(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2019-500328
(P2019-500328A)
(43)公表日　平成31年1月10日(2019.1.10)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| ***C07D 487/04*** | ***(2006.01)*** | C07D | 487/04 | 141 | 4C050 |
| ***A61K 31/519*** | ***(2006.01)*** | C07D | 487/04 | CSP | 4C086 |
| ***A61P 35/00*** | ***(2006.01)*** | A61K | 31/519 | | |
| ***A61P 43/00*** | ***(2006.01)*** | A61P | 35/00 | | |
| | | A61P | 43/00 | 111 | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 79 頁）

(21)出願番号　特願2018-525688 (P2018-525688)
(86)(22)出願日　平成28年11月18日 (2016.11.18)
(85)翻訳文提出日　平成30年6月12日 (2018.6.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/062731
(87)国際公開番号　WO2017/087778
(87)国際公開日　平成29年5月26日 (2017.5.26)
(31)優先権主張番号　62/257,476
(32)優先日　平成27年11月19日 (2015.11.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

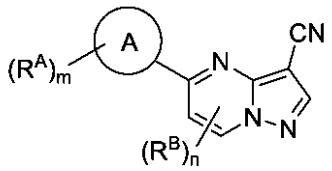
(71)出願人　515010246
ブループリント　メディシンズ　コーポレイション
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，　シドニー　ストリート　４５
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾　憲人
(74)代理人　100150500
弁理士　森本　靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山　信彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＮＴＲＫに関連する障害の治療のために有用な化合物及び組成物

(57)【要約】
本発明は、ピラゾロ［１，５－４］ピリミジン－３－カルボニトリル構造を含む、ＮＴＲＫの阻害物質に関する。それらは野生型ＮＴＲＫ及びその耐性突然変異体に対して活性がある。

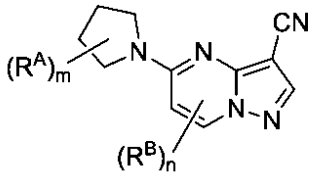
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩
【化８０】



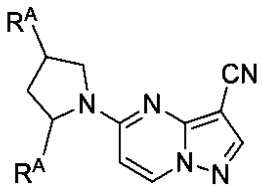
Ｉ

［式中、
環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；
各々の$R^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－ＯＣ（Ｏ）$R^1$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^1$、－Ｓ$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－Ｎ$R^2$Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｐ（Ｏ）（$R^1$）（$R^1$）、及び－Ｏ$R^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現する$R^a$により独立して置換され；
各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、及び－Ｏ$R^1$から独立して選択され；
各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；
各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；
各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；
各々のＲ’及びＲ”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；
ｎは０、１または２である］
であって；
但し、（Ｒ）－５－（２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）ピ

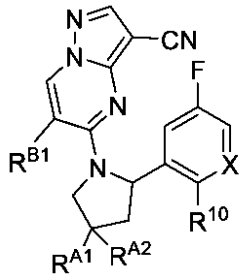
ラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルではない、前記化合物。
【請求項２】
式（Ｉａ－１）：
【化８１】



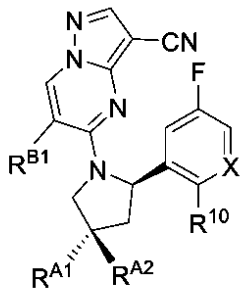
を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
少なくとも１つのＲ$^{A}$がハロである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
式（Ｉｂ）：
【化８２】



を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
１つのＲ$^{A}$がハロであり、１つのＲ$^{A}$がアリールまたはヘテロアリールである、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
式Ｉｃもしくは Ｉｃ－１：
【化８３】



（Ｉｃ）、
【化８４】



（Ｉｃ－１）を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩
［式中、

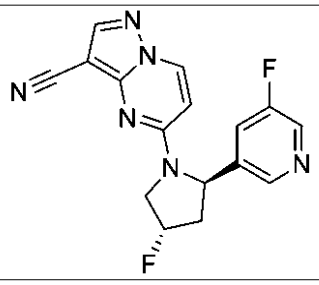
Ｘは、ＮまたはＣ（Ｒ$^{9}$）であり；
Ｒ$^{Ａ１}$は、フルオロまたは－ＣＮであり；
Ｒ$^{Ａ２}$は、フルオロまたは水素であり；
Ｒ$^{Ｂ１}$は、水素またはフルオロであり；
Ｒ$^{9}$は、水素、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{１１}$）（Ｒ$^{１１}$）、及び－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{１１}$）（Ｒ$^{１１}$）から選択され、そこで、Ｒ$^{9}$の任意のアルキル部分は、－ＯＨ及び－Ｆから選択される１つまたは複数の置換基により随意に置換され；
Ｒ$^{１０}$は、水素、ハロ、１つまたは複数のハロにより随意に置換される－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{１１}$）（Ｒ$^{１１}$）から選択され；
各々のＲ$^{１１}$は、水素、ならびに－ＯＨ及びシクロプロピルから選択される１つまたは複数の置換基により随意に置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから独立して選択される］。

【請求項７】
Ｒ$^{9}$が、水素、フルオロ、クロロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（ＯＨ）（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、及びＮ－（シクロプロピルメチル）カルバミルから選択される、請求項６に記載の化合物。

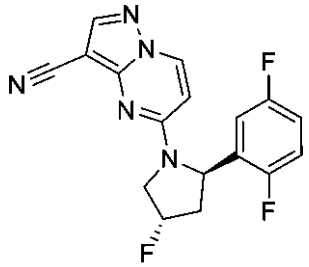
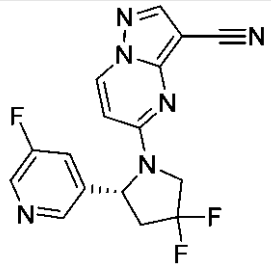
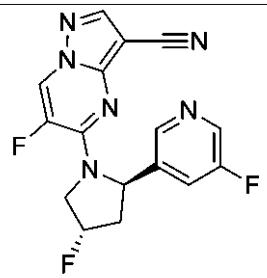
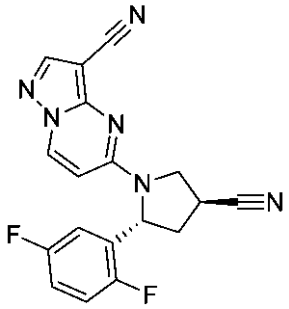
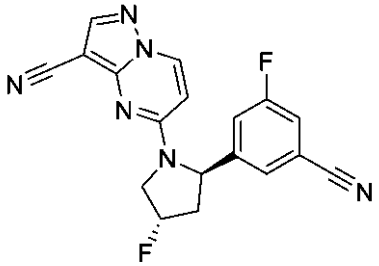
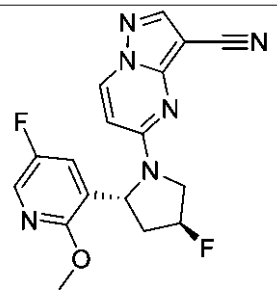
【請求項８】
Ｒ$^{１０}$が、水素、フルオロ、クロロ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される、請求項６または７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】
以下の表中の化合物：

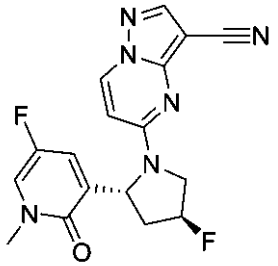
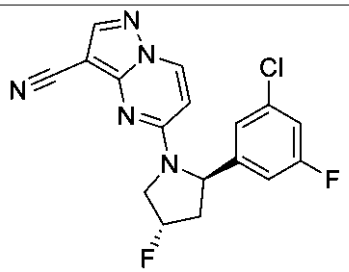
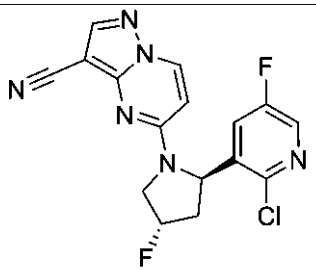
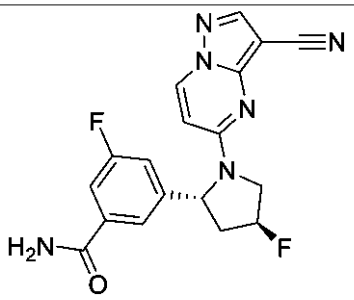
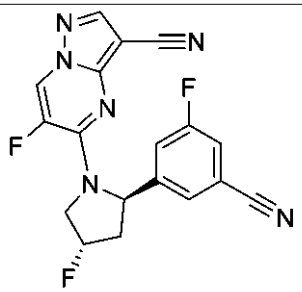
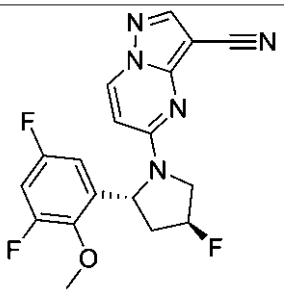
【表５－１】

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 1 |  |

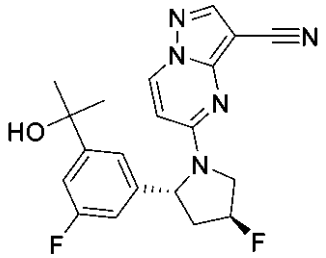
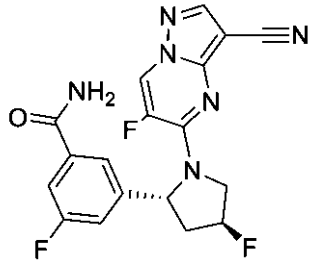
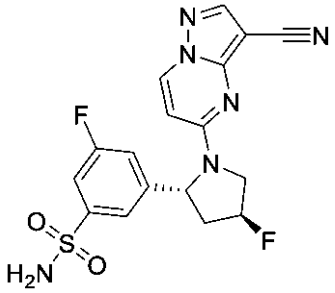
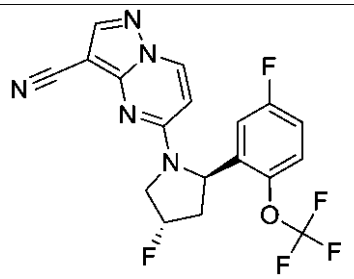
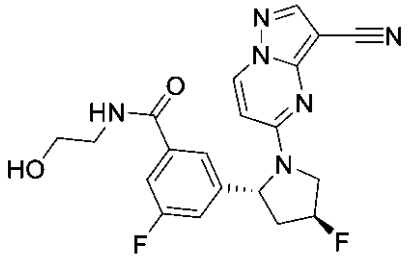
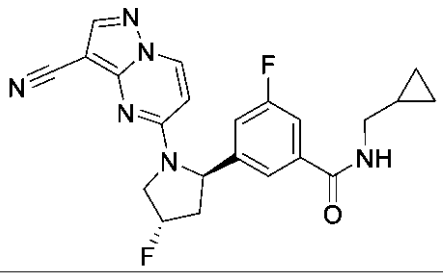
【表５－２】

| | |
|---|---|
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |

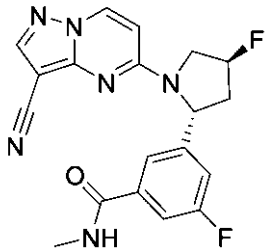
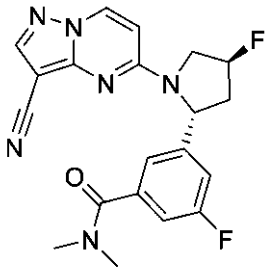
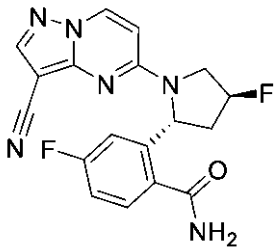
【表５－３】

| | |
|---|---|
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |
| 13 |  |

【表５－４】

| | |
|---|---|
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |

【表５－５】

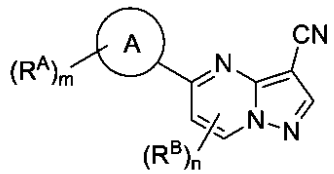
| | |
|---|---|
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

のうちの任意のものの１つから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化８５】



Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々の$R^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－ＯＣ（Ｏ）$R^1$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^1$、－Ｓ$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－Ｎ$R^2$Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｐ（Ｏ）（$R^1$）（$R^1$）、及び－Ｏ$R^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現する$R^a$により独立して置換され；

各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロ

アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々のＲ$^1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現するＲ$^b$により独立して置換され；

各々のＲ$^2$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つのＲ$^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現するＲ$^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々のＲ$^a$及びＲ$^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

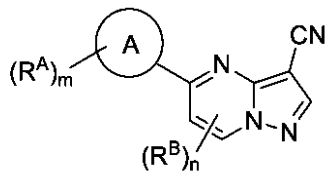
ｎは０、１または２である］

及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項１１】

細胞または患者におけるＮＴＲＫ活性を阻害するための方法であって、構造式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物

【化８６】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々のＲ$^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^1$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^1$、－ＳＲ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＮＲ$^2$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現するＲ$^a$により独立して置換され；

各々のＲ$^B$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロ

アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々のＲ$^1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現するＲ$^b$により独立して置換され；

各々のＲ$^2$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つのＲ$^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現するＲ$^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々のＲ$^a$及びＲ$^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

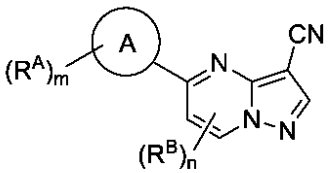
ｎは０、１または２である］

を細胞に接触させるかまたは患者へ投与するステップを含む、前記方法。

【請求項１２】

異常な神経栄養性チロシン受容体キナーゼ（ＮＴＲＫ）活性によって媒介される病態を患う被験体を治療するための方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩

【化８７】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々のＲ$^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^1$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^1$、－ＳＲ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＮＲ$^2$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現するＲ$^a$により独立して置換され；

各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；

各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

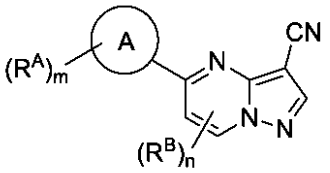
ｎは０、１または２である］

を被験体へ投与することを含む、前記方法。

【請求項１３】

癌治療への耐性を発症した被験体を治療するための方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩

【化８８】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々の$R^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－ＯＣ（Ｏ）$R^1$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^1$、－Ｓ$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－Ｎ$R^2$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^1$、－Ｐ（Ｏ）（$R^1$）（$R^1$）、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現する$R^a$により独立して置換され；

各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；

各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

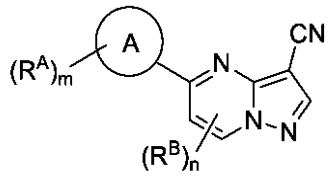
ｎは０、１または２である］

を被験体へ投与することを含む、前記方法。

【請求項１４】

細胞または患者におけるＮＴＲＫ活性の阻害における使用のための、構造式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物

【化８９】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々の$R^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－ＯＣ（Ｏ）$R^1$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^1$、－Ｓ$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－Ｎ$R^2$Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｐ（Ｏ）（$R^1$）（$R^1$）、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現する$R^a$により独立して置換され；

各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；

各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

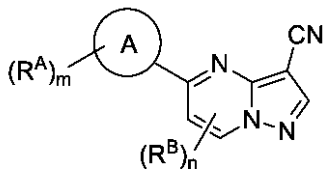
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

ｎは０、１または２である］。

【請求項１５】

異常な神経栄養性チロシン受容体キナーゼ（ＮＴＲＫ）活性によって媒介される病態を患う被験体の治療における使用のための、構造式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物

【化９０】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々の$R^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－ＯＣ（Ｏ）$R^1$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^1$、－Ｓ$R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）、－Ｎ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（$R^2$）－Ｃ（Ｏ）$R^1$、－Ｎ$R^2$Ｓ（Ｏ）$_2R^1$、－Ｐ（Ｏ）（$R^1$）（$R^1$）、及び－Ｏ$R^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現する$R^a$により独立して置換され；

各々の$R^B$は、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、ハロ、$C_1$－$C_6$ハロ

アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；

各々のＲ$^1$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現するＲ$^b$により独立して置換され；

各々のＲ$^2$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つのＲ$^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現するＲ$^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々のＲ$^a$及びＲ$^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

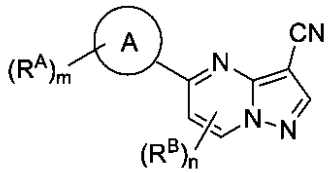
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

ｎは０、１または２である］。

【請求項１６】

癌治療への耐性を発症した被験体の治療における使用のための、構造式の化合物Ｉまたはその薬学的に許容される塩もしくは組成物

【化９１】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々のＲ$^A$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^1$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^1$、－ＳＲ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）、－Ｎ（Ｒ$^2$）（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ$^2$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^1$、－ＮＲ$^2$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$^1$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現するＲ$^a$により独立して置換され；

各々のＲ$^B$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^1$）（Ｒ$^1$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^1$から独立して選択

され；
各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；
各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；
各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；
各々のＲ’及びＲ”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；
ｎは０、１または２である］。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権の主張

本出願は、２０１５年１１月１９日に出願されたＵ．Ｓ．Ｓ．Ｎ．６２／２５７，４７６の優先権を主張し、その全体は参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

神経栄養性チロシン受容体キナーゼ（ＮＴＲＫ）１、２及び３は、細胞の増殖及び生存に関与する複数の下流の経路を活性化する受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）である。これらのＲＴＫについての遺伝子コーディングの異常な染色体転座から生じる様々な遺伝子融合は、高悪性度及び低悪性度の神経膠腫、胆管癌、甲状腺乳頭癌、結腸癌ならびに非小細胞肺癌が含まれる複数の癌の病因に関与する。キナーゼ融合物の全体像に対するゲノミクス分析は、幅広い追加の癌タイプ（頭頸部扁平上皮癌、膵腺癌、肉腫及び黒色腫が含まれる）においてＮＴＲＫ融合物を同定し、それによって、複数の腫瘍徴候を治療するこれらのキナーゼの阻害物質の配備のためのさらなる治療の論理的根拠を提供する。

【０００３】

ある特定の癌の根本原因としてのＮＴＲＫ融合物の同定は、ＮＴＲＫ融合タンパク質を保有する腫瘍を治療するために、いくつかのＮＴＲＫキナーゼ阻害物質の探索及び臨床開発を促した。初期の臨床データは、特異的なヒト悪性腫瘍に罹患する患者への利益の提供という点で、このアプローチの実行可能性を支持する。しかしながら最終的には、臨床的な活性が明瞭に示されるにもかかわらず、大部分の患者の癌はキナーゼ阻害物質療法へ耐性があるようになり、疾患の再発及び進行を導くだろう。耐性が起こる場合に、患者の治療選択肢はしばしば非常に限定される。したがって、ＮＴＲＫに加えて、その耐性突然変異体を阻害する化合物の必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００４】

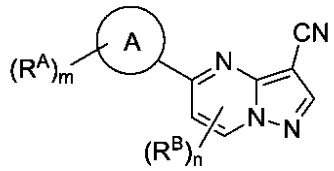
本発明は、ＮＴＲＫ及びＮＴＲＫ突然変異体（例えばＮＴＲＫ耐性突然変異体（本明細書において定義されるような））の阻害物質、例えば構造式（Ｉ）である阻害物質ならびにその薬学的に許容される塩及び組成物を提供する。本発明は、本発明の化合物ならびに

その薬学的に許容される塩及び組成物を使用して、細胞または患者においてＮＴＲＫまたはその突然変異体の活性を阻害する方法をさらに提供する。本発明は、本発明の化合物ならびにその薬学的に許容される塩及び組成物を使用して、異常なＮＴＲＫ活性によって媒介される病態（例えば癌）を患う被験体を治療する方法をさらに提供する。

【０００５】

一態様において、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩

【化１】




Ｉ

［式中、

環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；

各々のＲ$^{A}$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^{1}$）（Ｒ$^{1}$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{1}$、－ＳＲ$^{1}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{1}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｎ（Ｒ$^{2}$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－ＮＲ$^{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{1}$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^{1}$）（Ｒ$^{1}$）、及び－ＯＲ$^{1}$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現するＲ$^{a}$により独立して置換され；

各々のＲ$^{B}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^{1}$）（Ｒ$^{1}$）、ニトロ、シアノ、及び－ＯＲ$^{1}$から独立して選択され；

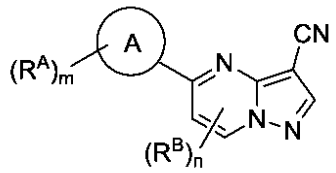
各々のＲ$^{1}$は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現するＲ$^{b}$により独立して置換され；

各々のＲ$^{2}$は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つのＲ$^{2}$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現するＲ$^{b}$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々のＲ$^{a}$及びＲ$^{b}$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）、－Ｎ（Ｒ”）（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、及び－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｎ（Ｒ”）－Ｃ（Ｏ）Ｒ’から独立して選択され；

各々のＲ’及びＲ”は、水素及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；
ｎは０、１または２である］
を特色とし；
但し、この化合物は、（Ｒ）－５－（２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルではない。
【０００６】
別の態様において、本発明は、構造式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。
【０００７】
別の態様において、本発明は、細胞または患者におけるＮＴＲＫ活性を阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、構造式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を細胞に接触させるかまたは患者へ投与するステップを含む。
【０００８】
別の態様において、本発明は、異常なＮＴＲＫ活性によって媒介される病態を患う被験体を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、治療有効量の構造式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を被験体へ投与することを含む。
【０００９】
別の態様において、本発明は、癌治療への耐性を発症した被験体を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、治療有効量の構造式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を被験体へ投与することを含む。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
一態様において、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩
【化２】




Ｉ

［式中、
環Ａは、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルから選択され；
各々のＲ$^{A}$は、単環式アリールまたは二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、単環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｎ（Ｒ$^{1}$）（Ｒ$^{1}$）、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{1}$、－ＳＲ$^{1}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{1}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）、－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{2}$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｎ（Ｒ$^{2}$）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{1}$、－ＮＲ$^{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{1}$、－Ｐ（Ｏ）（Ｒ$^{1}$）（Ｒ$^{1}$）、及び－ＯＲ$^{1}$から独立して選択され；そこで、各々のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキルは、０～５で出現するＲ$^{a}$により独立して置換され；
各々のＲ$^{B}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロ

アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、－N（$R^1$）（$R^1$）、ニトロ、シアノ、及び－O$R^1$から独立して選択され；

各々の$R^1$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、そこで、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルの各々は、０～５で出現する$R^b$により独立して置換され；

各々の$R^2$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルから独立して選択されるか；または２つの$R^2$は、それらが付加されている窒素と一緒に、０～５で出現する$R^b$により置換されるヘテロシクリル環を形成し；

各々の$R^a$及び$R^b$は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$アルコキシル、$C_1$－$C_6$ハロアルコキシル、－N（R”）（R”）、－C（O）－N（R”）（R”）、－N（R”）（R”）－C（O）R’、及び－（$C_1$－$C_6$アルキレン）－N（R”）－C（O）R’から独立して選択され；

各々のR’及びR”は、水素及び$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキルから独立して選択され；

ｍは、０、１、２、３、４または５であり；

ｎは０、１または２である］

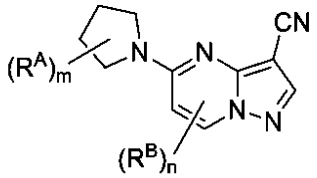
を特色とし；

但し、この化合物は、（R）－５－（２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルではない。

【００１１】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（Ｉａ－１）：

【化３】



（Ｉａ－１）

を有する。

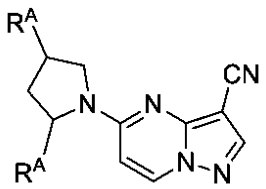
【００１２】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つの$R^A$はハロである。

