 0 にて合成した化合物 (5 0) (5 0 m g) から調製した。MS m / z : 4 0 5 [M + 1] + 。

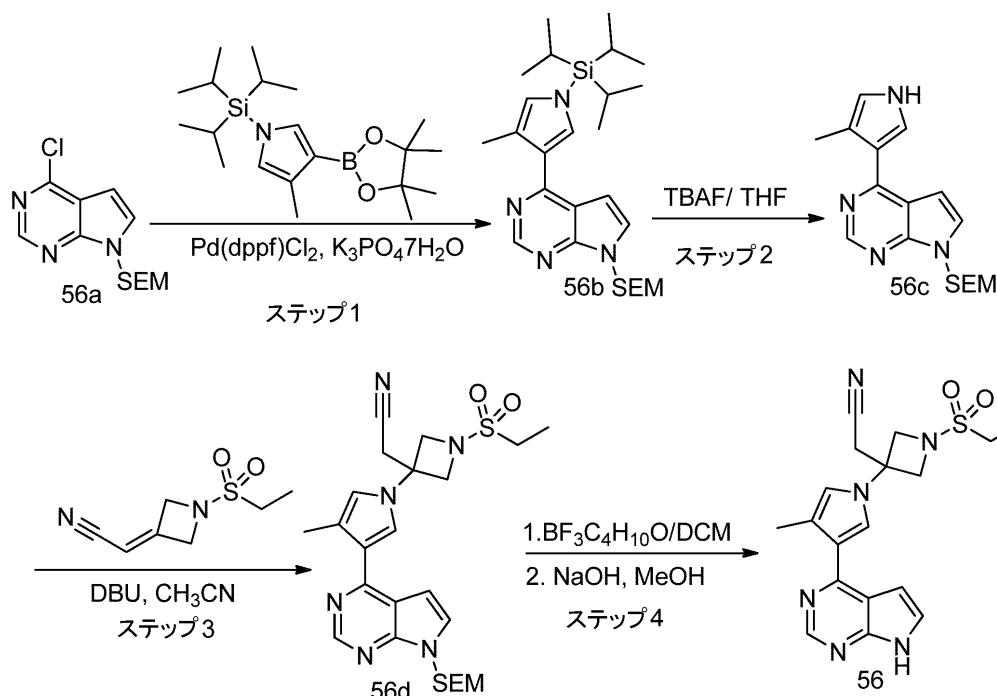
¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 9 7 (s , 1 H) 、 8 . 6 6 (s , 1 H) 、 8 . 2 9 (s , 1 H) 、 8 . 1 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 3 ~ 7 . 5 7 (m

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

〔 0 3 5 0 〕

実施例 5 6 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (5.6)

【化 7.3】



[0 3 5 1]

ステップ1 : 4 - (4 - メチル - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (5 6 b)

室温で、4-クロロ-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン(56a)(150mg、0.53mmol)及び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)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール(289mg、0.80mmol)をジオキサン(4mL)に溶解し、次いで水(0.5mL)及びリン酸三カリウム七水和物(448mg)を加え、窒素置換を行い、反応物を室温で10分間攪拌した。Pd(dppf)Cl₂(50mg)を窒素の保護下で加えた。反応システムを油浴中90で攪拌し、反応を終夜行った。TLCは基質が消失していることを示した後、反応溶液を氷水中にゆっくり注ぎ入れることによりクエンチし、EAで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、分取シリカゲルプレート(P.E:EA=10:1)上で精製して、化合物(56b)(190mg、油状物)を収率74%で得た。MS m/z: 485[M+1]⁺。

【 0 3 5 2 】

ステップ2 : 4 - (4 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (56c)

化合物(56b)(190mg)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドを加え、反応物を室温で30分間攪拌した。TLC(PE:EA=6:1)は基質が消失していることを示した後、反応システムを水中に注ぎ入れることによりクエンチし、EAで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、分取シリカゲルプレート(PE:EA=3:1)上で精製して、化合

物 (56c) (128 mg、薄黄色固体) を収率99%で得た。MS m/z : 329 [M + 1]⁺。

【0353】

ステップ3: 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (56d)

