

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-534233

(P2013-534233A)

(43) 公表日 平成25年9月2日(2013.9.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	143 4C050
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 487/04	CSP 4C072
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/5377	4C086
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/519	
C07D 519/00 (2006.01)	A61K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

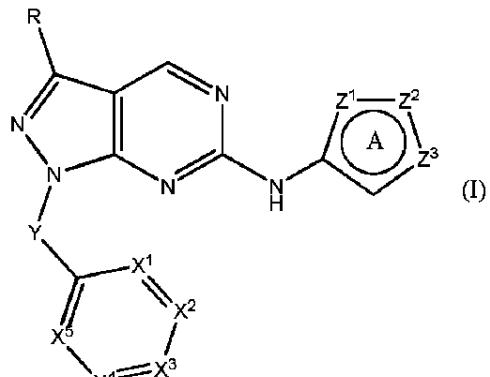
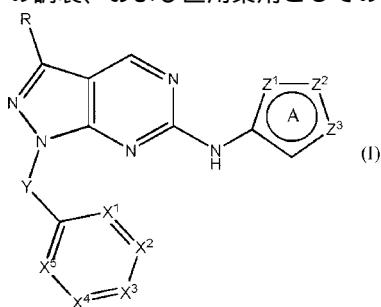
(21) 出願番号	特願2013-524421 (P2013-524421)	(71) 出願人	508085534 セルゾーム リミティッド イギリス国、ミドルセックス州、ブレント フォード、グレート ウエスト ロード、 980
(86) (22) 出願日	平成23年8月12日 (2011.8.12)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(85) 翻訳文提出日	平成25年4月11日 (2013.4.11)	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/063905	(74) 代理人	100126099 弁理士 反町 洋
(87) 國際公開番号	W02012/022681	(74) 代理人	100137497 弁理士 大森 未知子
(87) 國際公開日	平成24年2月23日 (2012.2.23)		
(31) 優先権主張番号	61/476,398		
(32) 優先日	平成23年4月18日 (2011.4.18)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2010/065700		
(32) 優先日	平成22年10月19日 (2010.10.19)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)		
(31) 優先権主張番号	61/375,358		
(32) 優先日	平成22年8月20日 (2010.8.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】選択的JAK阻害剤としてのヘテロシクリルピラゾロピリミジン類似体

(57) 【要約】

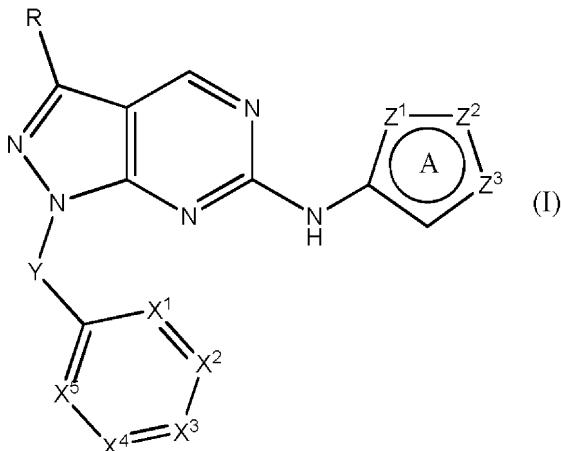
本発明は、 $X^1 \sim X^5$ 、 Y 、 $Z^1 \sim Z^3$ およびRが明細書および特許請求の範囲に記載される意味を有する、式(I)の化合物に関する。本化合物は、免疫性、炎症性、自己免疫性、アレルギー性の障害、および免疫媒介性疾患の処置または予防用のJAK阻害剤として有用である。本発明はまた、前記化合物を含む薬学的組成物、そのような化合物の調製、および医用薬剤としての使用に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは代謝産物：



10

式中、

RはHまたはFであり；

A環は5員芳香族複素環であり、Z¹、Z²およびZ³は、C(R¹)、N、N(R¹)、OおよびSからなる群より独立して選択され、但しZ¹、Z²、Z³のうち少なくとも1つはNであり；

20

各R¹は独立してH、ハロゲン； CN； C(O)OR²； OR²； C(O)R²； C(O)N(R²R^{2a})； S(O)₂N(R²R^{2a})； S(O)N(R²R^{2a})； S(O)₂R²； S(O)R²； N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})； N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})； SR²； N(R²R^{2a})； NO₂； OC(O)R²； N(R²)C(O)R^{2a}； N(R²)S(O)₂R^{2a}； N(R²)S(O)R^{2a}； N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})； N(R²)C(O)OR^{2a}； OC(O)N(R²R^{2a})； T¹； C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； またはC_{2~6}アルキニルであり、C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR³で置換されていてもよく；

20

R²、R^{2a}、R^{2b}はH； T¹； C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； およびC_{2~6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR³で置換されていてもよく；

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

30

R⁴、R^{4a}、R^{4b}はH； T¹； C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； およびC_{2~6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル； およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

T¹はC_{3~7}シクロアルキル； または飽和4~7員ヘテロシクリルであり、T¹は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁰で置換されていてもよく；

Yは(C(R⁵R^{5a}))_nであり；

40

nは0、1、2、3または4であり；

R⁵、R^{5a}はH； および非置換C_{1~6}アルキルからなる群より独立して選択され； または一緒になってオキソ(=O)を形成し；

R⁵、R^{5a}は一緒になって非置換C_{3~7}シクロアルキルを形成してもよく；

X¹はC(R⁶)またはNであり； X²はC(R^{6a})またはNであり； X³はC(R^{6b})またはNであり； X⁴はC(R^{6c})またはNであり； X⁵はC(R^{6d})またはNであり、但しX¹、X²、X³、X⁴、X⁵のうち多くとも2つはNであり；

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}はH； ハロゲン； CN； C(O)OR⁷； OR⁷； C(O)R⁷； C(O)N(R⁷R^{7a})； S(O)₂N(R⁷R^{7a})； S(O)N(R⁷R^{7a})； S(O)₂R⁷； S(O)R⁷； N(R⁷)S(O)₂N(R^{7a}R^{7b})； N(R⁷)S(O)N(R^{7a}R^{7b})； SR⁷； N(R⁷R^{7a})； NO₂； OC(O)R⁷； N(R⁷)C(O)R^{7a}； N(R⁷)S(O)₂R^{7a}； N(R⁷)S(O)R^{7a}； N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b})； N(R⁷)C(O)OR^{7a}； OC(O)N(R⁷R^{7a})； T²； C_{1~6}アルキル； C_{2~6}アルケニル

50

; およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹¹で置換されていてもよく；

R⁶/R^{6a}、R^{6a}/R^{6b}という対のうち1つは一緒にになってT³環を形成してもよく；

R⁷、R^{7a}、R^{7b}はH；T²；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR⁸で置換されていてもよく；

R⁸はハロゲン；CN；C(O)OR⁹；OR⁹；C(O)R⁹；C(O)N(R⁹R^{9a})；S(O)₂N(R⁹R^{9a})；S(O)N(R⁹R^{9a})；S(O)₂R⁹；S(O)R⁹；N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b})；N(R⁹)S(O)N(R^{9a}R^{9b})；SR⁹；N(R⁹R^{9a})；NO₂；OC(O)R⁹；N(R⁹)C(O)R^{9a}；N(R⁹)S(O)₂R^{9a}；N(R⁹)S(O)R^{9a}；N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b})；N(R⁹)C(O)OR^{9a}；OC(O)N(R⁹R^{9a})；またはT²であり；

R⁹、R^{9a}、R^{9b}はH；T²；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹²で置換されていてもよく；

R¹⁰はハロゲン；CN；C(O)OR¹³；OR¹³；環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)；C(O)R¹³；C(O)N(R¹³R^{13a})；S(O)₂N(R¹³R^{13a})；S(O)N(R¹³R^{13a})；S(O)₂R¹³；S(O)R¹³；N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b})；N(R¹³)S(O)N(R^{13a}R^{13b})；SR¹³；N(R¹³R^{13a})；NO₂；OC(O)R¹³；N(R¹³)C(O)R^{13a}；N(R¹³)S(O)₂R^{13a}；N(R¹³)S(O)R^{13a}；N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b})；N(R¹³)C(O)OR^{13a}；OC(O)N(R¹³R^{13a})；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；またはC₂～₆アルキニルであり、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁴で置換されていてもよく；

R¹³、R^{13a}、R^{13b}はH；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁴で置換されていてもよく；

R¹¹、R¹²はハロゲン；CN；C(O)OR¹⁵；OR¹⁵；C(O)R¹⁵；C(O)N(R¹⁵R^{15a})；S(O)₂N(R¹⁵R^{15a})；S(O)N(R¹⁵R^{15a})；S(O)₂R¹⁵；S(O)R¹⁵；N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)S(O)N(R^{15a}R^{15b})；SR¹⁵；N(R¹⁵R^{15a})；NO₂；OC(O)R¹⁵；N(R¹⁵)C(O)R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)R^{15a}；N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}；OC(O)N(R¹⁵R^{15a})；またはT²からなる群より独立して選択され；

R¹⁵、R^{15a}、R^{15b}はH；T²；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

R¹⁴はハロゲン；CN；C(O)OR¹⁶；OR¹⁶；C(O)R¹⁶；C(O)N(R¹⁶R^{16a})；S(O)₂N(R¹⁶R^{16a})；S(O)N(R¹⁶R^{16a})；S(O)₂R¹⁶；S(O)R¹⁶；N(R¹⁶)S(O)₂N(R^{16a}R^{16b})；N(R¹⁶)S(O)N(R^{16a}R^{16b})；S(R¹⁶)；N(R¹⁶R^{16a})；NO₂；OC(O)R¹⁶；N(R¹⁶)C(O)R^{16a}；N(R¹⁶)S(O)₂R^{16a}；N(R¹⁶)S(O)R^{16a}；N(R¹⁶)C(O)N(R^{16a}R^{16b})；N(R¹⁶)C(O)OR^{16a}；またはOC(O)N(R¹⁶R^{16a})であり；

R¹⁶、R^{16a}、R^{16b}はH；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

T²はフェニル；ナフチル；インデニル；インダニル；C₃～₇シクロアルキル；4～7員ヘテロシクリル；または7～11員ヘテロビシクリルであり、T²は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されていてもよく；

T³はフェニル；C₃～₇シクロアルキル；または4～7員ヘテロシクリルであり、T³は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁸で置換されていてもよく；

R¹⁷、R¹⁸はハロゲン；CN；C(O)OR¹⁹；OR¹⁹；環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)；C(O)R¹⁹；C(O)N(R¹⁹R^{19a})；S(O)₂N(R¹⁹R^{19a})；S(O)N(R¹⁹R^{19a})；S(O)₂R¹⁹；S(O)R¹⁹；N(R¹⁹)S(O)₂N(R^{19a}R^{19b})；N(R¹⁹)S(O)N(R^{19a}R^{19b})；SR¹⁹；N(R¹⁹R^{19a})；NO₂；OC(O)R¹⁹；N(R¹⁹)C(O)R^{19a}；N(R¹⁹)S(O)₂R^{19a}；N(R¹⁹)S(O)R^{19a}；N(R¹⁹)C(O)N(R^{19a}R^{19b})；N(R¹⁹)C(O)OR^{19a}；OC(O)N(R¹⁹R^{19a})；C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルからなる群より独立して選択され、C₁～₆アルキル；C₂～₆アルケニル；およびC₂～₆アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁹で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

ニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR²⁰で置換されていてもよく；R¹⁹、R^{19a}、R^{19b}はH；C_{1～6}アルキル；C_{2～6}アルケニル；およびC_{2～6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1～6}アルキル；C_{2～6}アルケニル；およびC_{2～6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR²⁰で置換されていてもよく；R²⁰はハロゲン；CN；C(O)OR²¹；OR²¹；C(O)R²¹；C(O)N(R²¹R^{21a})；S(O)₂N(R²¹R^{21a})；S(O)N(R²¹R^{21a})；S(O)₂R²¹；S(O)R²¹；N(R²¹)S(O)₂N(R^{21a}R^{21b})；N(R²¹)S(O)N(R^{21a}R^{21b})；S(R²¹)；N(R²¹R^{21a})；NO₂；OC(O)R²¹；N(R²¹)C(O)R^{21a}；N(R²¹)S(O)₂R^{21a}；N(R²¹)S(O)R^{21a}；N(R²¹)C(O)N(R^{21a}R^{21b})；N(R²¹)C(O)OR^{21a}；またはOC(O)N(R²¹R^{21a})であり；R²¹、R^{21a}、R^{21b}はH；C_{1～6}アルキル；C_{2～6}アルケニル；およびC_{2～6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1～6}アルキル；C_{2～6}アルケニル；およびC_{2～6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく、但しR⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち少なくとも1つはR^{6e}であり、R^{6e}はT²；C(O)T²；N(R⁷)T²；あるいは1つまたは複数のT²で置換されたC_{1～6}アルキルである。

10

【請求項2】

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち1つがR^{6e}である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^{6e}がT²である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

R^{6e}がC(O)T²である、請求項1または2記載の化合物。

20

R^{6e}が、1つまたは複数のT²で置換されたC_{1～6}アルキルである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

R^{6e}がCH₂T²である、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R^{6e}がN(R⁷)T²である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項8】

R^{6e}がNHT²である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

RがHである、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項10】

A環がピラゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾールである、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

A環がピラゾールである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

同一であるかまたは異なる0個、1個または2個のR¹がH以外である、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

R¹がOR²であるか、あるいは同一であるかまたは異なる1個または2個のR³で置換されていてもよいC_{1～4}アルキルである、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項14】

R¹が非置換C_{1～4}アルキルである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

R¹が、1個または2個のR³で置換されたC_{1～4}アルキルである、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

R³がハロゲン；CN；OR⁴；C(O)N(R⁴R^{4a})；またはC(O)T¹であり、T¹が、C(O)に結合した少なくとも1個の環窒素原子を含有する非置換4～7員複素環である、請求項1～13または15のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項 17】

R^3 が $N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)_2N(R^4R^{4a})$ ；または T^1 である、請求項1～13または15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

R^3 が T^1 である、請求項1～13、15～17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 19】

R^4 、 R^{4a} がH；メチル；およびシクロプロピルからなる群より独立して選択される、請求項1～13、15～17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

T^1 が非置換であるかまたは R^{10} で置換されており、 R^{10} が、環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； $CH_2NH(CH_3)$ ；または $CH_2N(CH_3)_2$ である、請求項1～13、15、17、18のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項 21】

n が0、1または2である、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 22】

n が1である、請求項21記載の化合物。

【請求項 23】

R^5 、 R^{5a} がHである、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 24】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうちいずれもNではないかまたは1つがNである、請求項1～23のいずれか一項記載の化合物。 20

【請求項 25】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうちいずれもNではない、請求項24記載の化合物。

【請求項 26】

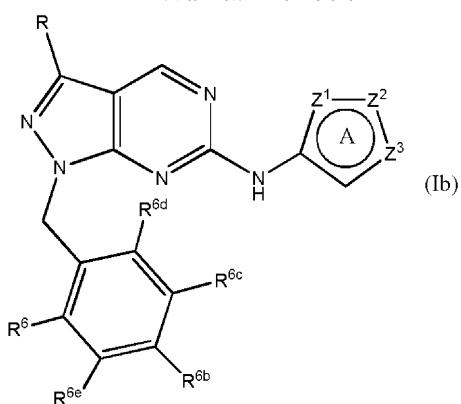
R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} のうち1つが R^{6e} であり、その他がH；非置換 $C_{1～6}$ アルキル；およびハロゲンからなる群より独立して選択される、請求項1～25のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 27】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} のうち1つが R^{6e} であり、 R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} のうち0、1つ、2つまたは3つが CH_3 ；ClおよびFからなる群より独立して選択される、請求項26記載の化合物。 30

【請求項 28】

式(I)中、 Y 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 が式(Ia)を与えるように選択される、請求項1～27のいずれか一項記載の化合物：



式中、 A 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R 、 R^6 、 R^{6e} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は請求項1～27のいずれか一項に定義の通りである。

【請求項 29】

T^2 が4～7員ヘテロシクリルである、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 30】

10

20

30

40

50

T^2 がモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-ピラニル、アゼチジニル、オキセタンまたはピロリジンであり、 T^2 が、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{17} で置換されていてもよい、請求項29記載の化合物。

【請求項 3 1】

T^2 がモルホリニルであり、 T^2 が、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{17} で置換されていてもよい、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 2】

T^2 が7～11員ヘテロビシクリルである、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 3】

T^2 が8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンまたは2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、 T^2 が、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{17} で置換されていてもよい、請求項32記載の化合物。

【請求項 3 4】

T^2 が非置換である、請求項1～33のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 5】

T^2 が、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{17} で置換されている、請求項1～33のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 6】

T^2 が1個の R^{17} で置換されている、請求項35記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{17} がハロゲン； CN； $C(O)OR^{19}$ ； OR^{19} ； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； $C(O)R^{19}$ ； $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2R^{19}$ ； $S(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； SR^{19} ； $N(R^{19}R^{19a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ ； $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $C_{1～6}$ アルキル； $C_{2～6}$ アルケニル； または $C_{2～6}$ アルキニルであり、 $C_{1～6}$ アルキル； $C_{2～6}$ アルケニル； および $C_{2～6}$ アルキニルが、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{20} で置換されていてもよい、請求項35または36記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^{17} がハロゲン； CN； $C(O)OR^{19}$ ； OR^{19} ； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； $C(O)R^{19}$ ； $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2R^{19}$ ； $S(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； SR^{19} ； $N(R^{19}R^{19a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ ； $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； 1つまたは複数の R^{20} で置換された $C_{1～6}$ アルキル； $C_{2～6}$ アルケニル； または $C_{2～6}$ アルキニルであり、 $C_{2～6}$ アルケニル； および $C_{2～6}$ アルキニルが、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{20} で置換されていてもよい、請求項36記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^{17} がハロゲン； CN； $C(O)OR^{19}$ ； OR^{19} ； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； $C(O)R^{19}$ ； $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2R^{19}$ ； $S(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； SR^{19} ； $N(R^{19}R^{19a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ ； または $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ である、請求項38記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^{17} が非置換 $C_{1～6}$ アルキルである、請求項35または36記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^{17} がメチルである、請求項40記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^{17} がハロゲン； $C(O)OR^{19}$ ； OR^{19} ； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； また

10

20

30

40

50

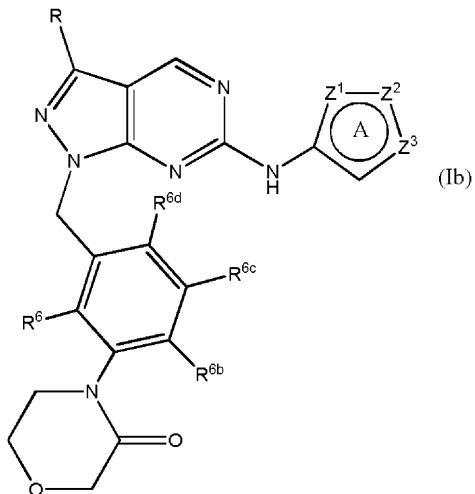
は $S(O)_2R^{19}$ である、請求項35または36記載の化合物。

【請求項43】

R^{17} が、環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O); F; OH; OCH_3 ; $C(O)OCH_2CH_3$; または $S(O)_2CH_3$ である、請求項42記載の化合物。

【請求項44】

式(Ib)を有する、請求項43記載の化合物:



10

20

式中、A、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、R、 R^6 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は請求項1~43のいずれか一項に定義の通りである。

【請求項45】

以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物:

(R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-モルホリノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;

(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(モルホリノメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-メチル-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-メチル-2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド;

エチル1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート;

30

40

50

3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;

1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N,N-ジメチル-3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;

1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン;

1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-メチル-3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;

4-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)チオモルホリン1,1-ジオキシド;

1-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

4-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;

4-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;

4-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;

1-(3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン;

N-(1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

1-(ジメチルアミノ)-3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール;

N-(1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

N-シクロプロピル-3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;

1-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;

1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;

10

20

30

40

50

2-(4-((1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)
アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
N-(1-((3-((メチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1
-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-
モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-フルオロ-3-モルホリ
ノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 10
2-(4-((1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)
アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
2-(4-((1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-
6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
4-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピ
ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
2-(4-((1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ア
ミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ピペリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H
-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 20
1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
2-(4-((1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)
アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d
]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン; 30
1-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
1-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピ
ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-
イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
1-(3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d
]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピ
ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン; 40
4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-
-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H
-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[
3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-
-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
1-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピ
ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン; 50

1-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 1-(3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 4-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
 1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
 1-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 1-(3-(4-メトキシペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 (3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 (3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン;
 N-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 2-(4-((1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 4-(3-((6-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
 (2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 (2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オール;

10

20

30

40

50

1-(3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(3-フルオロ-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2-フルオロ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール; 10
 N-(1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2,5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2,5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
 (3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン; 20
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 1-(2-クロロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 30
 1-(3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-((5-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 N-シクロプロピル-2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンスルホンアミド;
 3-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;
 1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-4-オン; 40
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン;
 モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン;
 (S)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 50

(R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(オキセタン-3-イルアミノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；および

薬学的に許容されるその塩、プロドラッグまたは代謝産物。

【請求項 4 6】

請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体と共に含み、1種または複数種の他の薬学的組成物と任意で併用される、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

医用薬剤として使用される、請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4 8】

JAKに関連する疾患または障害を処置または予防する方法において使用される、請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4 9】

免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害もしくは疾患、または移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病を処置または予防する方法において使用される、請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5 0】

増殖性疾患を処置または予防する方法において使用される、請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5 1】

JAKに関連する疾患および障害からなる群より選択される1つまたは複数の状態の処置、制御、遅延または予防を、それを必要とする哺乳動物患者において行うための方法であって、治療有効量の請求項1～45のいずれか一項記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を該患者に投与する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、シグナル伝達、増殖およびサイトカイン分泌などの細胞活性を調節するためのタンパク質キナーゼ活性を調節するために有用な、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグおよび代謝産物を含むキナーゼ阻害剤の新規クラスに関する。より具体的には、本発明は、キナーゼ活性、特にJAK3活性、および上述の細胞活性に関するシグナル伝達経路を阻害、制御および/または調節する化合物を提供する。さらに、本発明は、例えば免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患、あるいは移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病の処置または予防用の、前記化合物を含む薬学的組成物、および前記化合物を調製するための方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

キナーゼは、タンパク質、脂質、糖、ヌクレオシドおよび他の細胞代謝産物のリン酸化を触媒し、真核細胞の生理機能のすべての局面において重要な役割を果たす。特に、タンパク質キナーゼおよび脂質キナーゼは、成長因子、サイトカインまたはケモカインなどの細胞外メディエーターまたは細胞外刺激に応答して細胞の活性化、増殖、分化および生存を制御するシグナル伝達事象に関与する。一般に、タンパク質キナーゼは2つの群、すなわちチロシン残基を優先的にリン酸化するキナーゼ、ならびにセリン残基および/またはスレオニン残基を優先的にリン酸化するキナーゼに分類される。チロシンキナーゼとしては、上皮成長因子受容体(EGFR)などの膜貫通型成長因子受容体、およびヤヌスキナーゼ(JAK)などのサイトゾルにおける非受容体型キナーゼが挙げられる。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50

不適切に高いタンパク質キナーゼ活性は、がん、代謝疾患、自己免疫性障害または炎症性障害を含む多くの疾患に関与している。この効果は、酵素の変異、過剰発現または不適切な活性化による制御機序の破綻によって直接的または間接的に引き起こされうる。すべてのこれらの場合において、キナーゼの選択的阻害は有益な効果を示すと予想される。

【0004】

近年の創薬の焦点となったキナーゼの1つの群は、非受容体型チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーである。哺乳動物において、このファミリーは4つのメンバー、すなわちJAK1、JAK2、JAK3およびチロシンキナーゼ2(TYK2)を有する。各タンパク質はキナーゼドメインおよび触媒的に不活性な偽キナーゼドメインを有する。JAKタンパク質は、それらのアミノ末端FERM(バンド4.1、エズリン、ラディキシン、モエシン)ドメインを通じてサイトカイン受容体に結合する。サイトカインのそれらの受容体への結合後、JAKは活性化されて受容体をリン酸化し、それによってシグナル伝達分子用の、特にシグナル伝達性転写因子(Stat)ファミリーメンバー用のドッキング部位を作り出す(Yamaoka et al., 2004. *The Janus kinases (Jaks)*. *Genome Biology* 5(12): 253 (非特許文献1))。

10

【0005】

哺乳動物において、JAK1、JAK2およびTYK2は遍在性に発現される。対照的に、JAK3の発現は主に造血細胞においてであり、細胞の発達および活性化によって高度に制御される(Musso et al., 1995. *181(4):1425-31* (非特許文献2))。

【0006】

JAK欠損細胞系および遺伝子標的マウスの研究は、サイトカインシグナル伝達におけるJAKの必須で重複しない機能を明らかにした。JAK1ノックアウトマウスは、吸乳が妨げられる神経学的效果におそらく関係する、出生時の致死表現型を示す(Rodig et al., 1998. *Cell* 93(3):373-83 (非特許文献3))。JAK2遺伝子の欠失は、赤血球生成欠損の結果として胎生期12.5日目の胚性致死を生じさせる(Neubauer et al., 1998. *Cell* 93(3):397-409 (非特許文献4))。興味深いことに、JAK3欠損は、常染色体劣性重症複合免疫不全症(SCID)を有するヒトにおいて最初に同定された(Macchi et al., 1995. *Nature* 377(6544):65-68 (非特許文献5))。JAK3ノックアウトマウスもSCIDを示すが非免疫性不全は示さず、これは、免疫抑制剤としてのJAK3阻害剤がインビボで制限的な効果を示すと見込まれ、したがって免疫抑制に有望な薬物を提示するということを示唆している(Papageorgiou and Wikman 2004, *Trends in Pharmacological Sciences* 25(11):558-62 (非特許文献6))。

20

30

【0007】

JAK3の活性化型変異が急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者において観察された(Walters et al., 2006. *Cancer Cell* 10(1):65-75 (非特許文献7))。JAK3のこれらの変異型は、マウスモデルにおいてBa/F3細胞を形質転換して因子非依存性に増殖させ、巨核芽球性白血病の特徴を誘導することができる。