【００１３】

他の実施形態において、化合物は、式（Ｉｂ）：

【化４】



（Ｉｂ）

を有する。

【００１４】

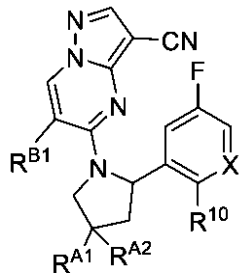
いくつかの実施形態において、１つの$R^A$はハロであり、１つの$R^A$はアリールまたは

ヘテロアリールである。

【００１５】

いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉｃ：

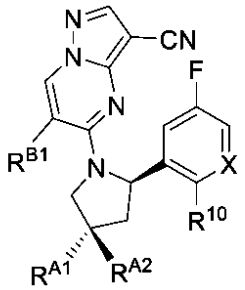
【化５】



（Ｉｃ）、

または式Ｉｃ－１：

【化６】



（Ｉｃ－１）

［式中、

Ｘは、ＮまたはＣ（Ｒ$^{9}$）であり；

Ｒ$^{Ａ１}$は、フルオロまたは－ＣＮであり；

Ｒ$^{Ａ２}$は、フルオロまたは水素であり；

Ｒ$^{Ｂ１}$は、水素またはフルオロであり；

Ｒ$^{9}$は、水素、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{11}$）（Ｒ$^{11}$）、及び－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{11}$）（Ｒ$^{11}$）から選択され、そこで、Ｒ$^{9}$の任意のアルキル部分は、－ＯＨ及び－Ｆから選択される１つまたは複数の置換基により随意に置換され；

Ｒ$^{10}$は、水素、ハロ、１つまたは複数のハロにより随意に置換される－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{11}$）（Ｒ$^{11}$）から選択され；

各々のＲ$^{11}$は、水素、ならびに－ＯＨ及びシクロプロピルから選択される１つまたは複数の置換基により随意に置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから独立して選択される］

を有する。

【００１６】

式Ｉｃのいくつかの実施形態において、Ｒ$^{9}$は、水素、フルオロ、クロロ、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（ＯＨ）（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、及びＮ－（シクロプロピルメチル）カルバミルから選択される。

【００１７】

式Ｉｃのいくつかの実施形態において、Ｒ$^{10}$は、水素、フルオロ、クロロ、－ＯＣＨ

$_3$、－ＯＣＦ$_3$、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$から選択される。

【００１８】

別の態様において、本発明は、本明細書において記載される化合物（例えば表１中の化合物）もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を細胞に接触させるかまたは患者へ投与するステップを含む、細胞または患者におけるＮＴＲＫ活性を阻害する方法を特色とする。

【００１９】

別の態様において、本発明は、治療有効量の本明細書において記載される化合物（例えば表１中の化合物）もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を被験体へ投与することを含む、異常なＮＴＲＫ活性によって媒介される病態を患う被験体を治療する方法を特色とする。

【００２０】

別の態様において、本発明は、治療有効量の本明細書において記載される化合物（例えば表１中の化合物）もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を被験体へ投与することを含む、癌治療への耐性を発症した被験体を治療する方法を特色とする。

【００２１】

定義

本明細書において使用される時、「患者」、「被験体」、「個体」及び「宿主」という用語は、異常なＮＴＲＫ発現（すなわちＮＴＲＫを介するシグナリングによって引き起こされたＮＴＲＫ活性の増加）または生物学的活性と関連する疾患または障害を患うかまたは患う疑いのあるヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。

【００２２】

かかる疾患または障害を「治療する」及び「治療すること」は、疾患または障害のうちの少なくとも１つの症状を回復させることを指す。これらの用語は、癌等の病態に関して使用される場合に、癌の増殖を妨害すること、癌の収縮を重量もしくは体積で引き起こすこと、期待される患者の生存時間を延長すること、腫瘍増殖を阻害すること、腫瘍塊を低減すること、転移病巣のサイズもしくは数を低減すること、新しい転移病巣の発症を阻害すること、生存を延長すること、無進行生存を延長すること、無増悪期間を延長すること、及び／または生活の質を促進することのうちの１つまたは複数を指す。

【００２３】

「予防すること」という用語は、病態または疾患（癌等）に関連して使用される場合に、病態または疾患の症状の頻度の低減または開始の遅延を指す。したがって、癌の予防は、例えば、無治療対照集団に比べて予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）治療を受ける患者の集団中で検出可能な癌腫瘍の数を低減すること、ならびに／または、治療される集団ｖｓ無治療対照集団中で例えば統計的に及び／もしくは臨床的に有意な量で検出可能な癌腫瘍の出現を遅延させることを包含する。

【００２４】

「治療有効性」という用語は、本発明の化合物または組成物の投与によって引き起こされる、動物、特に哺乳動物、より特にヒトにおいて有益な局部的または全身的な有効性を指す。「治療有効量」という語句は、合理的なベネフィット／リスク比で、ＮＴＲＫの過剰発現または異常なＮＴＲＫ生物学的活性によって引き起こされる疾患または病態を治療するのに有効な本発明の化合物または組成物のその量を意味する。かかる物質の治療有効量は、治療されている被験体及び疾患の状態、被験体の体重及び年齢、疾患状態の重症度、投与の様式、ならびに同種のものに依存して変動し、それは当業者によって容易に決定され得る。

【００２５】

本明細書において使用される時、「耐性を発症すること」とは、薬物が患者へ最初に投与される場合に、腫瘍体積の減少、新しい病巣の数の減少、または医師が疾患進行を判断するのに使用する他のいくつかの手段によって測定されるかどうかにかかわらず、患者の症状は改善するが、それらの症状の改善は停止するかまたはある時点で悪化さえ起こるこ

とを意味する。その時に、患者は薬物への耐性を発症したと言える。
【００２６】
「脂肪族基」は、直鎖、分岐鎖、または環式炭化水素基を意味し、飽和基及び不飽和基（アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基等）が含まれる。
【００２７】
「アルキレン」は、アルキル基の二価ラジカル（例えば－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、及びＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）を指す。
【００２８】
「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含有する脂肪族基を意味する。
【００２９】
「アルコキシル」または「アルコキシ」は、それへ付加された酸素ラジカルを有するアルキル基を意味する。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ及び同種のものが含まれる。「ハロアルコキシ」という用語は、１つまたは複数の水素原子がハロによって置き換えられたアルコキシを指し、それらには、水素がすべてハロによって置き換えられたアルコキシ部分（例えばペルフルオロアルコキシ）が含まれる。
【００３０】
「アルキル」は、１～１２、１～１０または１～６の炭素原子の直鎖基または分岐基等の飽和直鎖炭化水素または飽和分岐炭化水素の一価ラジカルを指し、本明細書においてそれぞれＣ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ１－Ｃ$_{10}$アルキル及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルと称される。例示的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれるがこれらに限定されない。
【００３１】
「アルケニレン」は、２つの接続点を有するアルケニル基を指す。例えば、「エテニレン」は基－ＣＨ＝ＣＨ－を表す。アルケニレン基は、非置換形態または１つもしくは複数の置換基を備えた置換形態でもあり得る。
【００３２】
「アルキニル」は、２～１２の炭素原子を含有し、１つまたは複数の三重結合を有することで特徴づけられる直鎖炭化水素鎖または分岐炭化水素鎖を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロパルギル及び３－ヘキシニルが挙げられるがこれらに限定されない。三重結合炭素のうちの１つは随意にアルキニル置換基の付加点であり得る。
【００３３】
「アルキニレン」は、２つの接続点を有するアルキニルを指す。例えば、「エチニルエン」は基－Ｃ≡Ｃ－を表す。アルキニレン基は、非置換形態または１つもしくは複数の置換基を備えた置換形態でもあり得る。
【００３４】
「ヒドロキシアルキルエン」または「ヒドロキシアルキル」は、アルキレンまたはアルキルの水素原子がヒドロキシル基によって置き換えられたアルキレン部分またはアルキル部分を指す。ヒドロキシアルキルエンまたはヒドロキシアルキルには、２つ以上の水素原子がヒドロキシル基によって置き換えられた基が含まれる。
【００３５】
「芳香環系」は当技術分野で認められており、単環式、二環式、または多環式の炭化水素環系を指し、そこで、少なくとも１つの環は芳香族である。
【００３６】

「アリール」は、芳香環系の一価ラジカルを指す。代表的なアリール基には、完全な芳香族環系（フェニル、ナフチル及びアントラセニル等）、及び芳香族炭素環が１つまたは複数の非芳香族炭素環へ融合される環系（インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジルまたはテトラヒドロナフチル及び同種のもの等）が含まれる。

【００３７】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、アルキルの水素原子がアリール基によって置き換えられるアルキル部分を指す。アラルキルには、２つ以上の水素原子がアリール基によって置き換えられた基が含まれる。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例としては、ベンジル基、２－フェニルエチル基、３－フェニルプロピル基、９－フルオレニル基、ベンズヒドリル基及びトリチル基が挙げられる。

【００３８】

「アリールオキシ」は－Ｏ－（アリール）を指し、そこで、ヘテロアリール部分は本明細書において定義される通りである。

【００３９】

「ハロ」は、任意のハロゲン（例えば－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）のラジカルを指す。

【００４０】

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシル」は、１つもしくは複数のハロ基によりまたはその組み合わせにより置換されるアルキル構造及びアルコキシ構造を指す。例えば、「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」という用語には、ハロがフッ素である、それぞれハロアルキル基及びハロアルコキシ基が含まれる。

【００４１】

「ハロアルキレン」は、１つまたは複数の水素原子がハロによって置き換えられた二価アルキル（例えば－$CH_2$－、－$CH_2CH_2$－、及び－$CH_2CH_2CH_2$－）を指し、それらには、水素がすべてハロによって置き換えられたアルキル部分が含まれる。

【００４２】

「ヘテロアルキル」は、炭素以外の原子（例えば酸素、窒素、硫黄、リンまたはその組み合わせ）から選択される１つまたは複数の骨格鎖原子を有する、随意に置換されるアルキルを指す。鎖中の炭素の数を指す数値範囲が与えられ、例えば$C_1$－$C_6$ヘテロアルキルであり、それはこの例において１～６の炭素原子を含む。例えば、－$CH_2OCH_2CH_3$ラジカルは「$C_3$」ヘテロアルキルと称される。分子の残りへの接続は、ヘテロアルキル鎖中のヘテロ原子または炭素のいずれかを介して行われ得る。「ヘテロアルキレン」は、炭素以外の原子（例えば酸素、窒素、硫黄、リンまたはその組み合わせ）から選択される１つまたは複数の骨格鎖原子を有する、二価の随意に置換されるアルキルを指す。

【００４３】

「炭素環系」は、単環式、二環式または多環式の炭化水素環系を指し、そこで、各々の環は完全に飽和されるかまたは不飽和の１つまたは複数の単位を含有するが、環は芳香族ではない。

【００４４】

「カルボシクリル」は、炭素環系の一価ラジカルを指す。代表的なカルボシクリル基には、シクロアルキル基（例えばシクロペンチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及び同種のもの）及びシクロアルケニル基（例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル及び同種のもの）が含まれる。

【００４５】

「シクロアルキル」は、３～１２の炭素を有する環式、二環式、三環式、または多環式の非芳香族炭化水素基を指す。任意の置換可能な環原子は置換することができる（例えば１つまたは複数の置換基によって）。シクロアルキル基は縮合環またはスピロ環を含有し得る。縮合環は共通の炭素原子を共有する環である。シクロアルキル部分の例としては、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、アダマンチル及びノルボルニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００４６】
「シクロアルキルアルキル」は－（シクロアルキル）－アルキルラジカルを指し、そこで、シクロアルキル及びアルキルは本明細書において開示される通りである。「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基を介して親分子構造へ結合される。
【００４７】
「ヘテロ芳香環系」は当技術分野で認められており、単環式、二環式または多環式の環系を指し、そこで、少なくとも１つの環は芳香族であり且つ少なくとも１つのヘテロ原子（例えばＮ、ＯまたはＳ）を含み；他の環はヘテロシクリル（以下に定義されるような）ではない。ある特定の実例において、芳香族でありヘテロ原子を含む環は、かかる環中で１、２、３または４の環ヘテロ原子を含有する。
【００４８】
「ヘテロアリール」は、ヘテロ芳香環系の一価ラジカルを指す。代表的なヘテロアリール基には、（ｉ）各々の環がヘテロ原子を含み芳香族である（例えばイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニル）；（ｉｉ）各々の環が芳香族またはカルボシクリルであり、少なくとも１つの芳香環がヘテロ原子を含み、少なくとも１つの他の環が炭化水素環である（例えばインドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３－（４Ｈ）－オン、５，６，７，８－テトラヒドロキノリニル、及び５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリニル）；及び（ｉｉｉ）各々の環が芳香族またはカルボシクリルであり、少なくとも１つの芳香環が別の芳香環と共に橋頭ヘテロ原子を共有する（例えば４Ｈ－キノリジニル）、環系が含まれる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールには、
【化７】



［式中、ＲはＨまたは$C_{1-6}$アルキルである］が含まれ得る。
【００４９】
「ヘテロ環系」は、単環式、二環式及び多環式の環系を指し、そこで、少なくとも１つの環は飽和または部分的に不飽和であり（しかし芳香族でない）、少なくとも１つのヘテロ原子を含む。ヘテロ環系は任意のヘテロ原子または炭素原子でペンダント基へ付加することができ、それは安定的な構造をもたらし、環原子のうちの任意のものは随意に置換することができる。
【００５０】
「ヘテロシクリル」は、ヘテロ環系の一価ラジカルを指す。代表的なヘテロシクリルには、（ｉ）すべての環が非芳香族であり、少なくとも１つの環がヘテロ原子を含む（例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル及びキヌクリジニル）；（ｉｉ）少なくとも１つの環が非芳香族でありヘテロ原子を含み、少なくとも１つの他の環が芳香族炭素環である（例えば１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル）；及び（ｉｉｉ）少なくとも１つの環が非芳香族でありヘテロ原子を含み、少なくとも１つの他の環が芳香族でありヘテロ原子を含む（例えば３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン及び１，２，３，４－テトラヒドロ－２，６－ナフチリジン）、環系

が含まれる。
【００５１】
「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリル基により置換されたアルキル基を指す。
【００５２】
「シアノ」は－ＣＮラジカルを指す。
【００５３】
「ニトロ」は－$NO_2$を指す。
【００５４】
「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は－ＯＨを指す。
【００５５】
「ヒドロキシアルキル」は、１つまたは複数の水素原子がヒドロキシによって置き換えられた二価アルキル（例えば－$CH_2$－、－$CH_2CH_2$－、及び－$CH_2CH_2CH_2$－）を指し、それらには、水素がすべてヒドロキシによって置き換えられたアルキル部分が含まれる。
【００５６】
「置換される」（「随意に」という用語が先行するか否かにかかわらず）は、表記される部分のうちの１つまたは複数の水素が好適な置換基により置き換えられることを意味する。特別の指示のない限り、「随意に置換される」基は、基の各々の置換可能な位置で好適な置換基を有することができ、所与の構造中の２つ以上の位置が、規定された基から選択される２つ以上の置換基により置換され得る場合に、置換基は各々の位置で同じかまたは異なり得る。本発明下で想定される置換基の組み合わせは、好ましくは安定的であるかまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。「安定的な」という用語は、本明細書において使用される時、それらの産生、検出、ならびに、ある特定の実施形態において、本明細書において開示される目的のうちの１つまたは複数のためのそれらの回収、精製及び使用を可能にする条件を行った場合に、実質的に改変されない化合物を指す。本明細書において使用される時、各々の表現の定義（例えばアルキル、ｍ、ｎなど）は、それが任意の構造中で二度以上起こる場合に、同じ構造中の他のところでその定義に依存しないことが意図される。
【００５７】
本発明のある特定の化合物は、特に幾何学的形態または立体異性形態で存在し得る。本発明はかかる化合物をすべて企図し、それらには、本発明の範囲内にあるような、シス－異性体及びトランス－異性体、Ｒ－鏡像異性体及びＳ－鏡像異性体、ジアステレオ異性体、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、そのラセミ混合物、ならびに他のその混合物が含まれる。追加の不斉炭素原子は置換基（アルキル基等）中に存在し得る。すべてのかかる異性体に加えてその混合物が本発明中に包含されることが意図される。
【００５８】
例えば本発明の化合物の特定の鏡像異性体が所望されるならば、それは不斉合成によってまたはキラル補助基による誘導によって調製することができ、そこで、もたらされたジアステレオマー混合物は分離され、補助基は切断されて、純粋な所望される鏡像異性体を提供する。あるいは、分子が塩基性官能基（アミノ等）または酸性官能基（カルボキシル等）を含有している場合に、ジアステレオマー塩は適切な光学活性な酸または塩基により形成され、後続して、このように形成されたジアステレオ異性体を当技術分野において周知の分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって分割し、続いて純鏡像異性体を回収する。
【００５９】
特別の指示のない限り、開示される化合物が、立体化学を規定せずに構造によって命名または描写され、１つまたは複数のキラル中心を有する場合に、化合物の可能性のあるすべての立体異性体に加えて、そのエナンチオマー混合物を表すことが理解される。組成物の「エナンチオマー過剰率」または「％エナンチオマー過剰率」は、以下で示される方程

式を使用して計算することができる。以下で示される例において、組成物は、９０％の１つの鏡像異性体（例えばＳ鏡像異性体）及び１０％の他の鏡像異性体（すなわちＲ鏡像異性体）を含有する。

ｅｅ＝（９０－１０）／１００＝８０％。

【００６０】

したがって、９０％の１つの鏡像異性体及び１０％の他の鏡像異性体を含有する組成物は、８０％のエナンチオマー過剰率を有すると言える。

【００６１】

本明細書において記載される化合物または組成物は、少なくとも５０％、７５％、９０％、９５％または９９％のエナンチオマー過剰率で化合物の１つの形態（例えばＳ鏡像異性体）を含有し得る。換言すれば、かかる化合物または組成物は、Ｒ鏡像異性体を上回るＳ鏡像異性体のエナンチオマー過剰率を含有する。

【００６２】

本明細書において記載される化合物は、さらにかかる化合物を構成する原子のうちの１つまたは複数で原子同位体の天然に存在しない割合を含有し得る。例えば、化合物は、放射性同位体（例えば重水素（$^{2}$Ｈ）、トリチウム（$^{3}$Ｈ）、炭素１３（$^{13}$Ｃ）、または炭素１４（$^{14}$Ｃ）等）により放射性標識され得る。本明細書において開示される化合物のすべての同位体変動は、放射性であるか非放射性であるかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。加えて、本明細書において記載される化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内であることが意図される。

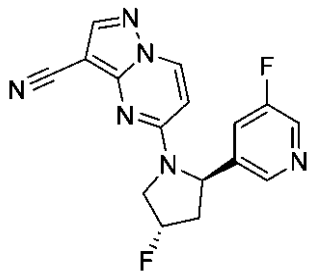
【００６３】

化合物は、遊離塩基としてまたは塩として有用であり得る。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプチル酸塩（ｎａｐｔｈｙｌａｔｅ）、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩、ならびに同種のものが含まれる（例えばＢｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．（１９７７）”Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ”，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９．を参照）。

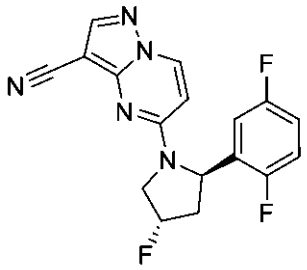
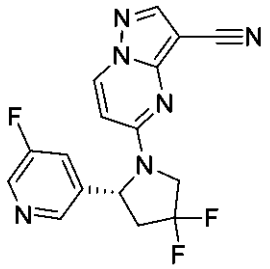
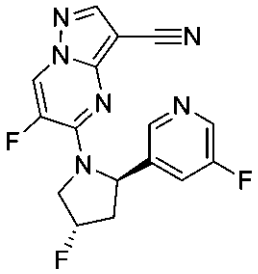
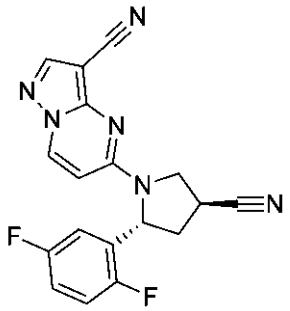
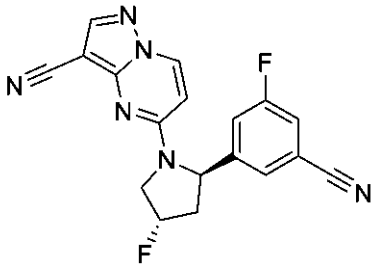
【００６４】

以下の表１は、本明細書において記載される化合物の構造を示す。

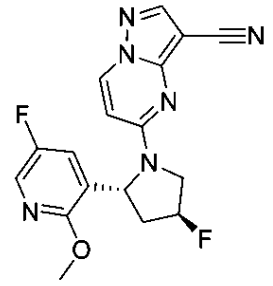
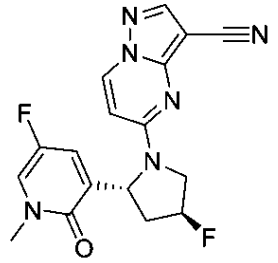
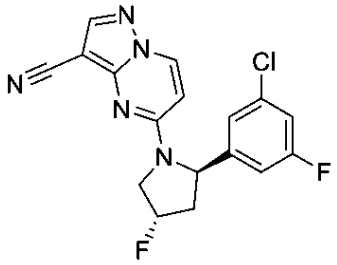
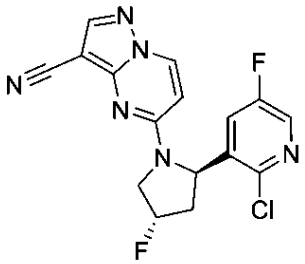
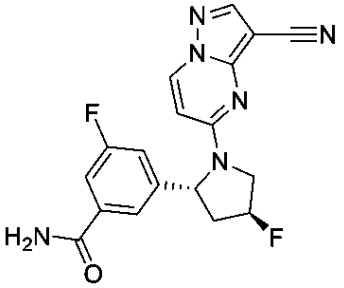
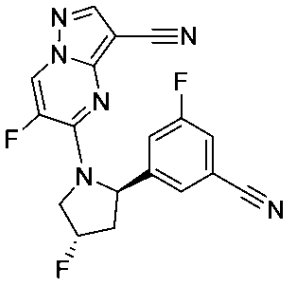
【表１－１】