室温で、アセトニトリル (5 mL) を、化合物 (56c) (108 mg、0.33 mmol) 及び 2 - [1 - (エチルスルホニル)アゼチジン - 3 - イリデン]アセトニトリル (92 mg) に加えて、濁った反応溶液を得た。次いで DBU (150 mg) を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物を DCM に溶解し、分取シリカゲルプレート (PE : EA = 1 : 1) 上で精製して、化合物 (56d) (88 mg、黄色固体) を収率53%で得た。MS m/z : 515 [M + 1]⁺。

【0354】

ステップ4: 2 - (1 - (エチルスルホニル) - 3 - (3 - メチル - 4 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (56)

DCM (3 mL) 及び三フッ化ホウ素エーテレート (80 mg) を化合物 (56d) (88 mg、0.17 mmol) に加え、反応物を室温で2時間攪拌した。LC-MS は基質が消失していることを示した後、溶媒を回転蒸発除去して油状物を得、これを MeOH (3 mg) に完全に溶解し、続いて 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を滴下添加して pH 値を約 10 に調整し、反応物を室温で4時間攪拌した。LC-MS は反応が完結していることを示した後、反応溶液を減圧下で濃縮して、ほとんどの MeOH を除去し、水を添加した後固体が沈殿し、これを濾取り、分取逆相クロマトグラフィーにより精製して、化合物 (56) (20 mg、白色固体) を得た。収率: 31%。MS m/z : 385 [M + 1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.98 (s, 1 H)、8.68 (s, 1 H)、7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.51 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H)、6.95 (dd, J = 2.5, 1.2 Hz, 1 H)、6.89 (d, J = 3.6, 1.6 Hz, 1 H)、4.44 (d, J = 9.2 Hz, 2 H)、4.19 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、3.55 (s, 2 H)、3.22 (q, J = 7.3 Hz, 2 H)、2.38 (s, 3 H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

【0355】

以下の化合物を、上記実施例において対応する調製方法に従って調製した：

【0356】

10

20

30

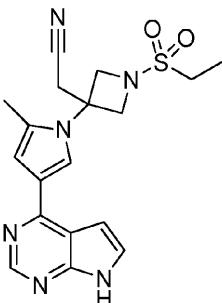
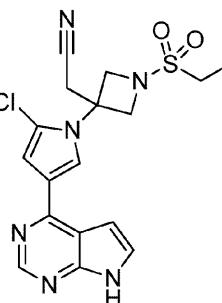
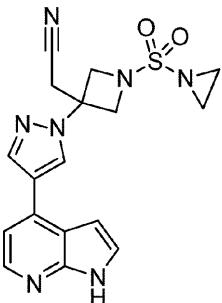
【表2(1)】

化合物番号	化合物構造	化合物名	特性データ
62		4-(1-(3-(シアノメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 0.75-0.64 (m, 4H). MS (ESI, m/z): 408.1 [M+H] ⁺ . 10
63		4-(1-(3-(シアノメチル)-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-1-(イソブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.43 (d, J = 11.60 Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 0.91 (d, J = 11.60 Hz, 6H). MS (ESI, m/z): 424.2 [M+H] ⁺ . 20
64		4-(1-(3-(シアノメチル)-4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-1-(tert-ブチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル 50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.33 (s, 9H). MS (ESI, m/z): 424.2 [M+H] ⁺ . 30

【表2(2)】

65		4-(1-(1-(ブチルスルホニル)-3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 9.20 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.20 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 11.20 Hz, 2H), 1.61-1.31 (m, 4H), 0.91 (t, <i>J</i> = 11.60 Hz, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 424.2 [M+H] ⁺ .	10
66		4-(1-(1-ベンゾイル-3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 6.88 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 9.20 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 9.20 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 10.60 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 408.2 [M+H] ⁺ .	20
67		2-(1-(エチルスルホニル)-3-(3-メトキシ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.40 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.45 (q, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 8.40 Hz, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 401.1 [M+H] ⁺ .	30
68		2-(1-(エチルスルホニル)-3-(2-メトキシ-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.54 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.60 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.45 (q, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 8.40 Hz, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 401.1 [M+H] ⁺ .	40

【表2(3)】

69		2-(1-(エチルスルホニル)-3-(2-メチル-4-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル MS (ESI, m/z): 385.1 [M+H] ⁺ .	10
70		2-(3-(2-クロロ-4-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル MS (ESI, m/z): 405.1 [M+H] ⁺ .	
71		2-(3-(4-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(アジリジン-1-イルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル MS (ESI, m/z): 384.2 [M+H] ⁺ .	20