【0008】

JAK3阻害に関連する疾患および障害は、例えばWO 01/42246 (特許文献1)およびWO 2008/060301 (特許文献2)にさらに記載されている。

【0009】

医学分野で有用でありうるいくつかのJAK3阻害剤が文献において報告された(O'Shea et al., 2004. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(7):555-64 (非特許文献8))。強力なJAK3阻害剤(CP-690,550)は、臓器移植の動物モデル(Changelian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888 (非特許文献9))および臨床試験(Pesu et al., 2008. *Immunol. Rev.* 223, 132-142 (非特許文献10)で考察)において有効性を示すと報告された。CP-690,550阻害剤は、JAK3キナーゼに対して選択的ではなく、JAK2キナーゼをほぼ等しい効力で阻害する(Jiang et al., 2008, *J. Med. Chem.* 51(24):8012-8018 (非特許文献11))。JAK2の阻害が貧血を引き起こしうることから、JAK2よりも大きな効力でJAK3を阻害する選択的JAK3阻害剤が有利な治療特性を示しうると予想される(Ghoreschi et al., 2009. *Nature Immunol.* 4, 356-360 (非特許文献12))。

40

【0010】

50

他のキナーゼの阻害が望まれない副作用を引き起こしうることから、他のキナーゼよりも大きな効力でJAK3を阻害する選択的JAK3阻害剤が有利な治療特性を示しうると予想される。特に、オーロラキナーゼファミリーのメンバー(例えばオーロラAおよびオーロラB)に対する選択性が重要でありうる。オーロラキナーゼは、有糸分裂の間のみ発現しかつキナーゼとして活性であり、したがって阻害剤は、口腔粘膜および腸粘膜の上皮細胞などの増殖性正常細胞に対して効果を示しうる(Keen and Taylor, 2004. *Nat. Rev. Cancer.* 4(12):927-36 (非特許文献13))。

【0011】

JAK3およびJAK2キナーゼ阻害活性を示すピリミジン誘導体はWO-A 2008/009458 (特許文献3)に記載されている。JAK経路の調節またはJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害が行われる状態の処置におけるピリミジン化合物は、WO-A 2008/118822 (特許文献4)およびWO-A 2008/118823 (特許文献5)に記載されている。

10

【0012】

JAK3阻害剤としてのフルオロ置換ピリミジン化合物はWO 2010/118986 A (特許文献6)に記載されている。

【0013】

WO-A 2008/094602 (特許文献7)は、有糸分裂キナーゼのモジュレーターとしてのピラゾロピリミジンに関する。WO-A 2006/074985 (特許文献8)は、キナーゼ阻害剤としての5員環付加複素環ピリミジンに関する。US-A 2009/0203688 (特許文献9)は、1つまたは複数のタンパク質チロシンキナーゼ媒介性疾患に有用なピロロピリミジン化合物に関する。

20

【0014】

JAK阻害剤は当技術分野で公知であるが、少なくとも部分的に有効な薬学的に関連性のある特性、例えば活性、特にJAK2キナーゼとの選択性、およびADME特性を有するさらなるJAK阻害剤を提供することが必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】WO 01/42246

【特許文献2】WO 2008/060301

【特許文献3】WO-A 2008/009458

30

【特許文献4】WO-A 2008/118822

【特許文献5】WO-A 2008/118823

【特許文献6】WO 2010/118986 A

【特許文献7】WO-A 2008/094602

【特許文献8】WO-A 2006/074985

【特許文献9】US-A 2009/0203688

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Yamaoka et al., 2004. *The Janus kinases (Jaks)*. *Genome Biology* 5(12): 253

40

【非特許文献2】Musso et al., 1995. *181(4):1425-31*

【非特許文献3】Rodig et al., 1998. *Cell* 93(3):373-83

【非特許文献4】Neubauer et al., 1998. *Cell* 93(3):397-409

【非特許文献5】Macchi et al., 1995. *Nature* 377(6544):65-68

【非特許文献6】Papageorgiou and Wikman 2004, *Trends in Pharmacological Sciences* 25(11):558-62

【非特許文献7】Walters et al., 2006. *Cancer Cell* 10(1):65-75

【非特許文献8】O'Shea et al., 2004. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(7):555-64

【非特許文献9】Changlian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888

【非特許文献10】Pesu et al., 2008. *Immunol. Rev.* 223, 132-142

50

【非特許文献 1 1】Jiang et al., 2008, J. Med. Chem. 51(24):8012-8018

【非特許文献 1 2】Ghoreschi et al., 2009. Nature Immunol. 4, 356-360

【非特許文献 1 3】Keen and Taylor, 2004. Nat. Rev. Cancer. 4(12):927-36

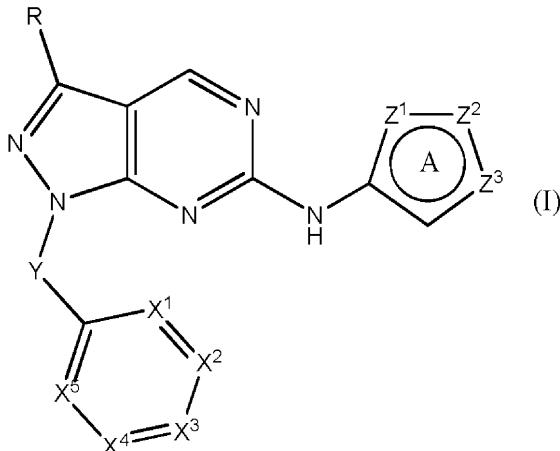
【発明の概要】

【0 0 1 7】

したがって、本発明の目的は、好ましくはJAK2との選択性を示し、JAKに関連する障害の処置または予防において有効でありうる、JAK阻害剤としての化合物の新規クラスを提供することにある。

【0 0 1 8】

したがって、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは代謝産物を提供する:



式中、

RはHまたはFであり；

A環は5員芳香族複素環であり、Z¹、Z²およびZ³は、C(R¹)、N、N(R¹)、OおよびSからなる群より独立して選択され、但しZ¹、Z²、Z³のうち少なくとも1つはNであり；

各R¹は独立してH、ハロゲン；CN；C(O)OR²；OR²；C(O)R²；C(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂N(R²R²^a)；S(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂R²；S(O)R²；N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})；SR²；N(R²R^{2a})；NO₂；OC(O)R²；N(R²)C(O)R^{2a}；N(R²)S(O)₂R^{2a}；N(R²)S(O)R^{2a}；N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)C(O)OR^{2a}；OC(O)N(R²R^{2a})；T¹；C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；またはC_{2~6}アルキニルであり、C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR³で置換されていてもよく；

R²、R^{2a}、R^{2b}はH；T¹；C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；およびC_{2~6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR³で置換されていてもよく；

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

R⁴、R^{4a}、R^{4b}はH；T¹；C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；およびC_{2~6}アルキニルからなる群より独立して選択され、C_{1~6}アルキル；C_{2~6}アルケニル；およびC_{2~6}アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

T¹はC_{3~7}シクロアルキル；または飽和4~7員ヘテロシクリルであり、T¹は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁰で置換されていてもよく；

Yは(C(R⁵R^{5a}))_nであり；

nは0、1、2、3または4であり；

R⁵、R^{5a}はH；および非置換C_{1~6}アルキルからなる群より独立して選択され；または一緒にになってオキソ(=O)を形成し；

10

20

30

40

50

R^5 、 R^{5a} は一緒になって非置換 C_{3-7} シクロアルキルを形成してもよく；

X^1 は $C(R^6)$ または N であり； X^2 は $C(R^{6a})$ または N であり； X^3 は $C(R^{6b})$ または N であり； X^4 は $C(R^{6c})$ または N であり； X^5 は $C(R^{6d})$ または N であり、但し X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 のうち多くとも2つは N であり；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は H ；ハロゲン； CN ； $C(O)OR^7$ ； OR^7 ； $C(O)R^7$ ； $C(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2R^7$ ； $S(O)R^7$ ； $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； SR^7 ； $N(R^7R^{7a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^7$ ； $N(R^7)C(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)C(O)OR^{7a}$ ； $OC(O)N(R^7R^{7a})$ ； T^2 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{11} で置換されていてもよく；

R^6/R^{6a} 、 R^{6a}/R^{6b} という対のうち1つは一緒になって T^3 環を形成してもよく；

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は H ； T^2 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^8 で置換されていてもよく；

R^8 はハロゲン； CN ； $C(O)OR^9$ ； OR^9 ； $C(O)R^9$ ； $C(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2R^9$ ； $S(O)R^9$ ； $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； SR^9 ； $N(R^9R^{9a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^9$ ； $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ； $OC(O)N(R^9R^{9a})$ ；または T^2 であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は H ； T^2 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{12} で置換されていてもよく；

R^{10} はハロゲン； CN ； $C(O)OR^{13}$ ； OR^{13} ；環が少なくとも部分飽和しているオキソ($=O$)； $C(O)R^{13}$ ； $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2R^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； SR^{13} ； $N(R^{13}R^{13a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ； $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；または C_{2-6} アルキニルであり、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{14} で置換されていてもよく；

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は H ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{14} で置換されていてもよく；

R^{11} 、 R^{12} はハロゲン； CN ； $C(O)OR^{15}$ ； OR^{15} ； $C(O)R^{15}$ ； $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)_2R^{15}$ ； $S(O)R^{15}$ ； $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ ； $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ； SR^{15} ； $N(R^{15}R^{15a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{15}$ ； $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ ； $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ ； $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ ； $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ； $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ ； $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ ；または T^2 からなる群より独立して選択され；

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は H ； T^2 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

R^{14} はハロゲン； CN ； $C(O)OR^{16}$ ； OR^{16} ； $C(O)R^{16}$ ； $C(O)N(R^{16}R^{16a})$ ； $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$ ； $S(O)N(R^{16}R^{16a})$ ； $S(O)_2R^{16}$ ； $S(O)R^{16}$ ； $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$ ； $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$ ； SR^{16} ； $N(R^{16}R^{16a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{16}$ ； $N(R^{16})C(O)R^{16a}$ ； $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$ ； $N(R^{16})S(O)R^{16a}$ ； $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$ ； $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ ；または $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$ であり；

R^{16} 、 R^{16a} 、 R^{16b} は H ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選択され、 C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；および C_{2-6} アルキニルは、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく；

T^2 はフェニル；ナフチル；インデニル；インダニル； C_{3-7} シクロアルキル；4~7員ヘテロシクリル；または7~11員ヘテロビシクリルであり、 T^2 は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{17} で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

T^3 はフェニル； $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル； または4~7員ヘテロシクリルであり、 T^3 は、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{18} で置換されていてもよく；

R^{17} 、 R^{18} はハロゲン； CN； $C(O)OR^{19}$ ； OR^{19} ； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； $C(O)R^{19}$ ； $C(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $S(O)_2R^{19}$ ； $S(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； SR^{19} ； $N(R^{19}R^{19a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{19}$ ； $N(R^{19})C(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$ ； $N(R^{19})S(O)R^{19a}$ ； $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$ ； $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$ ； $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$ ； $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{19} 、 R^{19a} 、 R^{19b} はH； $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{20} はハロゲン； CN； $C(O)OR^{21}$ ； OR^{21} ； $C(O)R^{21}$ ； $C(O)N(R^{21}R^{21a})$ ； $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$ ； $S(O)N(R^{21}R^{21a})$ ； $S(O)_2R^{21}$ ； $S(O)R^{21}$ ； $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$ ； $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$ ； SR^{21} ； $N(R^{21}R^{21a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{21}$ ； $N(R^{21})C(O)R^{21a}$ ； $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$ ； $N(R^{21})S(O)R^{21a}$ ； $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$ ； $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ ； または $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$ であり；

R^{21} 、 R^{21a} 、 R^{21b} はH； $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルからなる群より独立して選択され、 $C_{1\sim 6}$ アルキル； $C_{2\sim 6}$ アルケニル； および $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよく、 ただし R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} のうち少なくとも一つは R^{6e} であり、 ここで R^{6e} は、 T^2 ； $C(O)T^2$ ； $N(R^7)T^2$ ； または1つまたは複数の T^2 で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0019】

変数または置換基を異なる変種の群より選択することができて、 そのような変数または置換基が2回以上出現する場合、 各変種は同一でも異なっていてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明の意味内で、 用語は以下のように使用される。

【0021】

「アルキル」とは、 直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味する。 アルキル炭素の各水素を、 さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0022】

「アルケニル」とは、 少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味する。 アルケニル炭素の各水素を、 さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0023】

「アルキニル」とは、 少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味する。 アルキニル炭素の各水素を、 さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0024】

「 $C_{1\sim 4}$ アルキル」とは、 1~4個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、 例えば分子の末端に存在する場合はメチル、 エチル、 n -プロピル、 イソプロピル、 n -ブチル、 イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチルを意味し、 または例えば分子の2つの部分がこのアルキル基によって結合している場合は- CH_2 -、 - CH_2-CH_2 -、 - $CH(CH_3)$ -、 - $CH_2-CH_2-CH_2$ -、 - $CH(C_2H_5)$ -、 - $C(CH_3)_2$ -を意味する。 $C_{1\sim 4}$ アルキル炭素の各水素を、 さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0025】

「 $C_{1\sim 6}$ アルキル」とは、 1~6個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、 例えば分子の末端に存在する場合は $C_{1\sim 4}$ アルキル、 メチル、 エチル、 n -プロピル、 イソプロピル、 n -ブチル、 イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルを意味し、 または例えば分子の2つの部分がこのアルキル基によって結合している場合は- CH_2 -、 - CH_2-C

10

20

30

40

50

H_2- 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ を意味する。 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル炭素の各水素を、さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0026】

「 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル」とは、2~6個の炭素原子を有するアルケニル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合は $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ を意味し、または例えば分子の2つの部分がこのアルケニル基によって結合している場合は $-\text{CH}=\text{CH}-$ を意味する。 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル炭素の各水素を、さらに指定される置換基で置き換えることができる。

【0027】

「 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル」とは、2~6個の炭素原子を有するアルキニル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合は $-\text{C}=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ を意味し、または例えば分子の2つの部分がこのアルキニル基によって結合している場合は $-\text{C}=\text{C}-$ を意味する。 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル炭素の各水素を、さらに指定される置換基で置き換えることができる。

10

【0028】

「 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル」または「 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル環」とは、3~7個の炭素原子を有する環状アルキル鎖、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルを意味する。好ましくは、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルまたはシクロヘプチルを意味する。シクロアルキル炭素の各水素を、さらに指定される置換基で置き換えることができる。「 $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル」または「 $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキル環」という用語は相応に定義される。

20

【0029】

「ハロゲン」とはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。ハロゲンは、フルオロまたはクロロであることが一般に好ましい。

【0030】

「4~7員ヘテロシクリル」または「4~7員複素環」とは、最大数までの二重結合を含有する4個、5個、6個または7個の環原子を有する環(完全飽和、部分飽和または不飽和の芳香環または非芳香環)であって、少なくとも1個の環原子~最大4個の環原子が硫黄($-\text{S}(0)-$ 、 $-\text{S}(0)_2-$ を含む)、酸素および窒素($=\text{N}(0)-$ を含む)からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられ、環が炭素原子または窒素原子を経由して分子の残りに結合している環を意味する。4~7員複素環の例としてはアゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピンまたはホモピペラジンがある。「5~6員ヘテロシクリル」または「5~6員複素環」という用語は相応に定義される。

30

【0031】

「飽和4~7員ヘテロシクリル」または「飽和4~7員複素環」とは、完全飽和「4~7員ヘテロシクリル」または「4~7員複素環」を意味する。

【0032】

「5員芳香族ヘテロシクリル」または「5員芳香族複素環」とは、シクロペンタジエニルから誘導される複素環であって、少なくとも1個の炭素原子が硫黄($-\text{S}(0)-$ 、 $-\text{S}(0)_2-$ を含む)、酸素および窒素($=\text{N}(0)-$ を含む)からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられる複素環を意味する。そのような複素環の例としてはフラン、チオフェン、ピロール、

40

50

イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールがある。

【0033】

「7~11員ヘテロビシクリル」または「7~11員複素二環」とは、少なくとも1個の環原子が両方の環によって共有される、最大数までの二重結合を含有しうる7~11個の環原子を有する2つの環の複素環系(完全飽和、部分飽和または不飽和の芳香環または非芳香環)であって、少なくとも1個の環原子~最大6個の環原子が硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素および窒素(=N(O)-を含む)からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられ、環が炭素原子または窒素原子を経由して分子の残りに結合している複素環系を意味する。7~11員複素二環の例としてはインドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンゾアゼピン、プリンまたはブテリジンがある。7~11員複素二環という用語は、2-オキサ-6-アザスピロ[3,3]ヘプタンもしくは2-オキサ-6-アザスピロ[3,4]オクタンもしくは2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタンのような2つの環のスピロ構造、または8-オキサ3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンのような架橋複素環も含む。

10

【0034】

式(I)の好ましい化合物は、その中に含有される1つまたは複数の残基が以下に示す意味を有する化合物であり、好ましい置換基定義のすべての組み合わせが本発明の対象である。式(I)のすべての好ましい化合物に関して、本発明はまた、すべての比率のすべてのその互変異性形および立体異性形ならびに互変異性混合物および立体異性混合物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

20

【0035】

本発明の好ましい態様では、後述の置換基は独立して以下の意味を有する。したがって、1つまたは複数のこれらの置換基は、以下に示す好ましいまたはより好ましい意味を有しうる。

【0036】

好ましくは、R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち1つはR^{6e}である。

30

【0037】

好ましくは、R^{6e}はT²である。好ましくは、R^{6e}はC(O)T²である。好ましくは、R^{6e}は、1つまたは複数のT²で置換されたC_{1~6}アルキルであり、好ましくは、R^{6e}はCH₂T²である。好ましくは、R^{6e}はN(R⁷)T²であり、好ましくは、R^{6e}はNHT²である。

【0038】

好ましくは、RはHである。

【0039】

好ましくは、A環はピラゾール、オキサゾールまたはイソオキサゾールである。より好ましくは、A環はピラゾールである。

40

【0040】

好ましくは、同一であるかまたは異なる0個、1個または2個のR¹はH以外である。

【0041】

好ましくは、R¹は、OR²であるか、あるいは同一であるかまたは異なる1個または2個のR³で置換されていてもよいC_{1~4}アルキルである。

【0042】

好ましくは、R¹は非置換C_{1~4}アルキルである。より好ましくは、R¹はメチルである。

【0043】

好ましくは、R¹は、1個または2個のR³で置換されたC_{1~4}アルキルである。

【0044】

好ましくは、R³はハロゲン；CN；OR⁴；C(O)N(R⁴R^{4a})；またはC(O)T¹であり、T¹は、C(O

50

)に結合した少なくとも1個の環窒素原子を含有する非置換4~7員複素環である。好ましくは、R³はN(R⁴R^{4a})；S(O)₂N(R⁴R^{4a})；またはT¹である。より好ましくは、R³はT¹である。

【0045】

好ましくは、R⁴、R^{4a}はH；メチル；およびシクロプロピルからなる群より独立して選択される。

【0046】

好ましくは、T¹は非置換であるかまたはR¹⁰で置換されており、R¹⁰は、環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)；CH₂NH(CH₃)；またはCH₂N(CH₃)₂である。

【0047】

好ましくは、nは0、1または2である。より好ましくは、nは1である。

10

【0048】

好ましくは、R⁵、R^{5a}はHである。

【0049】

好ましくは、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵のうちいずれもNではないかまたは1つがNである。より好ましくは、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵のうちいずれもNではない。

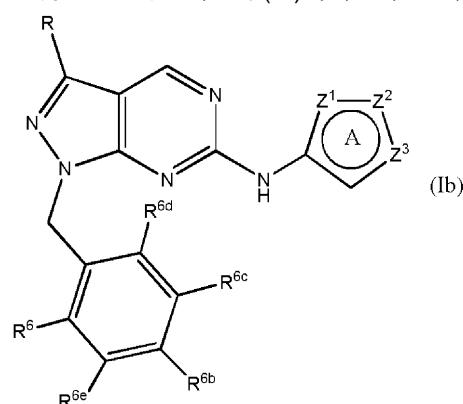
【0050】

好ましくは、R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち1つはR^{6e}であり、その他はH；非置換C_{1~6}アルキル；ハロゲンからなる群より独立して選択される。より好ましくは、R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち1つはR^{6e}であり、R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち0、1つ、2つまたは3つはCH₃；ClおよびF、好ましくはFからなる群より独立して選択される。

20

【0051】

好ましくは、式(I)中、Y、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵は式(Ia)を与えるように選択される：



30

式中、A、Z¹、Z²、Z³、R、R⁶、R^{6e}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は上記定義の通りである。

【0052】

好ましくは、T²は4~7員ヘテロシクリルである。

【0053】

好ましくは、T²はモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-ピラニル、アゼチジニル、オキセタンまたはピロリジンであり、T²は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されていてもよい。より好ましくは、T²はモルホリニルであり、T²は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されていてもよい。

40

【0054】

好ましくは、T²は7~11員ヘテロビシクリルである。より好ましくは、T²は8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンまたは2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、T²は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されていてもよい。

【0055】

好ましくは、T²は非置換である。好ましくは、T²は、同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されている。好ましくは、T²は1個のR¹⁷で置換されている。

50

【 0 0 5 6 】

好ましくは、R¹⁷はハロゲン； CN； C(O)OR¹⁹； OR¹⁹； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； C(O)R¹⁹； C(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂N(R¹⁹R^{19a})； S(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂R¹⁹； S(O)R¹⁹； N(R¹⁹)S(O)₂N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)S(O)N(R^{19a}R^{19b})； SR¹⁹； N(R¹⁹R^{19a})； NO₂； O C(O)R¹⁹； N(R¹⁹)C(O)R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)₂R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)R^{19a}； N(R¹⁹)C(O)N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)C(O)OR^{19a}； OC(O)N(R¹⁹R^{19a})； C₁～₆アルキル； C₂～₆アルケニル； またはC₂～₆アルキニルであり、 C₁～₆アルキル； C₂～₆アルケニル； およびC₂～₆アルキニルは、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR²⁰で置換されていてもよい。

【 0 0 5 7 】

好ましくは、R¹⁷はハロゲン； CN； C(O)OR¹⁹； OR¹⁹； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； C(O)R¹⁹； C(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂N(R¹⁹R^{19a})； S(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂R¹⁹； S(O)R¹⁹； N(R¹⁹)S(O)₂N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)S(O)N(R^{19a}R^{19b})； SR¹⁹； N(R¹⁹R^{19a})； NO₂； O C(O)R¹⁹； N(R¹⁹)C(O)R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)₂R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)R^{19a}； N(R¹⁹)C(O)N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)C(O)OR^{19a}； OC(O)N(R¹⁹R^{19a})； 1つまたは複数のR²⁰で置換されたC₁～₆アルキル； C₂～₆アルケニル； またはC₂～₆アルキニルであり、 C₂～₆アルケニル； およびC₂～₆アルキニルは、 同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR²⁰で置換されていてもよい。

【 0 0 5 8 】

好ましくは、R¹⁷はハロゲン； CN； C(O)OR¹⁹； OR¹⁹； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； C(O)R¹⁹； C(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂N(R¹⁹R^{19a})； S(O)N(R¹⁹R^{19a})； S(O)₂R¹⁹； S(O)R¹⁹； N(R¹⁹)S(O)₂N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)S(O)N(R^{19a}R^{19b})； SR¹⁹； N(R¹⁹R^{19a})； NO₂； O C(O)R¹⁹； N(R¹⁹)C(O)R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)₂R^{19a}； N(R¹⁹)S(O)R^{19a}； N(R¹⁹)C(O)N(R^{19a}R^{19b})； N(R¹⁹)C(O)OR^{19a}； またはOC(O)N(R¹⁹R^{19a})である。

【 0 0 5 9 】

好ましくは、R¹⁷は非置換C₁～₆アルキルである。より好ましくは、R¹⁷はメチルである。

【 0 0 6 0 】

好ましくは、R¹⁷はハロゲン； C(O)OR¹⁹； OR¹⁹； 環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； またはS(O)₂R¹⁹である。

【 0 0 6 1 】

好ましくは、R¹⁷は、環が少なくとも部分飽和しているオキソ(=O)； F； OH； OCH₃； C(O)OCH₂CH₃； またはS(O)₂CH₃である。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、T²はピラゾリル(より好ましくはピラゾール-4-イル)であり、T²は非置換であるか、あるいは同一であるかまたは異なる1つまたは複数のR¹⁷で置換されている。より好ましくは、T²は非置換C₁～₄アルキル； あるいはOR²¹またはC(O)N(R²¹R^{21a})で置換されたC₁～₄アルキルである。

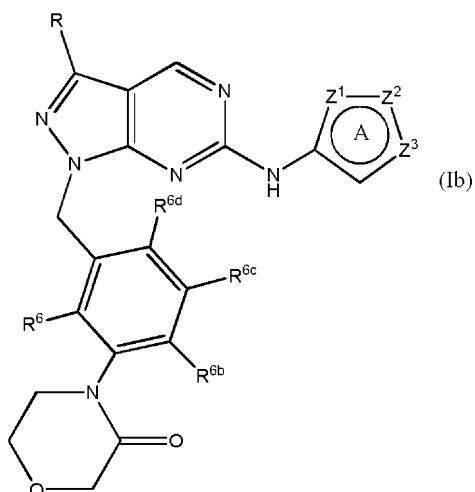
【 0 0 6 3 】

好ましくは、化合物は式(Ib)を有する：

10

20

30



10

式中、A、Z¹、Z²、Z³、R、R⁶、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は上記定義の通りである。

【0064】

上述の基の一部または全部が好ましい意味を有する式(I)の化合物も、本発明の目的である。

【0065】

本発明のさらなる好ましい化合物は、以下からなる群より選択される：

(R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-モルホリノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 (3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(モルホリノメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-メチル-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-メチル-2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド；
 エチル-1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート；
 3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド；
 1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N,N-ジメチル-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)

20

30

40

40

50

)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール;
 1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン;
 1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 10
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 N-メチル-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;
 4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)チオモルホリン1,1-ジオキシド; 20
 1-(3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-((6-((1-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 1-(3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン; 30
 N-(1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 N-(1-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(ジメチルアミノ)-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール;
 N-(1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン; 40
 N-シクロプロピル-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド;
 1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 N-(1-((3-((メチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1 50

- (3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 2-(4-((1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 2-(4-((1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 4-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 2-(4-((1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ビペリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン；
 2-(4-((1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 1-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン；
 1-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン；
 2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 1-(3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ビロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 1-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン；
 1-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン；
 1-(3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベ

10

20

30

40

50

ンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 4-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オン;
 1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン; 10
 1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン;
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オン; 20
 1-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン;
 1-(3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 (3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 (3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン; 30
 N-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 2-(4-((1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 2-(4-((1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;
 4-(3-((6-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン; 40
 (2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 (2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;
 4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オール; 40
 1-(3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(3-フルオロ-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン;
 1-(2-フルオロ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル 50

-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 1-(3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 1-(2,5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 2-(4-((1-(2,5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール；
 4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン；
 (3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 1-(2-クロロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 1-(3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-((5-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 N-シクロプロピル-2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンスルホンアミド；
 3-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；
 1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-4-オン；
 4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン；
 モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン；
 モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン；
 (S)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 (R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン；
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(オキセタン-3-イルアミノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン； および
 薬学的に許容されるその塩、プロドラッグまたは代謝産物。

10

20

30

40

50

【0066】

本発明の化合物のプロドラッグも本発明の範囲内にある。

【0067】

「プロドラッグ」とは、生体内における生理的条件下での酵素、胃酸などとの反応、例えばいずれも酵素的に行われる酸化、還元、加水分解などによって本発明の化合物に変換される誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、本発明の化合物中のアミノ基がアシル化、アルキル化もしくはリン酸化されて例えばエイコサノイルアミノ、アラニルアミノ、ピバロイルオキシメチルアミノを形成する化合物、またはヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、リン酸化もしくはボレートに変換されて例えばアセチルオキシ、パルミトイロキシ、ピバロイルオキシ、スクシニルオキシ、フマリルオキシ、アラニルオキシを形成する化合物、またはカルボキシル基がエステル化もしくはアミド化された化合物がある。これらの化合物は、本発明の化合物から周知の方法に従って生成することができる。

10

【0068】

式(I)の化合物の代謝産物も本発明の範囲内にある。

【0069】

「代謝産物」という用語は、細胞または生物、好ましくは哺乳動物において本発明の化合物のいずれかから誘導されるすべての分子を意味する。

20

【0070】

好ましくは、この用語は、生理的条件下で任意のそのような細胞または生物に存在する任意の分子とは異なる分子に関する。

【0071】

本発明の化合物の代謝産物の構造は、各種の適切な方法を使用すれば当業者には明らかであろう。

【0072】

一般式(I)の化合物の互変異性、例えばケト-エノール互変異性が生じうる場合、個々の形態、例えばケト形およびエノール形が別々におよび任意の比の混合物として一緒に含まれる。これは立体異性体、例えば鏡像異性体、シス/トランス異性体、配座異性体などにも当てはまる。

30

【0073】

所望であれば、当技術分野で周知の方法、例えば液体クロマトグラフィーによって異性体を分離することができる。これは例えばキラル固定相を使用することによる鏡像異性体にも当てはまる。さらに、鏡像異性体をジアステレオマーに変換すること、すなわち鏡像異性的に純粋な補助化合物とカップリングすること、得られたジアステレオマーの引き続いての分離、および補助残基の切断によって、鏡像異性体を単離することができる。あるいは、光学的に純粋な出発原料を使用する立体選択的合成によって、式(I)の化合物の任意の鏡像異性体を得ることができる。

【0074】

式(I)の化合物は結晶形または非晶形で存在しうる。さらに、式(I)の化合物の結晶形の一部は多形として存在しうるものであり、これらは本発明の範囲内に含まれる。式(I)の化合物の多形は、X線粉末回折(XRPD)パターン、赤外(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(ssNMR)を含むがそれに限定されないいくつかの慣習的な分析技術を使用して特性決定および識別することができる。

40

【0075】

式(I)の化合物が1つまたは複数の酸性基または塩基性基を含有する場合、本発明はまた、それらの対応する薬学的または中毒学的に許容される塩、特にそれらの薬学的に利用可能な塩を含む。したがって、酸性基を含有する式(I)の化合物は、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩として本発明に従って使用することができる。そのような塩のより正確な例としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、あるいはアンモニア、または例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリ

50

エタノールアミンもしくはアミノ酸などの有機アミンとの塩が挙げられる。1つまたは複数の塩基性基、すなわちプロトン化可能な基を含有する式(I)の化合物は、無機酸または有機酸とのそれらの付加塩の形態で存在しうるものであり、本発明に従って使用することができる。好適な酸の例としては塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリシン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に公知の他の酸が挙げられる。式(I)の化合物が分子中に酸性基および塩基性基を同時に含有する場合、本発明はまた、上述の塩形態に加えて、分子内塩またはベタイン(双性イオン)を含む。式(I)のそれぞれの塩は、当業者に公知の慣習的な方法、例えばこれらと有機もしくは無機の酸もしくは塩基とを溶媒または分散剤中で接触させること、または他の塩とのアニオン交換もしくはカチオン交換によって得ることができる。本発明はまた、低い生理適合性が理由で薬学的な剤における使用に直接好適ではないが例えれば化学反応または薬学的に許容される塩の調製のための中間体として使用可能な、式(I)の化合物のすべての塩を含む。

10

【0076】

本発明を通じて、「薬学的に許容される」という用語は、対応する化合物、担体または分子がヒトへの投与に好適であることを意味する。好ましくは、この用語は、動物、好ましくはヒトにおける使用に関してEMEA(欧州)および/またはFDA(米国)および/または任意の他国の規制当局などの規制当局によって承認されたことを意味する。

20

【0077】

本発明はさらに、本発明の化合物のすべての溶媒和物を含む。

【0078】

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

【0079】

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

30

【0080】

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

【0081】

本発明によれば、「JAK3」または「JAK3キナーゼ」という表現は「ヤヌスキナーゼ3」を意味する。JAK3をコードする遺伝子はヒト染色体19p13.1上に位置し、主に造血細胞に存在する。JAK3は、インターロイキン2(IL-2)受容体の鎖に関連する細胞質タンパク質チロシンキナーゼである。この鎖は、インターロイキンIL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21を含むいくつかのリンパ球向性サイトカインの受容体の成分としても働く(Schindler et al., 2007. J. Biol. Chem. 282(28):20059-63)。JAK3は、特にマスト細胞、リンパ球およびマクロファージ中のサイトカインに対する免疫細胞の応答において重要な役割を果たす。JAK3の阻害は、移植拒絶反応の予防において有益な効果を示した(Chang et al., 2003, Science 302(5646):875-888)。

40

【0082】

さらに、本発明によれば、「JAK3」または「JAK3キナーゼ」という表現は、JAK3の変異型、好ましくは急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者に見られるJAK3変異体を含む。より好ましくは、これらの変異体は単一のアミノ酸変異である。JAK3変異の活性化が急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者において観察された(Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75)。したがって、好ましい態様では、「JAK」という表現は、V722IまたはP132T変異を有するJAK3タンパク質も含む。

【0083】

50

本発明によれば、「TYK2」または「TYK2キナーゼ」という表現は「タンパク質チロシンキナーゼ2」を意味する。JAK3およびTYK2遺伝子はそれぞれ染色体19p13.1および19p13.2上でクラスター化している。

【0084】

実施例に示すように、本発明の化合物を、JAK2キナーゼに比べてのJAK3の選択性について試験した。示されるように、すべての試験化合物はJAK2よりも選択的にJAK3に結合する(以下の表6を参照)。

【0085】

したがって、本発明の化合物は、JAKに関連する疾患および障害、例えば免疫性障害、炎症性障害、自己免疫性障害もしくはアレルギー性障害、移植拒絶反応、移植片対宿主病、またはがんなどの増殖性疾患の予防または処置に有用であると考えられる。

10

【0086】

好ましい態様では、本発明の化合物は選択的JAK3阻害剤である。

【0087】

JAK1/JAK3両方の阻害剤も同等に好ましい。

【0088】

本発明の化合物は、JAK3、例えばそのキナーゼ活性に対して効果を示すか否かを決定することでさらに特徴づけることができる(Changelian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888およびオンライン補遺; Yang et al., 2007. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 17(2):326-331)。

20

【0089】

簡潔に言えば、JAK3キナーゼ活性は、触媒ドメイン(JH1触媒ドメイン)を含む組換えGST-JAK3融合タンパク質を使用して測定することができる。JAK3キナーゼ活性はELISAによって以下のように測定する。プレートを、基質としてのランダムL-グルタミン酸およびチロシン共重合体(4:1; 100 μg/ml)で終夜コーティングする。プレートを洗浄し、阻害剤ありまたはなしの組換えJAK3 JH1:GSTタンパク質(100ng/ウェル)を室温で30分間インキュベートする。HPR抱合PY20抗ホスホチロシン抗体(ICN)を加え、TMB(3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン)によって発達させる(Changelian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888およびオンライン補遺)。

30

【0090】

JAK2またはJAK3依存性シグナル伝達に対する低分子薬物の阻害活性を評価する細胞ベースアッセイ(TF-1細胞増殖)が記載された(Chen et al., 2006. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 16(21): 5633-5638)。

【0091】

本発明は、有効成分としての式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体と共に含み、任意で1種または複数種の他の薬学的組成物と併用される、薬学的組成物を提供する。

【0092】

「薬学的組成物」とは、1つまたは複数の有効成分、および担体を構成する1つまたは複数の不活性成分、ならびに、任意の2つ以上の成分の組み合わせ、複合体形成または凝集、あるいは1つまたは複数の成分の解離、あるいは1つまたは複数の成分の他の種類の反応または相互作用により直接的または間接的に得られる任意の生成物を意味する。したがって、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを混合することで作製される任意の組成物を包含する。

40

【0093】

「担体」という用語は、治療薬がそれによって投与される希釈剤、補助剤、賦形剤または媒体を意味する。そのような薬学的担体は滅菌液体、例えば水、およびピーナッツ油、大豆油、ミネラルオイル、ゴマ油などを含むがそれに限定されない石油、動物、植物または合成起源の油を含む油でありうる。薬学的組成物を経口投与する場合、水が好ましい担体である。薬学的組成物を静脈内投与する場合、生理食塩水およびブドウ糖水溶液が好ま

50

しい担体である。生理食塩水、ならびにブドウ糖およびグリセリン水溶液が、好ましくは注射用溶液剤の液体担体として使用される。好適な薬学的賦形剤としてはデンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、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リン、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。所望であれば、組成物は微量の湿潤剤もしくは乳化剤またはpH緩衝剤を含有してもよい。これらの組成物は溶液剤、懸濁液剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤などの形態を取りうる。組成物をトリグリセリドなどの伝統的な結合剤および担体によって坐薬として調剤することができる。経口製剤は製薬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、炭酸マグネシウムなどの標準的担体を含みうる。好適な薬学的担体の例はE.W. Martinの「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。そのような組成物は、治療有効量の好ましくは純粋な形態の治療薬を、患者への適切な投与のための形態を与えるために好適な量の担体と共に含有する。製剤は投与様式に適しているべきである。

10

【0094】

本発明の薬学的組成物は、組成物中の第1の化合物ではない1つまたは複数の式(I)の化合物、または他のJAK阻害剤のような、1つまたは複数のさらなる化合物を、有効成分として含みうる。さらなる生理活性化合物はステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、シクロスボリンまたはラバマイシンでありうる。

20

【0095】

本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、および他の薬学的に活性な薬剤は、一緒にまたは別々に投与することができ、別々に投与する場合、これは別々にまたは任意の順序で逐次的に起こりうる。同一製剤中で併用する場合、2つの化合物は安定でかつ互いにおよび製剤の他の成分と相溶性でなければならないと認識される。別々に調剤する場合、そのような化合物について当技術分野で公知のように任意の好都合な製剤として好都合にそれらを与えることができる。

【0096】

式(I)の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または式(I)の化合物を含む薬学的組成物が別の薬物または薬学的に活性な薬剤と併用投与されること、および/あるいは本発明の薬学的組成物がそのような薬物または薬学的に活性な薬剤をさらに含むことが、本発明内にさらに含まれる。

30

【0097】

この文脈で、「薬物または薬学的に活性な薬剤」という用語は、例えば研究者または臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または薬学的な剤を含む。

【0098】

「併用した」または「併用して」または「併用」は、一部または全部の化合物を別々に、異なる製剤中、異なる投与様式(例えば皮下、静脈内または経口)および異なる投与時間で投与することができる機能的同時投与として理解すべきである。そのような併用の個々の化合物は、別々の薬学的組成物として逐次投与するか、併用された薬学的組成物として同時投与することができる。

40

【0099】

例えば、関節リウマチ治療において、他の化学療法薬または抗体薬との併用が想定される。関節リウマチ治療のために本発明の化合物およびそれらの塩と併用することができる薬学的に活性な薬剤の好適な例としては以下が挙げられる：アムトルメチングアシル、ミゾリビンおよびリメキソロンなどの免疫抑制剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラ、アバタセプト、リツキシマブなどの抗TNF 剤；レフルノミドなどのチロシンキナーゼ阻害剤；スブレウム(subreum)などのカリクレインアンタゴニスト；オプレルベキンなどのインターロイキン11アゴニスト；インターフェロン 1アゴニスト；NRD-101(Aventis)などのヒアルロン酸アゴニスト；アナキンラなどのインターロイ

50

キン1受容体アンタゴニスト；塩酸アミプリロースなどのCD8アンタゴニスト；リューマコン(reumacon)などのアミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタッフなどのマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤ならびにメトレキサート、スルファサラジン、シクロスボリンA、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、オーロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウムおよびペニシラミンなどの他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)。

【0100】

特に、本明細書において定義される処置は、唯一の治療として適用することができ、あるいは本発明の化合物に加えて慣習的な手術または放射線療法もしくは化学療法を含し10うる。したがって、本発明の化合物を、がんなどの増殖性疾患の処置用の既存の治療薬と併用することもできる。併用される好適な薬剤としては以下が挙げられる：

(i) 腫瘍内科において使用される抗増殖薬/抗悪性腫瘍薬およびその組み合わせ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジエンマスター、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア)；代謝拮抗薬(例えば5-フルオロウラシルおよびテガフルールのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトレキサートなどの葉酸代謝拮抗薬、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレアならびにゲムシタビン)；抗腫瘍抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン)；有糸分裂阻害剤(例えばビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなビンカアルカロイド、ならびにパクリタキセルおよびタキソテールのようなタキソイド)；ならびにトボイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトシン)；

(ii) 細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびイドキシフェン)、エストロゲン受容体ダウルレギュレーター(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲストーベン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾールおよびエキセメスタン)、ならびにフィナステリドなどの5-レダクターゼ阻害剤；

(iii) 抗浸潤剤(例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン(AZD0530)およびN-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825)のようなc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、ならびにマリマスタッフのようなメタロプロテアーゼ阻害剤、ならびにウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能阻害剤；

(iv) 成長因子機能阻害剤：例えば、そのような阻害剤としては成長因子抗体および成長因子受容体抗体(例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ[ハーセプチン(商標)]および抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])が挙げられ、そのような阻害剤としては例えばチロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリー阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、/- (3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-/- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI 1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ならびにラバチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤)、肝細胞成長因子ファミリー阻害剤、イマチニブなどの血小板由来成長因子ファミリー阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY 43-9006))、ならびにMEKおよび/また

10

20

30

40

50

はAktキナーゼを通じた細胞シグナル伝達の阻害剤も挙げられ；

(v) 抗血管新生薬、例えば、血管内皮成長因子の作用を阻害する薬剤、例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ(アバスチン(商標))ならびに4-(4-ブロモ-2-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(ZD6474; WO 01/32651内の実施例2)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キナゾリン(AZD2171; WO 00/47212内の実施例240)、バタラニブ(PTK787; WO 98/35985)およびSU1 1248(スニチニブ; WO 01/60814)などのVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、ならびに他の機序によって働く化合物(例えばリノミド、インテグリンv3機能阻害剤およびアンジオスタチン)；

(vi) 血管損傷剤、例えばコンプレタスタチンA4および国際特許出願WO 99/02166に開示される化合物；

(vii) アンチセンス治療薬、例えば抗rasアンチセンス薬ISIS 2503などの上記で列挙した標的を指向する治療薬；

(viii) 遺伝子療法アプローチ、例えば、異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2などの異常遺伝子を置き換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するアプローチなどのGDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法)アプローチ、および、多剤耐性遺伝子療法などの、化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増大させるアプローチ；ならびに

(ix) 免疫療法アプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインの形質移入などの、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるエクスピボおよびインビボのアプローチ、T細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカイン形質移入樹状細胞などの形質移入免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイン形質移入腫瘍細胞系を使用するアプローチ、ならびに抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ。

【0101】

さらなる併用処置はWO-A 2009/008992およびWO-A 2007/107318に記載され、これらは参考により本明細書に組み入れられる。

【0102】

したがって、そのような併用の個々の化合物は、別々の薬学的組成物として逐次投与するか、併用された薬学的組成物として同時投与することができる。

【0103】

本発明の薬学的組成物は経口、直腸、局所、非経口(皮下、筋肉内および静脈内を含む)、経眼(点眼)、経肺(経鼻もしくは頬側吸入)または経鼻投与に好適な組成物を含むが、任意の所与の症例に最も好適な経路は、処置される状態の性質および重症度、ならびに有効成分の性質に依存する。それらは単位剤形で好都合に提示することができ、薬学分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。

【0104】

実用では、式(I)の化合物を有効成分として、慣習的な薬学的配合技術に従って薬学的担体と均質混合で組み合わせることができる。担体は、投与、例えば経口または非経口(静脈内を含む)投与に望ましい調製形態に応じて多種多様な形態を取りうる。経口剤形用の組成物を調製する上で、通常の薬学的媒体のいずれか、例えば、懸濁液剤、エリキシル剤および溶液剤などの経口液体製剤の場合の水、グリコール、油、アルコール、香味料、防腐剤、着色料など；または散剤、硬および軟カプセル剤ならびに錠剤などの経口固体製剤の場合のデンプン、糖、結晶セルロースなどの担体、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを使用することができ、固体経口製剤が液体製剤よりも好ましい。

【0105】

錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であることから、最も有利な経口単位剤形を代表し、いずれの場合でも薬学的固体担体が明らかに使用される。所望であれば、錠剤を標準的な水性または非水性技術でコーティングすることができる。そのような組成物および製剤は少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含有するはずである。当然、これらの組成

10

20

30

40

50

物中の活性化合物の割合は変動しうるものであり、好都合には単位の重量の約2パーセント～約60パーセントでありうる。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量が得られる量である。活性化合物は、例えば液滴剤またはスプレー剤として鼻腔内投与することもできる。

【0106】

錠剤、丸剤、カプセル剤などはトラガントゴム、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターク、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味料も含有しうる。単位剤形がカプセル剤である場合、上記種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有しうる。

10

【0107】

各種の他の材料がコーティングとして、または単位剤形の物理的形態を変更するために存在しうる。例えば、錠剤をセラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤は、有効成分に加えて、甘味料としてのスクロース、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素、ならびにサクランボ味またはオレンジ味などの香味料を含有しうる。

【0108】

式(1)の化合物は非経口投与することもできる。これらの活性化合物の溶液または懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中で調製することができる。分散液を油中のグリセリン、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中で調製することもできる。普通の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防ぐ防腐剤を含有する。

20

【0109】

注射液剤用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性懸濁液剤、および滅菌注射用溶液剤または懸濁液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されていなければならず、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。それは製造条件および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えれば含有する溶媒または分散媒でありうる。

30

【0110】

哺乳動物、特にヒトに有効量の本発明の化合物を与えるために任意の好適な投与経路を使用することができる。例えば経口、直腸、局所、非経口、経眼、経肺、経鼻などを使用することができる。剤形としては錠剤、トローチ剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアロゾル剤などが挙げられる。好ましくは、式(1)の化合物を経口投与する。

【0111】

使用される有効成分の有効投与量は、使用される特定の化合物、投与様式、処置される状態、および処置される状態の重症度に応じて変動しうる。当業者はそのような投与量を容易に確認することができる。

40

【0112】

通常、本発明の化合物の治療有効量は、動物の年齢および体重、処置を必要とする正確な状態およびその重症度、製剤の性質、ならびに投与経路を例えれば含むいくつかの要因に依存する。しかし、炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)の処置のための式(1)の化合物の有効量は、一般に1日当たりレシピエント(哺乳動物)の体重1kg当たり0.1～100mgの範囲、より通常には1日当たり体重1kg当たり1～10mgの範囲である。したがって、70kgの成体哺乳動物では、1日当たりの実際の量は通常70～700mgであると見込まれ、この量を1日当たり単一用量で、またはより通常には、総一日量が同一である1日当たり複数回(例えば2回、3回、4回、5回または6回など)の部分用量で与えることができる。薬学的に許容され

50

るその塩、プロドラッグまたは代謝産物の有効量は、式(1)の化合物の有効量の割合としてそれ自体決定することができる。同様の投与量が、上記で言及した他の状態の処置に適していると想定される。

【0113】

本明細書で使用する「有効量」という用語は、例えば研究者または臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または薬学的な剤の量を意味する。

【0114】

さらに、「治療有効量」という用語は、そのような量を受け取っていない対象に比べて改善された、疾患、障害もしくは副作用の処置、治癒、予防もしくは寛解、または疾患もしくは障害の進行速度の減少を生じさせる任意の量を意味する。この用語は、正常な生理機能を増強するために有効な量もその範囲内に含む。

10

【0115】

本発明の別の局面は、医用薬剤として使用される、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0116】

本発明の別の局面は、JAKに関連する疾患または障害を処置または予防する方法において使用される、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

20

【0117】

本発明の文脈では、JAKに関連する疾患または障害は、JAKが関与する疾患または障害として定義される。

【0118】

好ましい態様では、JAKに関連する疾患または障害は免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害もしくは疾患、または移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病である。

【0119】

したがって、本発明の別の局面は、免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害もしくは疾患、または移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病を処置または予防する方法において使用される、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

30

【0120】

組織および臓器の炎症は、多種多様な障害および疾患において起こり、特定の変種ではサイトカインファミリーの受容体の活性化により生じる。JAKの活性化に関連する例示的炎症性障害としては、放射線曝露による皮膚炎症、喘息、アレルギー性炎症および慢性炎症が非限定期に挙げられる。

【0121】

本発明によれば、自己免疫性疾患とは、自身の成分、例えばタンパク質、脂質またはDNAに対する身体の免疫反応によって少なくとも部分的に誘発される疾患のことである。臓器特異的自己免疫性障害の例としては、膵臓で発症するインスリン依存性糖尿病(1型)、甲状腺で発症する橋本甲状腺炎およびグレーブス病、胃で発症する悪性貧血、副腎で発症するクッシング病およびアジソン病、肝臓で発症する慢性活動性肝炎；多囊胞性卵巣症候群(PCOS)、セリアック病、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)ならびに強直性脊椎炎がある。非臓器特異的自己免疫性障害の例としては関節リウマチ、多発性硬化症、全身性狼瘡および重症筋無力症がある。

40

【0122】

1型糖尿病は、ランゲルハンス島のインスリン分泌細胞に対する自己反応性T細胞の選択的攻撃によって生じる。この疾患におけるJAK3の標的化は、JAK経路を通じてシグナル伝達する複数のサイトカインが細胞のT細胞媒介性自己免疫破壊に関与することがわかるという観察に基づく。実際、JAK3阻害剤JANEX-1は、1型糖尿病のNODマウスモデルにおける自己免疫性糖尿病の自然発症を予防することがわかった。

50

【0123】

好ましい態様では、自己免疫性疾患は関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患(IBD; クローン病および潰瘍性大腸炎)、乾癬、全身性エリテマトーデス(SLE)ならびに多発性硬化症(MS)からなる群より選択される。

【0124】

関節リウマチ(RA)は、世界の人口の約1%において発症する慢性進行性で衰弱性の炎症性疾患である。RAは、手および足の小関節で主に発症する対称性多発性関節炎である。関節裏層である滑膜における炎症に加えて、パンヌスと呼ばれる組織の攻撃的な前面が局所的関節構造を侵襲および破壊する(Firestein 2003, *Nature* 423:356-361)。

【0125】

炎症性腸疾患(IBD)は慢性再発性小腸炎により特徴づけられる。IBDはクローン病および潰瘍性大腸炎表現型に細分される。クローン病は末端回腸および結腸を最も頻繁に巻き込み、貫壁性であり、非連続的である。対照的に、潰瘍性大腸炎では、炎症は連続的であり、直腸および結腸の粘膜層に限定される。直腸および結腸に限局される症例の約10%では、クローン病または潰瘍性大腸炎の決定的な分類を行うことができず、「不定大腸炎」と称される。いずれの疾患も皮膚、眼または関節の腸外炎症を含む。好中球誘導性傷害は好中球遊走阻害剤の使用により予防することができる(Asakura et al., 2007, *World J Gastroenterol.* 13(15):2145-9)。

【0126】

乾癬は、人口の約2%において発症する慢性炎症性皮膚疾患である。それは頭皮、肘および膝に通常見られる赤色で鱗状の皮膚斑を特徴とし、重度の関節炎と関連しうる。病変は異常ケラチノサイト増殖、ならびに真皮および表皮への炎症細胞の浸潤により引き起こされる(Schon et al., 2005, *New Engl. J. Med.* 352:1899-1912)。

【0127】

全身性エリテマトーデス(SLE)は、T細胞媒介性のB細胞活性化によって発生する慢性炎症性疾患であり、糸球体腎炎および腎不全を生じさせる。ヒトSLEは、持続性自己反応性CD4+メモリー細胞の増殖を初期段階において特徴とする(D'Cruz et al., 2007, *Lancet* 369(9561):587-596)。

【0128】

多発性硬化症(MS)は炎症性および脱髓性神経疾患である。それはCD4+タイプ1Tヘルパー細胞が媒介する自己免疫性障害と考えられていたが、最近の研究は他の免疫細胞の役割を示した(Hemmer et al., 2002, *Nat. Rev. Neuroscience* 3, 291-301)。

【0129】

マスト細胞はJAK3を発現し、JAK3は、炎症性メディエーターの放出を含むIgE媒介性のマスト細胞応答の重要な制御因子である。JAK3は、マスト細胞媒介性アレルギー反応の処置における妥当な標的であることがわかった。マスト細胞活性化に関連するアレルギー性障害としては、アレルギー性鼻炎(枯草熱)、アレルギー性蕁麻疹(urticaria)(蕁麻疹(hives))、血管浮腫、アレルギー性喘息およびアナフィラキシー、例えばアナフィラキシーショックなどの、I型即時型過敏症反応が挙げられる。これらの障害はJAK3活性の阻害、例えば本発明のJAK3阻害剤の投与によって処置または予防することができる。