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 1 |  |

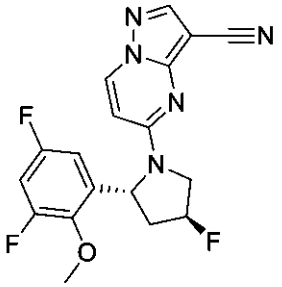
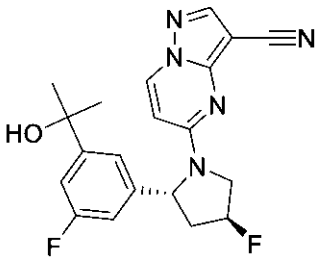
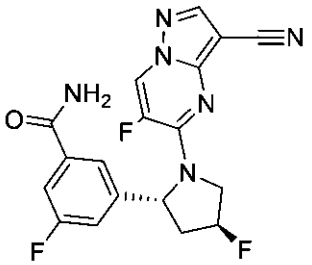
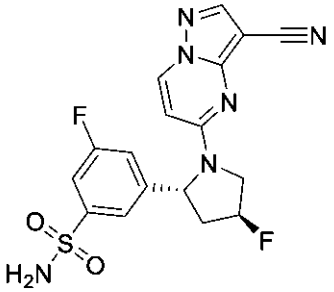
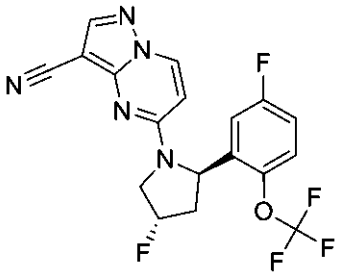
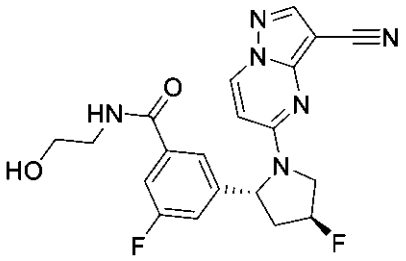
【表１－２】

| | |
|---|---|
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |

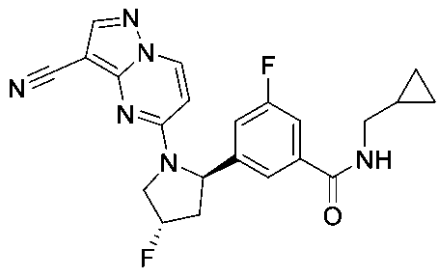
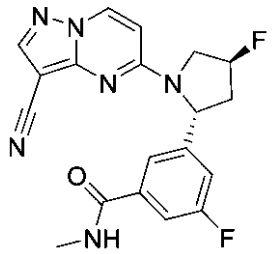
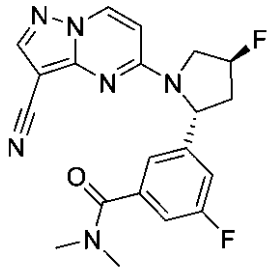
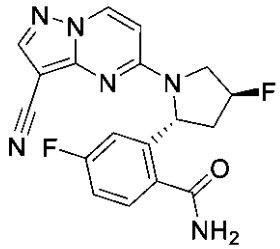
【表１－３】

| | |
|---|---|
| 7 |  |
| 8 |  |
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |

【表１－４】

| | |
|---|---|
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

【表１－５】

| | |
|---|---|
| 19 |  |
| 20 |  |
| 21 |  |
| 22 |  |

【００６５】

これらの化合物の薬学的に許容される塩も本明細書において記載される使用について企図される。

【００６６】

「薬学的に許容される塩」は、その生物学的特性を保持し、薬学的使用のために毒性でなく、そうでなければ所望されない、本発明の化合物の任意の塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知の多様な有機カウンターイオン及び無機カウンターイオンから誘導されたものを含む。かかる塩には、（１）有機酸もしくは無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ピクリン酸、ケイ皮酸、マンデル酸、フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタン－二スルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタリンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ［２．２．２］－オクター２－エン－１－カルボキシル酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプルピオン酸、トリメチル酢酸、ｔｅｒｔ－ブチル酢酸、ラウリル、硫酸、グルコン酸、安息香酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シ

クロヘキシルスルファミン酸、キナ酸ムコン酸、及び同種の酸等）により形成された酸付加塩；または（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが、（ａ）金属イオン（例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオン）もしくはアルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛及び水酸化バリウム等）、アンモニアによって置き換えられる場合、または（ｂ）有機塩基（脂肪族有機アミン、脂環式有機アミンまたは芳香族有機アミン等（アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレン－ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、Ｎ－メチルグルカミンピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、及び同種のもの等））と配位する場合、のいずれかで形成される塩、が含まれる。薬学的に許容される塩は、単なる例としてではあるが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、及び同種のものをさらに含み、ならびに化合物が塩基性官能基を含有する場合に、非毒性の有機酸塩または無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、ベシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩及び同種のもの等）である。

【００６７】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、本発明の１つまたは複数の化合物及び１つまたは複数の生理学的または薬学的に許容される担体を含む。「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の被験組成物またはその構成要素の所持または輸送に関与する薬学的に許容される材料、組成物またはベヒクル（液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材等）を指す。各々の担体は、被験組成物及びその構成要素と適合性があり患者へ有害でないという意味において「許容され」なくてはならない。薬学的に許容される担体として供され得る材料のいくつかの例としては、（１）糖（ラクトース及びグルコース及びスクロース等）；（２）デンプン（トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等）；（３）セルロース及びその誘導体（カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等）；（４）トラガント末；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤（カカオバター及び坐剤用ワックス等）；（９）油（落花生油、綿実油、サフラワー油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等）；（１０）グリコール（プロピレングリコール等）；（１１）ポリオール（グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等）；（１２）エステル（オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等）；（１３）アガー；（１４）バッファー剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等）；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェン不含有水；（１７）等張食塩水；（１８）リンガー溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸バッファー溶液；及び（２１）薬学的製剤中で用いられる他の非毒性の適合性のある物質が挙げられる。

【００６８】

本発明の組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧によって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側に、経膣的に、またはインプラントされたリザーバー経由で投与することができる。本明細書において使用される時、「非経口的」という用語には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、及び頭蓋内の注射または点滴技法が含まれる。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、経口、腹腔内または静脈内で投与される。本発明の組成物の滅菌済み注射可能形態は、水性懸濁物または油性懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の技法に従って製剤化され得る。滅菌済み注射可能調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射可能な溶液または懸濁物（例えば１，３－ブタンジオール中の溶液として）でもあり得る。用いることができる

許容されるベヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー溶液及び生理食塩液がある。加えて、滅菌済み固定油は、溶媒または懸濁培地として従来通りに用いられる。

【００６９】

この目的のために、任意の無味無臭の固定油を用いることができ、これには合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸（オレイン酸及びそのグリセリド誘導体等）は、天然の薬学的に許容される油（オリーブ油またはヒマシ油等、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンで）と同様に注射可能物の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁物は、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤（カルボキシメチルセルロース、または薬学的に許容される投薬形態（エマルション及び懸濁物が含まれる）の製剤中で通常使用される類似する分散剤等）も含有することができる。他の通常使用される界面活性剤（ＴｗｅｅｎまたはＳｐａｎ等）、及び薬学的に許容される固体、液体または他の投薬形態の製造において通常使用される他の乳化剤または生物学的利用能促進剤も、製剤の目的のために使用され得る。

【００７０】

本発明の薬学的に許容される組成物は任意の経口的に許容される投薬形態で経口投与することができ、これには、カプセル剤、錠剤、水性懸濁物または溶液が含まれるがこれらに限定されない。経口使用のための錠剤の事例において、通常使用される担体にはラクトース及びトウモロコシデンプンが含まれる。潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）も典型的には添加される。カプセル形態における経口投与のために、有用な希釈剤にはラクトース及び乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁物が経口使用に要求される場合に、活性成分は乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望されるならば、特定の甘味剤、着香剤または着色剤も添加され得る。

【００７１】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、好適な非刺激性賦形剤（室温で固体であるが、直腸温で液体であり、したがって直腸中で融解して薬物を放出するだろう）と、薬剤を混合することによって調製され得る。かかる材料には、カカオバター、ミツロウ及びポリエチレングリコールが含まれる。

【００７２】

特に治療の標的に、局所適用によって容易に接近可能な領域または器官が含まれ、眼、皮膚または下部腸管の疾患が含まれる場合に、本発明の薬学的に許容される組成物は局所的にも投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々のために容易に調製される。下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤製剤（上を参照）または好適な浣腸製剤で達成することができる。局所的経皮パッチも使用され得る。

【００７３】

局所適用のために、薬学的に許容される組成物は、１つまたは複数の担体中で懸濁または溶解された活性のある構成要素を含有する好適な軟膏中で製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱物油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が含まれるがこれらに限定されない。あるいは、薬学的に許容される組成物は、１つまたは複数の薬学的に許容される担体中で懸濁または溶解された活性のある構成要素を含有する好適なローションまたはクリーム中で製剤化され得る。適切な担体には、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれるがこれらに限定されない。

【００７４】

本発明の薬学的に許容される組成物は鼻エアロゾルまたは吸入によっても投与され得る。かかる組成物は医薬製剤の当技術分野において周知の技法に従って調製されており、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を促進する吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または従来の他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水中の

溶液として調製することができる。担体材料と組み合わせて単一投薬形態における組成物を産生することができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、投与の特定のモードに依存して変動するだろう。

【００７５】

投薬量

本発明の化合物（薬学的に許容される塩及び重水素化バリアントが含まれる）の毒性及び治療有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。$LD_{50}$は集団の５０％への致死用量である。$ED_{50}$は集団の５０％において治療有効性のある用量である。毒性と治療有効性との間の用量比（$LD_{50}$／$ED_{50}$）は、治療指数である。高い治療指数を示す化合物が好ましい。毒性副作用を示す化合物が使用され得るが、非感染細胞への損傷の可能性を最小限にし、それによって副作用を低下させるために、かかる化合物を、影響を受けた組織の部位へ標的化する送達システムをデザインするように注意を払うべきである。

【００７６】

細胞培養アッセイ及び動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投薬量範囲の処方において使用することができる。かかる化合物の投薬量は、ほとんどまたはまったく毒性を持たない$ED_{50}$が含まれる血中循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる投薬形態及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。任意の化合物について、治療有効性のある用量は、細胞培養アッセイから最初に推定され得る。用量を動物モデルにおいて処方して、細胞培養において決定されるような$IC_{50}$（すなわち症状の最大阻害の半量を達成する試験化合物の濃度）が含まれる、循環血漿濃度範囲を達成することができる。かかる情報を使用してヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

【００７７】

任意の特定の患者のための具体的な投薬量及び治療レジメンは多様な因子に依存し、それらには、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食餌、投与の時間、排泄率、薬物の組み合わせ、ならびに治療する医師の判定及び治療されている特定の疾患の重症度が含まれるであろうことも理解するべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物にも依存するだろう。

【００７８】

治療

ＮＴＲＫ融合物はいくつかのタイプの癌に関与している。これらの融合物は、受容体の生来の形態または野生型の形態に同一のインタクトなＮＴＲＫキナーゼドメインを保有し、したがって、本明細書において使用される時、野生型ＮＴＲＫと同じキナーゼドメインを備えた任意のＮＴＲＫタンパク質（ＮＴＲＫ１、２または３）は、「野生型ＮＴＲＫ」と称されるだろう。突然変異がＮＴＲＫキナーゼドメイン中で起こり、キナーゼ阻害物質療法へ耐性のある突然変異体を導き得る。これらの耐性突然変異は、構造生物学及びコンピューター分析の使用に加えて、配列変化が異なるアミノ酸のコドンを生じさせるコドン配列の検討によって、予測することができる。あるいは、所与の阻害物質についての耐性突然変異は、その阻害物質（例えば既知のＮＴＲＫ野生型の阻害物質）を投与すること、及び突然変異増進剤（ＥＮＵ（Ｎ－エチル－Ｎ－ニトロソウレア）等）へ細胞を曝露することによって実験的に同定することができる。細胞は洗浄され、次いで選択化合物の増加濃度（２～１００×増殖$IC_{50}$）によりプレーティングされる。次いで細胞増生のあるウェルは３～４週間後に収集される。特に、グリシン残基からアルギニン残基への変化（従来は「Ｇ５９５Ｒ」と表記される）をもたらす、ＮＴＲＫ融合物内のアミノ酸位置５９５での突然変異（ＮＴＲＫ１野生型によるナンバリング）は、両方の方法によって同定された。この突然変異は、臨床的に評価されている２つのＮＴＲＫの阻害物質への有意な耐性を与えることが続いて実証された（表中で以下に示される）。表中で示されるように、化合物は野生型ＮＴＲＫに対して活性があるが、ＮＴＲＫ融合物のＧ５９５Ｒ変異型に対

して際立って活性がない。

【表２】

| 化合物 | NTRK 野生型酵素アッセイ $IC_{50}$（nM） | NTRK 野生型細胞 $GI_{50}$（nM） | NTRK G595R 細胞 $GI_{50}$（nM） |
|---|---|---|---|
| エントレクチニブ | 0.6 | 2 | 2700 |
| TSR-011 | 2.3 | 32 | 12000 |
| クリゾチニブ | 9.3 | 87 | 9000 |

【００７９】

本発明は、野生型ＮＴＲＫ及びその突然変異体（Ｇ５９５Ｒ突然変異体が含まれる）の両方を阻害する化合物を提供する。さらに、阻害物質は他のキナーゼよりも野生型ＮＴＲＫについて選択的であり、したがって他のキナーゼの阻害と関連する毒性の低減を導き得る。野生型ＮＴＲＫ及び突然変異体ＮＴＲＫに対するそれらの活性に起因して、本明細書において記載される化合物を使用して、異常なＮＴＲＫ活性と関連する病態に罹患する患者を治療することができる。それらは様々な癌を治療するためにも使用され得る。いくつかの実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、乳癌、黒色腫、低悪性度及び高悪性度の神経膠腫、神経膠芽細胞腫、小児星細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、胆道癌、頭頸部癌、原発性ＣＮＳ腫瘍、胆管癌、急性骨髄性白血病、乳癌、唾液腺癌、肉腫、ならびにスピッツ様新生物から選択される。

【００８０】

化合物を使用して、野生型ＮＴＲＫの阻害物質への耐性を発症した患者、またはＮＴＲＫの変異型（Ｇ５９５Ｒ突然変異体等）を備えた患者も治療することができる。方法は、ＮＴＲＫ耐性突然変異体に対して活性のある本発明の化合物または組成物を投与するステップを包含する。「活性のある」によって、少なくとも１つの耐性突然変異体に対して、生化学的アッセイにおいて測定された場合に、化合物が１μＭ、５００ｎＭ、２５０ｎＭ、１００ｎＭ、７５ｎＭ、５０ｎＭ、２５ｎＭ、１０ｎＭ、または５ｎＭよりも低い$IC_{50}$を有することが意味される。

【００８１】

本明細書において記載される化合物及び組成物は、単独でまたは他の化合物（他のＮＴＲＫ修飾化合物または他の治療剤が含まれる）と組み合わせて投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物または組成物は、カボザンチニブ（ＣＯＭＥＴＲＩＱ）、バンデタニブ（ＣＡＬＰＲＥＳＡ）、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ）、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ）、レゴラフェニブ（ＳＴＡＶＡＲＧＡ）、ポナチニブ（ＩＣＬＵＳＩＧ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ）、クリゾチニブ（ＸＡＬＫＯＲＩ）、またはゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ）から選択される１つまたは複数の化合物と組み合わせて投与され得る。本発明の化合物または組成物は、他の治療剤と同時にまたは連続して、同じまたは異なる投与経路によって投与され得る。本発明の化合物は、他の治療剤との単一製剤または分離した製剤中に含まれ得る。

【００８２】

合成

本発明の化合物（その塩及びＮ－酸化物が含まれる）は既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路（以下のスキームにおけるもの）のうちの任意のものに従って合成することができる。本発明の化合物の調製のための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択することができる好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度（例えば溶媒の凍結温度から溶媒の沸点の範囲であり得る温度）で出発材料（反応する物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、１つの溶媒または２つ以上の溶媒の混合物中で実行することができる。

特定の反応ステップに依存して、特定の反応ステップのための好適な溶媒は当業者によって選択することができる。

【００８３】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。保護及び脱保護のための必要性ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学は、例えばＷｕｔｓ ａｎｄ Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第４版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ、２００６年（その全体は参照により本明細書に援用される）中で見出すことができる。

【００８４】

反応は当技術分野において公知の任意の好適な方法に従ってモニタリングすることができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段（核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法（例えば$^{1}$Ｈまたは$^{13}$Ｃ）、赤外（ＩＲ）分光法、分光測光法（例えばＵＶ－可視光）、質量分析法（ＭＳ）等）によって、またはクロマトグラフィー法（高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）または薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）等）によって、モニタリングすることができる。

【００８５】

化合物の特性評価のための分析装置及び方法：

ＬＣ－ＭＳ：特別の指示のない限り、すべての液体クロマトグラフィー質量分析法（ＬＣ－ＭＳ）データ（純度及び同一性のために分析されるサンプル）は、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｐｏｒｏｓｈｅｌ １２０（ＥＣ－Ｃ１８、２．７ｕｍ粒子サイズ、３．０×５０ｍｍ寸法）逆相カラムを取り付けた、ＥＳ－ＡＰＩイオン化を利用するＡｇｉｌｅｎｔモデル６１２０質量分析計を使用して、Ａｇｉｌｅｎｔモデル－１２６０ ＬＣシステムにより、摂氏２２．４度で得られた。移動相は、溶媒の混合物（水中の０．１％の蟻酸及びアセトニトリル中の０．１％の蟻酸）からなっていた。４分間にわたる９５％水性／５％有機性～５％水性／９５％有機性の移動相の一定の勾配が利用された。流速は１ｍＬ／分間で一定であった。

【００８６】

分取ＬＣ－ＭＳ：分取ＨＰＬＣは、Ｌｕｎａ ５ｕ Ｃ１８（２）１００Ａ、ＡＸＩＡパック（２５０×２１．２ｍｍ逆相カラム）を取り付けた、Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ＶＰ（登録商標）分取システム上で摂氏２２．４度で遂行された。移動相は、溶媒の混合物（水中の０．１％の蟻酸及びアセトニトリル中の０．１％の蟻酸）からなっていた。２５分間にわたる９５％水性／５％有機性～５％水性／９５％有機性の移動相の一定の勾配が利用された。流速は２０ｍＬ／分間で一定であった。マイクロ波中で実行される反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒマイクロ波ユニットにおいてそのように行われた。

【００８７】

キラルＨＰＬＣ：キラル混合物を分割する分取ＨＰＬＣは、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－Ｈカラム（５ｍｍ、３．０ｃｍ内径×２５ｃｍ長）を取り付けたＴｈａｒ ＳＦＣ Ｐｒｅ－８０装置上で遂行された。移動相は、ＳＦＣ $CO_2$（Ａ）及びＭｅＯＨ／０．１％ $NH_4OH$（Ｂ）からなっていた。６７％～３３％（Ｂ）の一定の勾配は、１００ｂａｒのシステム背圧により６５ｇ／分間の流速で維持された。分離進行は２２０ｎｍの波長のＵＶ検出によってモニタリングされた。

【００８８】

シリカゲルクロマトグラフィー：シリカゲルクロマトグラフィーは、Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）ＲｆユニットまたはＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｓｏｌｅｒａ Ｆｏｕｒユニットのいずれかで遂行された。

【００８９】

プロトンＮＭＲ：特別の指示のない限り、すべての$^{1}$Ｈ ＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ ４００ＭＨｚ Ｕｎｉｔｙ Ｉｎｏｖａ ４００ ＭＨｚ ＮＭＲ装置により得

られた（捕捉時間＝３．５秒、１秒の遅延；１６～６４スキャン）。特性評価される場合に、すべてのプロトンは、残留ＤＭＳＯ（２．５０ｐｐｍ）に対する百万分率（ｐｐｍ）としてＤＭＳＯ－ｄ$_6$溶媒において報告された。

【実施例】

【００９０】

以下の実施例は例証であることを意図し、いかなる方法でも限定することは意味しない。

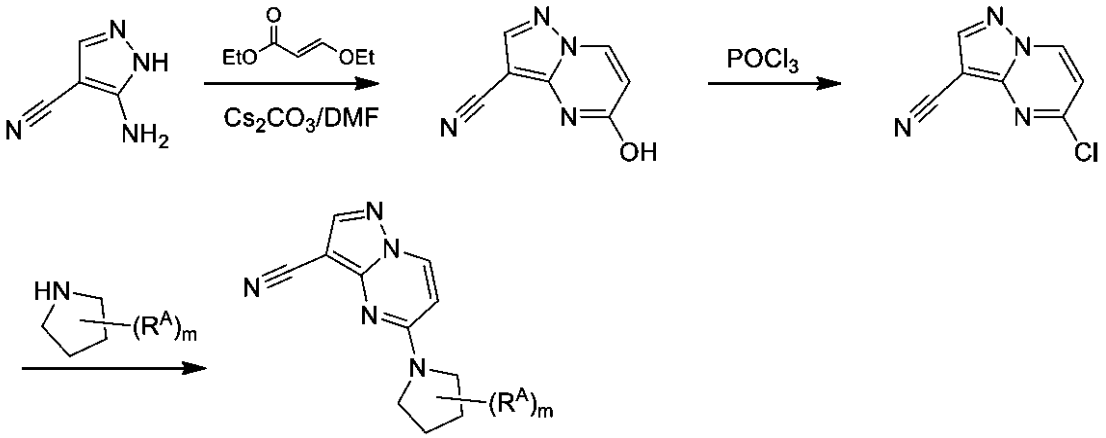
【００９１】

以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関して一般的な指針を提供することを意図する。当業者は、有機化学の一般知識を使用してスキーム中で示される調製を修飾または至適化して、本発明の様々な化合物を調製できることを理解するだろう。

【００９２】

合成プロトコル１

【化８】

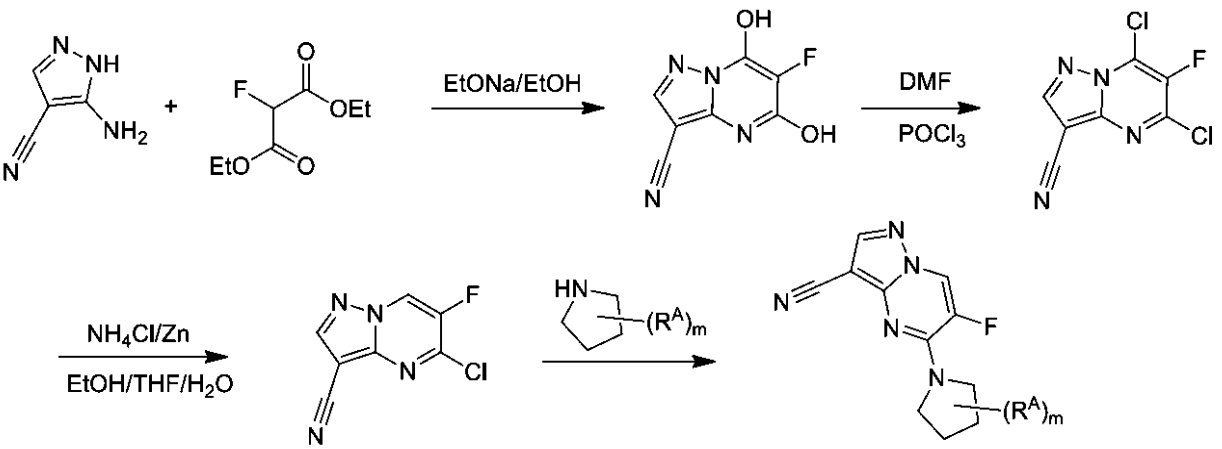



一般合成プロトコル１は、塩基（炭酸セシウム等）の存在下における温熱条件下で、５－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル及びエチル（Ｅ）－３－エトキシアクリレートまたは好適な等価物の環化を経由する、５－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの形成を包含する。ヒドロキシル基をオキシ塩化リンとの反応によって脱離基（クロリド等）に変換する。クロロ基を、塩基（ＤＩＰＥＡ等）の存在下における溶媒（ジオキサンまたはｎ－ブタノール等）中のアミンによって、または例えばＢｕｃｈｗａｌｄ条件下のパラジウム触媒クロスカップリング経由で、置き換えて、所望される生成物を得る。