30

【0357】

生物学的アッセイ実験例1：JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2酵素的阻害アッセイ

1. 試験物質

JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2酵素は、Life Technologiesから購入した。

基質GFP-STATT1は、Life Technologiesから購入した。

2. 試験方法

試験化合物、酵素、基質及びATPを、望ましい濃度までアッセイバッファー(40 mM Tris-HCl、pH 7.4、20 mM MgCl₂、0.1% BSA)で希釈した。前者3つを、マルチブルウェルプレート内に添加し、均一に混合した後に室温でインキュベートした。ATPを添加してキナーゼ反応を開始させ、室温でのインキュベーションを行った。ADP-Gloを添加し、室温でのインキュベーションを行った。次いで、キナーゼ検出試薬を添加し、室温でのインキュベーションを行った。各試験群の発光強度を検出し、半数阻害濃度(IC₅₀)値を算出した。結果は、表1-1及び表1-2に示している。

TYK2酵素に関しては、Tb-抗pSTATT1を添加し、室温でのインキュベーションを行った。Lanthascreenの方法を使用してTR-FRETを検出し、半数阻害濃度(IC₅₀)値を算出した。結果は、表1-3に示している。

【0358】

40

50

【表3】

表1-1: JAK1及びJAK2についての例示の化合物の酵素的阻害濃度(IC₅₀)

化合物	IC ₅₀ (nM)	
	JAK1	JAK2
1	0.78	1.98
2	0.17	0.42
5	0.71	1.49
8	1.05	0.82
14	1.30	0.50
17	1.13	0.93
19	0.69	0.41
23	2.41	0.89
25	2.29	0.83
26	0.46	0.37
30	2.22	2.16
31	0.72	1.23
34	0.80	1.66
40	0.97	2.24
12-2	0.86	1.81
43	0.55	2.54
44	1.95	3.93
45	1.66	3.22
13	2.89	1.44
35	1.46	1.40
45-1	1.65	1.17
45-2	1.85	1.11
39	0.87	0.69
48	5.66	1.40
49	1.63	1.21
50	1.14	0.67
52	0.54	0.40
56	3.52	1.76
50-HCl	0.52	0.62
52-HCl	0.38	0.35

10

20

30

【0359】

表1-1によれば、本発明の化合物は、JAK1及びJAK2に対する良好な阻害効果を有する。

【0360】

【表4】

表1-2: JAK3についての例示の化合物の酵素的阻害濃度(IC₅₀)

化合物	IC ₅₀ (nM)
	JAK3
5	33.84
8	47.93
19	10.29
25	>30
30	36.48
31	23.65
12-2	10-30
43	10-30
13	>30
35	>30
45-1	10-30
45-2	10-30
39	10-30

10

【0361】

表1-1及び表1-2によれば、JAK1及びJAK2に対する本発明の化合物の阻害効果は、JAK3に対するものよりも有意に高く、本発明の化合物が良好なJAK1/2選択性を有することを示唆している。 20

【0362】

【表5】

表1-3: TYK2についての例示の化合物の酵素的阻害濃度(IC₅₀)

化合物	IC ₅₀ (nM)
	TYK2
5	27.02
8	27.28
25	>30
30	58.21
12-2	~30
43	>30
13	~30
35	>30
45-1	~30
45-2	~30

30

【0363】

40

表1-1及び表1-3によれば、JAK1及びJAK2に対する本発明の化合物の阻害効果は、TYK2に対するものよりも有意に高く、本発明の化合物が良好なJAK1/2選択性を有することを示唆している。

【0364】

実験例2：安全性試験

プレディクター（Predictor）（商標）hERG蛍光偏光アッセイを3、10、及び30 μMの濃度で使用して、hERGカリウムチャネルに対する試験化合物の効果を決定した。結果は、表2-1に示している。

【0365】

【表6】

表2-1: hERG試験結果

化合物	IC ₅₀ (μM)
5	>30
8	>30
14	>30
17	>30
19	>30
23	>30
25	>30
26	>30
30	>30
31	>30
12-2	>30
43	>30
1	>30
2	>30
13	>30
35	>30
45-1	>30
45-2	>30
39	>30
48	>30
49	>30
50	>30
52	>30
50-HCl	>30
52-HCl	>30