【0130】

移植拒絶反応(同種移植片移植拒絶反応)は、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の急性および慢性同種移植片拒絶反応を非限定的に含む。T細胞が同種移植片拒絶反応の特定の免疫応答において中心的な役割を果たすことが知られている。超急性、急性および慢性臓器移植拒絶反応を処置することができる。超急性拒絶反応は移植後数分以内に生じる。急性拒絶反応は一般に移植後6~12ヶ月以内に生じる。超急性および急性拒絶反応は、免疫抑制剤で処置する場合、典型的には可逆的である。臓器機能の漸進的損失を特徴とする慢性拒絶反応は、移植後にはいつでも生じうることから、移植レシピエントにとって現在進行中の懸念事項である。

【0131】

移植片対宿主病(GVHD)は同種骨髄移植(BMT)における主要な合併症である。GVHDは、レ

10

20

30

40

50

シピエントの組織適合性複合体系の差を認識してそれに反応するドナーT細胞によって引き起こされ、著しい罹患率および死亡率を生じさせる。JAK3はGVHDの誘導において重要な役割を果たすものであり、JAK3阻害剤JANEX-1による処置はGVHDの重症度を減弱することがわかった(Cetkovic-Cvrlje and Ucken, 2004において考察)。

【0132】

好ましい態様では、炎症性疾患は眼疾患である。

【0133】

ドライアイ症候群(DES、乾性角結膜炎としても知られる)は、眼科医が処置する最も一般的な問題の1つである。時々、DESは涙液機能不全症候群と呼ばれる(Jackson, 2009. Canadian Journal Ophthalmology 44(4), 385-394)。DESは20歳～45歳の人口の最大10%において発症し、この割合は年齢と共に増大する。多種多様な人工涙液製品が利用可能であるが、これらの製品は症状の一過性の軽減しか与えない。したがって、ドライアイを処置する薬剤、組成物および治療方法が必要である。

10

【0134】

本明細書で使用する「ドライアイ障害」は、Dry Eye Workshop(DEWS)の最近の公式報告において要約された疾患状態を包含するように意図されており、公式報告はドライアイを「不快感、視覚障害および涙膜の不安定性の症状を眼表面の潜在的な損傷と共に生じさせる、涙液および眼表面の多因子疾患」として定義した。「それは涙膜の浸透圧増大および眼表面の炎症を伴う」(Lemp, 2007. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92)。ドライアイは乾性角結膜炎とも時々呼ばれる。いくつかの態様では、ドライアイ障害の処置は、眼の不快感、視覚障害、涙膜の不安定性、涙液の高浸透圧および眼表面の炎症などの、ドライアイ障害の特定の症状を寛解させることを包含する。

20

【0135】

ぶどう膜炎は眼内炎症の最も一般的な形態であり、依然として失明の重大な原因である。ぶどう膜炎の現行の処置は、重症の副作用を示しかつ包括的に免疫抑制的である全身投薬を使用する。臨床的には、非感染性ぶどう膜炎の慢性進行性または再発性の形態は局所的および/または全身的副腎皮質ステロイドで処置される。さらに、シクロスボリンおよびラパマイシンなどのマクロライドが使用され、いくつかの場合ではシクロホスファミドおよびクロラムブシリルなどの細胞毒性薬、ならびにアザチオプリン、メトトレキサートおよびレフルノミドなどの代謝拮抗薬が使用される(Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017)。

30

【0136】

さらなる眼疾患、併用処置および投与経路は例えばWO-A 2010/039939に記載され、これは参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0137】

さらなる好ましい態様では、JAKに関連する疾患または障害は増殖性疾患、特にがんである。

40

【0138】

JAKに特に関連する疾患および障害は増殖性障害または疾患、特にがんである。

【0139】

したがって、本発明の別の局面は、増殖性疾患、特にがんを処置または予防する方法において使用される、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0140】

がんは、異常細胞の制御されない増殖および拡散を特徴とする疾患の群を含む。一般に、すべての種類のがんは、細胞の悪性増殖を生じさせる、細胞の増殖、分裂および生存の制御における何らかの異常を包含する。細胞の前記悪性増殖に寄与する主要な要因としては、成長シグナルからの独立、抗成長シグナルに対する非感受性、アポトーシスの回避、

50

無制限の複製可能性、持続的な血管新生、組織の浸潤および転移、ならびにゲノムの不安定性がある(Hanahan and Weinberg, 2000. *The Hallmarks of Cancer*. *Cell* 100, 57-70)。

【0141】

典型的には、がんは血液がん(例えば白血病およびリンパ腫)ならびに肉腫および細胞腫などの固形がん(例えば脳がん、乳がん、肺がん、結腸がん、胃がん、肝がん、膵がん、前立腺がん、卵巣がん)として分類される。

【0142】

本発明のJAK阻害剤は、皮膚がんならびにリンパ腫および白血病などの血液悪性腫瘍を含む特定の悪性腫瘍を処置する上でも有用でありうる。

10

【0143】

特に、例えばJAK3の活性化によってJAK-STATシグナル伝達経路が活性化されるがんは、JAK3阻害剤による処置に応答すると予想される。JAK3変異を有するがんの例としては急性巨核芽球性白血病(AMKL)(Walters et al., 2006. *Cancer Cell* 10(1):65-75)および乳がん(Jeong et al., 2008. *Clin. Cancer Res.* 14, 3716-3721)がある。

【0144】

増殖性疾患または障害は、真性多血症(PV)などの骨髄増殖性障害(MPD)において観察される増大した細胞増殖を特徴とする疾患の群を含む。

【0145】

本発明のさらに別の局面は、JAKに関連する疾患および障害の処置または予防用の医用薬剤の製造のための、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

20

【0146】

本発明のさらに別の局面は、免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害もしくは疾患、または移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病を処置または予防するための医用薬剤の製造のための、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

。

【0147】

本発明のさらに別の局面は、増殖性疾患、特にがんを処置または予防するための医用薬剤の製造のための、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

30

【0148】

本発明のこれらの使用の文脈では、JAKに関連する疾患および障害は上記定義の通りである。

【0149】

本発明のさらに別の局面は、JAKに関連する疾患および障害からなる群より選択される1つまたは複数の状態の処置、制御、遅延または予防を、それを必要とする哺乳動物患者において行うための方法であって、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を該患者に投与する段階を含む方法である。

【0150】

本発明のさらに別の局面は、免疫性、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害もしくは疾患、または移植拒絶反応もしくは移植片対宿主病からなる群より選択される1つまたは複数の状態の処置、制御、遅延または予防を、それを必要とする哺乳動物患者において行うための方法であって、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を該患者に投与する段階を含む方法である。

40

【0151】

本発明のさらに別の局面は、増殖性疾患、特にがんの処置、制御、遅延または予防を、それを必要とする哺乳動物患者において行うための方法であって、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を該患者に投与する段階を含む方法である。

【0152】

本発明のこれらの方法の文脈では、JAKに関連する疾患および障害は上記定義の通りである。

50

【0153】

本明細書で使用する「処置する」または「処置」という用語は、疾患の進行の緩徐化、中断、抑止または中止がありうるすべてのプロセスを意味するように意図されているが、すべての症状の全面的な除去を必ずしも示さない。

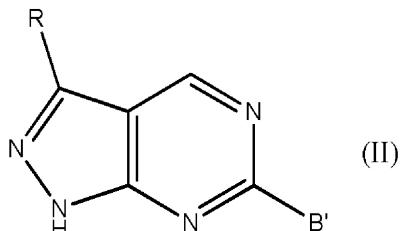
【0154】

本発明の薬学的組成物に関して上記で論じたすべての態様は、本発明の上述の第1または第2の医学的使用または方法にも当てはまる。

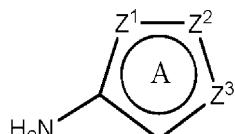
【0155】

概して、本発明の化合物は、以下の工程を含む方法に従って調製することができる：

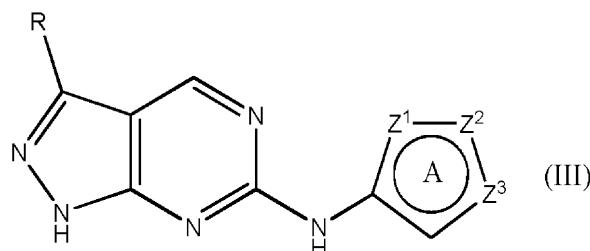
(a) B' がクロロのような好適な脱離基であり、 R が上記に示す意味を有する、式(II)：



の化合物と、下記式の化合物：

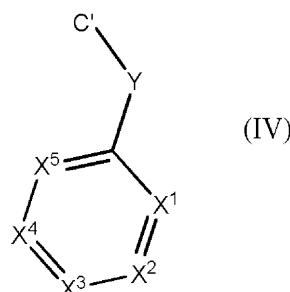


とを反応させて、式(III)の化合物：



を得る工程；ならびに

(b) 式(III)の化合物と、 $X^1 \sim X^5$ 、 Y が上記に示す意味を有し、 C' がプロモのような好適な反応性基である、式(IV)の化合物：



とを反応させて、式(I)の化合物を得る工程。

【0156】

本発明の化合物の調製の例示的経路を以下で説明する。そのような経路を特に活性化基または保護化基の導入との組み合わせで組み合わせまたは調整することは、当業者には明らかである。

【0157】

本発明の化合物の調製の例示的な一般的経路をスキーム1および2に概説し、ここで例えば R はHであり、 Y は化学結合($n=0$)またはメチレン($n=1$ であり、 R^5 、 R^{5a} はHである)であり、 $X^1 \sim X^5$ はCHである(フェニル基Phを生じさせる)。

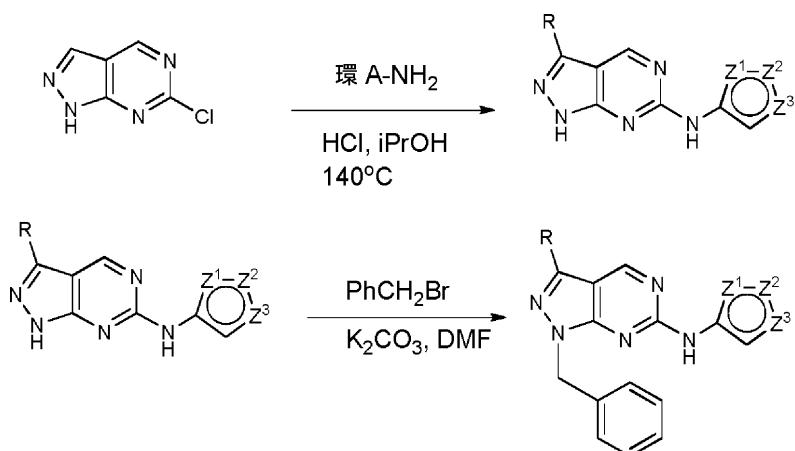
10

20

30

40

50

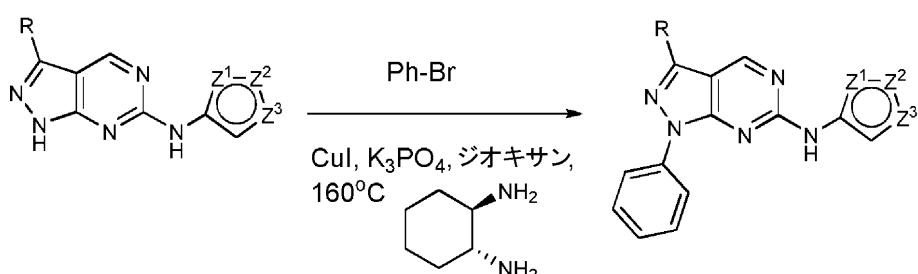


10

スキーム1



20



30

スキーム2

【実施例】

【0158】

分析方法

NMRスペクトルはBrucker dpx400において得た。LCMSはAgilent 1100においてGemini C18、3x30mm、3 μmを使用して行った。カラム流速は1.2mL/分とし、使用溶媒は水およびアセトニトリル(0.1%ギ酸-高pH、0.1%アンモニア-低pH)とし、注入体積は3 μLとした。波長は254および210nmとした。

40

【0159】

方法A

カラム: Phenomenex Gemini-C18、3x30mm、3 μm。流速: 1.2mL/分。

【0160】

(表1)

時間(分)	水 (%)	ACN (%)
0	95	5
3	5	95
4.5	5	95
4.6	95	5
5	停止	

【 0 1 6 1 】

10

方法B

カラム: Phenomenex Gemini-C18、4.6×150mm、5 μm。流速: 1.0mL/分。

【 0 1 6 2 】

(表2)

時間(分)	水 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
11.00	5.0	95.0
13.00	5.0	95.0
13.01	95.0	5.0
14.00	停止	

【 0 1 6 3 】

20

(表3) 略語

ACN	アセトニトリル
Ar	アリール
aq	水溶液
br	ブロード
Boc	tert-ブトキシカルボニル
BuLi	ブチルリチウム
d	二重線
DCM	ジクロロメタン
dd	二重の二重線
ddd	二重の二重線の二重線
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	1, 2-ジメトキシエタン
DMF	N, N'-ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
DMSO	N, N'-ジメチルスルホキシド
DP	薬物プルダウン
dt	三重線の二重線
DTT	ジチオスレイトール

10

20

30

EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
eq	当量	
g	グラム	
h	時間	10
HCl	塩酸	
H ₂ O	水	
H ₂ S	硫化水素	
HOBr	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IC ₅₀	50%阻害濃度	
iPr	イソプロピル	20
L	リットル	
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
m	多重線	
M	モーラー	
MeOH	メタノール	
Mesyl	塩化メタンスルホニル	
mg	ミリグラム	30
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
min	分	
mL	ミリリットル	
mm	ミリメートル	
mmol	ミリモル	
mol%	モルパーセント	
μL	マイクロリットル	40
nm	ナノメートル	
NMR	核磁気共鳴	
PBS	リン酸緩衝食塩水	
q	四重線	
rpm	毎分回転数	

rt	室温
RT	保持時間
s	一重線
sat.	飽和
t	三重線
td	二重線の三重線
tdd	三重の二重線の二重線
THF	テトラヒドロフラン
tt	三重線の三重線
tert	三級

10

20

30

40

50

【0164】

実験

手順A

4-アミノ-1-N-アルキル化ピラゾールの合成の一般的手順

工程(i)

4-ニトロピラゾール(300mg、2.65mmol)、炭酸カリウム(2当量)およびアルキル化試薬(1.1当量)のアセトニトリル(10mL)溶液を60℃で18時間加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。

工程(ii)

粗残渣をメタノール(10mL)に溶解させ、パラジウム担持炭素(50mg)を加え、反応液を水素バルーン下で18時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して所望の生成物を得た。

【0165】

手順B

4-アミノ-3-メチル-1-N-アルキル化ピラゾールの合成の一般的手順

3-メチルピラゾール(1.96mL、24.0mmol)の硫酸(15mL)溶液を-5℃に冷却し、硝酸カリウム(1.1当量)を数回に分けて加えた。反応液を室温に昇温し、16時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水酸化アンモニウム溶液で中和した。得られた固体を濾過し、風乾させて3-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールを得た。3-メチル-4-ニトロピラゾール(300mg、2.6mmol)、炭酸カリウム(2当量)およびアルキル化試薬(1.1当量)のアセトニトリル(10mL)溶液を60℃で18時間加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。粗残渣をメタノール(10mL)に溶解させ、パラジウム担持炭素(50mg)を加え、反応液を水素バルーン下で18時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して所望の生成物を得た。

【0166】

手順C

3-メトキシN-置換ピラゾールの合成の一般的手順

3-メトキシ-4-ニトロ-1H-ピラゾール(200mg、1.4mmol)、炭酸カリウム(2当量)およびアルキル化試薬(1.1当量)のアセトニトリル(10mL)溶液を60℃で18時間加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。粗残渣をメタノール(10mL)に溶解させ、パラジウム担持炭素(50mg)を加え、反応液を水素バルーン下で18時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して所望の生成物を得た。

【0167】

手順D

臭化ベンジルを使用する1-ベンジル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンの合成の一般的手順

工程(i)

1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(1当量)、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(1当量)およびHCl(4当量)のイソプロパノール懸濁液をマイクロ波中140℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を濾過し、得られた固体を冷イソプロパノールおよびジエチルエーテルで洗浄してN-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを得た。

工程(ii)

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(1当量)、臭化ベンジル(1.1当量)および炭酸カリウム(2当量)のDMF(2mL)溶液を室温で18時間攪拌した。得られた混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、次にブラインで洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc)で精製して所望の生成物を得た。

【0168】

手順E

ベンジルメタンスルホネートを使用する1-ベンジル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンの合成の一般的手順

工程(i)

フェニルカルボキシアルデヒド(1当量)および水素化ホウ素ナトリウム(1当量)のメタノール(8mL)溶液を室温で16時間攪拌した。次に混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、次にブラインで洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮してフェニルメタノールを得た。

工程(ii)

フェニルメタノール(1当量)、塩化メタンスルホニル(1.5当量)およびトリエチルアミン(2当量)のジクロロメタン(10mL)溶液を室温で16時間攪拌した。次に混合物をジクロロメタンで希釈し、H₂O、次にブラインで洗浄した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧濃縮してベンジルメタンスルホネートを得た。

工程(iii)

ベンジルメタンスルホネートを使用して手順Dに従って標記化合物を作製した。

【0169】

手順F

ベンジルアルコールの臭素化の一般的手順

ベンジルアルコール(1当量)をジクロロメタン(12mL)に懸濁させ、懸濁液を0℃に冷却した(氷浴)。三臭化リン(1.5当量)をゆっくりと加え、反応液を室温に昇温した。18時間攪拌後、反応液をNaHCO₃(飽和水溶液)の添加により反応停止させた。生成物をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮して所望の臭化物を得た。

【0170】

手順G

光延条件を使用する4-アミノ-1-N-アルキル化ピラゾールの合成の一般的代替手順

アルコール(1当量)、4-ニトロピラゾール(1当量)およびトリフェニルホスフィン(696mg、2.64mmol)の無水THF(10mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(1.3当量)を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、DCM(100mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。有機相を収集し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して4-ニトロ-1-N-アルキル化ピラゾールを得た。残渣をメタノール(10mL)に溶解させ、パラジウム担持炭素(0.1当量)を加え、反応液を水素バルーン下で18時間攪拌した。得られた混合物をセライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して4-アミノ-1-N-アルキル化ピラゾールを得て、これをさらに精製せずに使用した。

10

20

30

40

50

【0171】

手順H

安息香酸のボラン還元の一般的手順

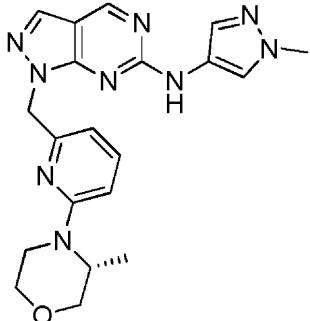
安息香酸(1当量)のTHF(30mL)溶液にボラン-テトラヒドロフラン(1.4当量)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。水相をDCMで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してフェニルメタノールを定量的収率で得た。

【0172】

実施例1

(R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-(3-メチルモルホリノ)ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

(R)-3-メチルモルホリンを使用して実施例2の手順に従って標記化合物を作製した。



10

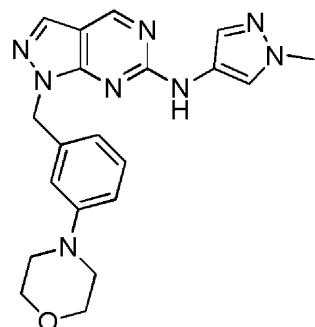
20

¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (d, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 5H), 3.60 (dt, , 2H), 3.45 (td, 1H), 3.03 (ddd, 1H), 1.04 (d, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 406, RT = 7.28min

【0173】

実施例2

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



30

工程(i)

1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(iii)

1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(80mg、0.185mmol)をジオキサン(1.2mL)に溶解させ、マイクロ波管に加えた。次にCs₂CO₃(150mg、0.462mmol)およびX-Phos配位子(ジシクロヘキシリル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン、4.4mg、9.2 μmol)およびモルホリン(40 μL、0.462mmol)の混合物、続いて触媒Pd₂(dba)₃(1.65mg、1.8 μmol)を攪拌溶液に加えた。溶液を窒素で5分間脱気し、管を窒素下で封止した。管をマイクロ波オーブン中140 °Cで1時間加熱した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。水相を酢酸

40

50

エチルで抽出し、一緒にした有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。次に溶液を濾過し、溶媒を減圧除去して粗固体を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル100% 酢酸エチル/MeOH=85:15)で精製して、標記化合物を白色固体(38mg、収率52%)として得た。

^1H NMR (d_6 -DMSO)

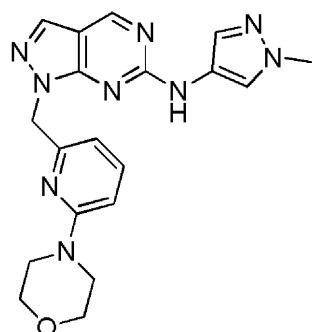
δ 9.83 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.07 – 2.95 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 391.0, RT = 7.44min.

10

【 0 1 7 4 】

実施例3

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((6-モルホリノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



20

工程(i)

6-フルオロピコリンアルデヒドを使用して手順Eに従って1-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを調製した。

工程(ii)

窒素下、マイクロ波管中で1-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(27mg、0.08mmol)をモルホリン(0.6mL)に溶解させ、封止し、180°Cで1時間加熱した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、水相をDCMで再抽出した。一緒にした有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて標記化合物を帯黄色固体(20mg、収率64%)として得た。

30

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05

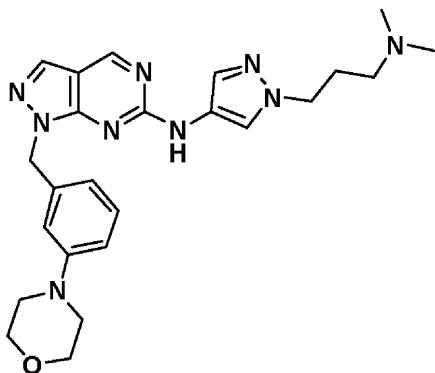
(s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (t, 4H), 3.35 (t, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 392.0, RT = 6.84min.

【 0 1 7 5 】

実施例4:

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

40



10

工程(i)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(ii)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aにより1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iii)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネートおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いて1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

20

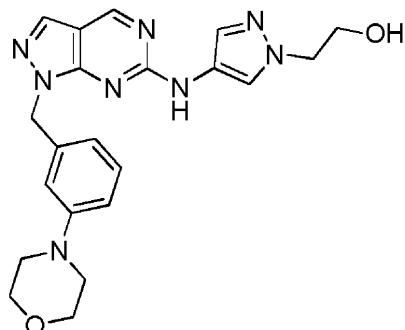
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s,

1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.75 – 6.65 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 4H), 2.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.92 – 1.82 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 462.2, RT = 5.21min.

【0176】

実施例5

2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール



30

工程(i)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(ii)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(iii)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネートおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いて2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

40

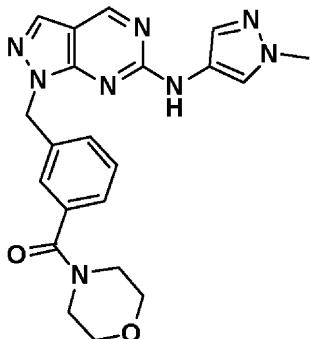
50

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.89 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 3.07 – 2.97 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 421.2, RT = 6.73min.

【 0 1 7 7 】

実施例6

(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン 10



20

工程(i)

1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(ii)

1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(54mg、0.13mmol)、酢酸パラジウム(1.4mg、0.05当量)、Xantphos(7.2mg、0.1当量)およびリン酸カリウム(106mg、4当量)の混合物を一酸化炭素で数回掃流した後、トルエン(1mL)およびモルホリン(33 μL、3当量)を加えた。80 °Cで2時間攪拌後、反応混合物を水とDCMとの間で分配した。水相をDCMで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して標記化合物(40mg、96 μmol、74%)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 – 3.08 (m, 8H); LC-MS 方法 B, (ES+) 419.2, RT = 6.42min.

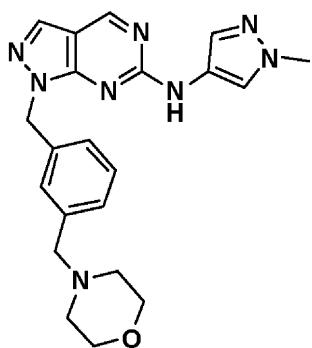
30

【 0 1 7 8 】

実施例7

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(モルホリノメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン 40

(3-(モルホリノメチル)フェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii ~ iii)に従って以下の化合物を作製した。



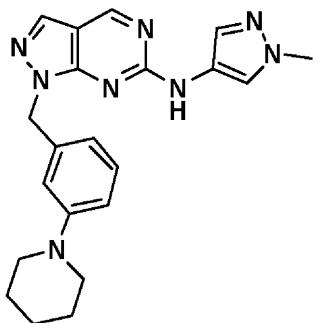
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 – 3.44 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 405.2, RT = 4.52min.

【0179】

実施例8

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

ピペリジンを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って以下の化合物を作製した。

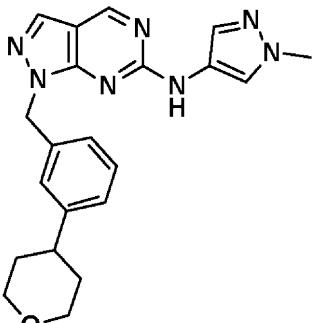


¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.89 – 9.73 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.69 – 6.57 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.09 – 2.99 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 6H); LC-MS 方法 B, (ES+) 389.2, RT = 5.67min.

【0180】

実施例9

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



工程(i)

1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

10

20

30

40

40

50

工程(ii)

ACN/水(1:1、2mL)中の1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(50mg、0.12mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル(29mg、1.2当量)、炭酸ナトリウム(31mg、2.5当量)およびビス(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)-DCM錯体(5mg、0.05当量)をマイクロ波中130°Cで30分間加熱した。反応混合物をメタノールで希釈し、チオールカラムに通し、メタノールで洗浄し、蒸発させた。残渣をDCMに溶解させ、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを得た。

10

工程(iii)

1-(3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンをメタノール(8mL)に溶解させ、パラジウム担持炭素を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。混合物をセライト上で濾過した後、蒸発させ、残渣を分取HPLCで精製して標記化合物(13mg、32 μmol、2工程にわたって38%)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 390.2, RT = 8.40min.