【００９３】

合成プロトコル２

【化９】

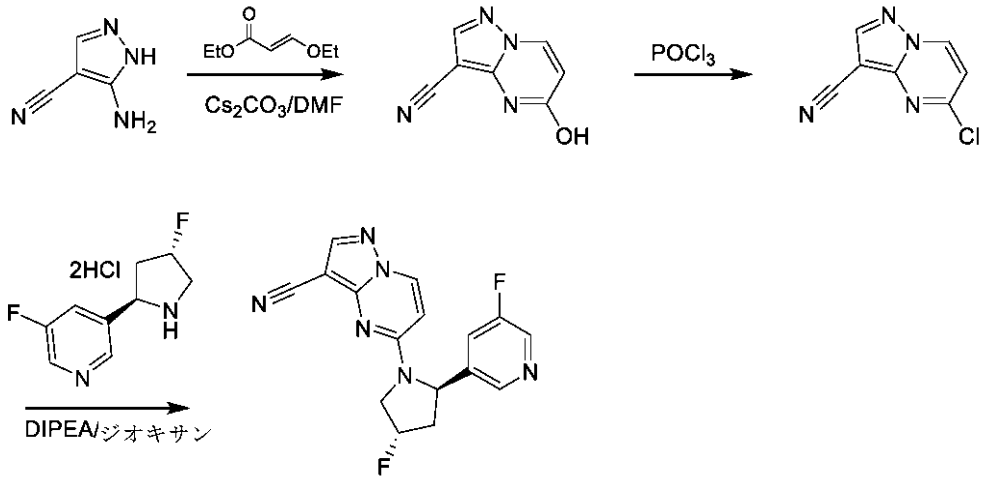


一般合成プロトコル２は、５－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル及びジエチル２－フルオロマロナートまたは好適な等価物の環化を経由する、６－フルオロ－５，７－ジヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの形成を包含する。ヒドロキシル基をオキシ塩化リンとの反応によってクロリドに変換する。７－クロロ基を、還元剤（亜鉛等）の存在下における５－クロロ基の存在下において選択的に還元することができる。残存するクロロ基を、塩基（ＤＩＰＥＡ等）の存在下における溶媒（ジオキサンまたはｎ－ブタノール等）中のアミンによって、または例えばＢｕｃｈｗａｌｄ条件下のパラジウム触媒クロスカップリング経由で、置き換えて、所望される生成物を得る。

【００９４】

実施例１：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物１）

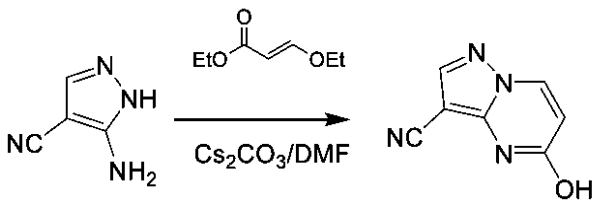
【化１０】




【００９５】

ステップ１：５－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの合成

【化１１】

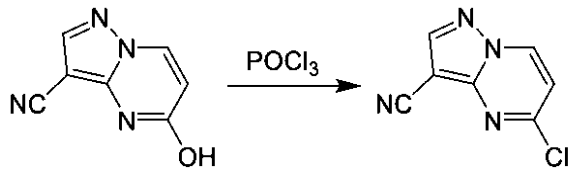



ＤＭＦ（３５０．００ｍＬ）中の５－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１０．００ｇ、９２．５１ｍｍｏｌ）の混合物へ、エチル（Ｅ）－３－エトキシアクリレート（１３．３４ｇ、９２．５１ｍｍｏｌ）及び$Cs_2CO_3$（６０．３８ｇ、１８５．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応が完了したことをＬＣＭＳが示した後に、反応混合物を２５℃へ冷却し、次いで水（３００ｍＬ）へ添加し、ｐＨ＝４までＨＣｌ（１Ｍ）によって酸性化し、次いで濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥させて、５－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１０．００ｇ、収率：６７．５１％）を、白色固体として得た。

【００９６】

ステップ２：５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの合成

【化１２】

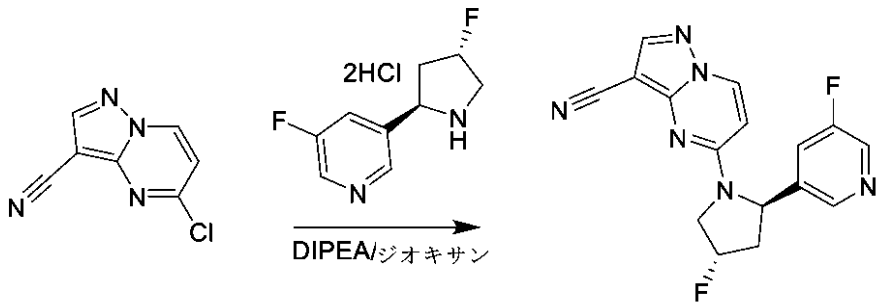



ＰＯＣｌ$_3$（２００．００ｍＬ）中の５－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１０．００ｇ、６２．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、１５０℃へ４時間加熱した。反応が完了したことをＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）が示した後に、混合物を濃縮してＰＯＣｌ$_3$を除去し、次いでＤＣＭ（１００ｍＬ）中で溶解し、シリカゲル（ＤＣＭ）上のカラムクロマトグラフィーによって濃縮及び精製して、５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（６．００ｇ、収率：５３．８０％）を、白色固体として得た。

【００９７】

ステップ３：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの合成

【化１３】

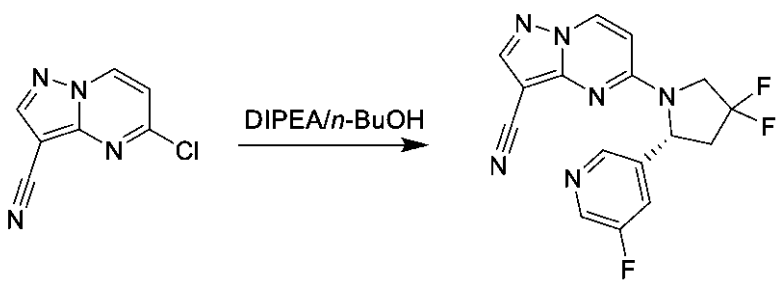



ジオキサン（６．００ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（８６．００ｍｇ、３３４．４９ｕｍｏｌ、１．２０当量）及び３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジンＨＣｌ（４９．７８ｍｇ、２７８．７４ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（１０８．０７ｍｇ、８３６．２３ｕｍｏｌ、３．００当量）を１つの小分けで添加した。混合物を１３０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応混合物を酸性の分取ＨＰＬＣによって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（９０．６０ｍｇ、１６３．４３ｕｍｏｌ、収率：５８．６３％）を、黄色油として得た。

【００９８】

実施例２：（Ｒ）－５－（４，４－ジフルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物３）

【化１４】

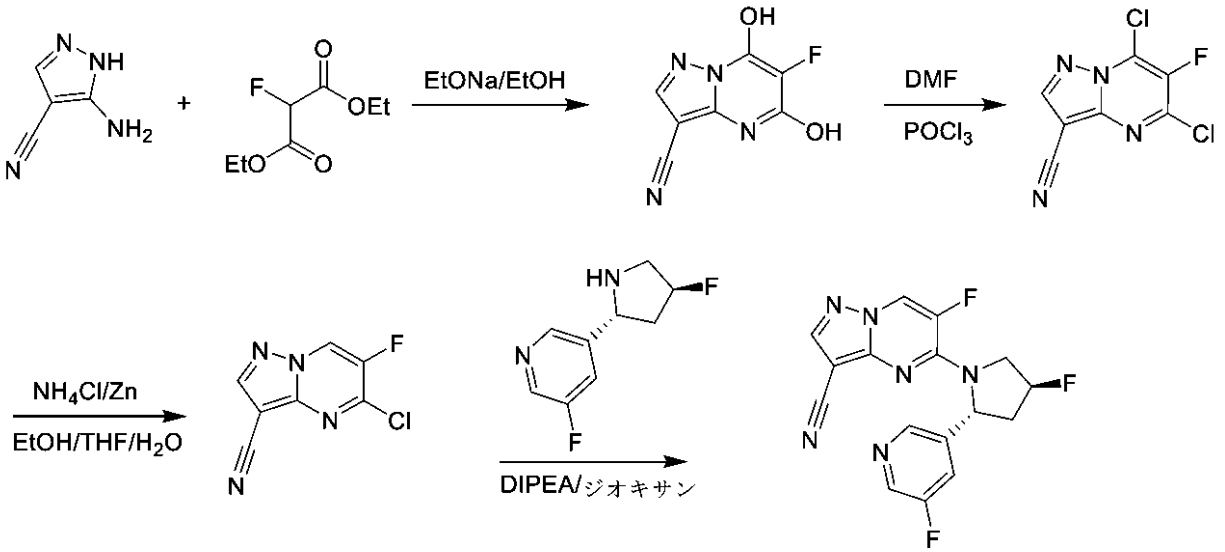


ｎ－ＢｕＯＨ（２．００ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（４０．００ｍｇ、２２３．９９ｕｍｏｌ、１．００当量）及び３－［（２Ｒ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル］－５－フルオロ－ピリジン（６１．６２ｍｇ、２２３．９９ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（１４４．７４ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。もたらされた混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製生成物を酸性の分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡシステム）によって精製した。（Ｒ）－５－（４，４－ジフルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（４８．７０ｍｇ、８５．０９ｕｍｏｌ、収率：３８％）を、茶色固体として得た。

【００９９】

実施例３：６－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物４）

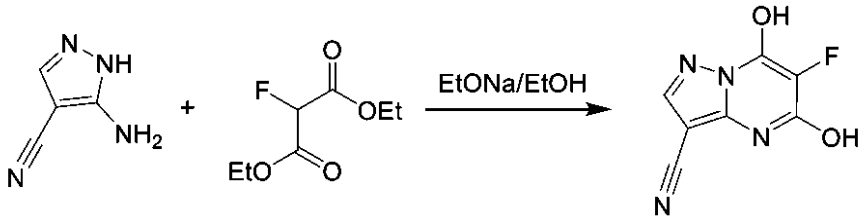
【化１５】




【０１００】

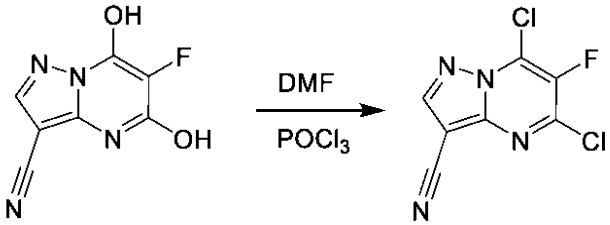
ステップ１：６－フルオロ－５，７－ジヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル

【化１６】



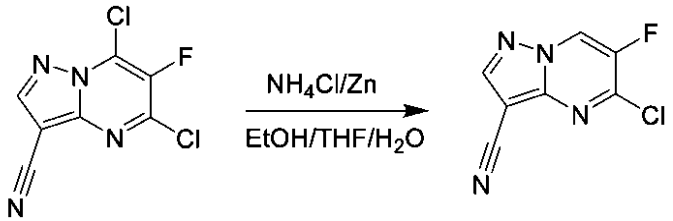

無水ＥｔＯＨ（１００．００ｍＬ）中の新たに調製したＮａＯＥｔ（４．３４ｇ、６３．８３ｍｍｏｌ、１．３８当量）の混合物へ、５－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（５．００ｇ、４６．２５ｍｍｏｌ、１．００当量）及びジエチル２－フルオロマロネート（８．６５ｇ、４８．５６ｍｍｏｌ、１．０５当量）を２０℃で添加した。もたらされた混合物を１２０℃へ３２時間加熱した。混合物を濃縮してＥｔＯＨを除去し、もたらされた残留物を水（５０ｍＬ）中で溶解した。水層をｐＨ＝２～３へＨＣｌ（１Ｍ）によって酸性化し、白色沈殿物を生成させた。固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥して、粗製６－フルオロ－５，７－ジヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（４．００ｇ、収率：４４．５４％）を、白色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ７．９２ （ｓ，１Ｈ）．

【０１０１】
ステップ２：５，７－ジクロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル
【化１７】




ＰＯＣｌ$_3$（８０．００ｍＬ）中の６－フルオロ－５，７－ジヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（４．００ｇ、２０．６１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＭＦ（１５０．６１ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１５８．５３ｕＬ、０．１０当量）を添加し、混合物を１００℃へ１６時間加熱した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲル（ＤＣＭ）上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、５，７－ジクロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１．３０ｇ、収率：２７．３２％）を、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．４８（ｓ，１Ｈ）．

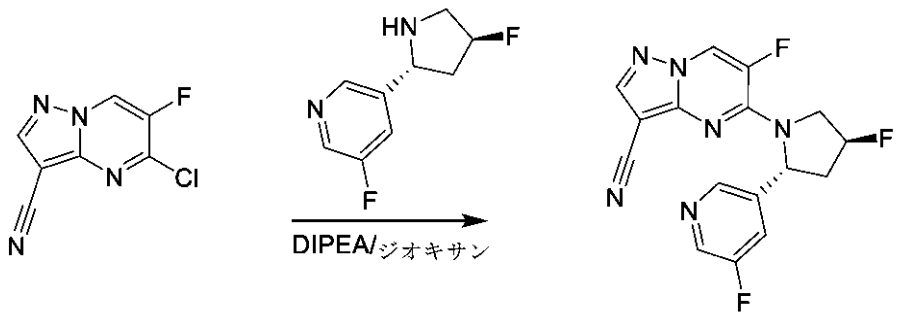
【０１０２】
ステップ３：５－クロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル
【化１８】




ＥｔＯＨ／ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ（５０．００ｍＬ、Ｖ／Ｖ／Ｖ＝３／１／２）中の５，７－ジクロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１．３０ｇ、５．６３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、Ｚｎ粉末（１．８４ｇ、２８．１４ｍｍｏｌ、５．００当量）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（１．２０ｇ、２２．５１ｍｍｏｌ、７８６．９６ｕＬ、４．００当量）を添加した。混合物を２０℃で０．１時間撹拌した。混合物を濃縮してＥｔＯＨ及びＴＨＦを除去した。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）により抽出し、有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$の上で乾燥し、濃縮して、５－クロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１．００ｇ、粗製物）を、黄色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．７５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ），８．４０（ｓ，１Ｈ）．

【０１０３】
ステップ４：６－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル

【化１９】

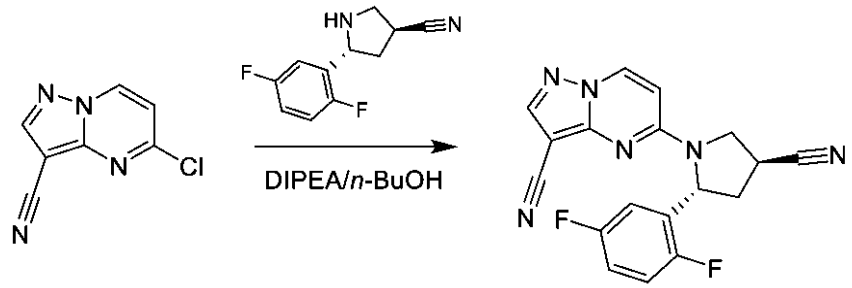



ジオキサン（５．００ｍＬ）中の５－クロロ－６－フルオロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（２００．５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（３９５．４７ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、３．００当量）及び３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン（１８７．８７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡシステム）によって精製して、６－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１６３．３０ｍｇ、収率：４６．５０％）を、黄色油として得た。

【０１０４】

実施例４：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－シアノ－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物５）

【化２０】

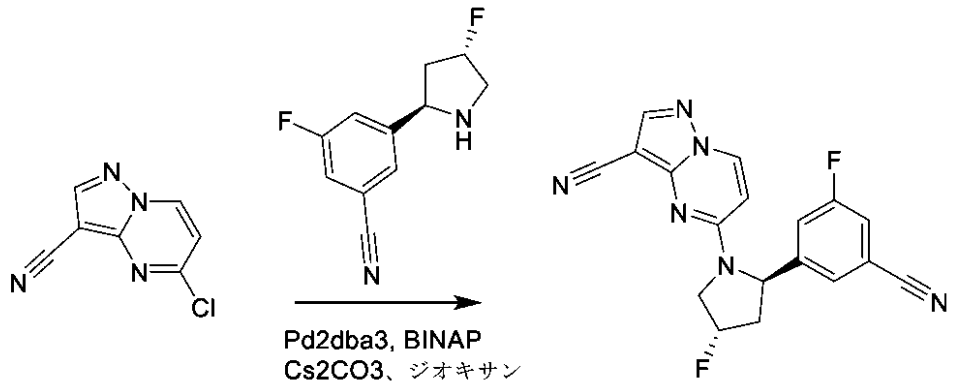



ｎ－ＢｕＯＨ（３．００ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（５０．００ｍｇ、２７９．９９ｕｍｏｌ）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（７２．３７ｍｇ、５５９．９８ｕｍｏｌ）及び（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－カルボニトリル（５８．３０ｍｇ、２７９．９９ｕｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を中性の分取ＨＰＬＣによって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－シアノ－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１０．６０ｍｇ、３０．２６ｕｍｏｌ、収率：１０．８１％）を、白色固体として得た。

【０１０５】

実施例５：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物６）

【化２１】

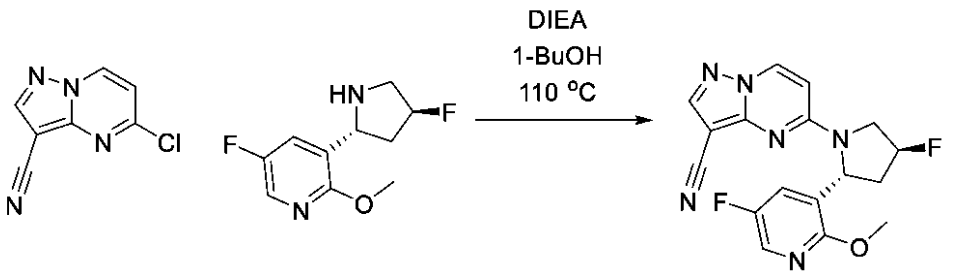



５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（０．０７５ｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゾニトリル（０．０９６ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）及びＣｓ２ＣＯ３（０．４１１ｇ、１．２６０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２ｍｌ）中に取り上げた。Ｐｄ２（ｄｂａ）３（０．０３８ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及びＢＩＮＡＰ（０．０５２ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）を添加し、１１０℃で４時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を逆相クロマトグラフィー（０～１００％のＡＣＮ／Ｈ２Ｏ）経由で精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－シアノ－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（０．０１５ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、１０．２０％の収率）を、白色泡として得た。

【０１０６】

実施例６：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物７）

【化２２】

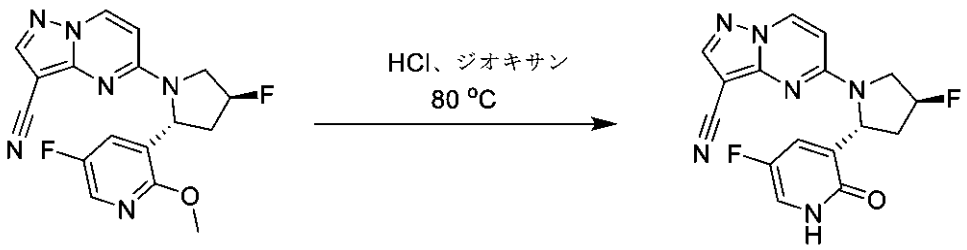



ｎ－ブタノール（２．５ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（８８．５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－２－メトキシピリジンヒドロクロリド（１２４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．２６ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波反応器中で１１０℃で６０分間加熱した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルを、白色固体（１６８ｍｇ、収率：９５％）として得た。

【０１０７】

実施例７：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物８）

【化２３】

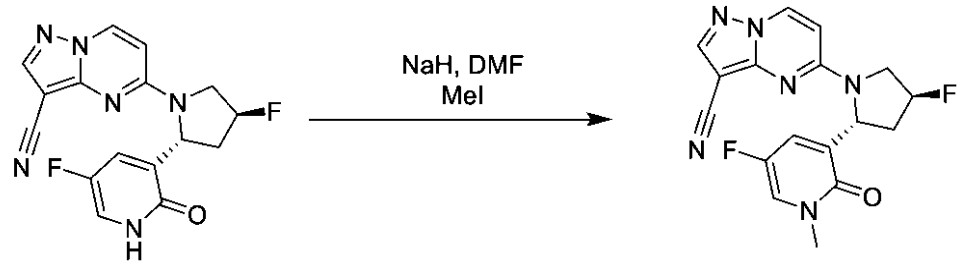



【０１０８】

ステップ１：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル

ジオキサン（１．２ｍＬ）中のジオキサン（４Ｍ、０．４ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）中の５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１１０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＨＣｌの混合物を、８５℃で８時間加熱した。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液によりクエンチングし、ＥｔＯＡｃにより抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濃縮して粗製生成物を得て、さらなる精製なしに次のステップへ繰り越した。０℃のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＮａＨ（６０％の分散物、１４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で１５分間暖めた。反応混合物を再び０℃へ冷却し、ＭｅＩ（０．０２２ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、室温へ一晩暖めた。ＬＣＭＳは出発材料が消費されたことを示した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×）により抽出した。合わせた有機層を水により洗浄し（３×）、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濃縮して粗製生成物を得て、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルを、白色固体（８６ｍｇ、収率：８３％）として得た。

【化２４】




【０１０９】

ステップ２：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルの合成

０℃のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＮａＨ（６０％の分散物、１４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を室温で１５分間暖めた。反応混合物を再び０℃へ冷却し、ＭｅＩ（０．０２２ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、室温へ一晩暖めた。ＬＣＭＳは出発材料が消費されたことを示

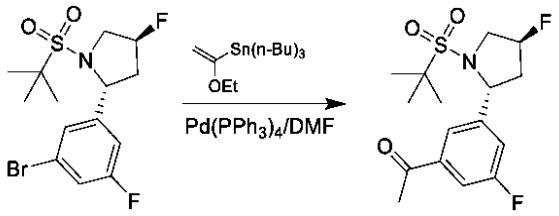
した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×）により抽出した。合わせた有機層を水により洗浄し（３×）、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濃縮して粗製生成物を得て、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリルを、白色固体（８６ｍｇ、収率：８３％）として得た。

【０１１０】

実施例８：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（化合物１４）

ステップ１：１－（３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロフェニル）エタノ－１－オン

【化２５】

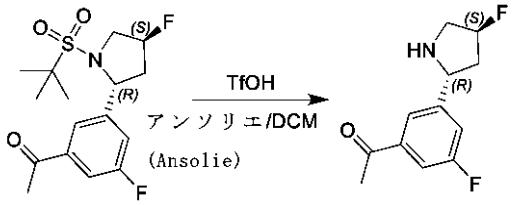



トルエン（５．００ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン（２００．００ｍｇ、５２３．２０ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、$Pd(PPh_3)_4$（６０．４６ｍｇ、５２．３２ｕｍｏｌ、０．１０当量）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（２２６．７４ｍｇ、６２７．８４ｕｍｏｌ、２１１．９１ｕＬ、１．２０当量）を添加した。混合物を$N_2$下で１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）によって精製して、１－（３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロフェニル）エタノ－１－オン（１５０．００ｍｇ、４３４．２８ｕｍｏｌ、収率：８３．００％）を、黄色油として得た。