10

20

30

【0366】

表2-1における実験データによれば、この試験において、本発明の化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀) は、全て30 μMよりも高い。このように、本発明の化合物は、hERGに対する阻害効果を有さず、したがって、心臓QT間隔延長に関する安全性の問題を有さない。

CYP450は、薬物代謝において最も重要な酵素系である。代謝に関与する酵素は、薬物と相互作用し、且つCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4を主に含む。CYP450酵素試験において、P450-Glo (商標) CYP1A2スクリーニング系を用いて、CYP1A2及びCYP3A4に対する化合物の阻害活性を決定した。ビビッド (Vivid) (登録商標) CYP2D6 Cyanスクリーニングキットを用いて、CYP2D6に対する試験化合物の阻害活性を決定した。試験結果は、表2-2に示している。

【0367】

【表7】

表2-2: 試験結果

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
5	>10	>10	>10
19	>10	>10	>10
25	>10	>10	>10
43	>10	>10	>10
39	>10	>10	>10
48	>10	>10	>10
49	>10	>10	>10
50	>10	>10	>10
52	>10	>10	>10

40

50

【0368】

表2-2における実験データによれば、この試験において、CYP1A2、CYP3A4及びCYP2D6に対する試験化合物の50%阻害濃度(IC_{50})は、全て $10\mu M$ よりも高い。このように、本発明の化合物は、CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4に対する有意な阻害効果を有さず、したがって、酵素の阻害が原因で異なる薬物間の代謝相互作用によって引き起こされる安全性の問題もない。

【0369】

実験例3：薬物動態試験

ラット：

試験化合物の薬物動態特性を試験するために、試験化合物を、雄のSDラットに静脈内(IV)及び経管栄養(PO)経路によって投与した。IV投与のための投与量は $1mg/kg$ であり、PO投与のためのものは $0.5 \sim 5mg/kg$ であった。ビヒクルは、10%DMSO:10%ソルトール:80%生理食塩水、又は5%DMSO:5%ソルトール:90%生理食塩水、又は10%DMSO:60%PEG:30%生理食塩水である。投与後の多様な時点で血液を採取した。血漿試料を、アセトニトリルでのタンパク質沈澱プロセス後にLC-MS/MSによって解析した。

静脈内(IV)投与によって得られる結果は、表3-1及び3-2に示している。

【0370】

【表8】

表3-1: ラットへの $1mg/kg$ でのIV投与後の化合物曝露(AUC_{last})

化合物番号	AUC _{last}
	h*ng/mL
バリシチニブ	505
5	834
8	2650
19	1390
30	3170
31	540

【0371】

AUC_{last}:全時点(0~24時間)における曲線下面積。

【0372】

【表9】

表3-2: ラットへの $1mg/kg$ でのIV投与後の化合物半減期(T_{1/2})

化合物番号	T _{1/2}
	h
バリシチニブ	0.946
5	0.997
8	3.93
19	7.1
30	1.5
39	1.67

【0373】

これらの結果は、 $1mg/kg$ の投与量でのIV投与で、本発明の化合物は、バリシチニブと比較して、より良好な曝露(AUC_{last})及びより長い半減期(T_{1/2})を有することを示している。したがって、本発明の化合物は、有意な薬物動態利点を有する。

ラットへの経管栄養(PO)投与後に得られた結果は、表4-1に示している。

【0374】

10

20

30

40

【表10】

表4-1: ラットへの5mg/kgでの経管栄養投与後に得られた薬物動態パラメーター

化合物番号	AUC _{last}
	h*ng/ml
バリシチニブ	3050
5	3150
8	14100
19	5030
30	32200

【0375】

10

AUC_{last}: 全時点(0~24時間)における曲線下面積。

これらの結果は、5mg/kgの投与量でのPO投与で、本発明の化合物は、バリシチニブと比較して、より良好な曝露(AUC_{last})を有することを示している。0.5~5mg/kgの投与量でのPO投与で、本発明の化合物の生物学的利用能(F%)は70%よりも高く、半減期(T_{1/2})は2~4時間であって、これは、バリシチニブのものよりも有意に良好であった(同じ条件において、バリシチニブのF%は55%であって、T_{1/2}は1.58時間であった)。したがって、本発明の化合物は、有意な薬物動態利点を有する。

【0376】

20

アカゲザル:

試験化合物の薬物動態特性を試験するために、試験化合物を、雄アカゲザルに静脈内(IV)経路によって投与した。IV投与のための投与量は、0.5mg/kgであった。IV投与後の多様な時点で血液を採取した。アセトニトリルでのタンパク質沈澱プロセス後に血漿試料をLC-MS/MSによって解析した。WinNonlin 6.3ソフトウェアを使用することによってノンコンパートメントモデルで薬物動態パラメーターを算出した。

これらの結果は、0.5mg/kgの投与量でのIV投与で、本発明の化合物8は5.29時間の半減期を有するのに対して、バリシチニブは1.38時間の半減期を有することを示している。このように、化合物8の半減期は、有意により長く、したがって、本発明の化合物8は、有意な薬物動態利点を有する。本発明の他の化合物は、同様の利点を有する。

30

試験化合物の薬物動態特性を試験するために、試験化合物を、雄アカゲザルに経管栄養(PO)経路によって投与した。PO投与のための投与量は、1mg/kgであった。PO投与後の多様な時点で血液を採取した。アセトニトリルでのタンパク質沈澱プロセス後に血漿試料をLC-MS/MSによって解析した。WinNonlin 6.3ソフトウェアを使用することによってノンコンパートメントモデルで薬物動態パラメーターを算出した。

結果は、以下に示す通りである:

【0377】

【表11】

40

化合物	AUC _{last} h*ng/ml	T _{1/2} h	F%
バリシチニブ	994	1.96	26.3
8	2600	2.68	78.6

【0378】

AUC_{last}: 全時点(0~24時間)における曲線下面積。

これらの結果は、1mg/kgの投与量でのPO投与で、本発明の化合物(例えば、化合物8)は、バリシチニブと比較して、より良好な曝露(AUC_{last})、より長い半減期(T_{1/2})、及びより高い経口生物学的利用能(F%)を有することを示している。したがって、本発明の化合物(例えば、化合物8)は、有意な薬物動態利点を有する。

50

【0379】

実験例4：ラットにおけるコラーゲン誘発関節炎（CIA）モデルにおけるin-vivoでの有効性

ウシI型コラーゲン及び不完全フロイントアジュバントの1:1の混合エマルションをLewisラットにおいて背中及び尾部先端（3部位）に注入した。14日後、ラットの足の厚さ及び足の容積を測定し、関節炎の進行を記録した。投与前の日をD0として設定し、動物を足の容積に基づいて分類して、試験化合物（ビヒクル：5%DMSO+5%ソルトール）を1日1回、2週間経管栄養投与した。ラットの足の厚さ及び足の容積を測定し、関節炎の進行を記録した。試験結果は、表5-1、5-2及び5-3に示している。

10

【0380】

【表12】

表5-1: 足の厚さにおける変化

群	平均の足の厚さ(mm)				
	D0	D4	D7	D11	D15
ビヒクル群	7.12	7.47	7.74	7.74	7.66
バリシチニブ 10 mg/kg	7.17	6.67	6.47	6.36	6.21
化合物8 10 mg/kg	7.18	6.04	5.67	5.56	5.52

【0381】

20

上記の表により、同じ投与量の化合物8及びバリシチニブでの、投与の日数における増加に伴う、化合物8によって達成されるラットの足の厚さにおける減少は、バリシチニブによって達成されるものよりも有意に良好である。

【0382】

【表13】

表5-2: 足の容積における変化

群	平均の足の容積(mL)				
	D0	D4	D7	D11	D15
ビヒクル群	1.71	1.76	1.88	1.83	1.86
バリシチニブ 10 mg/kg	1.71	1.55	1.47	1.48	1.59
化合物8 10 mg/kg	1.71	1.47	1.41	1.42	1.48

30

【0383】

上記の表により、同じ投与量の化合物8及びバリシチニブでの、投与の日数における増加に伴う、化合物8によって達成されるラットの足の容積における減少は、バリシチニブによって達成されるものよりも有意に良好である。

【0384】

【表14】

表5-3: 関節炎スコア

群	平均関節炎スコア				
	D0	D4	D7	D11	D15
ビヒクル群	2.88	4.13	4.63	5.25	5.38
バリシチニブ 10 mg/kg	3.00	2.25	1.38	1.75	1.88
化合物8 10 mg/kg	2.63	1.38	1.00	1.00	1.13