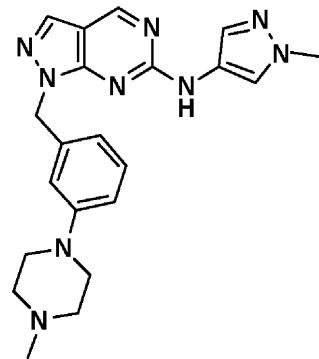
20

【0181】

実施例10

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

N-メチルピペラジンを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って以下の化合物を作製した。



30

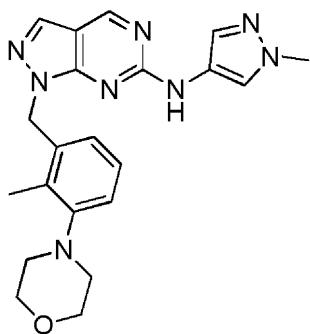
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 – 3.00 (m, 4H), 2.43 – 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); LC-MS 方法B, (ES+) 404.2, RT = 5.00min.

40

【0182】

実施例11

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-メチル-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



工程(i)

10

2-メチル-3-モルホリノ安息香酸を使用して手順Hと同様に(2-メチル-3-モルホリノフェニル)メタノールを調製した。

工程(ii)

20

(2-メチル-3-モルホリノフェニル)メタノール(0.468g、2.26mmol)を乾燥DCM(14mL)にトリエチルアミン(0.669mL、4.82mmol)と共に溶解させ、この攪拌溶液を氷浴中で0℃に冷却した。塩化メシル(0.415g、3.62mmol)を滴下し、反応液を終夜室温に到達させた。混合物をDCM(25mL)中で希釈し、水(20mL)で洗浄し、水相をDCM(20mL)で再抽出した。一緒にした有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去して4-(3-(クロロメチル)-2-メチルフェニル)モルホリンを粗油状物(0.5g、収率98%)として得た。

工程(iii)

20

4-(3-(クロロメチル)-2-メチルフェニル)モルホリンおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)の手順に従い、続いて4-(3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2-メチルフェニル)モルホリンおよび1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-

30

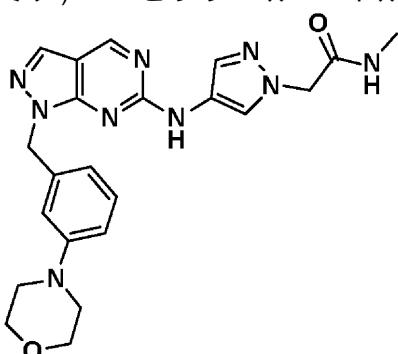
アセトン) δ 8.86 (s and br s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (bs, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). LC-MS 方法 B, (ES+) 405.2, RT = 8.33min.

30

【0183】

実施例12

N-メチル-2-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド



40

工程(i)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(ii)

50

2-ブロモ-N-メチルアセトアミドを使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを調製した。

工程 (iii)

3- モルホリノベンジルメタンスルホネットおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いて2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s,

1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.06 – 2.97 (m, 4H), 2.62 (d, J = 4.6 Hz, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 448.2, RT = 6.63min.

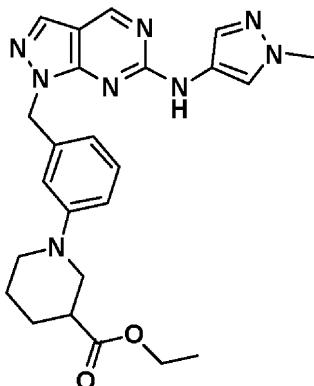
10

【 0 1 8 4 】

实施例13

エチル1-((3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート

エチルピペリジン-3-カルボキシレートを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って以下の化合物を作製した。



¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LC-MS 方法 B, (ES⁺) 461.2, RT = 8.95min.

20

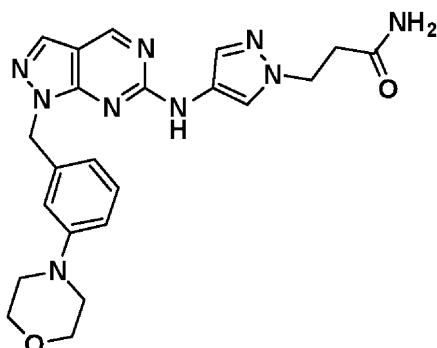
30

〔 0 1 8 5 〕

实施例 14

3-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド

3-クロロプロパンアミドを工程(ii)で使用して実施例4の手順に従って以下の化合物を作製した。



40

50

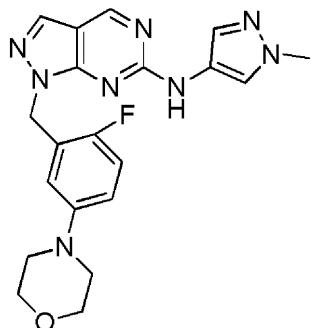
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.06 – 2.98 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 448.1, RT = 6.41min.

【 0 1 8 6 】

実施例15

1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

10



工程(i)

5-アミノ-2-フルオロベンジルアルコール(500mg、3.5mmol)のトルエン(12mL)溶液にDIEA(2当量)および2-プロモエチルエーテル(1.5当量)を加え、反応液を90℃に18時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc)で精製して2(2-フルオロ-5-モルホリノフェニル)メタノール(550mg、74%)を黄色油状物として得た。

20

工程(ii)

手順Fに従って2(2-フルオロ-5-モルホリノフェニル)メタノールから4-(3-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)モルホリンを調製した。

工程(iii)

30

4-(3-(プロモメチル)-4-フルオロフェニル)モルホリンを使用して手順D(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H),

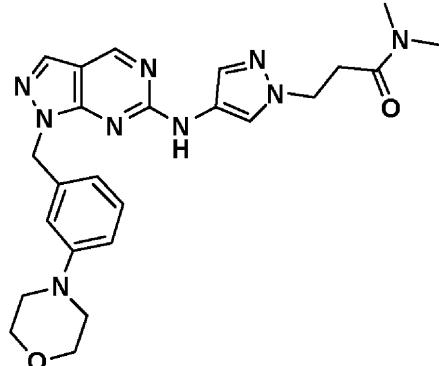
7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (t, 4H), 2.98 (t, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 409, RT = 7.67min.

【 0 1 8 7 】

実施例16

N,N-ジメチル-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド

40



50

工程(i)

3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロパンアミドを使用して手順Gに従って3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミドを作製した。

工程(ii)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(iii)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネートおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いて3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミドを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

10

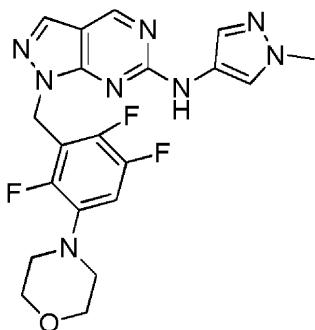
¹H NMR (d₆-DMSO) δ

9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 3.05 – 2.98 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H); LC-MS 方法B, (ES+) 476.2, RT = 7.15min.

【0188】

実施例17

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



20

30

工程(i)

3-アミノ-2,5,6-トリフルオロ安息香酸を使用して手順Hに従って(3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)メタノールを調製した。

工程(ii)

(3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)メタノール(200mg、1.1mmol)のDMF(3mL)溶液にDIEA(1.6mL)および2-プロモエチルエーテル(5当量)を加え、反応液を80℃に18時間加熱した。反応液を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、H₂O、次に飽和NH₄Cl(水溶液)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc)で精製して(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノフェニル)メタノール(110mg、48%)を得た。

40

工程(iii)

手順Fを使用して(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノフェニル)メタノールから4-(3-(ブロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを調製した。

工程(iv)

4-(3-(ブロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを使用して手順D(工程i)の手順に従って標記化合物を作製した。

50

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s,

1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, 4H),

2.95 (t, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 445, RT = 8.28min.

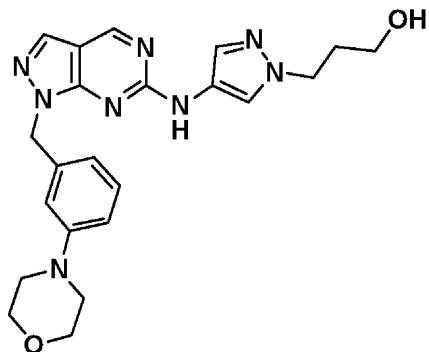
50

【0189】

実施例18

3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オール

3-ブロモプロパン-1-オールを工程(ii)で使用して実施例5の手順に従って以下の化合物を作製した。



10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 4H), 3.41 (dd, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 4H), 1.95 – 1.85 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 435.2, RT = 6.84min.

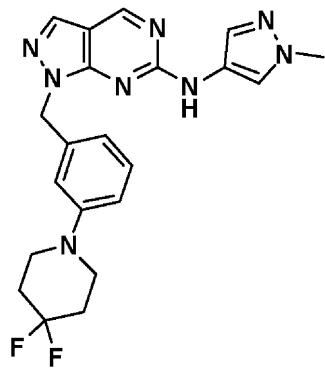
20

【0190】

実施例19

1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

4,4-ジフルオロピペリジンを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って以下の化合物を作製した。



30

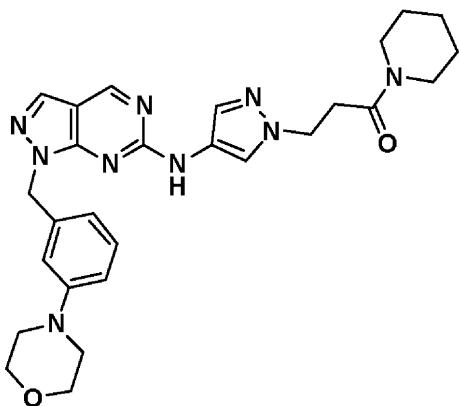
¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.68 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 2.02 – 1.85 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 425.1, RT = 9.06min.

40

【0191】

実施例20

3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン



10

工程(i)

4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.50g、4.4mmol)をDMF(5mL)に溶解させた。メチル-3-プロモプロピオネート(0.72mL、1.5当量)および炭酸カリウム(0.92g、1.5当量)の添加後、反応混合物を50℃で3時間攪拌し、次に水とDCMとの間で分配した。水相をDCMで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をメタノール(5mL)中で水酸化リチウム(3M、水溶液)(4.4mL、3当量)と共に室温で30分かけて加水分解し、反応混合物を蒸発乾固させて3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸を定量的収率で得た。

工程(ii)

3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸(4.4mmol)のDMF 5mL溶液にジイソプロピルエチルアミン(1.2mL、1.5当量)、ピペリジン(0.66mL、1.5当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.90g、1.5当量)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(1.27g、1.5当量)を加えた。室温で17時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、水相をDCMで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オンを定量的収率で得た。

工程(iii)

3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン(4.4mmol)をメタノール5mLに溶解させ、パラジウム担持炭素を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。得られた混合物をセライトを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮して3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オンを定量的収率で得た。

工程(iv)

工程(iii)の3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オンを使用して実施例4(工程iおよびiii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-

DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 5H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 5H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.45 – 1.32 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 516.2, RT = 8.22min.

【 0 1 9 2 】

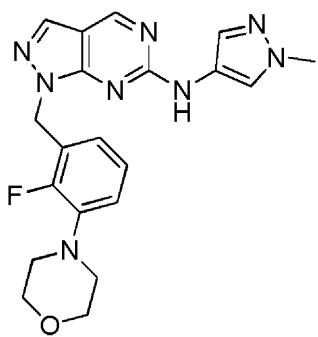
実施例21

1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

20

30

40



工程 (i)

10

3-アミノ-2-フルオロ安息香酸(500mg、3.1mmol)のDMF(10mL)溶液にDIEA(4.5mL)および2-ブロモエチルエーテル(5当量)を加え、反応液を80℃に18時間加熱した。反応液を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl(水溶液)で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc)で精製して2-(2-ブロモエトキシ)エチル2-フルオロ-3-モルホリノベンゾエート(450mg、38%)を黄色油状物として得た。

工程 (i i)

2-(2-ブロモエトキシ)エチル2-フルオロ-3-モルホリノベンゾエート(450mg、1.2mmol)のTHF(5mL)溶液に水素化ホウ素リチウム(1.5当量)を加え、反応液を室温で18時間攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl(水溶液)の添加により反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc)で精製して(2-フルオロ-3-モルホリノフェニル)メタノールを得た。収率(11%)。

工程 (iii)

手順Fを使用して(2-フルオロ-3-モルホリノフェニル)メタノールから4-(3-(プロモメチル)-2-フルオロフェニル)モルホリンを調製した。

工程 (iv)

4-(3-(プロモメチル)-2-フルオロフェニル)モルホリンを使用して手順D(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

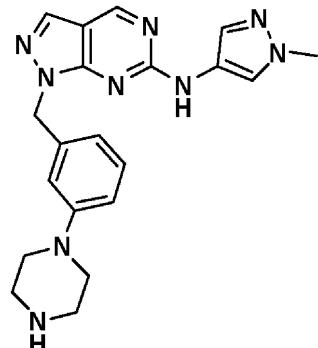
¹H NMR (d₄-メタノール) δ 8.86 (s, 1H), 8.10

(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.87 (br t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (t, 4H), 3.06 (t, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 409, RT = 7.92min.

【 0 1 9 3 】

实施例22

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



工程 (i)

tert-ブチル-4-(3-(エトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.20g、0.60mmol)をTHF(1mL)に溶解させ、水素化ホウ素リチウム(0.10g、7.5当量)を3回に分けて加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌した後、氷冷下で飽和塩化アンモニウムで

40

50

反応停止させた。水相をDCMで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させてtert-ブチル4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.16mg、0.54mmol、90%)を得た。

工程(iii)

tert-ブチル4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して手順E(工程ii)に従ってtert-ブチル-4-(3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iii)

tert-ブチル4-(3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して手順Dに従ってtert-ブチル-4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iv)

tert-ブチル-4-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.10g、2.25mmol)を室温にてTFA/DCM(1:2、12mL)で1時間処理した。蒸発乾固後、残渣を分取HPLCで精製して標記化合物(103mg、0.26mmol、2工程にわたって12%)を得た。

¹H NMR (d₆-

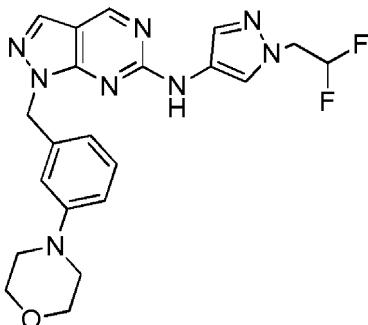
DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 1H), 6.73 – 6.58 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 – 2.91 (m, 4H), 2.79 – 2.71 (m, 4H), 2.22 (br s, 1H); LC-MS 方法B, (ES+) 390.1, RT = 4.93min.

【0194】

実施例23

N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

2,2-ジフルオロメタンスルホネートを工程(ii)でアルキル化剤として使用して実施例5の手順に従って以下の化合物を作製した。



¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34 (tt, J = 55.1, 3.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.62 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.09 – 2.93 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 441.2, RT = 8.22min.

【0195】

実施例24

N-メチル-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド

3-クロロ-N-メチルプロパンアミドを工程(ii)で使用して実施例5の手順に従って以下の

10

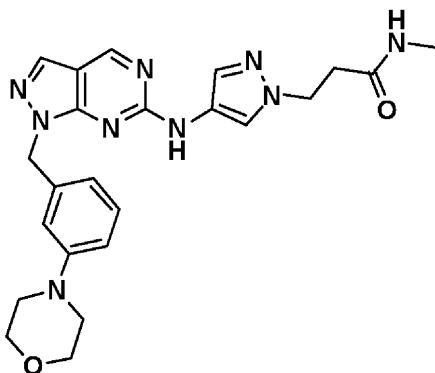
20

30

40

50

化合物を作製した。



10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 4H), 3.06 – 2.98 (m, 4H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 462.2, RT = 6.72min.

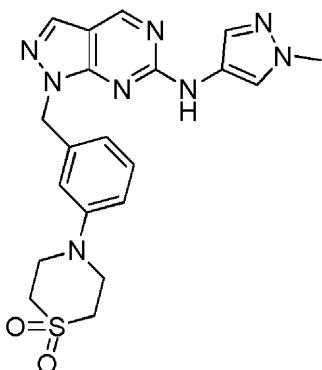
【0196】

実施例25

4-((3-((6-((1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)amino)-1H-pyrazol-3-yl)methyl)phenyl)methyl)thiomorpholin-1,1-dioxide

20

チオモルホリン1,1-ジオキシドを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って標記化合物を作製した。



30

¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 3.07 – 2.97 (m, 4H). LC-MS 方法 B, (ES+) 439.0, RT = 7.05min.

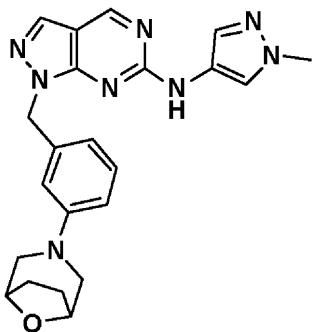
【0197】

実施例26

1-((3-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ベンジル)-N-(1-methyl-1H-pyrazole-4-イル)-1H-pyrazol-3-イル)-1H-pyrazol-3-イル-6-アミン

40

8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従つて以下の化合物を作製した。



¹H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 6.48 – 6.38 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 417.1, RT = 8.25min.

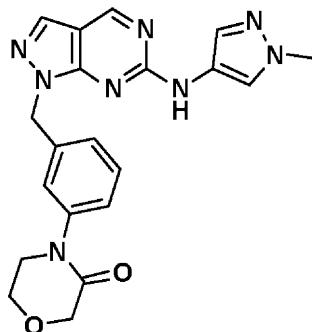
10

【 0 1 9 8 】

実施例27

4-((3-((6-((1-(4-(dimethylamino)butyl)pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)methyl)pyridine

20



工程(i)

1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼンを使用して手順Dの手順に従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

30

工程(ii)

1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(50mg、0.12mmol)のジオキサン(1mL)溶液にモルホリン-3-オン(15mg、1.25当量)、ヨウ化銅(4.4mg、0.2当量)、リン酸カリウム(49mg、2当量)およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(5 μ l、0.4当量)を加えた。90 $^{\circ}$ で16時間攪拌後、反応混合物を0.5M EDTAとDCMとの間で分配した。水相をDCMで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して標記化合物(23mg、56 μ mol、47%)を得た。

40

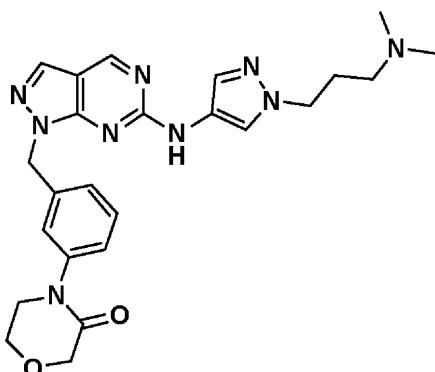
¹HNMR (d_6 -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 – 3.64 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 405.1, RT = 6.31min.

40

【 0 1 9 9 】

実施例28

4-((3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)methyl)pyridine



10

工程(i)

(3-ヨードフェニル)メタノールを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程(ii)

4-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを使用して手順Fに従って4-(3-(ブロモメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程(iii)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aにより1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iv)

4-(3-(ブロモメチル)フェニル)モルホリン-3-オンおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)の手順に従い、続いて1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

¹H NMR

(d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.93 – 1.82 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES⁺) 476.2, RT = 4.74min.

20

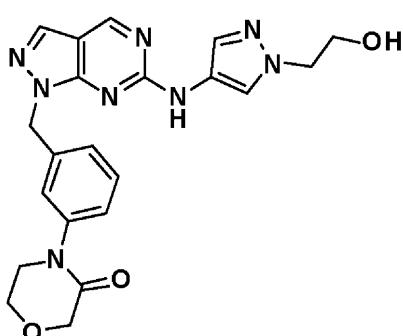
30

【0200】

実施例29

4-(3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

2-ブロモエタノールを工程(iii)で使用して実施例28の手順に従って標記化合物を作製した。



40

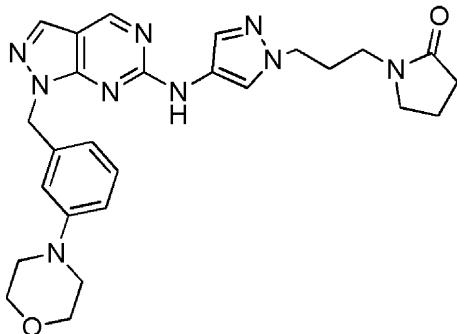
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.73 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 435.1, RT = 5.91min.

【0201】

実施例30

1-(3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピロリジン-2-オン

10



工程(i)

20

1-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オンを使用して手順Gと同様に1-(3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピロリジン-2-オンを調製した。

工程(ii)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って4-((メチルスルホニル)メチル)フェニル)モルホリンを作製した。

工程(iii)

1-(3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピロリジン-2-オンおよび4-((メチルスルホニル)メチル)フェニル)モルホリンを使用して手順Dに従って標記化合物を作製した。

¹H NMR

30

(d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 4H), 2.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.79 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 502.3,

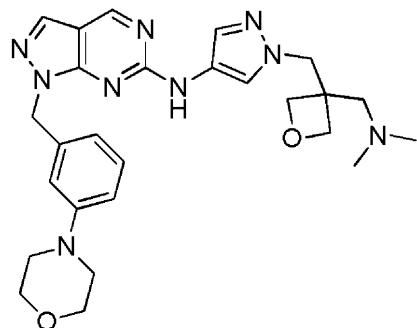
RT = 7.29min.

【0202】

実施例31

N-(1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

40



50

工程(i)

窒素下、二つ口フラスコ中で4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.5g、4.42mmol)およびK₂CO₃(1.22g、8.84mmol)をアセトニトリル(30mL)に懸濁させ、(3-(プロモメチル)オキセタン-3-イル)メタノール(1.36g、7.52mmol)を滴下した。反応液を60℃で16時間加熱し、溶液を約1/3の体積に減圧濃縮した後、DCM(50mL)と水(50mL)との間で分配した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタノールを透明油状物(0.94g、定量的収率)として得た。

工程(ii)

(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール(0.6g、2.8mmol)をトリエチルアミン(0.778mL、5.6mmol)と共にDCM(16mL)に溶解させ、反応液を0℃で冷却した。塩化メシル(0.415g、3.62mmol)を滴下し、反応液を終夜室温に到達させた。混合物をDCM(25mL)中で希釈し、水(20mL)で洗浄し、水相をDCM(20mL)で再抽出した。一緒にした有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチルメタンスルホネートを帶黄色油状物(0.9g、定量的収率)として得た。

工程(iii)

マイクロ波バイアル中で(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチルメタンスルホネート(0.225g、0.935mmol)をK₂CO₃(0.297g、2.15mmol)およびジメチルアミン(MeOH中2M、1.87mL、3.75mmol)と共にアセトニトリル(6mL)に懸濁させ、窒素下で封止した。これを70℃で36時間加熱した後、DCM(20mL)で希釈し、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物を分取HPLCで精製してN,N-ジメチル-1-(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタンアミンを白色固体(33mg、収率15%)として得た。

工程(iv)

手順A(工程ii)の条件に従ってN,N-ジメチル-1-(3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタンアミン(33mg、0.137mmol)を水素化して1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(29mg、定量的収率)を得た。

工程(v)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネート(実施例5、工程(i))および6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)の手順に従い、続いて1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.91 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.05 (t, 4H), 2.39 (s, 2H), 2.15 (s, 6H). LC-MS 方法B, (ES+) 504.3, RT = 5.09min.

【0203】

実施例32

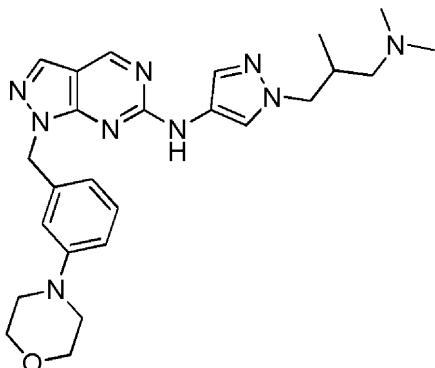
N-(1-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

10

20

30

40



10

工程(i)

3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オールを使用して手順Gと同様に1-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iii)

実施例5(工程i)の手順に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(iii)

1-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを工程(i)で、3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを工程(ii)で使用して、手順Dに従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 – 7.20

20

(m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.25

(dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 4H), 3.15 – 3.07

(m, 4H), 2.32 – 2.05 (m, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LC-MS 方法B, (ES+) 476, RT =

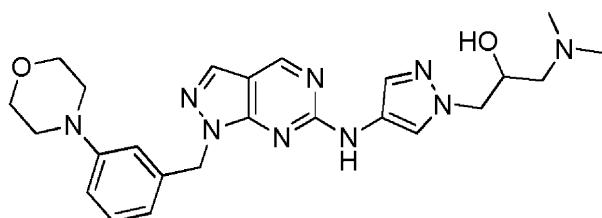
5.17min.

【0204】

実施例33

1-(ジメチルアミノ)-3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

30



工程(i)

4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.0g、8.8mmol)、グリシドール(0.58mL、8.8mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.14g、10.6mmol)のTHF(40mL)中攪拌冷却(0°)溶液にDIAD(2.25mL、11.4mmol)を加えた。24時間後、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を洗浄し(ブライン)、乾燥させ(無水MgSO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Isolera、シリカ、50g、石油エーテル中0~90%酢酸エチル)により4-ニトロ-1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾールを帯黄白色固体(0.71g、収率48%)として得た。LCMS(UPLC、低pH)、室温=0.74分。

工程(ii)

4-ニトロ-1-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール(200mg、1.2mmol)をジメチルアミン(メタノール中2M、5mL)中、室温で終夜攪拌した。溶液を濃縮して1-(ジメチルアミノ)-3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを黄色固体(定量)として得た。LC-MS(UPLC、高pH)、(ES+) 215.2、室温=0.75分。

工程(iii)

40

50

1-(ジメチルアミノ)-3-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(253mg、1.18mmol)およびパラジウム担持炭素(10%、25mg)を水素バルーン下、エタノール(5mL)中で24時間攪拌した。パラジウムをセライトを通じて濾去し、溶液を濃縮して1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールを褐色油状物(200mg)として得て、これを以下の反応でそのまま使用した。

工程(iv)

実施例5(工程i)の手順に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(v)

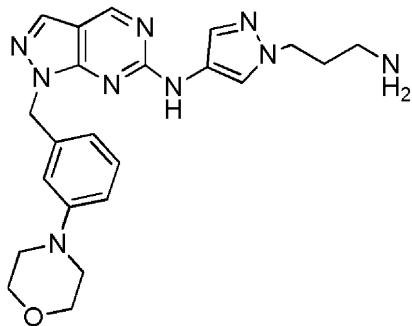
1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールを工程(i)で、3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを工程(ii)で使用して、手順Dに従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.68 (t, 4H), 3.02 (t, 4H), 2.20 (dd, 2H), 2.16 (s, 6H); LC-MS 方法B, (ES+) 478.3, RT = 4.96min.