【０１１１】

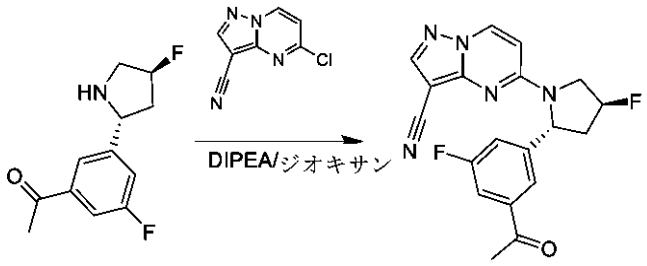
ステップ２：１－（３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）フェニル）エタノ－１－オン

【化２６】

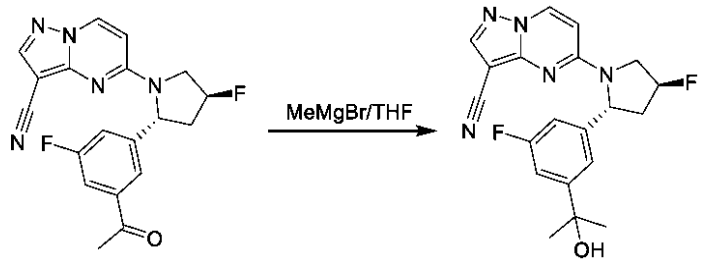



ＤＣＭ（５．００ｍＬ）中のＴｆＯＨ（１９５．５３ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１１５．０２ｕＬ、３．００当量）の混合物へ、アニソール（７０．４４ｍｇ、６５１．４２ｕｍｏｌ、７０．４４ｕＬ、１．５０当量）を－４０℃で添加した。次いでＤＣＭ（５．００ｍＬ）中の１－（３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロフェニル）エタノ－１－オン（１５０．００ｍｇ、４３４．２８ｕｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、上記の溶液へ添加した。添加後に、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）は反応が完了したことを示した。飽和水溶液$K_2CO_3$（３ｍＬ）を混合物へ添加し、次いでそれをＤＣＭ（３ｍＬ×２）により抽出した。有機層を濃縮して、１－（３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）フェニル）エタノ－１－オン（１００．００ｍｇ、粗製物）を、黄色油として得た。

【０１１２】
ステップ３：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－アセチル－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル
【化２７】




ジオキサン（５．００ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（８０．００ｍｇ、４４７．９８ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（１７３．６９ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、２３４．７２ｕＬ、３．００当量）及び１－（３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）フェニル）エタノ－１－オン（９９．８９ｍｇ、４４３．５０ｕｍｏｌ、０．９９当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－アセチル－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１００．００ｍｇ、２７２．２２ｕｍｏｌ、収率：６０．７７％）を、黄色油として得た。
【０１１３】
ステップ４：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル
【化２８】




ＴＨＦ（５．００ｍＬ）中の５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－アセチル－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（５０．００ｍｇ、１３６．１１ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、１３６．１１ｕＬ、３．００当量）を－７８℃で滴加した。添加後に、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＨＰＬＣは出発材料が約６０％消費されたことを示した。混合物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）へ添加し、次いで濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）によって精製して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（３－フルオロ－５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）ピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１４．００ｍｇ、３６．５２ｕｍｏｌ、収率：２６．８３％）を、白色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CD_3OD$）δ ｐｐｍ ８．３５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ），６．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ），６．１７（ｂｒ．

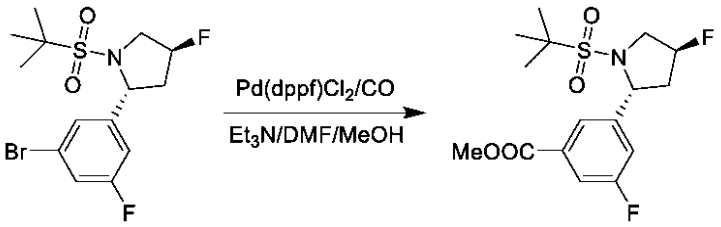
ｓ，１Ｈ），５．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ），５．２３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．１６－４．０８（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）．ＭＳ計算値：３８３．４，ＭＳ実測値：３８４．１，４０６．０（［Ｍ＋１］$^{+}$及び［Ｍ＋２３］$^{+}$）．

【０１１４】

実施例９：３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物２０）

ステップ１：メチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート

【化２９】

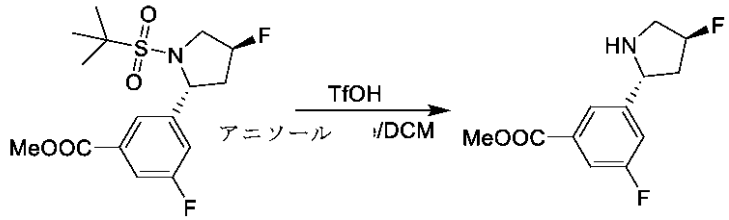



ＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン（２．００ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１．５９ｇ、１５．７０ｍｍｏｌ、３．００当量）、パラジウム（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１９１．４１ｍｇ、２６１．６０ｕｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物をＣＯ（５０ｐｓｉ）下で７０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲル（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１５：１～８：１）上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート（１．２０ｇ、３．３２ｍｍｏｌ、収率：６３．４６％）を、赤色固体として得た。

【０１１５】

ステップ２：メチル３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゾエート

【化３０】



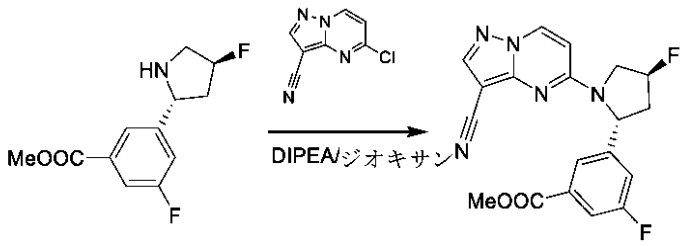

ＤＣＭ（５０．００ｍＬ）中のＴｆＯＨ（１．３７ｇ、９．１２ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物へ、アニソール（４９３．１２ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、１．５０当量）を４０℃で添加した。次いでＤＣＭ（３０．００ｍＬ）中のメチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート（１．１０ｇ、３．０４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、－４０℃で０．１時間にわたって混合物へ滴加した。添加後に、混合物を０℃へ暖め、０℃で１時間撹拌した。混合物をＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（水溶液１０ｍＬ）へ添加し、０．１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）により抽出した。有機層を濃縮し、次いでＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ、４Ｍ）を添加した。もたらされた混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥して、メチル３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゾエート（５５０．００ｍｇ、粗製物

、ＨＣｌ）を、黄色固体として得た。

【０１１６】

ステップ３：メチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート

【化３１】

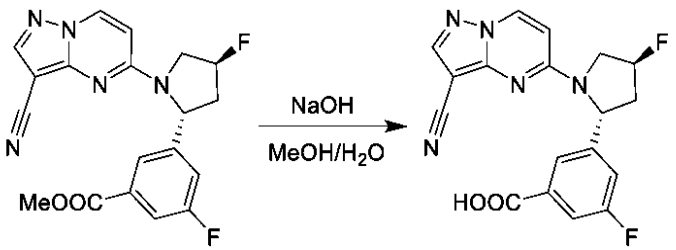



ジオキサン（５０．００ｍＬ）中のメチル３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゾエート（４００．００ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（８６８．４５ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ、３．００当量）及び５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（５４０．００ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲル（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１）上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート（６５０．００ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、収率：７５．８９％）を、黄色油として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．３０－８．２４（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．８３（ｍ，２Ｈ），５．６４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５２．０Ｈｚ），４．４８－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，１Ｈ）．

【０１１７】

ステップ４：３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ安息香酸

【化３２】

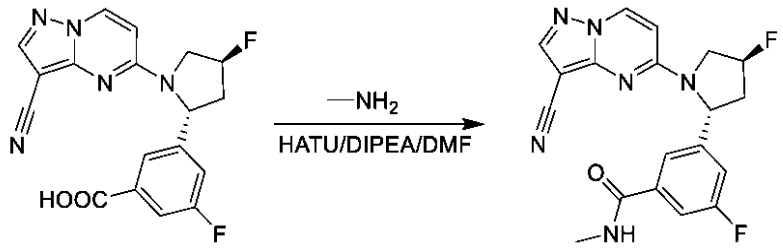



ＭｅＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ（２０．００ｍＬ、ｖ：ｖ＝３：１）中のメチル３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゾエート（５３０．００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＮａＯＨ（１１０．４０ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＭｅＯＨを除去した。ｐＨが７未満になるまで水層へＨＣｌ（２Ｍ）を添加した。次いで水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×３）により抽出した。もたらされた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$の上で乾燥し、濃縮して、３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ安息香酸（４００．００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、収率：７８．４８％）を、白色固体として得た。

【０１１８】

ステップ５：３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド

【化３３】



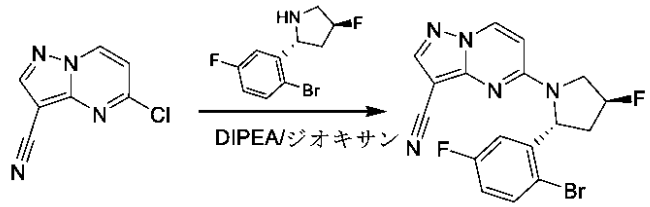

ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ安息香酸（８０．００ｍｇ、２１６．６１ｕｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＩＰＥＡ（８３．９９ｍｇ、６４９．８４ｕｍｏｌ、１１３．４９ｕＬ、３．００当量）、ＨＡＴＵ（９８．８４ｍｇ、２５９．９４ｕｍｏｌ、１．２０当量）及びメタンアミン（１７．５５ｍｇ、２５９．９３ｕｍｏｌ、１．２０当量、ＨＣｌ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。次いで混合物を濃縮して粗製生成物を得た。粗製生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）によって精製して、３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（５０．７０ｍｇ、１０２．１４ｕｍｏｌ、収率：４７．１５％、ＴＦＡ）を、茶色油として得た。

【０１１９】

実施例１０：２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド（化合物２２）

ステップ１：５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（２－ブロモ－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル

【化３４】



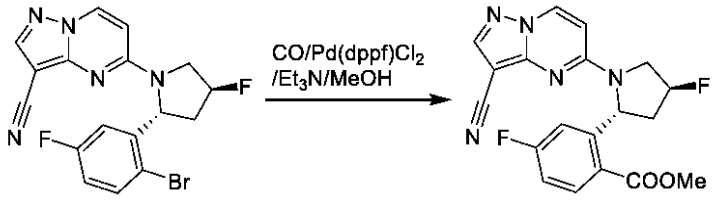

ジオキサン（８．００ｍＬ）中の５－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（５００．００ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）、（２Ｒ，４Ｓ）－２－（２－ブロモ－５－フルオロ－フェニル）－４－フルオロ－ピロリジン（６９４．１７ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ、１．００当量、ＨＣｌ）、ＤＩＰＥＡ（７５１．２６ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ、２．５０当量）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）は反応が完了したことを示した。混合物へ$H_2O$（１０ｍＬ）を添加し、次いで混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）により抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥し、真空下で濃縮して、５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（２－ブロモ－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（１．００ｇ、粗製物）を、黄色油として得た。

【０１２０】

ステップ２：メチル２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］

ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンゾエート

【化３５】

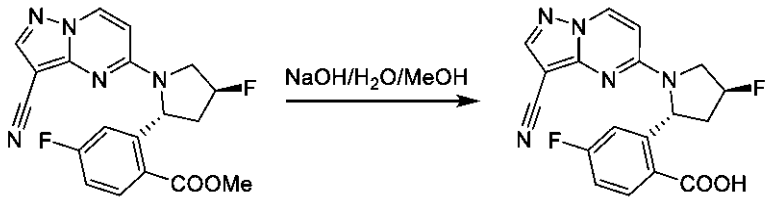



ＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）中の５－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（２－ブロモ－５－フルオロフェニル）－４－フルオロピロリジン－１－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボニトリル（９００．００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）、パラジウム（ｄｐｐｆ）$Cl_2$（３２６．３４ｍｇ、４４６．００ｕｍｏｌ、０．２０当量）、$Et_3N$（６７６．９６ｍｇ、６．６９ｍｍｏｌ、９２７．３４ｕＬ、３．００当量）の混合物を、脱気し、ＣＯにより３回パージした。次いで混合物をＣＯ（５０ｐｓｉ）大気下で７０℃で１２０時間撹拌した。ＬＣＭＳは大部分の出発材料が消費されたことを示した。次いで混合物を濾過し、濾液は真空下で濃縮して、メチル２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンゾエート（７００．００ｍｇ、粗製物）を、黄色固体として得た。

【０１２１】

ステップ３：２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロ安息香酸

【化３６】

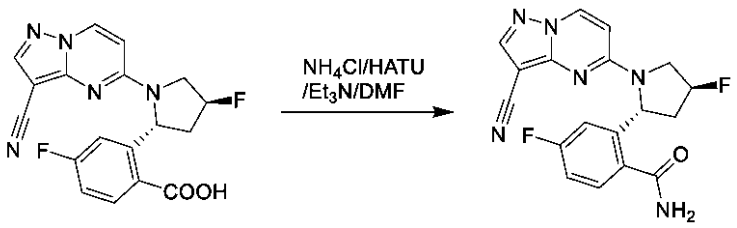



ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）及び$H_2O$（５．００ｍＬ）中のメチル２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンゾエート（７００．００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＮａＯＨ（１４６．０８ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。ＭｅＯＨを真空下で除去し、次いで希釈ＨＣｌ（１Ｍ）をｐＨ＝６まで混合物へ添加し、黄色沈殿物を形成させた。沈殿物を収集し、真空下で乾燥して、２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロ安息香酸（２８０．００ｍｇ、７５８．１５ｕｍｏｌ、収率：４１．４３％）を、黄色固体として得た。

【０１２２】

ステップ４：２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド

【化３７】



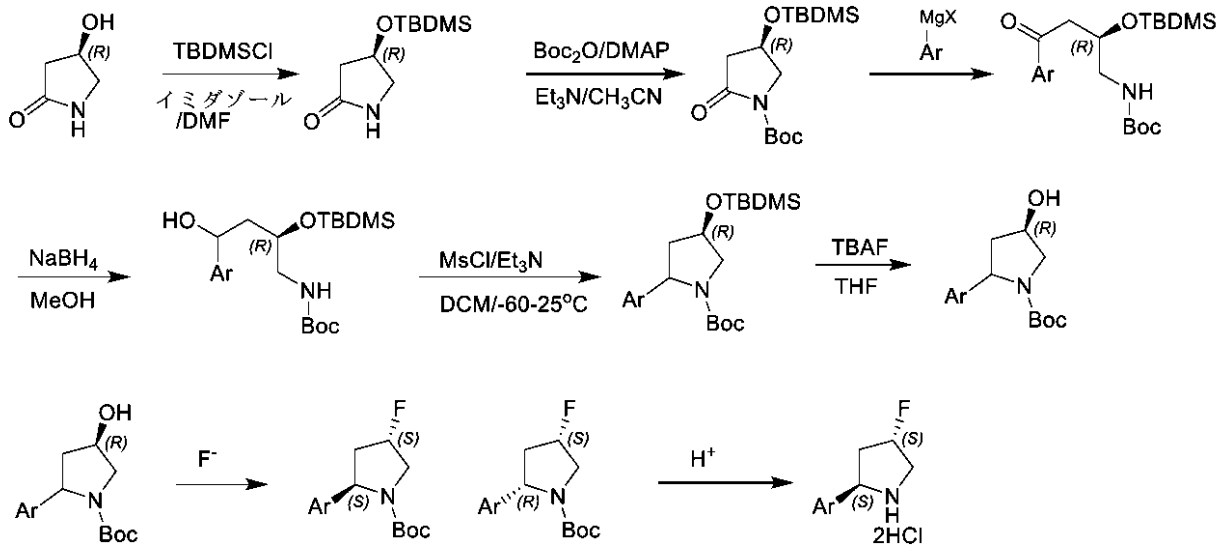

ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロ安息香酸（１００．００ｍｇ、２７０．７７ｕｍｏｌ、１．００当量）、$NH_4Cl$（４３．４５ｍｇ、８１２．３１ｕｍｏｌ、２８．４０ｕＬ、３．００当量）、ＨＡＴＵ（１１３．２５ｍｇ、２９７．８５ｕｍｏｌ、１．１０当量）及び$Et_3N$（８２．２０ｍｇ、８１２．３１ｕｍｏｌ、１１２．６０ｕＬ、３．００当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。次いで混合物を真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）によって精製して、２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－４－フルオロベンズアミド（２６．７０ｍｇ、７２．４９ｕｍｏｌ、収率：２６．７７％）を、黄色油として生じた。

【０１２３】

実施例１１：中間体の合成

４－フルオロ－２－アリールピロリジン

【化３８】

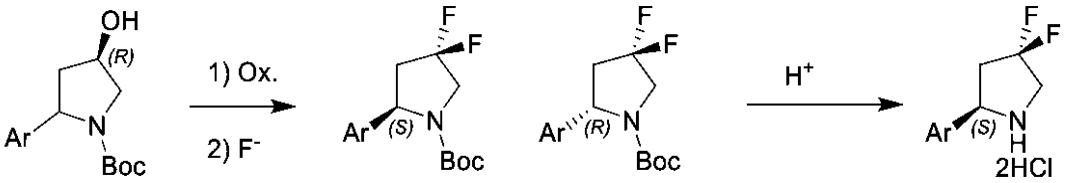



４－フルオロ－２－アリールピロリジンの一般合成を上で示す。（Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オンはシリル基（ＴＢＳ等）により保護される一方で、ラクタムは好適な保護基（Ｂｏｃ等）により保護される。求核性Ｇｒｉｇｎａｒｄ試薬でラクタムを開環して、ジ保護化された４－アミノ－３－ヒドロキシ－１－フェニルブタン－１－オンが得られる。ケトンは還元試薬（水素化ホウ素ナトリウム等）により第二級アルコールへ還元される。アルコールの脱離基への変換（例えばメシル酸塩の形成による）は閉環を導き、ジ保護化された４－フルオロ－２－ヒドロキシピロリジンを与える。フッ化物源または酸によるアルコール脱保護そして後続する求核性フッ素（ＤＡＳＴまたはＢＡＳＴ等）との反応は、フルオロピロリジンを与え、それは酸性条件下でＴＢＡＦ等により脱保護することができ、所望される４－フルオロ－２－アリールピロリジンを提供する。

【０１２４】

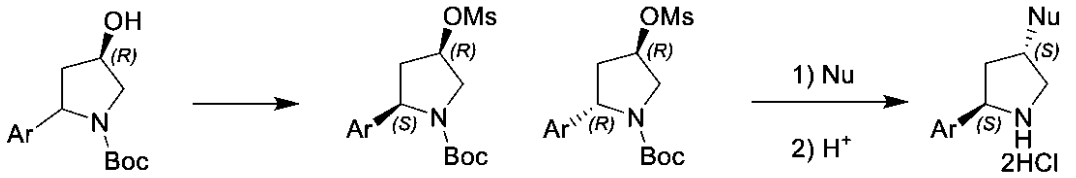
（Ｒ）－４，４－ジフルオロ－２－フェニルピロリジン

【化３９】




酸化試薬（ＴＥＭＰＯまたはＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン等）による第二級アルコールのケトンへの酸化そして後続するＤＡＳＴ等の試薬によるフッ素化を経由して、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボキシレートから、（Ｒ）－４，４－ジフルオロ－２－フェニルピロリジンが、上で示されるように調製される。Ｂｏｃ基の酸性脱保護は、所望されるアリールピロリジンを提供する。

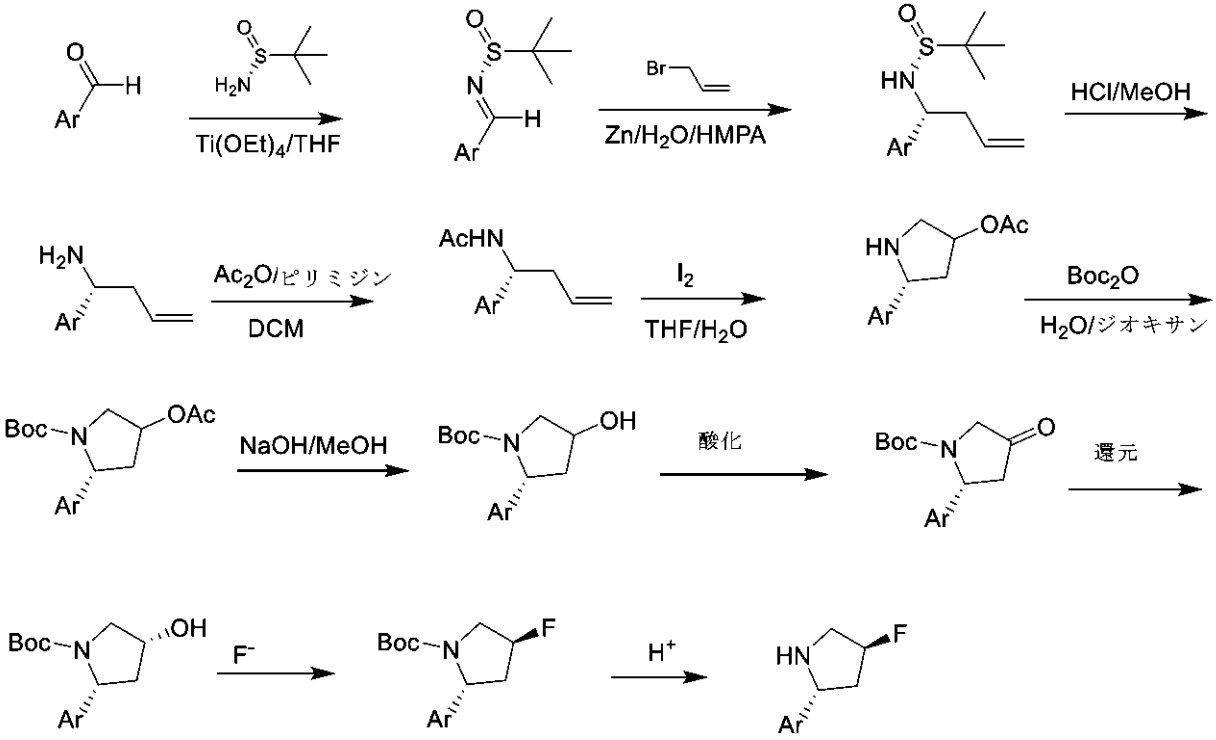
【化４０】




【０１２５】

４－置換された２－アリールピロリジンも、第二級メシレート（それはｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－フェニルピロリジン－１－カルボキシレートのメシル化から生じ得る）の求核置換によって得ることができる。Ｂｏｃ基の酸性脱保護は所望されるアリールピロリジンを提供する。