40

【0385】

上記の表により、同じ投与量の化合物8及びバリシチニブでの、投与の日数における増加に伴う、化合物8によって達成される平均関節炎スコアにおける低下は、バリシチニブによって達成されるものよりも有意に大きい（平均関節炎スコアが低くなればなるほど、化合物は動物モデルにおける関節炎症状の改善においてより強力である）。

結論として、試験結果は、ビヒクル群と比較して、10mg/kgの投与量の本発明の化合物は、モデル動物において症状及び関節炎スコアを効果的に改良できることを示す。

50

更に、同じ投与量で、本発明の化合物8によって達成される改良は、バリシチニブ(対照)によって達成されるものよりも顕著である。他の本発明の化合物は、同様の結果を達成した。

【0386】

製剤例

製剤例1.錠剤

経口医薬組成物のための特定の実施形態として、以下の成分を含む錠剤を調製した。

成分：

化合物5	100 mg	
微結晶性セルロース	268 mg	10
架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム	20 mg	
ステアリン酸マグネシウム	4 mg	
合計：	392 mg	

最初に、化合物5、微結晶性セルロース及び架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムを混合し、次いで、混合物をステアリン酸マグネシウムで潤滑し、圧縮して錠剤にした。

【0387】

製剤例2.カプセル剤

化合物8の活性成分の顆粒で満たしたカプセル剤を調製した。

成分：		20
化合物8	15 mg	
ラクトース	90 mg	
コーンスターク	42 mg	
低粘性ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)	3 mg	
合計：	150 mg	

化合物8及びラクトースを60メッシュの篩に通して篩分けした。コーンスタークを120メッシュの篩に通して篩分けした。それらを混合して、HPC-L溶液を添加し、その後、混練、顆粒化及び乾燥を行った。乾燥顆粒(150 mg)を顆粒化し、4番のハードゼラチンカプセル内に詰めた。

【0388】

製剤例3.顆粒剤

以下の成分を含む顆粒剤を調製した。

成分：

化合物31	10 mg	
ラクトース	700 mg	
コーンスターク	274 mg	
低粘性ヒドロキシプロピルセルロース	16 mg	
合計：	1000 mg	

化合物31及びラクトースを60メッシュの篩に通して篩分けした。コーンスタークを120メッシュの篩に通して篩分けした。それらをV型混合機中で混合した。混合粉に、低粘性ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を添加し、混練、顆粒化(押出成形顆粒化、細孔直径0.5~1mm)及び乾燥の手順を行った。得られた乾燥粒子を振動篩(12/60メッシュ)に通して篩分けして顆粒剤を得た。

【0389】

上記の記載による、本明細書中に記載のものに加えて、本発明に対する多様な改変が当業者に明らかであろう。こうした修飾は、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図されているものである。本明細書中に引用されているそれぞれの参考文献(全ての特許、特許出願、学術誌論文、書籍及び他のあらゆる開示を含む)は、参照により本明細書にその全体が組み込まれている。

フロントページの続き

		F I		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K	39/395 U
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 K	39/395 T
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
			A 6 1 P	29/00
			A 6 1 P	37/06
			A 6 1 P	35/00
			A 6 1 P	19/02
			A 6 1 P	29/00 1 0 1

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(72)発明者 シエ， イノン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ユウ， ゼジン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 デン， ジイウェン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ジュウ， ジュン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ワン， アオ

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 フエン， イエン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ロン， ドン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ツエン， フン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)， ナンバー 666

(72)発明者 ソン， フンメイ

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，

ナンバー 666

(72)発明者 イエ， チジュン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，
ナンバー 666

(72)発明者 チイ， ウエイ

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，
ナンバー 666

(72)発明者 スー， ドンハイ

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，
ナンバー 666

(72)発明者 ワン， リチュン

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，
ナンバー 666

(72)発明者 ワン， ジンイ

中華人民共和国， スーチョワン 611138， チェンドウ， ウエンチャン ディストリクト， ハイ シア インドストリアル パーク， シンホア アベニュー (セクション 2)，
ナンバー 666

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2011-514909(JP, A)

特表2012-504639(JP, A)

特表2013-522214(JP, A)

国際公開第2013/173506(WO, A2)

特表2014-520146(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS / REGISTRY / CASREACT / MARPAT (STN)