【0205】

実施例34

N-(1-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



工程(i)

tert-ブチル(3-プロモプロピル)カルバメートを使用して手順Aと同様にtert-ブチル(3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)カルバメートを調製した。

工程(ii)

実施例5(工程i)の手順に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(iii)

tert-ブチル(3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)カルバメートを工程(i)で、3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを工程(ii)で使用して、手順Dの手順に従つてtert-ブチル(3-(4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)カルバメートを作製した。

工程(iv)

実施例22(工程iv)の手順に従つてBoc脱保護により標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.23 - 4.02 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 3.01 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 434, RT = 4.97min.

【0206】

実施例35

10

20

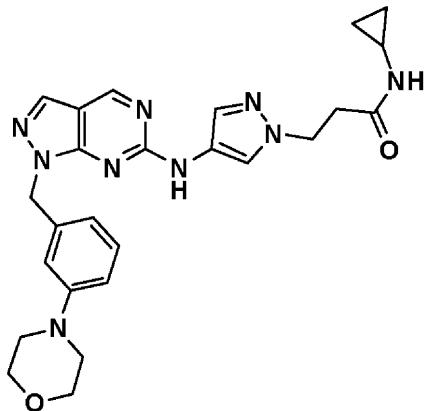
30

40

50

N-シクロプロピル-3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド

3-クロロ-N-シクロプロピルプロパンアミドを工程(iii)で使用して実施例5の手順に従つて標記化合物を作製した。



10

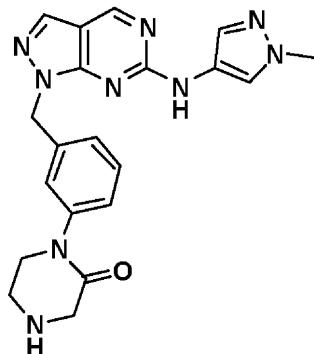
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 4H), 2.97 – 2.85 (m, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 3H), 0.46 – 0.36 (m, 2H), 0.24 – 0.14 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 488.3, RT = 7.18min.

20

【 0 2 0 7 】

実施例36

1-((3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



30

工程(i)

tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを工程(iii)で使用して実施例27の手順に従つてtert-ブチル4-((3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

40

工程(iii)

実施例22(工程iv)の手順に従つて標記化合物を脱保護した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.72 (br s, 1H); LC-MS 方法 B, (ES+) 404.2, RT = 4.49min.

40

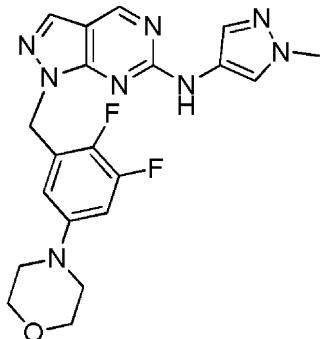
【 0 2 0 8 】

実施例37

50

1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

5-アミノ-2,3-ジフルオロ安息香酸を工程(i)で使用して実施例21の手順に従って標記化合物を作製した。



10

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.65 – 6.56 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 4H), 3.01 – 2.94 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 427, RT = 8.25min.

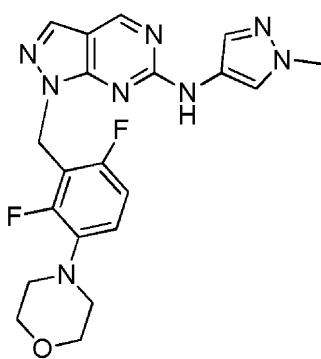
【0209】

実施例38

1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

20

3-アミノ-2,6-ジフルオロ安息香酸を使用して実施例21の手順に従って標記化合物を作製した。



30

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 4H), 3.04 – 2.97 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 427, RT = 7.88min.

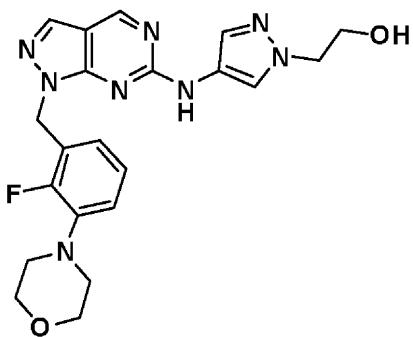
【0210】

実施例39

2-(4-((1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

40

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iv)で使用して実施例21の手順に従って標記化合物を作製した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-プロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aと同様に調製した。

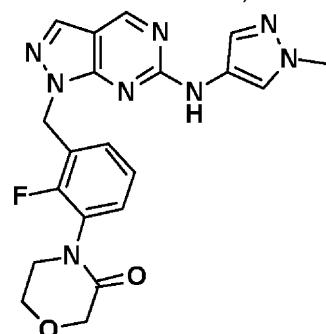


¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 6H), 3.02 – 2.94 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 439.2, RT = 7.00min.

【 0 2 1 1 】

実施例40

4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



工程(i)

手順Hに従って3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸を(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールに還元した。

工程(ii)

(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールを使用して手順Fに従って1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを合成した。

工程(iii)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを形成した。

工程(iv)

1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.16 – 7.99 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 – 3.58 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 423.2, RT = 6.64min.

【 0 2 1 2 】

実施例41

N-(1-((3-((メチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

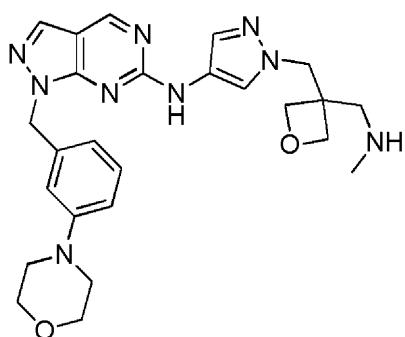
10

20

30

40

50



工程(i)

10

メチルアミンを使用して実施例31(工程i~iii)の手順に従ってN-メチル-1-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタンアミンを形成した。

工程(iii)

20

窒素下、二つ口フラスコ中でN-メチル-1-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メタンアミン(0.13g、0.575mmol)と共にDCM(6mL)に溶解させた。攪拌溶液をアセトン/ドライアイス浴中にて-10℃で冷却した後、無水トリフルオロ酢酸(0.241g、1.15mmol)のDCM(3mL)溶液を加えた。次に反応液を3時間かけて室温に到達させた。反応液をNH₄Cl(飽和溶液、2mL)で反応停止させ、DCM(20mL)で希釈し、H₂O(20mL)で洗浄した。水相をDCM(10mL)で1回抽出し、一緒にした有機相をブランで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過した。溶媒を蒸発させて2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-((3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)アセトアミド化合物を帶黄色油状物(0.198g、定量的収率)として得た。

工程(iii)

2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-((3-((4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)アセトアミドを使用して実施例20(工程iii)の手順に従ってN-((3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドを合成した。

工程(iv)

30

3-モルホリノベンジルメタンスルホネート(実施例12、工程(i)参照)および6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いてN-((3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドを使用して手順D(工程i)に従って、2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-((3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)アセトアミドを作製した。

工程(v)

40

小さいバイアル中で2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-((3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)オキセタン-3-イル)メチル)アセトアミド(22mg、37.5 μmol)をMeOH(1mL)に溶解させた。溶液にK₂CO₃(26mg、187 μmol)のH₂O(60 μL)溶液を加え、閉鎖したバイアルを55℃で1.5時間加熱した。次に混合物をEtOAc(7mL)で希釈し、H₂O(5mL)で洗浄した。水相をCHCl₃/IPA=2:1の混合物で抽出した(3mL×2)。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させた。

粗生成物(22mg)を分取HPLCで精製して標記化合物(2mg)を得た。

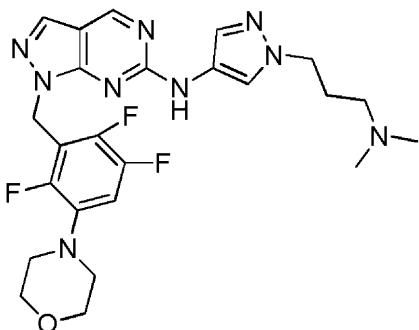
¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14

(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (t, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); LC-MS 方法B, (ES+)

490.2, RT = 5.08min.

実施例42

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



10

工程(i)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aにより1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iii)

実施例17(工程i ~ iii)の手順に従って4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを作製した。

工程(iii)

1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを工程(i)で、4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを工程(ii)で使用して、手順Dに従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 – 6.94 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.67 (m, 4H), 3.13 – 2.96 (m, 4H), 2.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 516.2, RT = 5.37min.

20

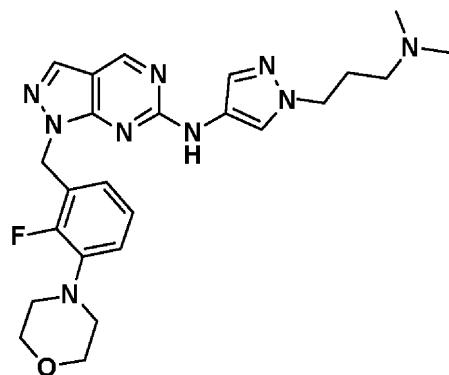
【0 2 1 4】

30

実施例43

N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-フルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを工程(iv)で使用して実施例21の手順に従って標記化合物を作製した。1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンは、3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aと同様に調製した。



40

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 4H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.93 – 1.85 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 480.2, RT = 5.28min.

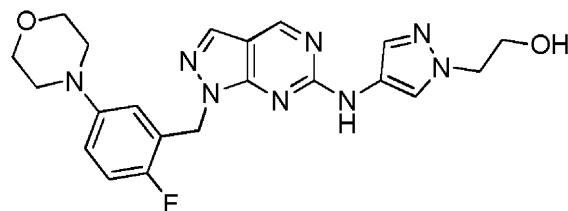
【0215】

実施例44

2-(4-((1-(2-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

10

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iii)で使用して実施例15の手順に従って標記化合物を形成した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って合成した。



¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.64 (t, 4H), 2.91 (t, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 439.2, RT = 6.86min.

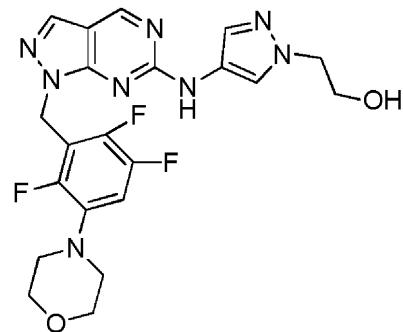
20

【0216】

実施例45

2-(4-((1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

30



工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを合成した。

40

工程(ii)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iv)で使用して実施例17の手順に従って標記化合物を形成した。

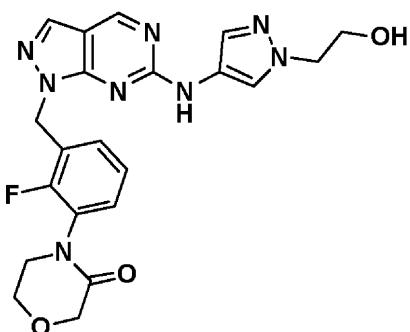
¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (dt, *J* = 12.3, 8.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 4H), 3.10 – 2.93 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 474.2, RT = 7.47min.

50

【0217】

実施例46

4-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



10

工程(i)

手順E(工程i)に従って3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸を(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールに還元した。

工程(ii)

(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノールを使用して手順Fに従って1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを合成した。

工程(iii)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

20

工程(iv)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンおよび2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して手順Dに従って2-(4-((1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを形成した。

工程(v)

2-(4-((1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74

30

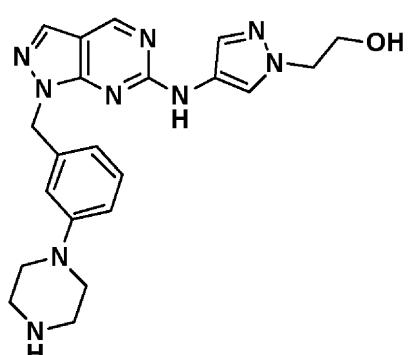
(s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 453.1, RT = 6.04min.

【0218】

実施例47

2-(4-((1-(3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

40



工程(i)

50

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

工程(iii)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iii)で使用して実施例22の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s,

1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 2.79 – 2.72 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 420.2,

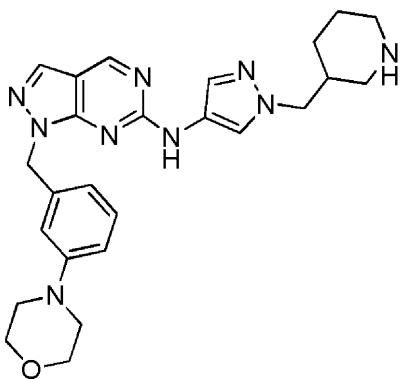
10

RT = 4.51min.

【0219】

実施例48

1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ピペリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



20

工程(i)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを調製した。

工程(ii)

1-(tert-ブトキカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸を使用して手順Hに従ってtert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを調製した。

工程(iii)

tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して手順Gに従ってtert-ブチル3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを調製した。

工程(iv)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネートおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いてtert-ブチル3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して手順D(工程i)に従って、tert-ブチル3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを作製した。

40

工程(v)

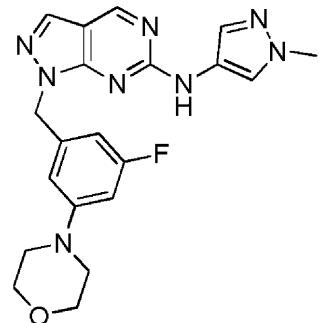
tert-ブチル3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 4H), 3.12 – 3.08 (m, 4H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.81 – 1.37 (m, 3H), 1.29 – 1.11 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 474, RT = 5.19min.

【0220】

実施例49

1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



10

20

工程(i)

3-アミノ-5-フルオロ安息香酸を使用して実施例21(工程i ~ iii)の手順に従って4-(3-(プロモメチル)-5-フルオロフェニル)モルホリンを形成した。

工程(ii)

4-(3-(プロモメチル)-5-フルオロフェニル)モルホリンを工程(ii)で使用して手順Dに従って標記化合物を形成した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05

(s, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 – 6.62 (m, 1H), 6.47 – 6.36 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.83

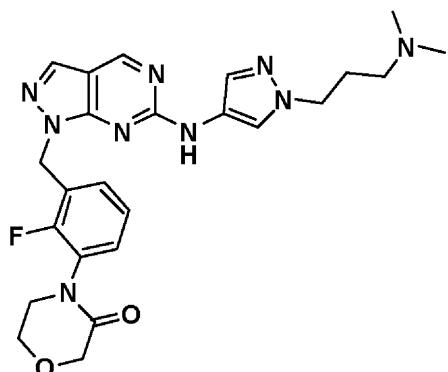
(s, 3H), 3.71 – 3.61 (m, 4H), 3.11 – 3.01 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 409, RT =

8.19min.

【0221】

実施例50

4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン



40

工程(i)

3-プロモ-2-フルオロ安息香酸を使用して手順E(工程i)に従って(3-プロモ-2-フルオロフェニル)メタノールを形成し、続いて手順Fの臭素化に従って、1-プロモ-3-(プロモメチ

50

ル)-2-フルオロベンゼンを形成した。

工程(iii)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aにより1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iii)

1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンおよび1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを形成した。

工程(iv)

1-(3-アミノ-2-フルオロベンジル)-N-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H),

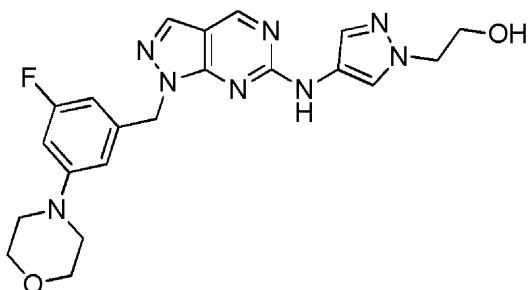
7.59 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.92 – 1.85 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 494.2, RT = 4.68min.

【0222】

実施例51

2-(4-((1-(3-フルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(ii)で使用して実施例49の手順に従って標記化合物を作製した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って作製した。



¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.85 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.42 (br d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.06 (t, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 439.2, RT = 7.26min.

【0223】

実施例52

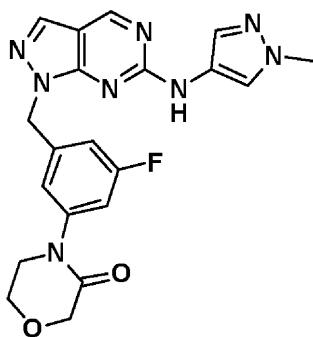
4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

10

20

30

40



工程(i)

10

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(iii)

20

1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例27(工程iii)の手順に従って標記化合物を作製した。

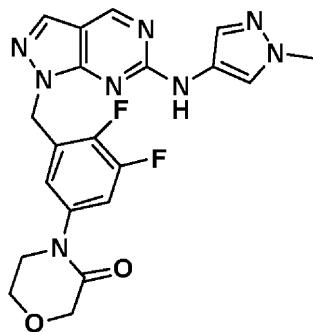
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 – 3.40 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 423.1, RT = 6.80min.

【0224】

実施例53

30

4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



工程(i)

(5-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)メタノールを使用して手順E(工程iii~iii)に従つて1-(5-ブロモ-2,3-ジフルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(iii)

40

1-(5-ブロモ-2,3-ジフルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例27(工程iii)の手順に従つて標記化合物を作製した。

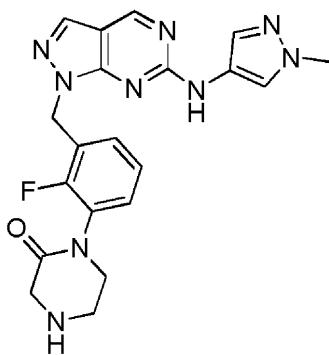
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 – 3.62 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 441.2, RT = 7.05min.

【0225】

実施例54

50

1-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



10

工程(i)

1-(3-プロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンおよびtert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを工程(ii)で使用して実施例27の手順に従ってtert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(ii)

tert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s,

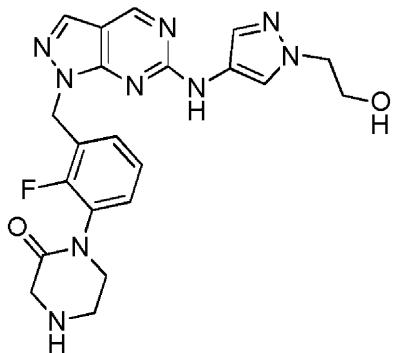
1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 5H), 5.62 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 422, RT = 4.54min.

【0226】

実施例55

1-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン

30



工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

工程(ii)

tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートおよび2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例27の手順に従ってtert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iii)

tert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を脱保護した。

50

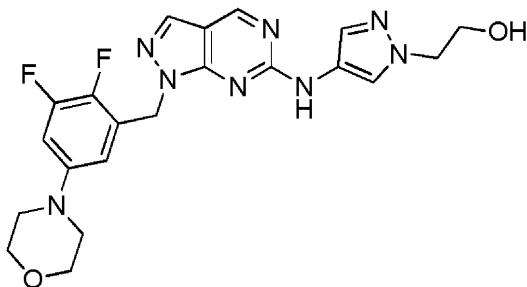
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H); LC-MS 方法 B, (ES+) 452, RT = 4.29min.

【0227】

実施例56

2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

10



工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

20

工程(ii)

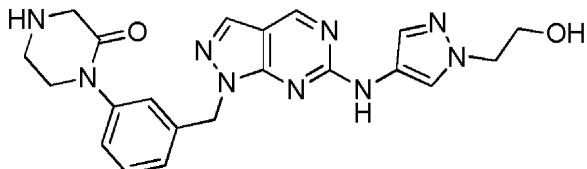
2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iv)で使用して実施例37の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.88 – 6.73 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.47 (t, 4H), 2.80 (t, 4H); LC-MS 方法 50, (ES+) 457.2, RT = 7.28min.

30

実施例57

1-(3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

40

工程(ii)

tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートおよび2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例27の手順に従ってtert-ブチル4-(3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iii)

実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR

(d₆-DMSO) δ 9.85 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.00 (s, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 434.0, RT = 4.20min.

【 0 2 2 8 】

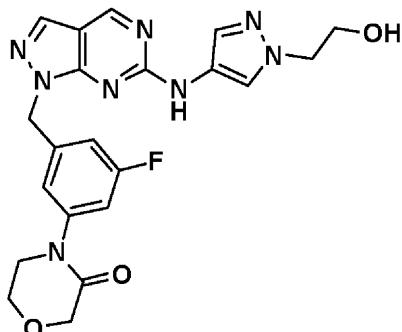
実施例58

4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

10

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例52の手順に従って標記化合物を作製した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-プロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って作製した。

20



¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 – 8.03 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.04 – 6.94 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 453.2, RT = 6.10min.

20

【 0 2 2 9 】

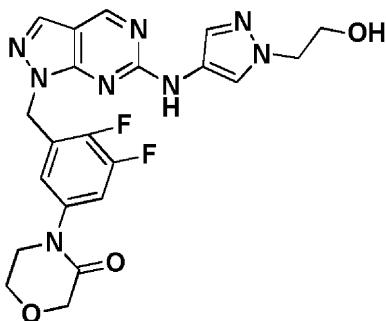
実施例59

4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

30

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例53の手順に従って標記化合物を作製した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-プロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って作製した。

30



40

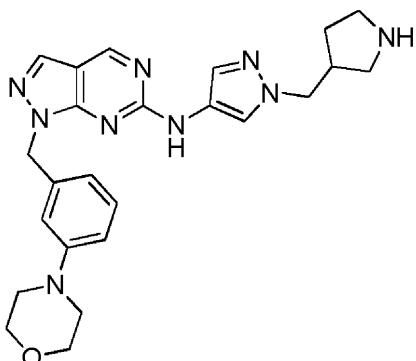
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.88 (m, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 470.8, RT = 6.26min.

50

【0230】

実施例60

1-(3-モルホリノベンジル)-N-(1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



10

工程(i)

tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを使用して手順Gと同様にtert-ブチル3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを調製した。

工程(ii)

(3-モルホリノフェニル)メタノールを使用して手順E(工程ii)に従って3-モルホリノフェニルメタンスルホネートを調製した。

工程(iii)

3-モルホリノベンジルメタンスルホネートを使用して手順D(工程ii)に従い、続いてtert-ブチル3-((4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを使用して手順D(工程i)に従って、tert-ブチル3-((4-((1-(3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iv)

実施例22(工程iv)の手順に従ってBoc脱保護により標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 –

30

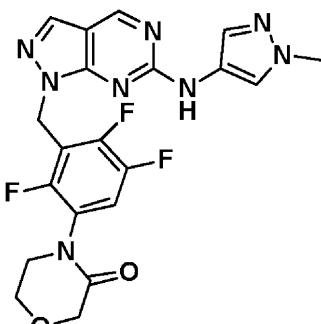
7.55 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 4H), 2.85-2.60 (m, 3H). LC-MS 方法B, (ES+) 460, RT = 5.17min.

40

【0231】

実施例61

4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



40

工程(i)

50

ジイソプロピルアミン(4.0mL、1.2当量)のTHF(25mL)溶液にn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、10.5mL、1.1当量)を0℃で15分かけて滴下した。15分間攪拌後、2,4,5-トリフルオロプロモベンゼン(5.0g、24mmol)のTHF(50mL)溶液にLDA溶液を-78℃で40分かけて滴下した。溶液を10分間攪拌した後、ドライアイス(50g)のジエチルエーテル(65mL)中スラリーに移した。反応液を室温に昇温し、1M HClで処理した。相を分離し、有機層を0.5M NaOHで抽出した。塩基性抽出物を6M HClでpH 1に酸性化し、ジエチルエーテルで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて3-プロモ-2,5,6-トリフルオロ安息香酸を白色固体(3.2g、52%)として得た。

工程 (ii)

手順Hと同様に3-ブロモ-2,5,6-トリフルオロ安息香酸を(3-ブロモ-2,5,6-トリフルオロフェニル)メタノールに還元した。

工程 (iii)

(3-ブロモ-2,5,6-トリフルオロフェニル)メタノールを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って4-(2,4,5-トリフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程 (iv)

手順Fに従って4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程(v)

4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを工程(ii)で使用して手順Dに従って標記化合物を作製した。

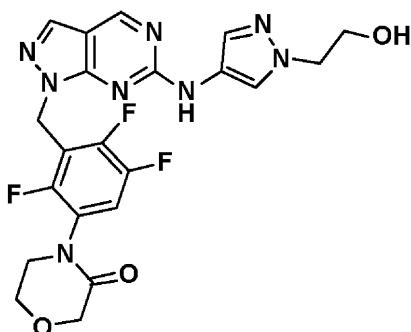
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 – 3.61 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES⁺) 459.0, RT = 6.97min.

【 0 2 3 2 】

実施例62

4-(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aにより調製した2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを(工程vで)使用して、実施例61の手順に従って標記化合物を作製した。

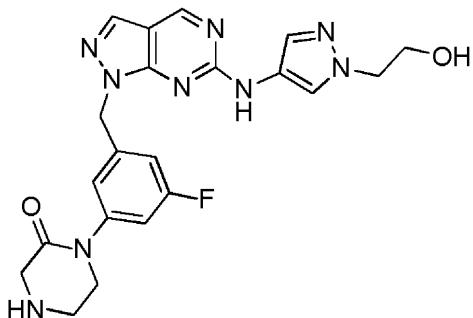


¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), LC-MS 方法 B, (ES+) 489.0, RT = 6.30min.

〔 0 2 3 3 〕

実施例63

1-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



10

工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

工程(ii)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(i)で、1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを工程(ii)で使用して手順Dに従って2-(4-((1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

20

工程(iii)

tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートおよび2-(4-((1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例27(工程ii)の手順に従ってtert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iv)

tert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

30

¹H NMR (d₆-DMSO) δ

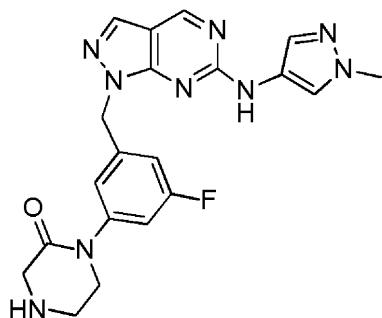
9.87 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 3H), 3.73 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.4Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.98 (t, *J* = 5.4Hz, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 452.2, RT = 4.39min.