【化４１】




【０１２６】

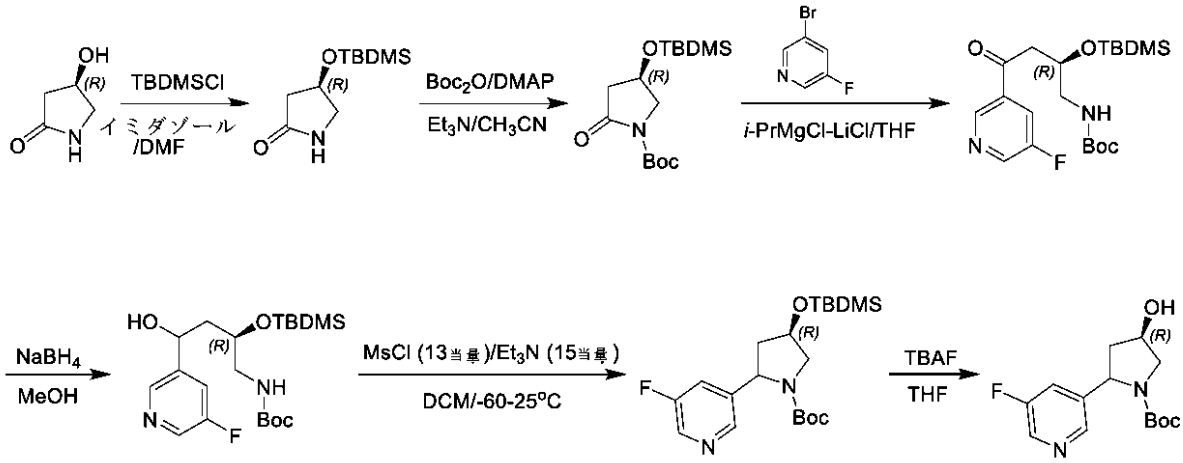
４－フルオロ－２－アリールピロリジンを調製する追加の方法は、ベンズアルデヒドからスルフィンアミドを形成し、それをアリル求核剤（アリル亜鉛またはアリルＧｒｉｇｎａｒｄ試薬等）と立体選択的に反応させることを包含する。酸性条件下の遊離アミンへ変換そして後続するアセチル化及びヨウ素による閉環は２－アリールピロリジンを提供する

。Ｂｏｃ等の基によるアミンの保護、酢酸塩の脱保護、及びＴＥＭＰＯまたはＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン等の試薬による酸化は、水素化ホウ素ナトリウムにより第二級アルコールへ選択的に還元することができるケトンを提供する。フッ素化そして後続するアミン脱保護は、所望されるアリールピロリジンを提供する。

【０１２７】

３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン

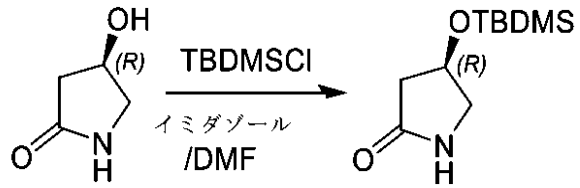
【化４２】




【０１２８】

ステップ１：（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－オン

【化４３】

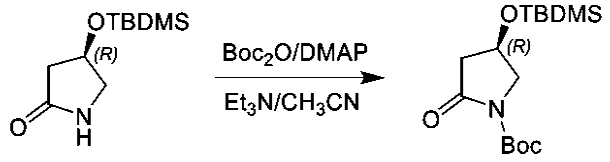



ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－オン（９．０ｇ、８９．１ｍｍｏｌ）の混合物へ、イミダゾール（９．０９ｇ、１３４ｍｍｏｌ）及びＴＢＤＭＳＣｌ（１４．１ｇ、９３．６ｍｍｏｌ）を、０℃で１つの小分けで添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、$R_f$＝０．８）は反応が完了したことを示し、次いで水（２００ｍＬ）を添加し、もたらされた沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥して、（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－オン（１５．５ｇ、収率：８０．７％）を、白色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ５．９０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．５５－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，１Ｈ），０．８７－０．８５（ｍ，９Ｈ），０．０６－０．００（ｍ，６Ｈ）．

【０１２９】

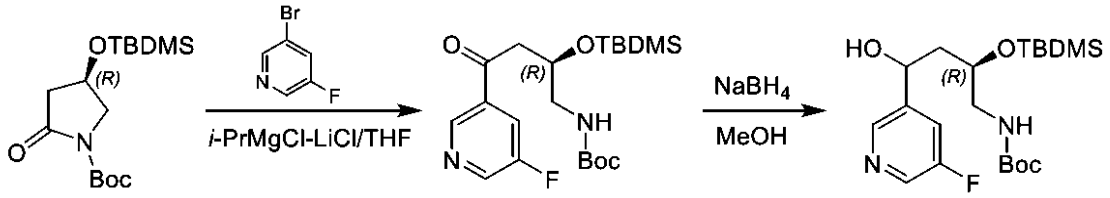
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オ

キシ）－２－オキソピロリジン－１－カルボキシレート
【化４４】




ＣＨ$_3$ＣＮ（１５０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－オン（１５．５ｇ、７２．０ｍｍｏｌ）の混合物へ、Ｅｔ$_3$Ｎ（８．７２ｇ、８６．４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．３９ｇ、３６ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ$_2$Ｏ（２０．４ｇ、９３．７ｍｍｏｌ）を、０℃で１つの小分けで添加した。反応混合物を２５℃で１０時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）は反応が完了したことを示し、次いで水（６００ｍＬ）を添加し、もたらされた沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１９．２ｇ、収率：８４．６％）を、ピンク色の固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ４．３３－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．８０（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０１３０】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート
【化４５】



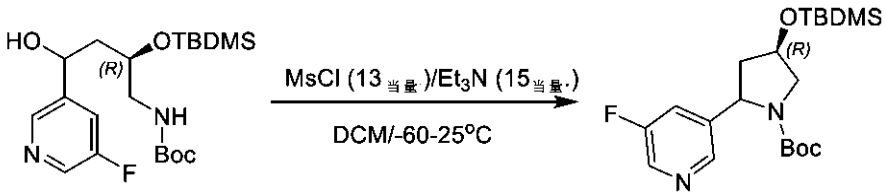

ＴＨＦ（４０．００ｍＬ）中の３－ブロモ－５－フルオロ－ピリジン（３．３５ｇ、１９．０２ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物へ、ｉ－ＰｒＭｇＣｌ－ＬｉＣｌ（１．３Ｍ、１７．５６ｍＬ、１．４４当量）を、３０分間にわたって０℃で滴加した（発熱性）。添加後に、温度を１時間にわたって２５℃へ上昇させ、２５℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）は新しいスポットが生成されたことを示し、Ｍｇ試薬が成功して調製されたことを指摘する。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（５．００ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ、１．００当量）を、次いで３０分間にわたって－７８℃で溶液へ滴加した。混合物を１時間にわたって放置して２５℃へ暖め、次いで２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）は出発材料が完全に消費されたことを示し、所望される生成物（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソブチル）カルバメート）を検出した。反応混合物をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）の添加によって０℃でクエンチングした。ＮａＢＨ$_4$（１．２０ｇ、３１．７０ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で添加し、次いで混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）及びＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。合わせた反応混合物（４つの並列反応）を、ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（４００ｍＬ）によってクエンチングし、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ×３）により抽出した。合わせた有機物は、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$の上で乾燥し、真空下で濃縮し、残留物をＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ

）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート（１．２４ｇ、収率：１８．９１％）を、黄色油として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ８．２６－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），４．９５－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．００－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ），０．８０－０．７９（ｍ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０１３１】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化４６】

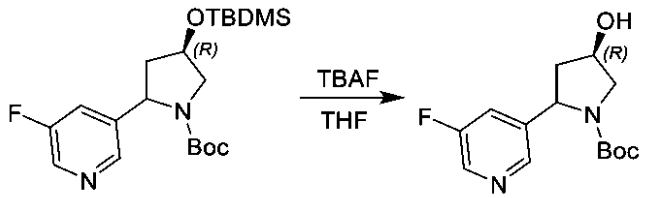



ＤＣＭ（５００．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート（８．７０ｇ、２０．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（３１．８４ｇ、３１４．７０ｍｍｏｌ、１５．００当量）の混合物へ、０．５時間にわたって－６０℃でＭｓＣｌ（３１．２４ｇ、２７２．７４ｍｍｏｌ、１３．００当量）を滴加した。次いで混合物を－６０℃で１時間撹拌し、反応混合物を放置して２５℃へ暖め、１８時間撹拌した。ＬＣＭＳは出発材料が完全に消費されたことを示した。次いで混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２００ｍＬ×３）により洗浄し、水相をＤＣＭ（２００ｍＬ×４）により抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$の上で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製生成物ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８．３０ｇ、粗製物）を、黒色／茶色油として得て、精製なしに直接使用した。

【０１３２】

ステップ５：ｔｅｒｔブチル（４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化４７】



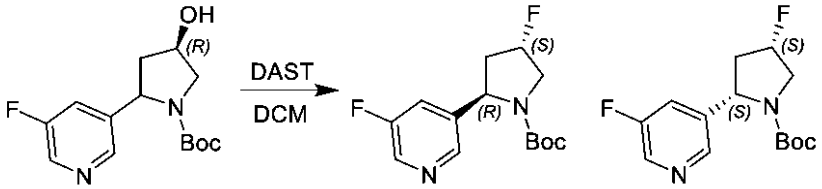

ＴＨＦ（２５０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８．３０ｇ、２０．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＴＢＡＦ（９．４３ｇ、４１．８６ｍｍｏｌ、２．００当量）を、２５℃で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応が完了したことをＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）が示した後に、混合物を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）中で溶解し、水（２００ｍＬ×５）により洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$の上で乾燥し、濃縮した。粗製生成物をＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（４．７０ｇ、１６．６

５ｍｍｏｌ、収率：７９．５４％）を、茶色～黒色油として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．３７－８．３３（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），５．０９－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．２０（ｍ，９Ｈ）．

【０１３３】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化４８】

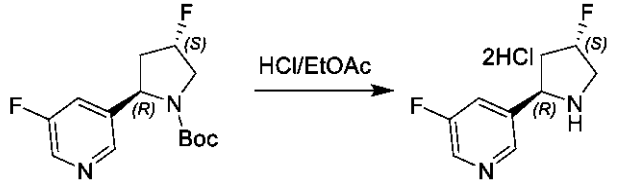



ＤＣＭ（１５０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（４．７０ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＤＡＳＴ（２９．５２ｇ、１８３．１５ｍｍｏｌ、１１．００当量）を、－７８℃で０．５時間にわたって滴加した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いで放置して２５℃へ暖め、２０時間撹拌した。出発材料が完全に消費されたことをＴＬＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝０／１）が示した後に、混合物を０℃へ冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（１００ｍＬ）の滴下によってクエンチングした。有機相を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$の上で乾燥し、濃縮して残留物を得て、次いでシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（１０：１から８：１、５：１、次いで３：１のＰＥ：ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．３８ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、収率：２９．１５％、Ｒ$_{f}$＝０．５３）を白色固体として、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．３６ｇ、４．７８ｍｍｏｌ、収率：２８．７３％、Ｒ$_{f}$＝０．４３）を黄色油として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．３１－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５１．６Ｈｚ），４．９７－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．００（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３８．８，１２．８Ｈｚ），２．６７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１５．６，６．８Ｈｚ），１．９７－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．１２（ｍ，９Ｈ）．

【０１３４】

ステップ７：３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン

【化４９】



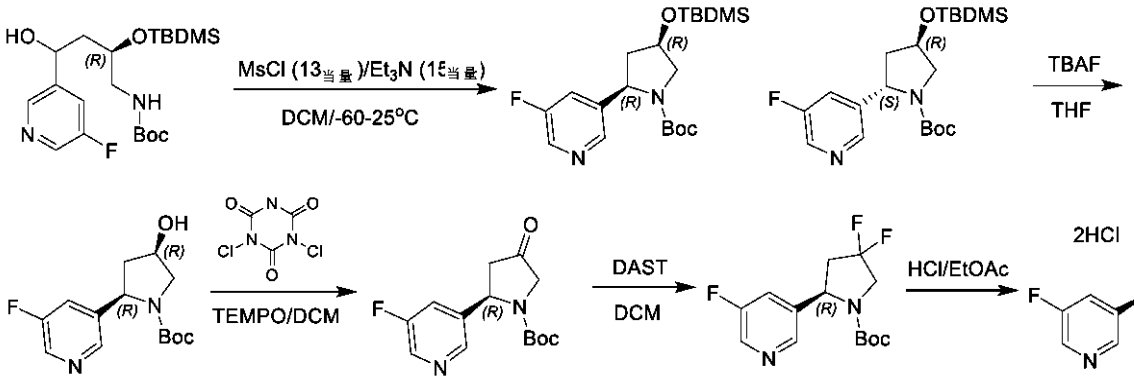

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．３８ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４０．００ｍＬ、４Ｍ）を、０℃で滴加した。混合物を放置して２５℃へ暖め、３時間撹拌した。反応が完了したことをＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）が示した後に、溶媒を蒸発させて、３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン（１．

２５ｇ、４．８６ｍｍｏｌ、収率：１００．００％）を、茶色固体として得た。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．８４－８．８１（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．６２（ｄｔ，１Ｈ，Ｊ＝５２．０，２．４Ｈｚ），５．２３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．０，６．０Ｈｚ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ）．

【０１３５】

（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロピリジン

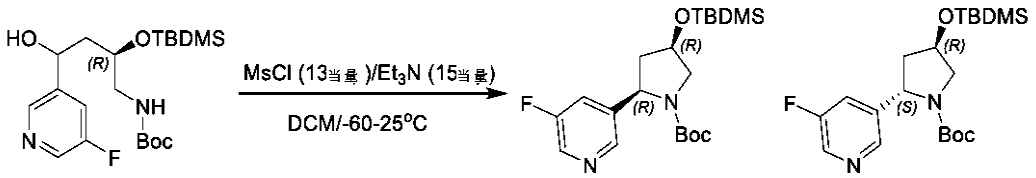
【化５０】




【０１３６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化５１】



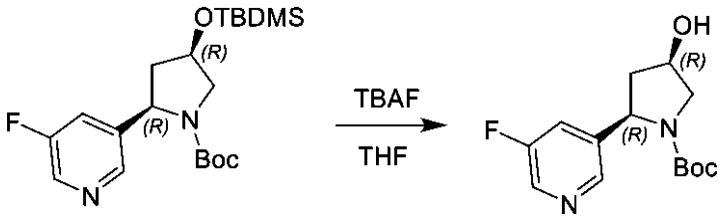

ＤＣＭ（５００．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート（６．８０ｇ、１６．４０ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（２４．８９ｇ、２４６．００ｍｍｏｌ）の混合物へ、ＭｓＣｌ（２４．４２ｇ、２１３．２０ｍｍｏｌ）を、－６０℃で３０分間にわたって滴加した。混合物を－６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を放置して２５℃へ暖め、追加の１８時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２００ｍＬ×３）により洗浄した。水相をＤＣＭ（２００ｍＬ×４）により抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$の上で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０／１、２０／１、１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．７０ｇ、収率：４１．５２％）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．４０ｇ、収率：３６．８９％）を、茶色油として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ｐｐｍ ８．４０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ），７．５６－７．４５（ｍ，１Ｈ），５．１１－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．５３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，

９Ｈ），０．１８－０．００（ｍ，６Ｈ）．

【０１３７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化５２】

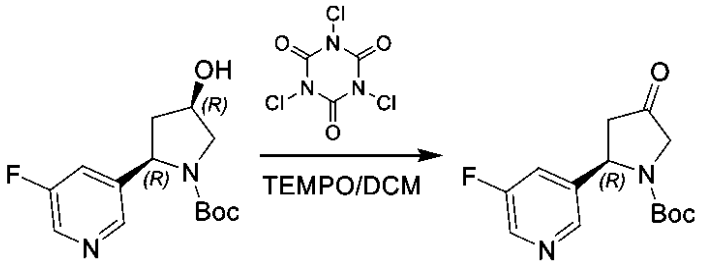



ＴＨＦ（６０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．４０ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）の混合物へ、ＴＢＡＦ（３．１６ｇ、１２．１０ｍｍｏｌ）を、２５℃で１つの小分けで添加した。混合物を減圧下で５０℃で濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）へ添加した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）により抽出した。合わせた有機相を、飽和ブライン（２０ｍＬ×２）により洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０／１、１０／１、１／３）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．３０ｇ、収率：７６．１１％）を、黄色固体として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δｐｐｍ８．２６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），７．３９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），１．９７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．１６（ｍ，９Ｈ）．

【０１３８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

【化５３】

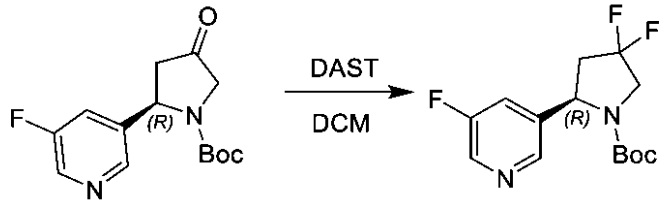



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．３０ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）及びトリクロロイソシアヌル酸（１．１０ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）の混合物へ、ＴＥＭＰＯ（７２．４１ｍｇ、４６０．４９ｕｍｏｌ）を、－１０℃で添加した。混合物を－１０℃で１５分間撹拌し、次いで２５℃へ暖め、１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）は反応が完了したことを示した。有機相を$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）により洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１、１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１．１０ｇ、収率：８５．３２％）を、茶色油として得た。

【０１３９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４，４－ジフルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化５４】

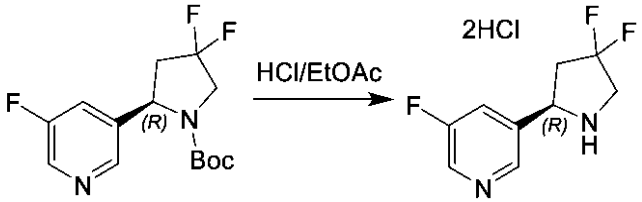



ＤＣＭ（１００．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）の混合物へ、ＤＡＳＴ（１４．３９ｇ、８９．２５ｍｍｏｌ）を、$N_2$下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液によって０℃で徐々にクエンチングし、水相をＤＣＭ（５０ｍＬ×４）により抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（３０ｍＬ）により洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１、３０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４，４－ジフルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、収率：９２．６６％）を、茶色油として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ｐｐｍ ８．４０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２１（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．１４－３．８５（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．１４（ｍ，９Ｈ）．

【０１４０】

ステップ５：（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロピリジン

【化５５】

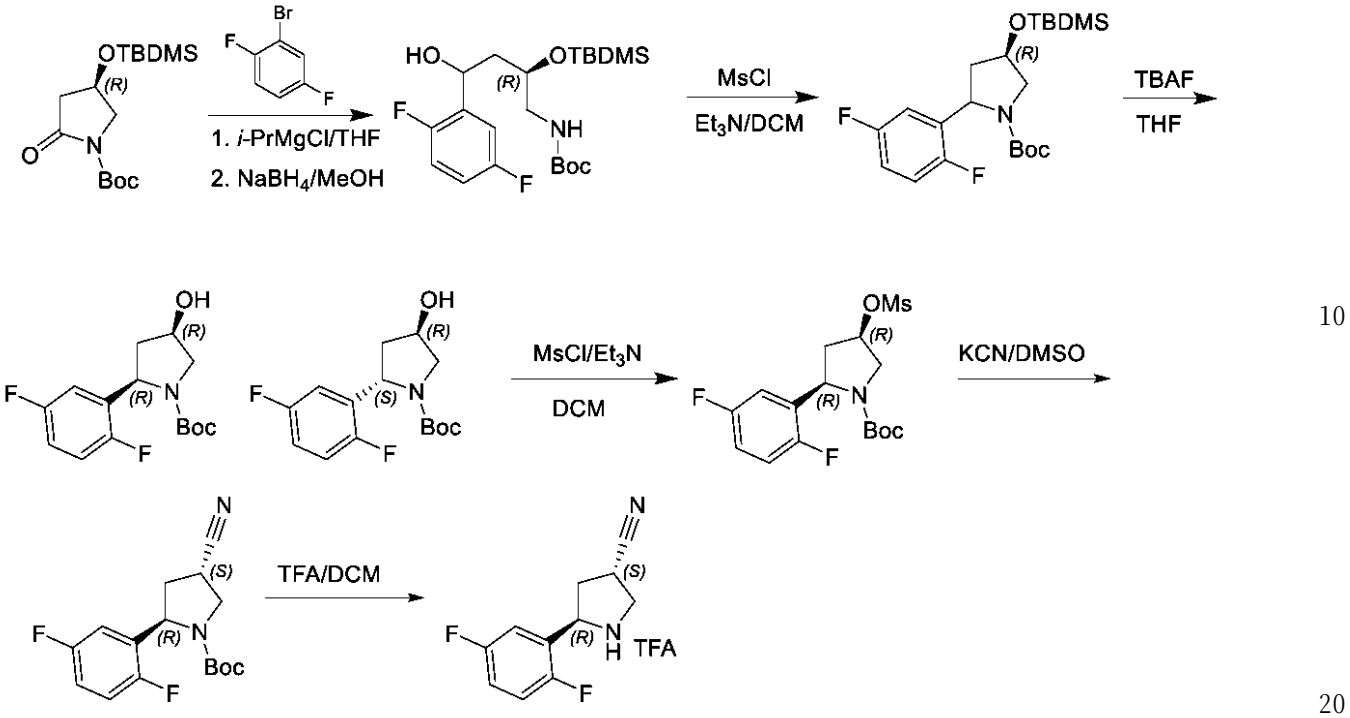



ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５０．００ｍＬ、４Ｍ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４，４－ジフルオロ－２－（５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、２時間２５℃で撹拌した。混合物を減圧下で３０℃で濃縮して、（Ｒ）－３－（４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロピリジン（８４０．００ｍｇ、収率：９２．２５％）を、ビスＨＣｌ塩の白色固体として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ｐｐｍ ８．６８－８．６３（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），５．２６－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９２（ｍ，２Ｈ）．

【０１４１】

（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－カルボニトリル

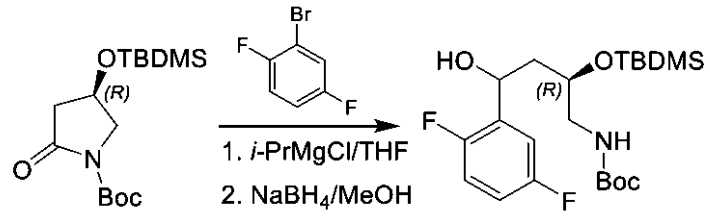
【化５６】




【０１４２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート

【化５７】



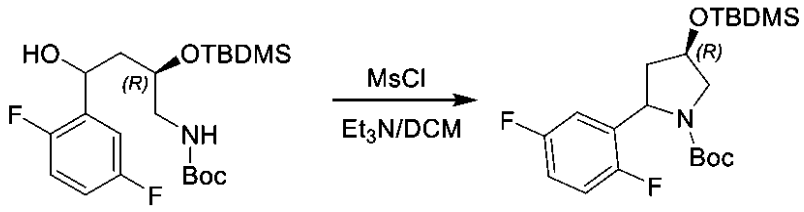

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２－ブロモ－１，４－ジフルオロ－ベンゼン（３．０１ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液へ、イソプロピル塩化マグネシウム錯体（２．２７ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を、$N_2$下で０℃で滴加した。反応物を１５℃で１時間撹拌して、（２，５－ジフルオロフェニル）臭化マグネシウム（２３ｍＬ）を調製した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（４．１０ｇ、１３．００ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液へ、（２，５－ジフルオロフェニル臭化マグネシウム（２３ｍＬ）を、０℃で３０分間にわたって滴加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。メタノール（２０ｍＬ）そして後続して$NaBH_4$（７３８ｍｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を、混合物へ０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで１０％の$NH_4Cl$水溶液の中へ注いだ。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）により抽出し、合わせた有機層をブラインにより洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を中圧液体クロマトグラフィー（ＭＰＬＣ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート（２．２２ｇ、５．１４ｍｍｏｌ、３９．６％の収率）を得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．１７－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．７９（ｍ，２Ｈ），５．１１－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ

），４．０２－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｂｒ．ｓ，０．５Ｈ），３．４６（ｂｒ．ｓ，０．５Ｈ），３．３３－３．１４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），０．８４－０．８２（９Ｈ，ｍ），０．０４－０．０３（６Ｈ，ｍ）．

【０１４３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化５８】

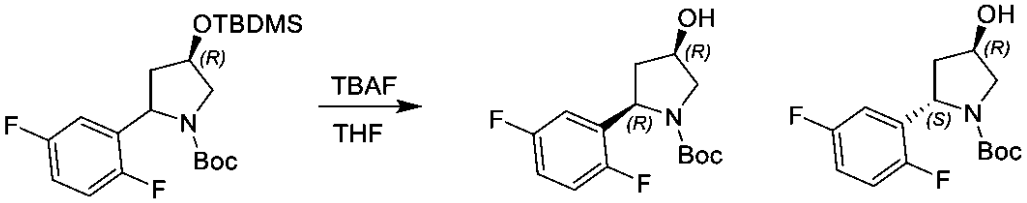



ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシブチル）カルバメート（１３．４０ｇ、３１．０５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Et_3N$（９．４３ｇ、９３．１４ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液へ、$N_2$下で－６０℃でメタンスルホニルクロリド（５．３３ｇ、４６．５７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を滴加した。混合物を－６０℃で２時間及び１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）により抽出し、合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）により洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１２．００ｇ、２６．１１ｍｍｏｌ、収率：８４．１０％、９０％の純度）を得て、さらなる精製なしに直接使用した。

【０１４４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化５９】



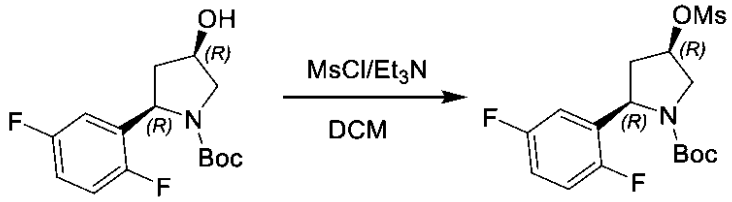

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４．５０ｇ、１０．８８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液へ、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ（１Ｍ、１４．１５ｍＬ、１．３０当量）を１５℃で添加した。混合物を１５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）は出発材料が完全に消費されたことを示した。反応混合物を$H_2O$（５０ｍＬ）によってクエンチングし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）により抽出し、合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）により洗浄し、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を中性分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、３．３４ｍｍｏｌ、収率：３０．７０％）を、白色固体として得た。$^1$Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．０４－６．８０（ｍ，３Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．５３－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），１．９３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．

４０－１．１６（ｍ，９Ｈ）．

【０１４５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化６０】

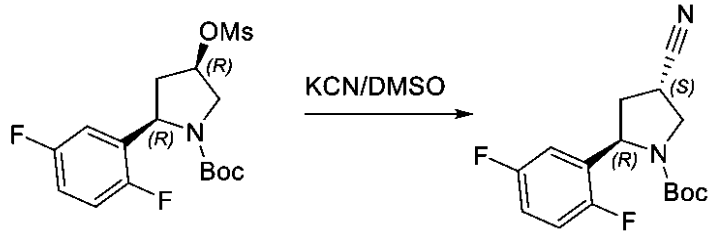



ＤＣＭ（８０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（３．００ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び$Et_3N$（２．０３ｇ、２０．０４ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物へ、ＭｓＣｌ（１．６１ｇ、１４．０３ｍｍｏｌ、１．４０当量）を、０℃で滴加した。混合物を１８℃で２時間撹拌した。混合物を$H_2O$（３０ｍＬ）によってクエンチングした。水相はＤＣＭ（５０ｍＬ×３）によって抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥し、減圧下で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３．６０ｇ、９．５４ｍｍｏｌ、収率：９５．２０％）を、茶色固体として得た。

【０１４６】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－シアノ－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化６１】

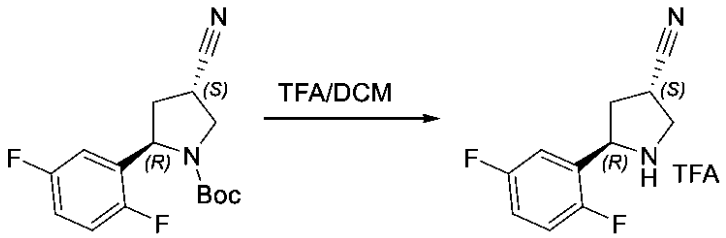



ＤＭＳＯ（２０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３．６０ｇ、９．５４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物へ、ＫＣＮ（７４５．４９ｍｇ、１１．４５ｍｍｏｌ、１．２０当量）を、１つの小分けで添加した。混合物を９０℃で３時間撹拌した。８０ｍＬのＨ２Ｏを混合物へ添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×４）によって抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０：１、３０：１、１０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－シアノ－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．６０ｇ、５．１９ｍｍｏｌ、収率：５４．４０％）を薄緑色液体として得た。

【０１４７】

ステップ６：（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－カルボニトリル

【化６２】

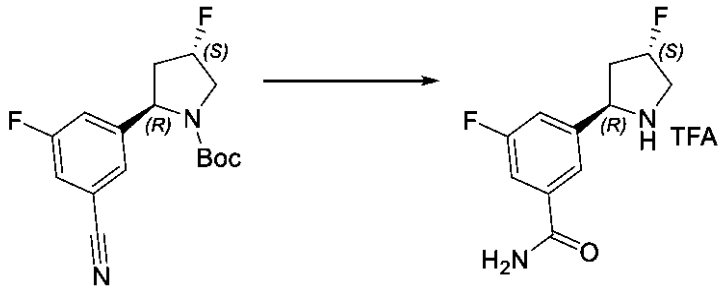



ＴＦＡ（４．００ｍＬ）／ＤＣＭ（２０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－シアノ－２－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８００．００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、１８℃で３時間撹拌した。混合物を$N_2$下で乾燥した。（３Ｓ，５Ｒ）－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ピロリジン－３－カルボニトリル（７８０．００ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、収率：９３．４４％）を淡黄色固体として得た。

【０１４８】

３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンズアミド

【化６３】

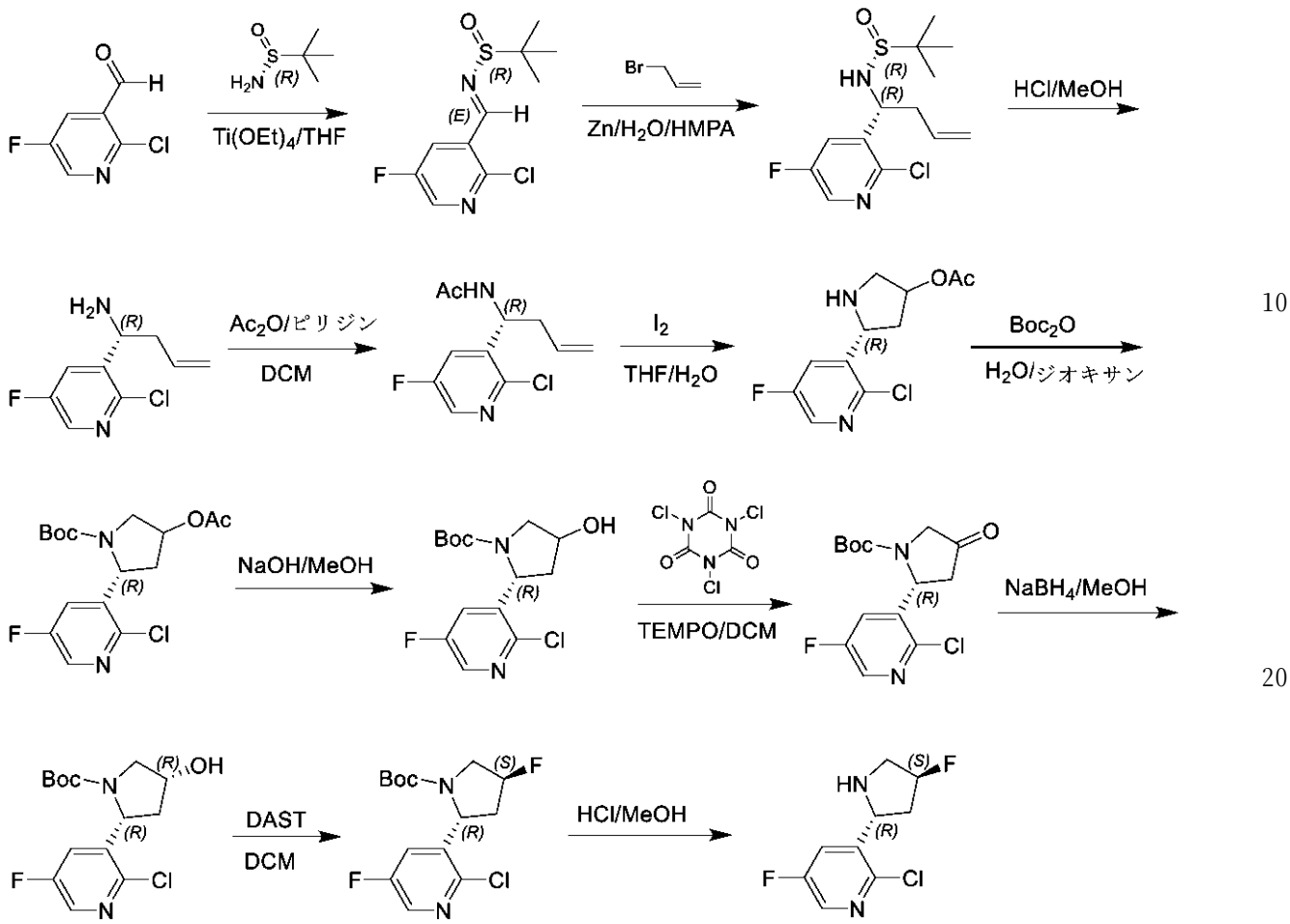



３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゾニトリル（０．０５０ｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）（ＷＯ２０１２／０３４０９５中でのように調製される）を、室温でＴＦＡ（０．８００ｍｌ、１０．３８ｍｍｏｌ）及び$H_2SO_4$（０．２００ｍｌ、３．７５ｍｍｏｌ）中で取り上げ、一晩撹拌した。反応混合物を氷水（３ｍｌ）により希釈し、固体を濾過によって単離し、直接使用した。

【０１４９】

２－クロロ－５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン

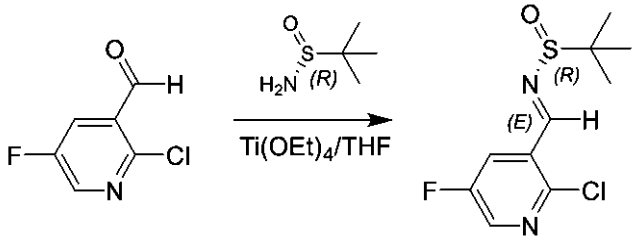
【化６４】




【０１５０】

ステップ１：（Ｓ，Ｚ）－Ｎ－（（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化６５】

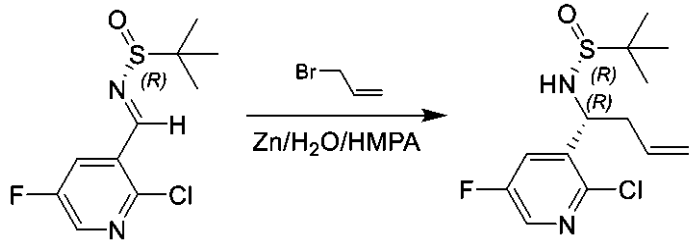



２－クロロ－５－フルオロニコチンアルデヒド（２０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を０℃でＴＨＦ（１５０ｍｌ）中に取り上げた。（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６．７１ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を添加し、後続してテトラエタノール酸チタン（２２．８８ｍｌ、１５０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温へ暖めながら撹拌した。３時間後に、反応混合物を０℃へ冷却し、１５０ｍｌのブラインを添加し、２０分間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅを介して濾過した。水層を分離し廃棄した。有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥し、溶媒を除去して、（Ｓ，Ｚ）－Ｎ－（（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３２ｇ、１２２ｍｍｏｌ、９７％の収率）を得て、さらなる精製なしに続けて使用した。ＬＣＭＳ：２６３ Ｍ＋Ｈ．

【０１５１】

ステップ２：（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化６６】

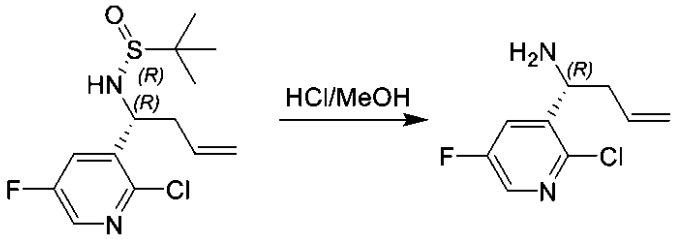



（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３２．９ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を、ＨＭＰＡ（１００ｍｌ）中に溶解し、０℃へ冷却した。亜鉛（１６．３７ｇ、２５０ｍｍｏｌ）、臭化アリル（２１．６７ｍｌ、２５０ｍｍｏｌ）及び水（２．２５６ｍｌ、１２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を放置して室温へ一晩暖めた。ＬＣＭＳは所望される生成物への完全な変換を示した。１００ｍｌの水を室温で添加し、３０分間撹拌した。３０ｍｌのＭＢＴＥ、後続して６０ｍｌの１０％のクエン酸を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅを介して濾過し、ＭＴＢＥにより洗浄した。有機層を１０％のクエン酸、水及びブラインにより洗浄した。溶媒を真空下で除去して、（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１４．５ｇ、４７．６ｍｍｏｌ、３８．０％の収率）を、橙色油として得た。ＬＣＭＳ：３０５ Ｍ＋Ｈ．

【０１５２】

ステップ３：（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－アミン，ＨＣｌ

【化６７】

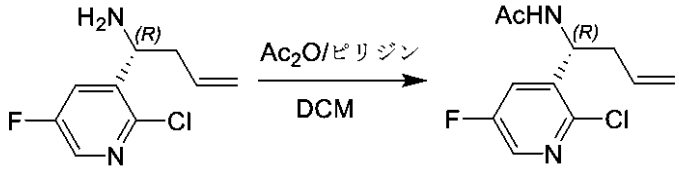



（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．５ｇ、２４．６１ｍｍｏｌ）を、１０ｍｌのＭｅＯＨ中に取り上げた。ＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｍ）（３０．８ｍｌ、１２３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をＤＣＭ中で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液により洗浄した。層を分離し、有機層を$Na_2SO_4$により乾燥し、溶媒を真空下で除去した。（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－アミン，ＨＣｌ（５．８３ｇ、２４．５９ｍｍｏｌ、１００％の収率）を、固体として回収した。ＬＣＭＳ：２０１ Ｍ＋Ｈ．

【０１５３】

ステップ４：（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）アセトアミド

【化６８】

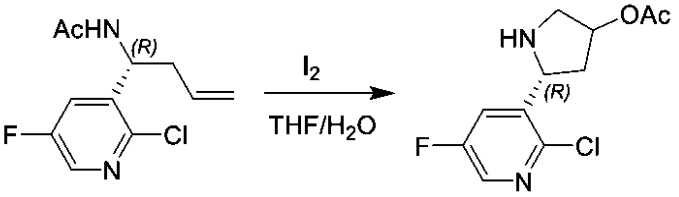



０℃のＤＣＭ（７０．３ｍｌ）中の（Ｒ）－１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－アミン・ＨＣｌ（５．８３ｇ、２４．５９ｍｍｏｌ）へ、ＴＥＡ（４．１１ｍｌ、２９．５ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（２．３２０ｍｌ、２４．５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液の中へ注ぎ、ＤＣＭにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、$MgSO_4$の上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）アセトアミド（５．９７ｇ、２４．６０ｍｍｏｌ、１００％の収率）を回収し、さらなる精製なしに続けて使用した。ＬＣＭＳ：２４３ Ｍ＋Ｈ．

【０１５４】

ステップ５：（５Ｒ）－５－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－３－イルアセテート

【化６９】

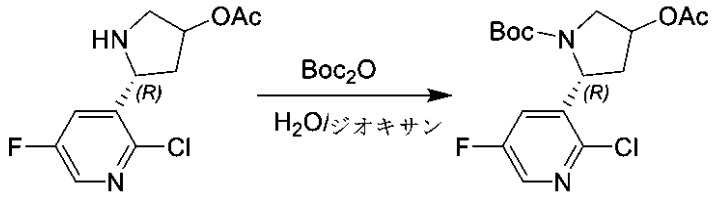



（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ブト－３－エン－１－イル）アセトアミド（５．９７ｇ、２４．６０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５６．２ｍｌ）及び水（１４．０６ｍｌ）中に取り上げ、後続して、$I_2$（１８．７３ｇ、７３．８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で一晩撹拌した。粗製反応物を飽和$NaHCO_3$及び$Na_2S_2O_3$溶液により希釈し、ＥｔＯＡｃにより２回抽出した。水層を飽和$NaHCO_3$水溶液により塩基化し、ＥｔＯＡｃにより抽出して、（５Ｒ）－５－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－３－イルアセテート（５．９ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ、９３％の収率）を、淡黄色油として得た。ＬＣＭＳ：２５９ Ｍ＋Ｈ．

【０１５５】

ステップ６：（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アセトキシ－２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化７０】



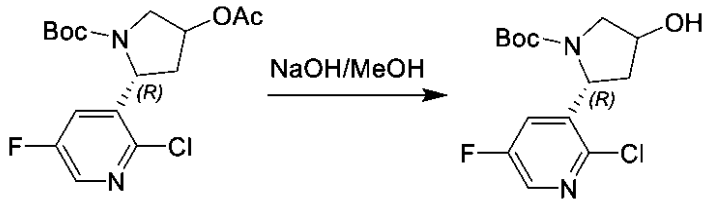

ジオキサン（７６ｍｌ）及び水（７６ｍｌ）中の（５Ｒ）－５－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－３－イルアセテート（５．９ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）の溶液へ、ＢＯＣ－無水物（７．９４ｍｌ、３４．２ｍｍｏｌ）を添加し、後続して、２ＮのＮａＯＨ（７ｍｌ）を注意深く添加してｐＨ約９を達成した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃにより３回抽出した。有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥し、真空下で溶媒を除去して、（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル

４－アセトキシ－２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、４２．８％の収率）を得て、さらなる精製なしに続けて使用した。ＬＣＭＳ：３５９ Ｍ＋Ｈ．

【０１５６】

ステップ７：（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化７１】




（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アセトキシ－２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４８．８ｍｌ）中に取り上げ、後続して、２ＭのＮａＯＨ（５．３７ｍｌ、１０．７３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、水層を１ＮのＨＣｌにより中和し、ＥｔＯＡｃにより３回抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$の上で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％のＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ）経由で精製して、（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、６．６３ｍｍｏｌ、６８．０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：３１７ Ｍ＋Ｈ．

【０１５７】

ステップ８：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート

【化７２】

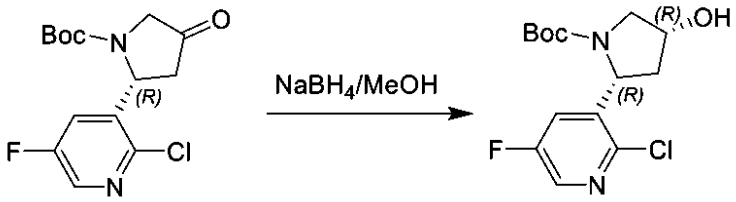



（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６６．３ｍｌ）中に取り上げ、$NaHCO_3$（０．５５７ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）そして後続してＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（８．４４ｇ、１９．８９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩撹拌した。水（０．１１９ｍｌ、６．６３ｍｍｏｌ）そして後続してＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（８．４４ｇ、１９．８９ｍｍｏｌ）を添加し、１８時間撹拌した。ｐＨを飽和$NaHCO_3$水溶液により約７へ調整し、ＤＣＭ×３により抽出した。有機層を合わせ、$Na_2SO_4$の上で乾燥し、真空下で溶媒を除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（０～７０％のＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ）経由で精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、７７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：３１５ Ｍ＋Ｈ．

【０１５８】

ステップ９：（２Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化７３】

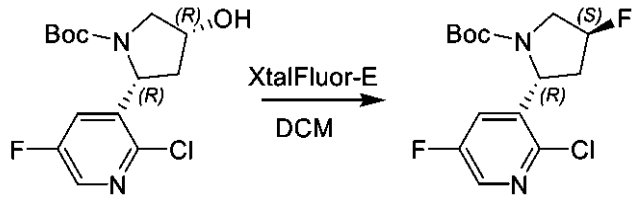



（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）をエタノール（３３．９ｍｌ）中に懸濁し、０℃へ冷却した。$NaBH_4$を小分けで（０．０９６ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）添加し、０℃で４５分間撹拌した。反応物を飽和$NH_4Cl$により徐々にクエンチングし、放置して室温へ暖め、溶液をＤＣＭ×３により抽出した。有機層を合わせ、$Na_2SO_4$の上で乾燥した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（０～７０％のＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ）経由で精製して、（２Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．４４６ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、９０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：３１７ Ｍ＋Ｈ．

【０１５９】

ステップ１０：（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート

【化７４】

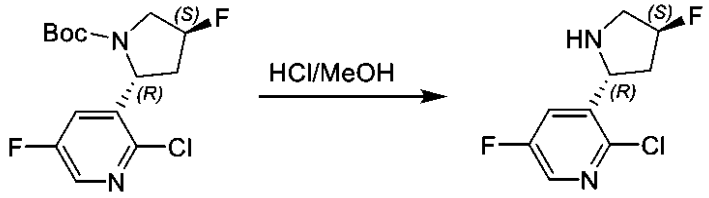



（２Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍｌ）中に取り上げ、－７８℃へ冷却した。ＴＥＡ－ＨＦ（１．０９８ｍｌ、９．４７ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。ＸｔａｌＦｌｕｏｒ－Ｅ（１．４４６ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間後に、反応混合物を氷浴へ移し、放置して０℃へ暖めた。２時間後に、反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液によりクエンチングした。有機層を分離し、溶媒を真空下で除去した。残留物をＩＳＣＯ（０～５０％のＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ；１２ｇカラム）経由で精製して、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（０．８０５ｇ、２．５３ｍｍｏｌ、８０％の収率）を、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：３１９ Ｍ＋Ｈ．

【０１６０】

ステップ１１：２－クロロ－５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン，ＨＣｌ

【化７５】

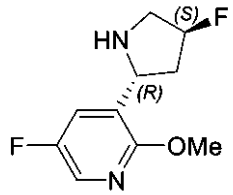



（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（０．８０５ｇ、２．５３ｍｍｏｌ、８０％の収率）をＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）中に取り上げ、４ＮのＨＣｌ／ジオキサン（３ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。沈殿物を濾過により除き、エーテルにより洗浄し、高真空下で一晩乾燥して、２－クロロ－５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ピリジン，ＨＣｌ（０．６１２ｇ、２．３９９ｍｍｏｌ、７６％の収率）を、オフホワイト色固体として得た。ＬＣＭＳ：２１９ Ｍ＋Ｈ．

【０１６１】

５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－２－メトキシピリジン

【化７６】



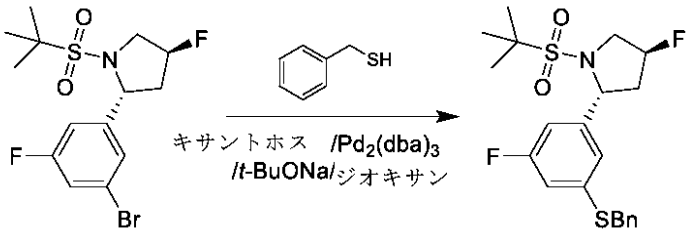

５－フルオロ－３－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－２－メトキシピリジンは、２－クロロ－５－フルオロニコチンアルデヒドを５－フルオロ－２－メトキシニコチンアルデヒドで置換して、３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンズアミドと同じ手法で調製した。

【０１６２】

３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

ステップ１：（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－（ベンジルチオ）－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン

【化７７】



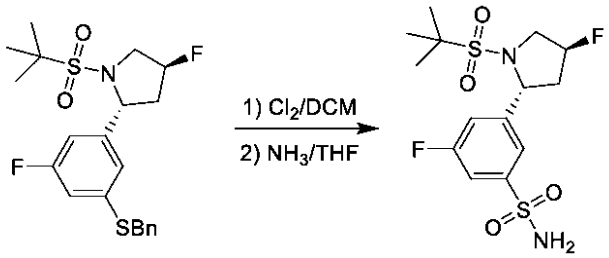

ジオキサン（３．００ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－ブロモ－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン（１．００ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１．００の当量）の混合物へ、ｔ－ＢｕＯＮａ（５０２．８０ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ、２．００当量）、フェニルメタンチオール（６４９．８２ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ、６１３．０４ｕＬ、２．００当量）、キサントホス（１５１．３７ｍｇ、２６１．６０ｕｍｏｌ、０．１０の当量）及び$Pd_2(dba)_3$（２３９．５５ｍｇ、２６１．６０ｕｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。添加後に、混合物を$N_2$下で８０

℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮して粗製生成物を得た。混合物をシリカゲル（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～８：１）上のカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－（ベンジルチオ）－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン（７００．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、収率：６２．７８％）を、赤色油として得た。

【０１６３】

ステップ２：３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゼンスルホンアミド

【化７８】

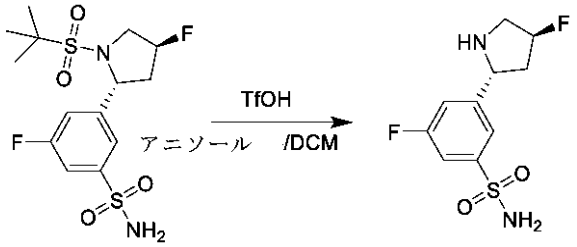



$Cl_2$ガスの一定の気流を、０℃で６分間ＤＣＭ（１６．００ｍＬ）／ＡｃＯＨ（８．００ｍＬ）／$H_2O$（４．００ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－２－（３－（ベンジルチオ）－５－フルオロフェニル）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン（７００．００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を介してバブリングした。反応混合物を$N_2$ガスにより６分間スパージすることによって放散させた。次いで水相のｐＨが９～１０になるまで、もたらされたビス－スルホニルクロリドを過剰の$NH_3$・$H_2O$により処理し、２５℃へ暖め、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）により抽出し、有機層を濃縮して、３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゼンスルホンアミド（６００．００ｍｇ、粗製物）を、黄色油として得た。

【０１６４】

ステップ３：３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

【化７９】




ＤＣＭ（２０．００ｍＬ）中のＴｆＯＨ（７０６．３５ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ、４１５．５０ｕＬ、３．００当量）の混合物へ、アニソール（２５４．４８ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、２５４．４８ｕＬ、１．５０当量）を、－４０℃で添加し、次いでＤＣＭ（１０．００ｍＬ）中の３－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル）－４－フルオロピロリジン－２－イル）－５－フルオロベンゼンスルホンアミド（６００．００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、－４０℃で０．１時間にわたって混合物へ滴加した。添加後に、混合物を２５℃へ暖め、２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）は出発材料が完全に消費されたことを示した。混合物を飽和$K_2CO_3$水溶液（１００ｍＬ）へ添加し、０．１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×２）により抽出した。水層を濃縮して粗製生成物を得た。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）により洗浄し、有機層を濃縮して、３－フルオロ－５－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（３００．００ｍｇ、粗製物）

を、黄色油として得た。

【０１６５】

本明細書において開示される化合物について得られるＮＭＲ及びＬＣ　ＭＳのデータも、以下に示す。

【表３－１】

| 化合物番号 | $^1$H NMR | MS (M+1) |
|---|---|---|
| 1 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.55 (br.s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.83 (br.s, 1H), 6.69 (br.s, 1H), 6.24 (br.s, 1H), 5.55-5.43 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 2.95 (br.s, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H) | 327 |
| 2 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 48.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 50.9 Hz, 3H), 6.47 (d, J = 238.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.24 (m, 2H), 4.26 (d, J = 123.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.27 (d, J = 40.7 Hz, 1H) | 344 |
| 3 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.57-8.53 (m, 3H), 8.12 (br.s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.56 (br.s, 1H), 5.70 (br.s, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H) | 345 |
| 4 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (br.s, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.49 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 4.49-4.30 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H) | 345 |
| 5 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (br.s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.02 (br.s, 1.5H), 6.73 (br.s, 1.5H), 4.32 (br.s, 2H), 3.35 (br.s, 1H), 2.89 (br.s, 1.0H), 2.53 (br.s, 2H) | 350 |
| 6 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (d, J = 63.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 36.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 39.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 249.9 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 56.3 Hz, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.54 - 4.04 (m, 3H), 2.98 - 2.66 (m, 1H), 2.21 (d, J = 42.5 Hz, 1H) | 351 |
| 7 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73 (dd, J = 59.6, 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 41.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 42.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 6.76-6.13 (m, 1H), 5.64 - 5.24 (m, 2H), 4.42-4.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.94 - 2.65 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 40.8, 10.7 Hz, 1H) | 357 |

【表３－２】

| | | |
|---|---|---|
| 8 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73 (dd, J = 36.6, 7.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.50 (m, 1H), 6.73-6.25 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 53.0, 21.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.12 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 21.7, 13.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.95 (m, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.86 - 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H) | 357 |
| 9 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.51 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57 - 5.17 (m, 2H), 4.14 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.24 (dddd, J = 40.9, 14.6, 9.4, 3.7 Hz, 1H) | 360 |
| 10 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 - 8.04 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 -5.36 (m, 2H), 4.20 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 2H) | 361 |
| 11 | $^1$H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.18 (d, J = 36.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.27 (dddd, J = 40.8, 13.9, 9.3, 3.7 Hz, 1H) | 369 |
| 12 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.81 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.52-5.39 (m, 2H), 4.47-4.29 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H) | 369 |
| 13 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.54-8.43 (m, 1H), 8.10 (br.s, 1H), 6.96-6.77 (m, 3H), 5.51-5.38 (m, 2H), 4.05 (br.s, 5H), 2.83 (br.s, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H) | 374 |
| 14 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.35 (br.s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.17 (br.s, 1H), 5.42 (d, 1H, J = 52.4 Hz), 5.23 (br.s, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 2.91 (br.s, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.47 (d, 6H, J = 3.6 Hz). | 384 |
| 15 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.76 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.55-5.39 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H) | 387 |
| 16 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (br.s, | 405 |

【表３－３】

| | | |
|---|---|---|
| | 1H), 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 6.39 (br.s, 1H), 5.55-5.36 (m, 4H), 4.20-4.03 (m, 2H), 2.93 (br.s, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H). | |
| 17 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.49 (br.s, 1H), 8.08 (br.s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.67 (br.s, 1H), 5.52 (br.s, 2H), 5.46 (d, 1H, J = 52.0 Hz), 4.17 (br.s, 1H), 4.09 (br.s, 1H), 4.87 (br.s, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H) | 410 |
| 18 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.37 (br.s, 1H), 8.10 (br.s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (br.s, 1H), 7.30 (br.s, 1H), 6.66 (br.s, 0.5H), 6.17 (br.s, 0.5H), 5.51-5.38 (m, 2H), 4.53 (br.s, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H). | 413 |
| 19 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 8.39 (br.s, 1H), 8.12 (br.s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.68 (br.s, 0.5H), 6.19 (br.s, 0.5H), 5.52-5.39 (m, 2H), 4.62 (br.s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.21 (d, 2H, J =6.8 Hz), 2.95 (br.s, 1H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.50 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 0.26 (d, 2H, J = 4.4 Hz). | 423 |
| 20 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.38 (br.s, 1H), 8.11 (br.s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (br.s, 1H), 7.31 (d, 1H, $J$ = 9.2 Hz), 6.67-6.62 (m, 0.5H), 6.18 (br.s, 0.5H), 5.45 (d, 1H, $J$ = 52.8 Hz), 5.38 (br.s, 1H), 4.60 (br.s, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.36 (br.s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H). | 383.1 |
| 21 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.41 (br.s, 1H), 8.09 (br.s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.05 (br.s, 1H), 6.66 (br.s, 0.5H), 6.18 (br.s, 0.5H), 5.43 (d, 1H, $J$ = 52.4 Hz), 5.36 (br.s, 1H), 4.54 (br.s, 0.5H), 4.19-4.05 (m, 1.5H), 3.08-2.88 (m, 7H), 2.32-2.18 (m, 1H). | 397.1 |
| 22 | $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ ppm 8.51-8.33 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.55 (br.s, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.67-6.28 (m, 1H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, $J$ = 52.8 Hz), 4.58-4.27 (m, 1H), 4.16-3.97 (m, 1H), 2.97 (br.s, 1H), 2.41-2.24 (m, 1H). | 369.0 |

【０１６６】

１ｍＭのＡＴＰでのＮＴＲＫ１野生型のアッセイ

３８４ウェルプレートの各々のウェル中で、１ｎＭ～１．５ｎＭの野生型ＮＴＲＫ１酵素（ＢＰＳ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ；４０２８０）を、１～２μＭのＣＳＫｔｉｄｅ（Ｔｕｆｔ’ｓ ＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙまたはＡｎａｓｐｅｃ；ＦＩＴＣ－ＡＨＡ－ＫＫＫＫ

Ｄ ＤＩＹＦＦＦＧ－ＮＨ２）及び１ｍＭのＡＴＰを備えた合計１２．５μＬのバッファー（１００ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、０．０１５％のＢｒｉｊ ３５、１０ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ）中で、化合物の投薬濃度シリーズ（１％のＤＭＳＯ最終濃度）の存在または非存在下において、２５℃で６０分間インキュベーションした。７０μＬの停止バッファー（１００ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、０．０１５％のＢｒｉｊ ３５、３５ｍＭのＥＤＴＡ及び０．２％のコーティング試薬３（Ｃａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ））の添加によって、反応を停止した。次いでプレートを、Ｃａｌｉｐｅｒ ＥＺＲｅａｄｅｒ ２上で読み取った（プロトコル設定：－１．７ｐｓｉ、上流側電圧－５００、下流側電圧－３０００、ポストサンプル吸引（ｐｏｓｔ ｓａｍｐｌｅ ｓｉｐ）３５秒）。データを０％阻害対照及び１００％阻害対照へ正規化し、$IC_{50}$をＣＯＲＥ ＬＩＭＳにおいて４パラメーターフィットを使用して計算した。

【０１６７】

ＮＴＲＫ野生型及びＧ５９５Ｒ突然変異体の細胞アッセイプロトコル

ＴＰＭ３－ＮＴＲＫ１融合タンパク質を保有するＫＭ１２野生型結腸癌細胞株を、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＮＣＩ）から得た。この株は、増殖及び生存のためにＮＴＲＫ融合タンパク質に由来するＮＴＲＫ活性に依存することが以前に示されていた。ＫＭ１２ Ｃｌｉｆｆ（Ｇ５９５Ｒ）細胞株は、ＤＮＡメチル化剤により野生型ＫＭ１２株を変異させ、続いて高濃度の既知のＮＴＲＫの阻害物質（クリゾチニブ）への慢性曝露に対する耐性があったクローンを選択することによって生成された。細胞を完全培地（１０％のＦＢＳ及び１％のペニシリン／ストレプトマイシン）中で１０００細胞／ウェルで３８４ウェルプレート中に最初にプレーティングし、３７℃で一晩インキュベーションした。次いでＢｒａｖｏ液体ハンドリングシステムを使用して、変動濃度で試験品を細胞に与えた。濃度は２５ｕＭから９．５ｐＭの範囲であった（４倍希釈、合計で１０の濃度）。各々の化合物を１プレートあたり二重で与えた。ＤＭＳＯ及びスタウロスポリン（２５ｕＭ）は、増殖抑制についての陰性対照及び陽性対照として各々のプレートに含まれていた。投与の７２時間後に、アッセイプレートはＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して発光させ、もたらされた発光をＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー上で読み取った。$IC_{50}$の決定を、４パラメーター曲線フィッティングアルゴリズムを使用して計算した。

【０１６８】

以下の表は、上で記載される生物学的アッセイからの結果を要約する。以下の指示を使用して活性を表示する。Ａ＜１０．００ｎＭ；Ｂ＝１０．０１～１００．０ｎＭ；Ｃ＝１００．０１～１０００．０ｎＭ；及びＤ＞１０００．１ｎＭ。

【表４－１】

| 化合物番号 | NTRK1 $IC_{50}$ (nM) | KM12 $IC_{50}$ (nM) | G595R-KM12 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 1 | A | A | B |
| 2 | A | A | A |

【表４－２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 | B | B | C |
| 4 | A | A | A |
| 5 | B | B | C |
| 6 | A | A | A |
| 7 | A | A | A |
| 8 | B | B | C |
| 9 | A | A | A |
| 10 | A | A | A |
| 11 | A | A | B |
| 12 | A | A | A |
| 13 | A | A | A |
| 14 | B | B | C |
| 15 | A | B | B |
| 16 | A | B | B |
| 17 | A | A | A |
| 18 | B | B | B |
| 19 | A | B | B |
| 20 | B | B | B |
| 21 | B | B | C |
| 22 | B | B | C |

【０１６９】

参照による援用

本明細書において言及されるすべての出版物及び特許は、あたかも各々の個別の出版物または特許が参照によって援用されることが具体的かつ個別に指示されたかのように、それらの全体が参照によって本明細書に援用される。

【０１７０】

等価物

当業者は、単なるルーチンの実験作業を使用するだけで、本明細書において記載される本発明の具体的な実施形態に対する多くの等価物を、認識するか、または確認できるだろう。かかる等価物は、以下の請求項によって包含されることが意図される。

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/062731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519
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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | WO 2014/071358 A2 (FOUNDATION MEDICINE INC [US]) 8 May 2014 (2014-05-08)<br>page 86, line 4 - line 11; claim 45<br>page 91, line 1 - line 5<br>page 1 - page 2 | 1-16 |
| Y | WO 2011/006074 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; ALLEN SHELLEY [US]; ANDREWS STEVEN S [US]; C) 13 January 2011 (2011-01-13)<br>*formula III*;<br>page 44; claims 1,59,60,63; example 30 | 1-16 |
| X | WO 2014/139326 A1 (GENENTECH INC [US]; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]; ALBRECHT B) 18 September 2014 (2014-09-18)<br>page 28; claim 76; examples 3-22,24.28-33,439; table 1; compounds I-7,42,47,63,64 | 1-16 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 |
|---|---|
| 24 January 2017 | 10/02/2017 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Härtinger, Stefan |

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/062731

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2014/130375 A1 (CALITOR SCIENCES LLC [US]; SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD [CN]) 28 August 2014 (2014-08-28) page 29; claims 1,8,14-15,19; examples 9,10 | 1-16 |
| X | US 2014/045779 A1 (XU LIFENG [US]) 13 February 2014 (2014-02-13) claim 3; examples 1,251; table 1; compound 1 | 1-16 |
| X | JAMES E DOWLING ET AL: "Potent and Selective Inhibitors of CK2 Kinase Identified through Structure-Guided Hybridization", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, UNITED STATES, vol. 3, no. 4, 12 April 2012 (2012-04-12), pages 278-283, XP002682931, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ML200257N [retrieved on 2012-01-24] page 278, left-hand column; figure 2; table 1; compounds 1a-3h | 1-16 |
| X | DWYER MICHAEL P ET AL: "Discovery of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-based CHK1 inhibitors: A template-based approach-Part 1", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 21, no. 1, 27 October 2010 (2010-10-27), pages 467-470, XP029121227, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.10.113 page 467; table 1; compounds 9d,11 | 1-16 |
| X | JAMES E. DOWLING ET AL: "Structure and Property Based Design of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Inhibitors of CK2 Kinase with Activity in Vivo", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 8, 8 August 2013 (2013-08-08), pages 800-805, XP55338246, United States ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml400197u figure 1; compounds 1a,1b | 1-16 |
| X | WO 2005/040171 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; WICHMANN JUERGEN [DE]; WOLTERING THOMAS JOHANN) 6 May 2005 (2005-05-06) examples 1-3 | 1,3,10 |

-/--

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/062731

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | EP 2 194 058 A1 (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA LLC [US]) 9 June 2010 (2010-06-09) example 16 | 1 |
| X | DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2010, RADL, STANISLAV ET AL: "Synthetic studies connected with the preparation of N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl )phenyl]-N-ethylacetamide, a zaleplon regioisomer", XP002766285, retrieved from STN Database accession no. 2010:366855 abstract & RADL, STANISLAV ET AL: "Synthetic studies connected with the preparation of N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl )phenyl]-N-ethylacetamide, a zaleplon regioisomer", HETEROCYCLES, vol. 80, no. 2, 2010, pages 1359-1379, DOI: 10.3987/COM-09-S(S)129 10.3987/COM-09-S(S)129 | 1 |
| X,P | WO 2016/133838 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US]) 25 August 2016 (2016-08-25) paragraph [0061]; claims 10,22,37; compounds 119,121,122 | 1,3,10, 12,13, 15,16 |

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/062731

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2014071358 A2 | 08-05-2014 | AU 2013337277 A1 | 21-05-2015 |
| | | CA 2890207 A1 | 08-05-2014 |
| | | EP 2914621 A2 | 09-09-2015 |
| | | HK 1214830 A1 | 05-08-2016 |
| | | US 2015073036 A1 | 12-03-2015 |
| | | WO 2014071358 A2 | 08-05-2014 |
| WO 2011006074 A1 | 13-01-2011 | AR 077468 A1 | 31-08-2011 |
| | | AU 2010271270 A1 | 01-03-2012 |
| | | CA 2767648 A1 | 13-01-2011 |
| | | CN 102596957 A | 18-07-2012 |
| | | CN 106008523 A | 12-10-2016 |
| | | CO 6612183 A2 | 01-02-2013 |
| | | CO 6612219 A2 | 01-02-2013 |
| | | CR 20120065 A | 06-03-2012 |
| | | CR 20120641 A | 11-03-2013 |
| | | EP 2451812 A1 | 16-05-2012 |
| | | IL 217414 A | 30-01-2014 |
| | | JP 5716021 B2 | 13-05-2015 |
| | | JP 2012532888 A | 20-12-2012 |
| | | JP 2015063568 A | 09-04-2015 |
| | | KR 20120089634 A | 13-08-2012 |
| | | NZ 598086 A | 28-02-2014 |
| | | RU 2012104493 A | 20-08-2013 |
| | | SG 177553 A1 | 29-03-2012 |
| | | SG 10201603095T A | 30-05-2016 |
| | | TW 201105676 A | 16-02-2011 |
| | | US 2012108568 A1 | 03-05-2012 |
| | | US 2015031667 A1 | 29-01-2015 |
| | | UY 32782 A | 31-01-2012 |
| | | WO 2011006074 A1 | 13-01-2011 |
| | | ZA 201200982 B | 30-07-2014 |
| WO 2014139326 A1 | 18-09-2014 | CA 2904760 A1 | 18-09-2014 |
| | | CN 105980386 A | 28-09-2016 |
| | | EP 2970307 A1 | 20-01-2016 |
| | | JP 2016510773 A | 11-04-2016 |
| | | KR 20150130491 A | 23-11-2015 |
| | | US 2014275092 A1 | 18-09-2014 |
| | | US 2016060267 A1 | 03-03-2016 |
| | | WO 2014139326 A1 | 18-09-2014 |
| WO 2014130375 A1 | 28-08-2014 | AU 2014219256 A1 | 30-07-2015 |
| | | CA 2898294 A1 | 28-08-2014 |
| | | EP 2958564 A1 | 30-12-2015 |
| | | JP 2016509056 A | 24-03-2016 |
| | | KR 20150118102 A | 21-10-2015 |
| | | SG 11201505493Q A | 28-08-2015 |
| | | TW 201443049 A | 16-11-2014 |
| | | US 2014234254 A1 | 21-08-2014 |
| | | WO 2014130375 A1 | 28-08-2014 |
| US 2014045779 A1 | 13-02-2014 | CN 102241678 A | 16-11-2011 |
| | | US 2014045779 A1 | 13-02-2014 |
| | | WO 2012145981 A1 | 01-11-2012 |
| WO 2005040171 A1 | 06-05-2005 | AR 045959 A1 | 16-11-2005 |
| | | AT 512148 T | 15-06-2011 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/062731

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| | | AU 2004283801 A1 | 06-05-2005 |
| | | BR PI0414948 A | 07-11-2006 |
| | | CA 2540768 A1 | 06-05-2005 |
| | | CN 1890242 A | 03-01-2007 |
| | | CN 101239981 A | 13-08-2008 |
| | | CO 5680437 A2 | 29-09-2006 |
| | | EP 1670801 A1 | 21-06-2006 |
| | | ES 2364753 T3 | 13-09-2011 |
| | | HK 1099302 A1 | 31-12-2009 |
| | | JP 4551402 B2 | 29-09-2010 |
| | | JP 2007507446 A | 29-03-2007 |
| | | KR 20060089731 A | 09-08-2006 |
| | | KR 20070096033 A | 01-10-2007 |
| | | MX PA06003526 A | 08-06-2006 |
| | | NZ 546037 A | 26-09-2008 |
| | | RU 2350616 C2 | 27-03-2009 |
| | | TW I297691 B | 11-06-2008 |
| | | US 2005130992 A1 | 16-06-2005 |
| | | US 2008051421 A1 | 28-02-2008 |
| | | WO 2005040171 A1 | 06-05-2005 |
| | | ZA 200602677 B | 26-09-2007 |
| EP 2194058 A1 | 09-06-2010 | AR 041137 A1 | 04-05-2005 |
| | | CY 1110666 T1 | 11-06-2015 |
| | | EC SP055642 A | 30-05-2005 |
| | | EC SP11005642 A | 31-10-2011 |
| | | EP 2194058 A1 | 09-06-2010 |
| | | ES 2346204 T3 | 13-10-2010 |
| | | JP 2010180234 A | 19-08-2010 |
| | | MY 138201 A | 29-05-2009 |
| | | PT 1537116 E | 03-09-2010 |
| | | RU 2380369 C2 | 27-01-2010 |
| | | TW I344468 B | 01-07-2011 |
| WO 2016133838 A1 | 25-08-2016 | US 2016264553 A1 | 15-09-2016 |
| | | WO 2016133838 A1 | 25-08-2016 |

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ
２．Ｓｐａｎ
３．Ｂｒｉｊ

(72)発明者 ウェングロウスキー, スティーブン マーク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, ハーバード ストリート ２６６, アパートメント ６
(72)発明者 ミドゥトゥル, チャンドラセカール ブイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３８, ケンブリッジ, ハーバード ストリート ３４８, アパートメント ナンバー２
(72)発明者 ビフルコ, ニール ジュニア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７７６, サドベリー, リリアン アベニュー １５
(72)発明者 キム, ジョセフ エル.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７７８, ウェイランド, グリーン ウェイ ２０

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC05 EE03 FF03 GG04 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20