【0234】

実施例64

1-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン

40



50

工程(i)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを工程(ii)で使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(ii)

tert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例27(工程ii)の手順に従ってtert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(iii)

tert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

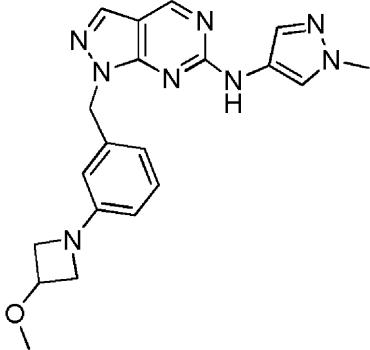
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92

(s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.07 – 2.88 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 422.2, RT = 4.61min.

【0235】

実施例65

1-(3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



工程(i)

1-(ブロモメチル)-3-ヨードベンゼンを工程(ii)で使用して手順Dに従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(ii)

1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンおよび3-メトキシアゼチジンを使用して実施例2(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H),

7.58 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (tt, J = 6.1, 4.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 4.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H); LC-MS 方法B, (ES+) 391.2, RT = 7.99min.

【0236】

実施例66

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベ

10

20

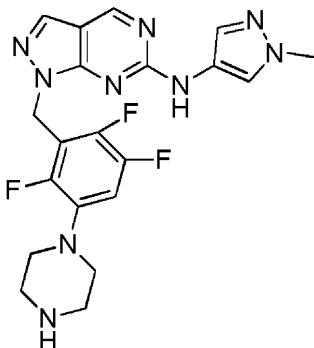
30

40

50

ンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

3-ブロモ-2,5,6-トリフルオロ安息香酸を工程(i)で使用して実施例67の手順に従って標記化合物を作製した。



10

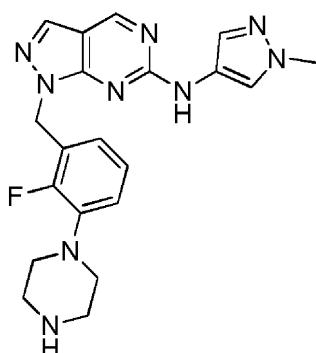
¹H NMR (d₆-アセトン) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (m, 8H); LC-MS 方法 B, (ES+) 444.20, RT = 5.18min.

【 0 2 3 7 】

実施例67

1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

20



30

工程 (i)

3-プロモ-2-フルオロ安息香酸およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例2(工程ii)の手順に従って3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸を合成した。

工程(ji)

3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸を使用して手順Hに従ってtert-ブチル4-(2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを形成した。

工程(jīng)

tert-ブチル4-(2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例11(工程ii)の手順に従ってtert-ブチル4-(3-(クロロメチル)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを合成した。

工程(jv)

tert-ブチル4-(3-(クロロメチル)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを工程(ii)で使用して手順Dに従ってtert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを合成した。

工程(y)

tert-ブチル4-(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラ

50

ゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)に類似した手順に従って脱保護により標記生成物を形成した。

¹H NMR (d₆-

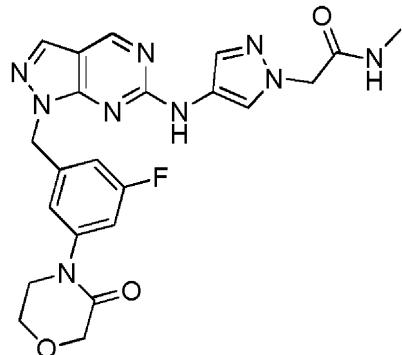
アセトン) δ 8.91 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 6H); LC-MS 方法B, (ES+) 408.20, RT = 4.78min.

【0238】

実施例68

10

2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド



20

工程(i)

1-Hニトロピラゾール(2.0g、17.6mmol)およびトリエチルアミン(2.5mL、2当量)のTHF(20mL)中攪拌溶液にBoc無水物(1.2当量、2.3mL、THF中2M)を加えた。20℃で18時間攪拌後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水、次にブラインで洗浄し、乾燥させ(飽和MgSO₄)、濃縮した。石油エーテル40~60中0~50% EtOAcの勾配での精製(シリカ、Isolera)によりtert-ブチル4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを白色固体(1.7g、収率45%)として得た。

30

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.30 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 1.61 (s, 9H).

工程(ii)

水素雰囲気下、エタノール(20mL)中でtert-ブチル4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートをパラジウム担持炭素(10%、170mg)と共に20℃で18時間攪拌した。パラジウムを濾去し、溶媒を減圧除去してtert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(1.48g)を得た。

40

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.35 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

工程(iii)

手順Hを使用して3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸を還元することで(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタノールを形成した。

40

工程(iv)

(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタノールを使用して実施例27(工程ii)と同様に4-(3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを作製した。

工程(v)

4-(3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを使用して手順Fと同様に4-(3-(ブロモメチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンを作製した。

工程(vi)

6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび4-(3-(ブロモメチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンを使用して手順D(工程ii)に従って4-(3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンを作製した

50

。

工程(viii)

4-(3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンおよびtert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを使用して手順D(工程i)に従って4-(3-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンを作製した。

工程(viii)

4-(3-((6-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オンおよび2-ブロモ-N-メチルアセトアミドを使用して手順Aの条件に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.17

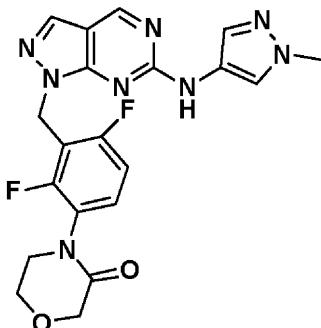
(s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (dd, *J* = 5.8, 4.3 Hz, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 2.61 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 480.20, RT = 6.18min.

【0239】

実施例69

4-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン

1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンを工程(i)で使用して実施例61の手順に従って標記化合物を形成した。

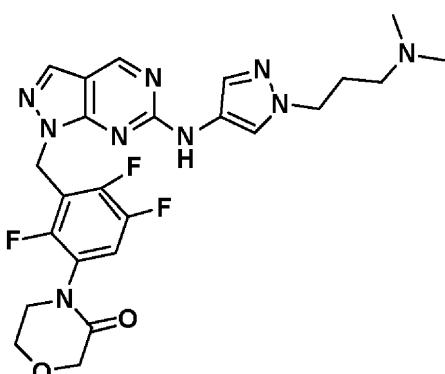


¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 441, RT = 6.58min.

【0240】

実施例70

4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オン



10

20

30

40

50

工程(i)

実施例61(工程i ~ iv)と同様に4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを形成した。

工程(ii)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aに従って1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを形成した。

工程(iii)

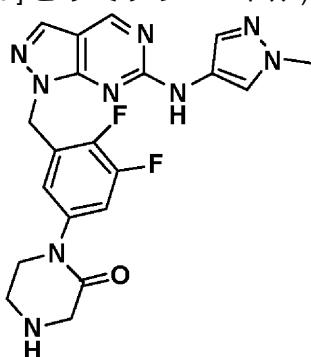
1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを工程(i)で、4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを工程(ii)で使用して、手順Dに従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.98 – 1.88 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 530, RT = 4.83min.

【0241】

実施例71

1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



工程(i)

5-プロモ-2,3-ジフルオロ安息香酸を使用して手順Hに従って(5-プロモ-2,3-ジフルオロフェニル)メタノールを合成した。

工程(ii)

(5-プロモ-2,3-ジフルオロフェニル)メタノールおよびtert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例27(工程ii)の手順に従ってtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを調製した。

工程(iii)

tert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して手順E、工程(ii)に従ってtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを調製した。

工程(iv)

手順D(工程i)と同様にN-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを調製し、続いてtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して手順D(工程ii)を行ってtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを得た。

10

20

30

40

50

工程(v)

tert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)に類似した手順に従って脱保護により標記化合物を形成した。

¹H NMR (d₆-

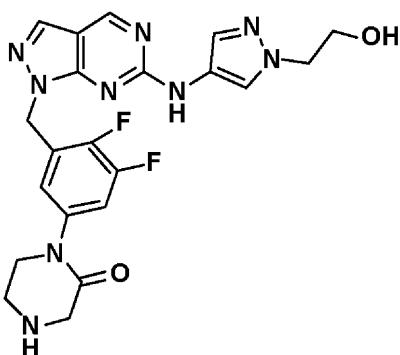
DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.97 – 2.90 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H); LC-MS 方法 B, (ES+) 440, RT = 4.84min.

10

【0 2 4 2】

実施例72

1-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



20

工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(ii)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して手順D(工程i)と同様に2-(4-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(iii)

2-(4-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iv)で使用して実施例71の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-

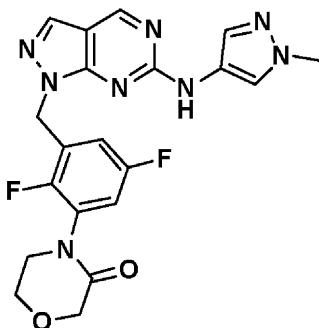
DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.89 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 1H); LC-MS 方法 B, (ES+) 470, RT = 4.66min.

40

【0 2 4 3】

実施例73

4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



工程(i)

10

4-アミノ-3-プロモ-2,5-ジフルオロ-ベンゾニトリル(4.0g、17.2mmol)のギ酸(60mL)溶液にラネーニッケル(5.3g、水中50%スラリー)を加えた。85℃で1時間加熱後、反応混合物をセライトを通じて濾過し、DCMで洗浄し、蒸発乾固させた。残渣をDCMに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウムで慎重に中和した。水相をDCMで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて4-アミノ-3-プロモ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(3.4g、14.3mmol、83%)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H).

工程(ii)

20

4-アミノ-3-プロモ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(3.4g、14.3mmol)を酢酸(18mL)に溶解させた後、次亜リン酸(水中50%、39mL)を加えた。次に亜硝酸ナトリウム(1.4当量、1.4g)の水(8mL)溶液を氷冷下で滴下した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を氷/水混合物上に注ぎ、水相をDCMで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~10%酢酸エチル)により3-プロモ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(1.3g、6.3mmol、44%)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.15 – 10.12 (m, 1H), 8.13 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H).

工程(iii)

30

3-プロモ-2,5-ジフルオロベンズアルデヒドを使用して手順E(工程i)と同様に(3-プロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メタノールを調製した。

工程(iv)

(3-プロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メタノールを使用して実施例27(工程ii)の手順に従って4-(2,5-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程(v)

手順Fに従って4-(3-(プロモメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを調製した。

工程(vi)

40

4-(3-(プロモメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オンおよびN-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して手順D(工程i)と同様に標記化合物を調製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 441, RT = 6.82min.

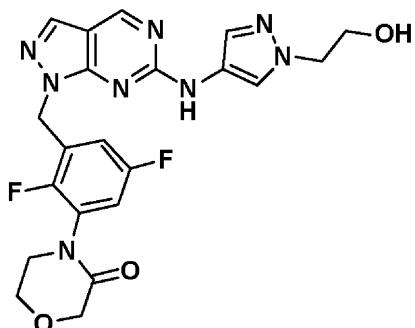
【0 2 4 4】

実施例74

4-(2,5-ジフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H

50

-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン



10

工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(ii)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して手順D(工程i)と同様に2-(4-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(iii)

2-(4-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iii)で使用して実施例73の手順に従って標記化合物を作製した。

20

¹H NMR (d₆-

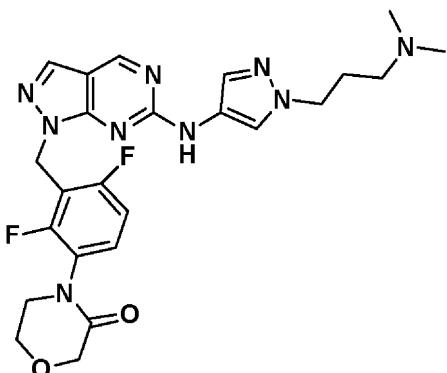
DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.87 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 471, RT = 6.26min.

【0245】

実施例75

4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オン

30



40

工程(i)

1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンを工程(i)で使用して実施例61(工程i ~ iv)の手順に従って4-(3-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを形成した。

工程(ii)

3-クロロ-N,N-ジメチルプロパン-1-アミンHClをアルキル化剤として使用して手順Aにより1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを調製した。

工程(iii)

6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび4-(3-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリン-3-オンを使用して手順D(工程ii)に従い、続いて1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-アミンを使用して手順D(工程i)に従って、標記化合物

50

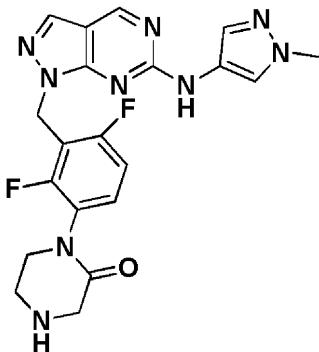
を形成した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.95 – 1.85 (m, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 512, RT = 4.73min.

【 0 2 4 6 】

実施例76

1-(2,4-ジフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-2-オン



10

20

工程(i)

1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンを使用して実施例61(工程i)の手順に従って3-ブロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸を調製した。

工程(ii)

3-ブロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸を工程(i)で使用して実施例71の手順に従って標記化合物を作製した。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s,

1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 440, RT = 4.48min.

30

30

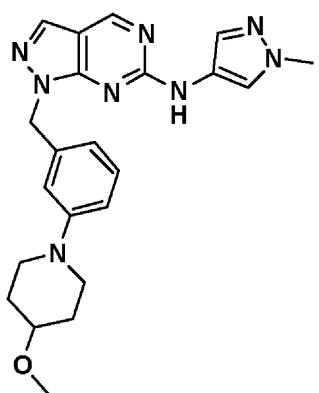
40

【 0 2 4 7 】

実施例77

1-(3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

4-メトキシピペリジンを工程(ii)で使用して実施例2の手順に従って以下の化合物を作製した。



50

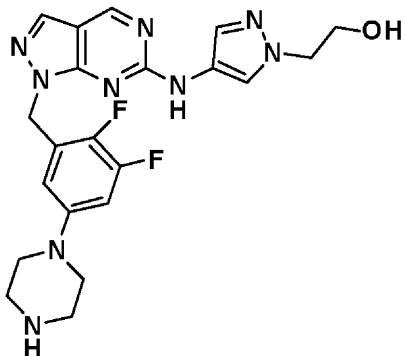
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.67 – 6.61 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 419, RT = 6.21min.

【 0 2 4 8 】

実施例78

2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

10



20

工程(i)

4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼンを使用して実施例61(工程i)と同様に5-ブロモ-2,3-ジフルオロ安息香酸を調製した。

工程(ii)

5-ブロモ-2,3-ジフルオロ安息香酸およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例2(工程ii)と同様に5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2,3-ジフルオロ安息香酸を調製した。

工程(iii)

5-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2,3-ジフルオロ安息香酸を使用して手順Hに従ってtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを形成した。

30

工程(iv)

tert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して手順Fに従ってtert-ブチル4-(3-(ブロモメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを形成した。

工程(v)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

工程(vi)

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(i)で、tert-ブチル4-(3-(ブロモメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを工程(ii)で使用して手順Dに従ってtert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを調製した。

40

工程(vii)

tert-ブチル4-(3,4-ジフルオロ-5-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)のそれに類似した手順を使用してboc脱保護により標記生成物を作製した。

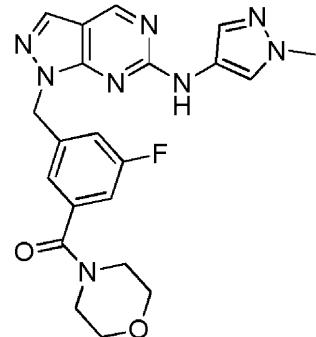
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.76 – 2.69 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 456, RT = 4.77min.

【0249】

実施例79

(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを工程(i)で使用して実施例6に従って以下の化合物を作製した。

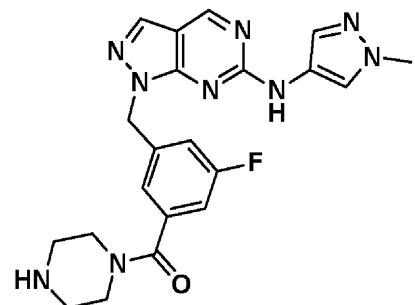


¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 – 3.50 (m, 4H), 3.48 – 3.34 (m, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 437, RT = 6.84min.

【0250】

実施例80

(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン



工程(i)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを工程(i)で、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートを工程(ii)で使用して、実施例6に従ってtert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを作製した。

工程(ii)

tert-ブチル4-(3-フルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例22(工程iv)の手順に従って標記化合物を作製した。

10

20

30

40

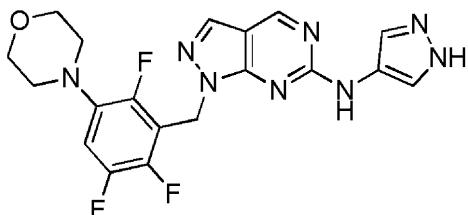
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 436, RT = 4.69min.

【 0 2 5 1 】

実施例81

N-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2,3,6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

10



工程(i)

実施例68(工程i ~ ii)に従ってtert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを形成した。

工程(ii)

実施例17(工程i ~ iii)に従って4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを調製した。

工程(iii)

手順D(工程ii)と同様に4-(3-(プロモメチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンおよび6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンをカップリングして4-(3-((6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)モルホリンを得た後、tert-ブチル4-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを使用して手順D(工程i)を行って標記生成物を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H),

8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.68 (t, 4H), 2.93 (t, 4H); LC-MS

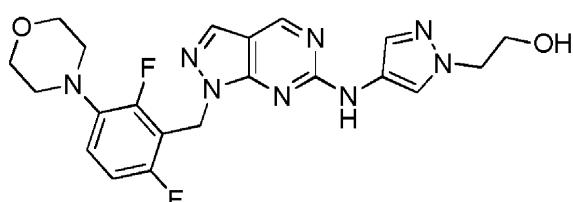
30

方法B, (ES+) 431.1, RT = 7.59min.

【 0 2 5 2 】

実施例82

2-(4-((1-(2,6-ジフルオロ-3-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール



工程(i)

3-アミノ-2,6-ジフルオロ安息香酸を工程(i)で使用して実施例37(工程i ~ iii)に従って4-(3-(プロモメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリンを作製した。

工程(ii)

2-プロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aに従って2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを形成した。

工程(iii)

標記化合物の作製を、2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールおよび6-クロロ-

40

50

1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを使用して手順D(工程i)に従って2-(4-((1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを形成することで行った。これに続いて、4-(3-(プロモメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)モルホリンを使用して手順D(工程ii)を行った。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.86 (s,

1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14–6.97 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.18–4.09 (m, 2H), 3.77–3.73 (m, 2H), 3.70 (t, 4H), 2.92 (t, 4H); LC-MS 方法 B, (ES+) 457.2, RT = 6.98min.

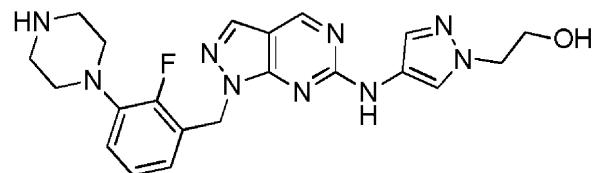
10

【0253】

実施例83

2-(4-((1-(2-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを工程(iv)で使用して実施例67に従って以下の化合物を作製した。2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールは、2-プロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aにより調製した。



20

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.92–2.89 (m, 8H); LC-MS 方法 B, (ES+) 438.2, RT = 4.52min.

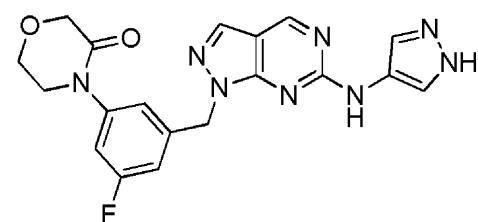
【0254】

実施例84

4-(3-((6-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン

30

実施例68の工程(i～vii)に従って以下の化合物を作製した。



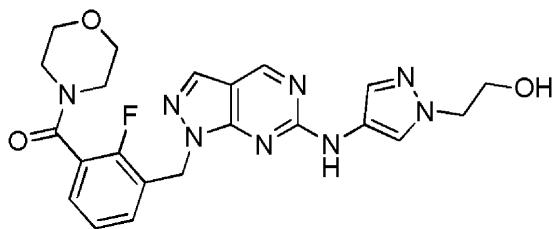
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30–7.27 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.97–3.88 (m, 2H), 3.69–3.67 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 409.1, RT = 6.32min.

40

【0255】

実施例85

(2-フルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン



工程(i)

2-ブロモエタノールをアルキル化剤として使用して手順Aと同様に2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを調製した。

10

工程(ii)

6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを使用して手順D(工程ii)と同様に、続いて2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して手順D(工程i)と同様に、2-((1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを作製した。

工程(iii)

2-((1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノールを使用して実施例6(工程ii)に従って標記化合物を作製した。

20

¹H NMR

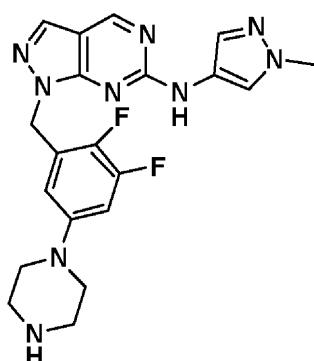
(d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.63 (br s, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.18 (t, 2H); LC-MS 方法B, (ES+) 467.2, RT = 6.09min.

実施例86

1-(2,3-ジフルオロ-5-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

5-ブロモ-2,3-ジフルオロ安息香酸を工程(i)で使用して実施例67に従って以下の化合物を作製した。

30



40

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.68 (m, 4H); LC-MS 方法B, (ES+) 426, RT = 5.07min.

【0256】

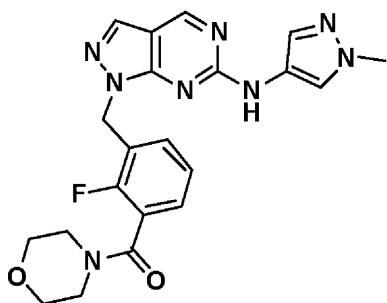
実施例87

(2-フルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

50

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを工程(i)で使用して実施例6に従って

以下の化合物を作製した。



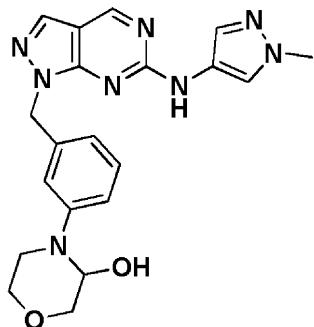
10

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.17 (s, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 437, RT = 6.65min.

【0257】

実施例88

4-((3-((6-((1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)phenyl)methyl)anol



20

工程(i)

4-((3-((6-((1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)phenyl)methyl)anolを実施例27と同様に合成した。

30

工程(ii)

4-((3-((6-((1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)phenyl)methyl)anol (45mg、0.12mmol)のメタノール4mL溶液に水素化ホウ素リチウム (170mg、70当量を10分ごとに7回に分けて)を加えた。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣を分取HPLCで精製して標記化合物 (5mg、12 μmol、10%)を得た。

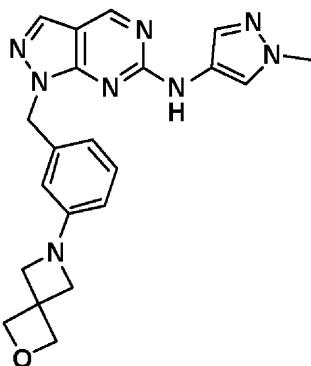
¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96 – 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.63 (m, 2H); LC-MS 方法 B, (ES+) 407.2, RT = 4.04min.

40

【0258】

実施例89

1-((3-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-アミン



10

工程(i)

1-(プロモメチル)-3-ヨードベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(iii)

XPhos(30mg、0.06mmol)のジオキサン(4mL)溶液にPd₂dba₃(29mg、0.03mmol)を加え、混合物を窒素で10分間掃流した後、1-(3-ヨードベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(100mg、0.23mmol)、2-オキサ-6-アザスピロ[3,3]ヘプタンオキサレート(88mg、0.47mmol)および炭酸セシウム(304mg、0.93mmol)を加えた。得られた混合物をマイクロ波中150℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を水とDCMとの間で分配した。有機相を収集し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。得られた残渣を分取HPLCで精製して標記化合物(35mg、38%)を得た。

20

¹H NMR (d₆-

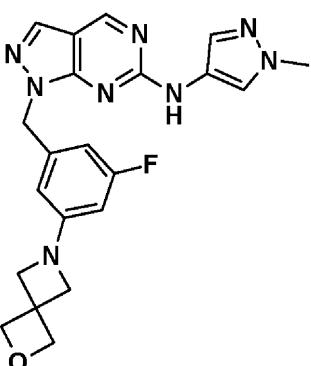
DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 – 6.53 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.67 (s, 4H), 3.88 (s, 4H), 3.84 (s, 3H); LC-MS 方法B, (ES+) 403, RT = 7.24 min.

【0259】

実施例90

30

1-(3-フルオロ-5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



40

工程(i)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

工程(iii)

1-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例89(工程iii)の手順に従って標記化合物を作製した。

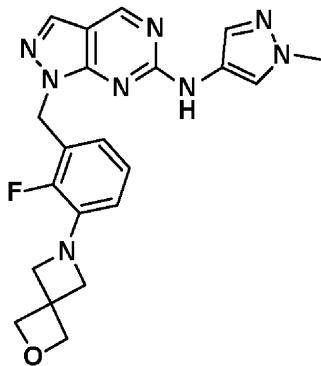
50

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.37 – 6.27 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.16 – 6.08 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.66 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.84 (s, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 421, RT = 7.86 min.

【 0 2 6 0 】

実施例91

1-(2-フルオロ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン



10

工程(i)

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを使用して手順Dに従って1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを作製した。

20

工程(ii)

1-(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミンを使用して実施例89(工程ii)の手順に従って標記化合物を作製した。

20

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.69 (s, 4H), 4.05 (s, 4H), 3.83 (s, 3H); LC-MS 方法 B, (ES+) 421, RT = 7.67 min.

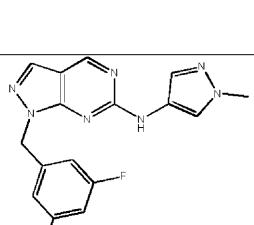
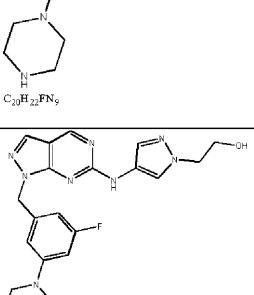
30

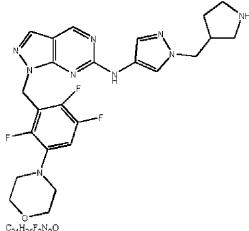
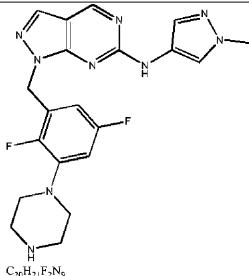
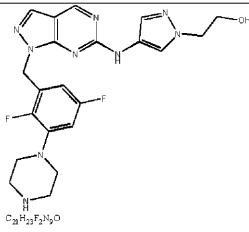
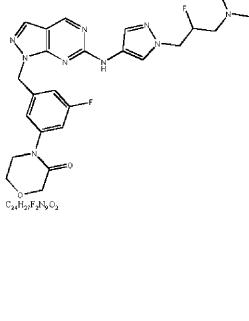
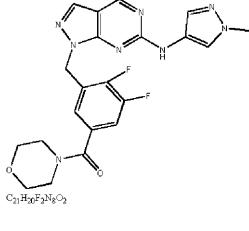
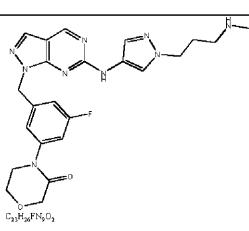
【 0 2 6 1 】

上記の手順と類似の手順によって以下の表4の化合物を合成した。

【 0 2 6 2 】

(表4)

構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
 $C_{29}H_{22}FN_9$	1-(3-フルオロ-5- (ピペラジン-1-イル) ベンジル)-N-(1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-6-アミン	92	B	408	4.89	100
 $C_{21}H_{20}FN_9O$	2-((1-(3-フルオロ-5- (ピペラジン-1-イル) ベンジル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d]ピリミジン-6- イル)アミノ)-1H- ピラゾール-1-イル) エタノール	93	B	438	4.64	99

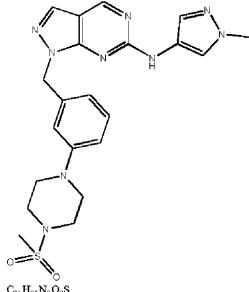
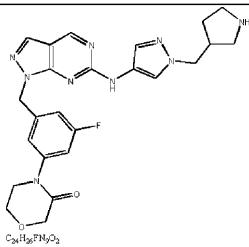
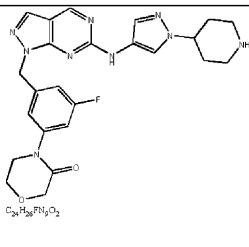
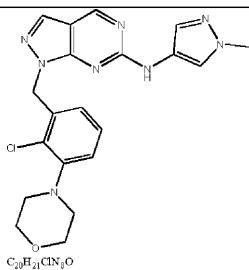
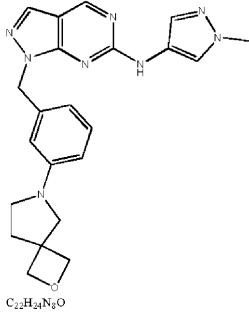
構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	N-(1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2, 3, 6-トリフルオロ-5-モルホリノベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	94	B	514	5.38	>95
	1-(2, 5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	95	B	426	5.19	97
	2-(4-((1-(2, 5-ジフルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	96	B	456	4.89	96
	4-(3-((6-((1-(3-(ジメチルアミノ)-2-フルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-フルオロフェニル)モルホリン-3-オン	97	B	512	4.84	87
	(3, 4-ジフルオロ-5-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)(モルホリノ)メタノン	98	B	455	6.97	98
	4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(3-(メチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン	99	B	480	4.68	98

10

20

30

40

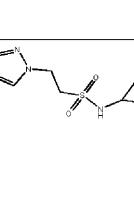
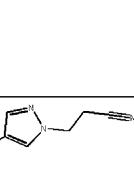
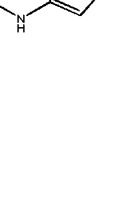
構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(4-(メチルスルホニル)ブチル)ピペラジン-1-イル)ベンジル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	100	B	468	7.57	98
	4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-フuryル)エチル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン	101	B	492	4.80	92
	4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(4-メチルピペリジン-1-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン	102	B	492	4.80	99
	1-(2-クロロ-3-モルホリノベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	103	B	425	8.39	96
	1-(3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	104	B	417	8.00	98

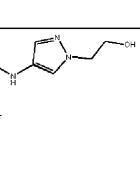
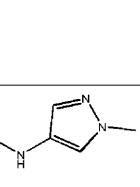
10

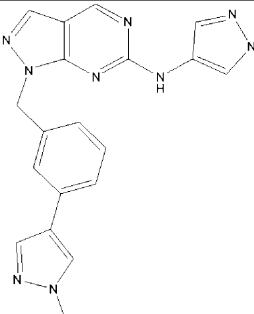
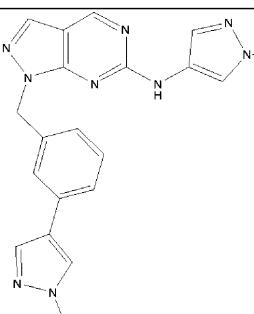
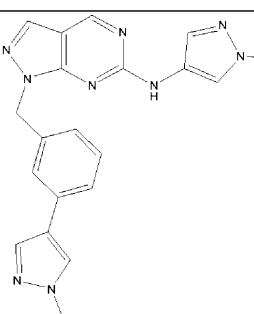
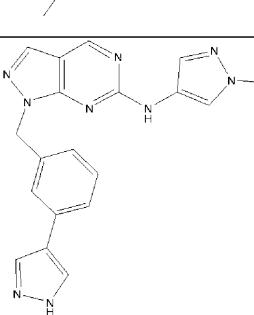
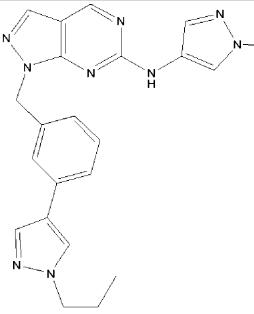
20

30

40

構造	名称	実施例番号	LCMS法	ES+	RT(分)	純度(%)
	4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(5-オキソピロリジン-3-イル)メチル)-3-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン	105	B	506	6.15	>99
	N-シクロプロロピル-2-(4-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタシスルホニアミド	106	B	556	7.29	>95
	3-((1-(3-フルオロ-5-(3-オキソモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル	107	B	462	6.90	>95
	1-(3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-4-オン	108	B	403	7.23	95
	4-(3-フルオロ-5-((6-((1-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)モルホリン-3-オン	109	B	535	4.50	99

構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン	110	B	473	7.11	>95
	モルホリノ(2,4,5-トリフルオロ-3-((6-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)メタノン	111	B	503	6.46	>95
	(S)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	112	B	405	7.01	98
	(R)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(3-メチルモルホリノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	113	B	405	6.90	100
	N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(オキセタン-3-イルアミノ)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	114	B	377	6.96	>95

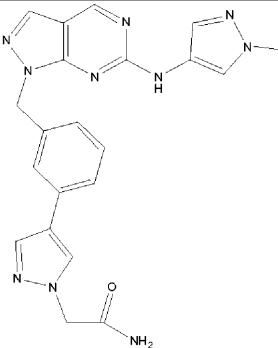
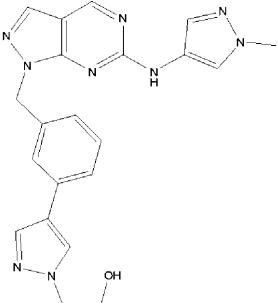
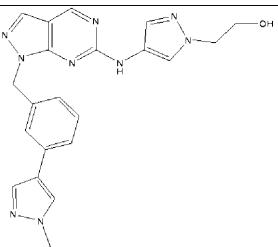
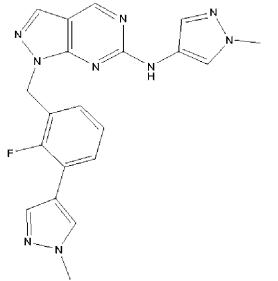
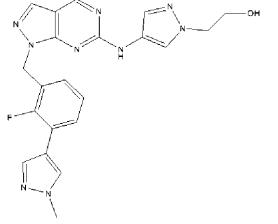
構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	115	B	386	7.39	100
	1-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	116	B	400	7.66	>95
	1-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	117	B	414	8.39	>95
	1-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	118	B	372	6.95	>95
	N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	119	B	414	8.34	>95

10

20

30

40

構造	名称	実施例 番号	LCMS法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	2-(4-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド	120	B	429	6.44	>95
	2-(4-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	121	B	416	6.75	>90
	2-(4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	122	B	416	6.76	>90
	1-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(3-(3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン	123	B	404	7.59	>90
	2-(4-((1-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	124	B	434	6.88	>90

10

20

30

40

構造	名称	実施例番号	LCMS法	ES+	RT(分)	純度(%)
	1-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	125	B	404	7.56	>95
	1-(2,3-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	126	B	422	7.99	>95
	2-(4-((1-(2,3-ジフルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	127	B	452	7.21	>90

【0263】

実施例115

生物学アッセイ

JAKおよびオーロラキナーゼに対する本発明の化合物の効果の決定

上述の実施例に記載の本発明の化合物を、ZAP-70について記載のKinobeads(商標)アッセイ(WO-A 2007/137867)で試験した。簡潔に言えば、試験化合物(様々な濃度)と固定化されたアミノピリド-ピリミジンリガンド24を有するアフィニティーマトリックスとを細胞溶解物アリコートに加え、溶解物試料中のタンパク質に結合させた。インキュベーション時間の後、捕捉されたタンパク質を有するビーズを溶解物から分離した。次に結合したタンパク質を溶出させ、ドットプロット手順およびOdyssey赤外線検出システムで特定の抗体を使用してJAK2およびJAK3の存在を検出および定量化した。個々のキナーゼの用量反応曲線を作成し、IC₅₀値を計算した。ZAP-70(WO-A 2007/137867)およびキナーゼ選択性プロファイリング(WO-A 2006/134056)に関するKinobeads(商標)アッセイは既に記載されている。

【0264】

プロトコール

アフィニティーマトリックスの洗浄

アフィニティーマトリックスを、0.2% NP40を含有する1xDP緩衝液(IGEPAL(登録商標)CA-630、Sigma、#I3021)15mLで2回洗浄した後、0.2% NP40を含有する1xDP緩衝液に再懸濁させた(3%ビーズスラリー)。

5xDP緩衝液: 250mMトリス-HCl pH 7.4、25%グリセリン、7.5mM MgCl₂、750mM NaCl、5mM Na₃VO₄； 5xDP緩衝液を0.22 μmフィルターを通じて濾過し、アリコートにして-80 °Cで貯蔵

10

20

30

40

50

する。5xDP緩衝液をH₂Oで希釈して、1mM DTTおよび25mM NaFを含有する1xDP緩衝液にする。

【0265】

試験化合物の調製

試験化合物のストック溶液をDMSO中で調製した。96ウェルプレート中で、DMSO中5mMの希釈試験化合物の溶液30 μLを調製した。この溶液から出発して1:3希釈系列(9段階)を調製した。対照実験(試験化合物なし)では、2% DMSOを含有する緩衝液を使用した。

【0266】

細胞培養および細胞溶解物の調製

1Lスピナーフラスコ(Integra Biosciences、#182101)中で、Molt4細胞(ATCCカタログ番号CRL-1582)およびRamos細胞(ATCCカタログ番号CRL-1596)を、10%ウシ胎仔血清(Invitrogen)を補充したRPMI 1640培地(Invitrogen、#21875-034)中、0.15×10⁶～1.2×10⁶細胞/mLの密度で懸濁させて増殖させた。細胞を遠心分離で回収し、1xPBS緩衝液(Invitrogen、#14190-094)で1回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素中で凍結させ、続いて-80°で貯蔵した。P otter Sホモジナイザー中で細胞を溶解緩衝液: 50mM Tris-HCl、0.8% NP40、5%グリセリン、150mM NaCl、1.5mM MgCl₂、25mM NaF、1mMバナジン酸ナトリウム、1mM DTT、pH 7.5中で均質化した。緩衝液25mL当たり1個のコンプリートEDTAフリー錠(プロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics、1873580)を加えた。材料を機械化POTTER Sを使用して10回ダウナス処理し、50mLファルコン管に移し、氷上で30分間インキュベートし、4°にて20,000g(予冷したSorvall SLA600中で10,000rpm)で10分間遠心沈殿させた。上澄み液を超遠心機(UZ)-ポリカーボネート管(Beckmann、355654)に移し、4°にて100,000g(予冷したTi50.2中で33,500rpm)で1時間遠心した。上澄み液を再度新たな50mLファルコン管に移し、タンパク質濃度をBradfordアッセイ(BioRad)により決定し、アリコート当たり50mgのタンパク質を含有する試料を調製した。試料を実験に直ちに使用し、または液体窒素中で凍結させ、-80°で凍結貯蔵した。

【0267】

細胞溶解物の希釈

細胞溶解物(プレート当たりタンパク質約50mg)を水浴中室温で解凍した後、氷上で貯蔵した。解凍した細胞溶解物にプロテアーゼ阻害剤(緩衝剤25mL当たり1錠；EDTAフリープロテアーゼ阻害剤カクテル；Roche Diagnostics 1873580)を含有する1xDP 0.8% NP40緩衝液を加えて、総タンパク質量10mg/mLの最終タンパク質濃度にした。希釈細胞溶解物を氷上で貯蔵した。1体積のMolt4溶解物および2体積のRamos溶解物を組み合わせる(比1:2)ことで混合Molt4/Ramos溶解物を調製した。

【0268】

溶解物の試験化合物およびアフィニティーマトリックスとのインキュベーション

96ウェルフィルタープレート(Multiscreen HTS、BVフィルタープレート、Millipore #M SBVN1250)にアフィニティーマトリックス(3%ビーズスラリー)100 μL、化合物溶液3 μLおよび希釈溶解物50 μLをウェル毎に加えた。プレートに封をし、低温室中、プレート振盪機(Heidolph tiramax 1000)上にて750rpmで3時間インキュベートした。その後、プレートを洗浄緩衝液(1xDP 0.4% NP40)230 μLで3回洗浄した。フィルタープレートを収集プレート(Greiner bio-one、PP-マイクロプレート96ウェルV字形、65120)上に配置した後、ビーズを試料緩衝液(100mM Tris、pH 7.4、4% SDS、0.00025% プロモフェノールブルー、20%グリセリン、50mM DTT)20 μLで溶出した。溶出液を-80°で速やかに凍結させ、-20°で貯蔵した。

【0269】

溶出したキナーゼの検出および定量化

ニトロセルロース膜上にスポットティングし、対象となるキナーゼに対する第1の抗体、および蛍光標識された第2の抗体(抗ウサギIRDye(商標)抗体800(Licor、#926-32211)を使用して、溶出液中のキナーゼを検出および定量化した。LI-COR Biosciences(米国ネブラスカ州リンカーン)からのOdyssey赤外線撮像システムを、製造者が提供した説明書に従つ

10

20

30

40

50

て操作した(Schutz-Geschwendener et al., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Published May 2004 by LI-COR Biosciences, www.licor.com)。

【0270】

溶出液のスポットティング後、ニトロセルロース膜(BioTrace NT; PALL、#BTNT30R)をOdysseyプロッキング緩衝液(LICOR、927-40000)と共に室温で1時間インキュベートすることにより最初にプロッキングした。次にプロッキングした膜を、Odysseyプロッキング緩衝液(LICOR #927-40000)中で希釈した第1の抗体と共に、表5に示す温度で16時間インキュベートした。その後、0.2% Tween 20を含有するPBS緩衝液で膜を室温で10分間、2回洗浄した。次に、Odysseyプロッキング緩衝液(LICOR #927-40000)中で希釈した検出抗体(抗ウサギIRDye(商標)抗体800、Licor、#926-32211)と共に、膜を室温で60分間インキュベートした。その後、0.2% Tween 20を含有する1xPBS緩衝液で膜を室温で各10分間、2回洗浄した。次に膜をPBS緩衝液で1回すすいで残留Tween 20を除去した。膜をPBS緩衝液中で4℃に保持した後、Odyssey機器でスキャンした。製造者の説明書に従って蛍光シグナルを記録および分析した。オーロラキナーゼに対する化合物の選択性を評価するために、Jurkat細胞(ATCC TIB-152)由来の細胞溶解物を使用した。細胞を回収する前に、Jurkat細胞を、終濃度300 μMの過バナジン酸で30分間処置した(WO-A2007/137867)。

10

20

30

【0271】

(表5) 抗体の供給源および希釈率

標的キナーゼ	一次抗体 (希釈率)	一次インキュベーション 温度	二次抗体 (希釈率)
JAK2	Cell signaling #3230 (1:100)	室温	Licor 抗ウサギ 800 (1:15000)
JAK3	Cell signaling #3775 (1:100)	4°C	Licor 抗ウサギ 800 (1:5000)
オーロラA	ARK1 (N20) Santa Cruz SC14318 (1:100)	室温	Licor-Irdye ロバ抗ヤギ (1:5000)
オーロラB	ARK2 (E15) Santa Cruz SC14326 (1:100)	室温	Licor-Irdye ロバ抗ヤギ (1:5000)

【0272】

結果

(表6) Kinobeads(商標)アッセイにおいて決定された阻害値(μMでのIC₅₀)(活性レベル: A < 0.1 μM; 0.1 μM < B < 1 μM; 1 μM < C < 10 μM; D > 10 μM)。ここに例示した化合物の大多数は、JAK3対オーロラA、またはJAK3対オーロラBの選択性に関して、少なくとも10~50倍であり、50倍超のさらなる値の選択性を有する。

40

実施例	JAK2	JAK3	Aur A	Aur B	JAK3/AurA 選択性の倍率	JAK3/AurB 選択性の倍率
1	D	A	B	C	3-10	10-50
2	C	A	B	C	10-50	>50
3	D	A	B	B	10-50	10-50
4	C	A	C	B	>50	>50
5	D	A	B	B	10-50	>50
6	D	A	B	C	10-50	>50
7	D	A	B	B	10-50	10-50
8	D	B	C	C	10-50	10-50
9	D	A	B	B	10-50	10-50
10	D	A	B	B	3-10	10-50
11	D	A	B	B	10-50	10-50
12	D	A	B	B	3-10	10-50
13	D	B	C	D	3-10	10-50
14	D	A	B	B	10-50	10-50
15	D	B	C	C	10-50	10-50
16	C	A	B	B	10-50	10-50
17	C	A	C	B	>50	10-50
18	D	A	B	B	10-50	>50
19	D	B	C	D	10-50	10-50
20	D	A	B	C	10-50	>50
21	C	A	B	C	>50	>50
22	C	A	B	B	10-50	>50

10

20

30

23	D	A	B	C	3-10	>50
24	D	A	B	C	10-50	>50
25	D	A	B	B	10-50	10-50
26	D	A	B	C	3-10	10-50
27	C	A	B	B	10-50	10-50
28	D	A	B	B	>50	>50
29	D	A	B	B	3-10	10-50
30	D	A	B	C	10-50	>50
31	D	A	B	C	3-10	>50
32	D	A	C	C	10-50	>50
33	D	A	C	C	>50	10-50
34	D	A	B	C	10-50	>50
35	D	A	B	C	10-50	10-50
36	D	A	B	C	10-50	10-50
37	D	B	C	C	10-50	>50
38	D	A	B	B	10-50	10-50
39	C	A	B	B	10-50	10-50
40	C	A	B	B	10-50	10-50
41	D	A	C	C	10-50	10-50
42	C	A	C	B	>50	10-50
43	C	A	C	B	>50	>50
44	D	A	B	B	10-50	10-50
45	C	A	B	B	10-50	10-50
46	C	A	B	B	10-50	10-50
47	C	A	B	B	10-50	10-50
48	C	A	C	C	>50	>50
49	C	A	B	C	10-50	>50
50	C	A	B	B	>50	>50
51	C	A	B	B	10-50	>50
52	C	A	B	C	>50	>50
53	D	A	B	B	>50	>50
54	C	A	B	C	>50	>50

10

20

30

40

55	C	A	B	B	10-50	10-50
56	D	A	C	C	>50	>50
57	D	A	B	B	10-50	10-50
58	C	A	B	B	10-50	10-50
59	D	A	B	B	10-50	10-50
60	C	A	C	C	>50	>50
61	C	A	B	B	>50	10-50
62	C	A	B	B	10-50	10-50
63	C	A	B	A	10-50	3-10
64	C	A	B	B	10-50	10-50
65	D	A	C	C	>50	>50
66	C	A	B	A	10-50	3-10
67	C	A	B	B	>50	10-50
68	C	A	B	B	10-50	>50
69	C	A	A	B	3-10	10-50
70	C	A	C	B	>50	10-50
71	D	A	B	B	10-50	10-50
72	D	A	B	B	10-50	10-50
73	B	A	B	B	10-50	10-50
74	B	A	A	A	10-50	10-50
75	C	A	B	A	10-50	3-10
76	C	A	A	B	3-10	3-10
77	D	A	B	B	3-10	3-10
78	C	A	B	A	10-50	3-10
79	B	A	B	C	10-50	>50
80	C	A	B	B	3-10	10-50
81	C	A	B	B	>50	10-50
82	D	A	B	A	3-10	3-10
83	C	A	B	A	10-50	3-10
84	B	A	B	B	>50	10-50
85	C	A	B	C	>50	>50
86	C	A	C	B	>50	10-50

10

20

30

40

87	C	A	C	C	>50	>50
88	D	B	C	C	10-50	>50
89	D	A	B	C	10-50	>50
90	C	A	D	C	10-50	>50
91	C	A	D	C	N.D.	>50
92	C	A	B	B	10-50	>50
93	C	A	B	B	10-50	10-50
94	C	A	C	C	>50	>50
95	B	A	B	B	10-50	10-50
96	B	A	D	D	>50	>50
97	C	A	B	C	10-50	>50
98	C	A	A	A	3-10	3-10
99	C	A	A	A	3-10	3-10
100	D	A	B	C	3-10	10-50
101	C	A	A	B	10-50	10-50
102	B	A	A	B	10-50	10-50
103	C	A	A	B	3-10	3-10
104	D	B	B	C	10-50	10-50
105	C	A	B	B	10-50	>50
106	C	A	B	B	10-50	10-50
107	C	A	A	B	3-10	10-50
108	D	A	B	C	3-10	10-50
109	C	A	A	B	3-10	10-50
110	B	A	C	B	>50	3-10
111	C	A	B	B	10-50	10-50
112	D	A	B	C	10-50	>50
113	D	A	C	C	>50	>50
114	C	A	A	B	3-10	10-50
115	C	A	B	C	10-50	>50
116	C	A	B	C	10-50	>50
117	D	B	B	D	3-10	>50
118	D	A	C	C	10-50	10-50

10

20

30

40

119	D	A	C	C	10-50	>50
120	C	A	B	C	10-50	>50
121	C	A	B	C	10-50	10-50
122	C	A	B	B	10-50	>50
123	C	A	C	C	10-50	>50
124	C	A	B	B	10-50	10-50
125	B	A	C	C	10-50	>50
126	D	A	C	D	>50	>50
127	C	A	B	B	10-50	10-50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00 A61P37/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/094602 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; KASIBHATLA SRINIVAS RAO [US]; HONG KEVIN [US]; Z) 7 August 2008 (2008-08-07) claims 1,49,50,55 page 88; compound 300 -----	1-51
A	WO 2006/074985 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1,7,10 -----	1-51
X, P	WO 2011/048082 A1 (CELLZONE LTD [GB]; RAMSDEN NIGEL [GB]; HARRISON RICHARD JOHN [GB]; OXE) 28 April 2011 (2011-04-28) claims 1,18,23 examples 195,201,292-316 -----	1-51



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

5 December 2012

11/12/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/063905

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2008094602	A2 07-08-2008	AU	2008211108 A1	07-08-2008
		AU	2008211172 A1	07-08-2008
		CA	2676658 A1	07-08-2008
		CA	2676665 A1	07-08-2008
		EP	2108019 A2	14-10-2009
		EP	2108020 A2	14-10-2009
		JP	2010516812 A	20-05-2010
		JP	2010532312 A	07-10-2010
		US	2010190787 A1	29-07-2010
		US	2010249067 A1	30-09-2010
		WO	2008094575 A2	07-08-2008
		WO	2008094602 A2	07-08-2008
<hr/>				
WO 2006074985	A1 20-07-2006	AU	2006205851 A1	20-07-2006
		CA	2594425 A1	20-07-2006
		EP	1846408 A1	24-10-2007
		JP	2008526920 A	24-07-2008
		US	2008070914 A1	20-03-2008
		WO	2006074985 A1	20-07-2006
<hr/>				
WO 2011048082	A1 28-04-2011	AR	078675 A1	23-11-2011
		AU	2010309882 A1	12-04-2012
		CA	2775009 A1	28-04-2011
		CN	102666545 A	12-09-2012
		EP	2491039 A1	29-08-2012
		KR	20120102601 A	18-09-2012
		TW	201125867 A	01-08-2011
		US	2012252779 A1	04-10-2012
		WO	2011048082 A1	28-04-2011
<hr/>				

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 37/06	

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

(72)発明者 ベル キャスリン 英国 ロンドン ハックニー マルヴァーン ロード 6
(72)発明者 ピトン ネリー 英国 サフォーク ニューマーケット マニング クローズ 5
(72)発明者 ダゴースティン クラウディオ 英国 ケンブリッジ ロウ ディア クローズ 4
(72)発明者 ブワサール シリル 英国 エセックス サフラン ウォールデン ハーベイ ウェイ 44
(72)発明者 ラトクリフ アンドリュー 英国 エセックス ブレントウッド ドジンハースト ライム グローブ 76
(72)発明者 ラムスデン ナイジェル 英国 ハーツ ロイストン ファウルメア グリーン レーン スパロウズ ロッジ

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF02 GG01 HH04

4C072 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 CB22 MA01 MA04 MA16 MA34 MA52
MA55 NA14 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZC20