

(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2014-501772

(P2014-501772A)

(43) 公表日 平成26年1月23日(2014.1.23)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	14 O	4C050
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 487/04	C S P	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/519		
A61P 37/02 (2006.01)	A61K 31/5377		
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 37/02		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 242 頁) 最終頁に続く

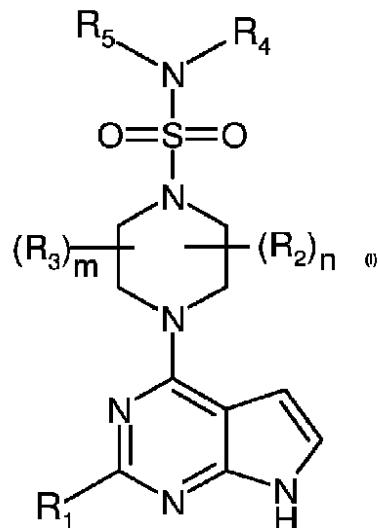
(21) 出願番号	特願2013-547865 (P2013-547865)	(71) 出願人	508069752 レオ ファーマ アクティーゼルスカブ デンマーク国 デイケー 2750 バレ ラップ インダストリパークエン 55
(86) (22) 出願日	平成24年1月6日 (2012.1.6)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月6日 (2013.9.6)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/050187	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開番号	W02012/093169	(74) 代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(87) 國際公開日	平成24年7月12日 (2012.7.12)		
(31) 優先権主張番号	61/430,670		
(32) 優先日	平成23年1月7日 (2011.1.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】タンパク質チロシンキナーゼ阻害薬としての新規スルファミドピペラジン誘導体およびその医薬用途

(57) 【要約】

本発明は、JAKキナーゼおよびタンパク質チロシンキナーゼ阻害薬として、例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病、喘息、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローム病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患（例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症）、ならびに免疫抑制が望まれる（例えば、臓器移植における）他の自己免疫性疾患および症状を含む、疾患およびその合併症を予防、処置または緩和するための療法において - 単独でまたは1種もしくは複数の他の医薬上活性な化合物と組み合わせて - 用いる、一般式 I :

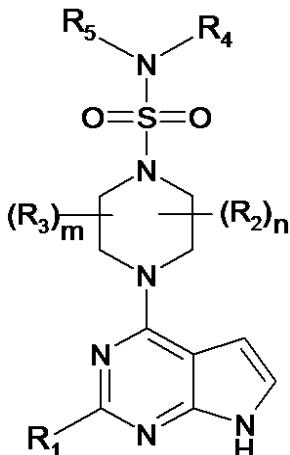


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



I

[式中、

mは、0、1または2であり；

nは、2または4であり；

R₁は、後記からなる群から選択される：水素、ハロゲン、シアノ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、および-CO NH₂；またはR₁は、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-(R_{1b})₂N-R_{1c}-および(R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1d}で置換されていてもよい；R_{1a}は、水素であり；またはR_{1a}は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または2つのR_{1a}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；R_{1b}およびR_{1c}は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または2つのR_{1b}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；R_{1d}およびR_{1e}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-CO NH₂、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1f}O-、R_{1f}S-、(R_{1f})₂N-、R_{1f}O-C(=O)-、(R_{1f})₂N-C(=O)-、R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-、(R_{1f})₂N-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-S(=O)₂-およびR_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-；R_{1f}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-；または2つのR_{1f}が、同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に複

10

20

30

40

50

素環を形成してもよい；

R_2 は、各出現時に独立して、共有結合、あるいはアルキル - またはヘテロアルキル - 基であり、ここで、任意の 2 つの R_2 は、同一の C 環原子に結合しており、この C 環原子と共にこの 2 つの R_2 は、炭素環または複素環を形成しており、そのため常にスピロ環ピペラジンを形成する；

R_3 は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル - 、ヘテロアルキル - 、シクロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、 $R_{3a}O$ - 、 $R_{3a}S$ - 、 $(R_{3a})_2N$ - 、 $R_{3a}-C(=O)-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)$ - 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)-$ 、 $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-C(=O)O-$ 、 $(R_{3a})_2N-C(=O)O-$ 、 $R_{3a}-S(=O)-$ 、 $R_{3a}-S(=O)_2-$ 、 $(R_{3a})_2N-S(=O)_2-$ および $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ ；
10

R_{3a} および R_{3b} は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、アルキル - 、ヘテロアルキル - 、シクロアルキル - およびヘテロシクリル - 、または

R_{3a} が、同一の N に結合する場合には、それらが結合している N 原子と共に複素環を形成してもよい；

R_4 および R_5 は、各々出現時に独立して、アルキル - 、ヘテロアルキル - 、アルケニル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - 、シクロアルケニル - 、シクロアルキニル - 、ヘテロシクリル - 、シクロアルキルアルキル - 、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル - 、アルキルヘテロシクリル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、アリールアルキル - 、アリールオキシアルキル - 、ヘテロアリールアルキル - 、ヘテロアリールオキシアルキル - 、 R_6O-L - 、 R_6S-L - 、 $(R_6)_2N-L$ - 、 $R_6-C(=O)-L$ - 、 $R_6O-C(=O)-L$ - 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L$ - 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L$ - 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L$ - 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L$ - 、 $R_6-C(=O)O-L$ - 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L$ - 、 $R_6-S(=O)_2-L$ - 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L$ - 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L$ - および $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1 以上の R_7 により置換されていてもよい；または
20

R_4 および R_5 は、それらが結合している N 原子と共に、所望により 1 以上の R_7 により置換されていてもよい複素環を形成できる；または

R_4 および R_5 は、独立して水素であり得る；
30

L は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：アルキル - 、ヘテロアルキル - 、アルケニル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - 、シクロアルケニル - 、シクロアルキニル - 、ヘテロシクリル - 、シクロアルキルアルキル - 、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル - 、アルキルヘテロシクリル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、アリールアルキル - 、アリールオキシアルキル - 、ヘテロアリールアルキル - およびヘテロアリールオキシアルキル - ；または

R_4 または R_5 が、 R_6O-L - から選択される場合、 L が結合であり得る；

R_6 は、各々出現時に独立して、水素、アルキル - 、ヘテロアルキル - 、アルケニル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、アリール - 、アリールアルキル - およびヘテロアリール - 、シクロアルキルアルキル - からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、後記からなる群から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、 $-CONH_2$ および $-O(C_1-C_4)$ ；または
40

2 つの R_6 が同一の N に結合する場合には、それらが結合している N 原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ および $-CONH_2$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_7 は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ 、
50

- CONH₂ および = CH₂、または

R₇ は、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アルコキシ-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、R₈O-L-、R₈S-L-、(R₈)₂N-L-、R₈-C(=O)-L-、R₈O-C(=O)-L-、(R₈)₂N-C(=O)-L-、R₈-C(=O)N(R₈)-L-、R₈O-C(=O)N(R₈)-L-、(R₈)₂N-C(=O)O-L-、R₈-S(=O)₂-L-、(R₈)₂N-S(=O)₂-L-、R₈-S(=O)₂N(R₈)-L- 10 および (R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および -CONH₂ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい；

R₈ は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル-、アリール-、アリールアルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリールアルキル- からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および -CONH₂ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい；または 20

2 つの R₈ が同一の N に結合する場合には、それらが結合している N 原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および -CONH₂ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

ただし、R₁ が水素であり、m が 0 であり、n が 2 であり、2 つの R₂ はそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₄ がメチルである場合、R₅ は、シアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および

ただし、R₁ が水素であり、m が 0 であり、n が 2 であり、2 つの R₂ はそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₅ がメチルである場合、R₄ は、シアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および 30

ただし、R₁ が水素であり、m が 0 であり、n が 2 であり、2 つの R₂ はそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₄ がエチルである場合、R₅ がエチルではない]

で表される化合物、ならびにその医薬上許容される塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R₄ および R₅ の一方が、(C₁-C₂)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂-C₄)アルケニル-、(C₂-C₄)アルキニル-、(C₃-C₈)シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- 40 および (R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1 以上の R₇ により置換されて

いてもよく；および

R₄ または R₅ のもう一方が、(C₃ - C₅)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂ - C₄)アルケニル-、(C₂ - C₄)アルキニル-、(C₃ - C₅)シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキル(C₁ - C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルキル(C₃ - C₈)シクロアルキル-、(C₁ - C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁ - C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁ - C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁ - C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁ - C₄)アルキル-、R₆O - L-、R₆S - L-、(R₆)₂N - L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L- および (R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよい；または

R₄ および R₅ は、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR₇により置換されていてもよい複素環を形成できる；または

R₄ および R₅ は、独立して水素であり得る、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

mが0または1である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

mが0である、請求項1～3いずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

nが2である、請求項1～4いずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R₁が、水素、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、および-CO NH₂からなる群から選択される、請求項1～5いずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R₁が水素である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₁が、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-、(R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})- および (R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1d}で置換されていてもよい、請求項1～5いずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R_{1a}が、水素であり、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

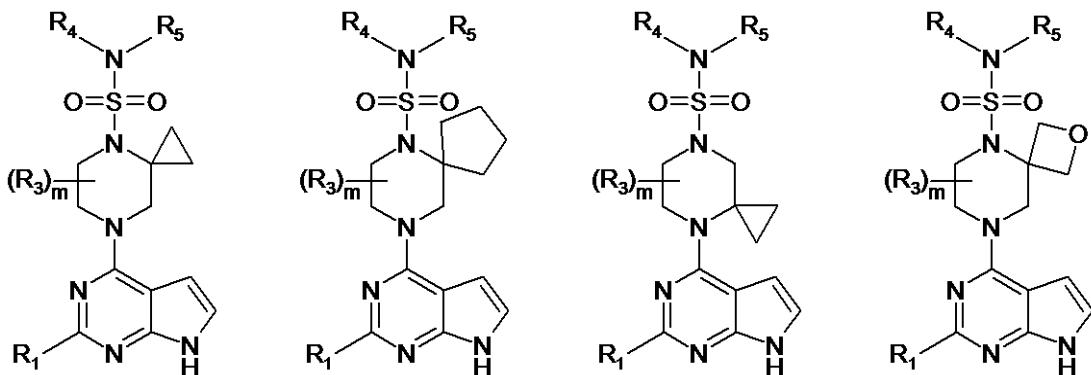
各R₂が、各々出現時に独立して、

20

30

40

【化2】



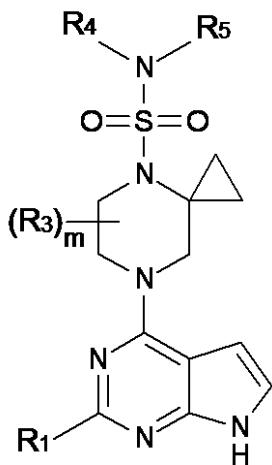
10

からなる群から選択される、請求項1～9いずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R₂が、

【化3】



20

である、請求項1～10いずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

m=0であり、R₁が水素である、請求項10～11いずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R₃が、各々出現時に独立して、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、およびR_{3a}O-からなる群から選択される、請求項1～3および5～11いずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R₄およびR₅が、各々出現時に独立して、(C₁-C₅)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₈)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、(C₃-C₈)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-Lからなる群から

40

50

選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよい、請求項1または3~13いずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R₄およびR₅の少なくとも一方が、ヘテロアルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-から選択されるものであり、ここで該ヘテロアルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-は、1以上のR₇で置換されている、請求項1~14いずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R₄およびR₅の少なくとも一方がベンジルである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

R₄およびR₅の少なくとも一方が、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよい(ここで、Lは、各々出現時に独立して、ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-からなる群から選択される)、請求項1~14いずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R₄およびR₅の一方が、ジオキソチオラニルメチル、ジオキソチオラニルエチル、ジオキソチアニルメチルおよびジオキソチアニルエチルからなる群から選択される、請求項1~14いずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R₄およびR₅の一方が、ジオキソチオラニルメチルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

R₄およびR₅の一方が、ジオキソチアニルメチルである、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

R₄およびR₅の少なくとも一つが、R₆-C(=O)-L-、R₆-S(=O)₂-L-または(R₆)₂N-S(=O)₂-L-から選択されており、これらは所望により、1以上のR₇により置換されていてもよく、ここでLは、ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-からなる群から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項22】

Lは、ピペリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ベンジルおよびアゼチジニルから選択されるものであり、R₆は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、シアノプロピルからなる群から選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

R₆-C(=O)-L-、R₆-S(=O)₂-L-および(R₆)₂N-S(=O)₂-L-が、少なくとも2つのフルオロにより置換されている、請求項21または22に記載の化合物。

【請求項24】

10

20

30

40

50

R_4 および R_5 の一方が、ヘテロシクリル($C_1 - C_4$)アルキルおよび($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_1 - C_4$)アルキルからなる群から選択されるものであり、ここで該ヘテロシクリル($C_1 - C_4$)アルキルおよび($C_3 - C_6$)シクロアルキル($C_1 - C_4$)アルキルは、2以上の R_7 により置換される(ここで、少なくとも2つの R_7 は、フルオロである)、請求項1～14いずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

R_4 および R_5 の一方が、後記からなる群から選択される：シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシリルメチルおよびピロリジニルメチル、請求項24に記載の化合物。

10

【請求項26】

R_4 および R_5 は、それらが結合しているN原子と共に、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい複素環を形成する、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

R_4 が、水素である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項28】

R_5 が、水素である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

R_4 が、メチルである、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項30】

R_5 が、メチルである、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項31】

L が、各々出現時に独立して、($C_1 - C_4$)アルキル-、ヘテロアルキル-、($C_3 - C_8$)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、($C_3 - C_8$)シクロアルキル($C_1 - C_4$)アルキル-、ヘテロシクリル($C_1 - C_4$)アルキル、アルキル($C_3 - C_8$)シクロアルキル-、($C_1 - C_4$)アルキルヘテロシクリル-、アリール($C_1 - C_4$)アルキル-およびヘテロアリール($C_1 - C_4$)アルキル-からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項32】

R_4 および R_5 が、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、イソアミル、ペンチル、ベンジル、ブチニル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、フェニル、フェニルプロピル、フェネチル、ピリジルメチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル、キュバニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ジオキソチオラニルメチル、ジオキソチオラニルエチル、ジオキソチアニル、ジオキソチアニルメチル、ジオキソチアニルエチル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピロリルエチル、イソキサゾリルメチル、イソキサゾリルエチル、イミダゾリルエチル、 $R_6O - C(=O) - L$ -、 $R_6 - C(=O)N(R_6) - L$ -、 $R_6O - L$ -、 $(R_6)_2N - C(=O) - L$ -、 $(R_6)_2N - L$ -、 $(R_6)_2N - S(=O)_2 - L$ -、 $R_6 - S(=O)_2 - L$ -、 $R_6 - C(=O) - L$ -からなる群より選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい；ここで、 L は、メチル、エチル、プロピル、フラニルメチル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチルからなる群から選択される；および、

R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチルからなる群から独立して選択されるものであり、これらの各 R_6 は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および-COONH₂、-O(C₁ - C₄)からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、請求

40

50

項1および3～14いずれかに記載の化合物。

【請求項33】

R₇が、各々出現時に独立して、後記フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂、および=CH₂からなる群から選択される、請求項1～33いずれかに記載の化合物。

【請求項34】

R₇が、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂-C₄)アルキニル-、(C₃-C₈)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、(C₃-C₈)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、R₈O-、R₈S-、(R₈)₂N-、R₈O-C(=O)-、(R₈)₂N-C(=O)-、R₈-C(=O)N(R₈)-、R₈O-C(=O)N(R₈)-、(R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-、R₈-C(=O)O-、(R₈)₂N-C(=O)O-、R₈-S(=O)₂-、(R₈)₂N-S(=O)₂-、R₈-S(=O)₂N(R₈)-および(R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、請求項1～22および25～32いずれかに記載の化合物。10

【請求項35】

R₇が、メチル、tert-ブチル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、ピロリジニル、ピベリジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ベンジル、R₈O-C(=O)-、R₈O-、(R₈)₂N-C(=O)-および(R₈)₂N-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望によりフルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびオキソからなる群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい；および

R₈が、メチル、エチルおよびフェニルからなる群から選択される、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

R₈が、各々出現時に独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル-、アリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、請求項1～34いずれかに記載の化合物。30

【請求項37】

後記からなる群から選択される、請求項1～36いずれかに記載の化合物：
 7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸アミド、
 7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸メチルアミド、
 7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸フェネチルアミド、
 4-[4-(イミダゾール-1-スルホニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
 N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、
 N-メチル-N-(4-ピペリジルメチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-40
50

4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド(ギ酸塩として)、

N - メチル - N - (3 - ピペリジルメチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド(ギ酸塩として)、

N - [(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド(ギ酸塩として)、

N - シクロブチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
10

N - [(1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - ベンジルオキシ - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
20

(N Z) - N - [(4 - メトキシフェニル)メチレン] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (アゼチジン - 3 - イル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(2 R) - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(2 S) - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド(ギ酸塩として)、
30

tert - ブチル N - [(5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]カルバメート、

4 - {4 - [フェネチル - (3 - フェニル - プロピル) - スルファモイル] - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル} - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロプロピルメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロブチルメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - オキソ - ブチル) - フェネチル - アミド、
40

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸(3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェネチル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 イソブチル - フェネチル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - プロピル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロヘキシリメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロヘキシリメチル - フェネチル - アミド、
50

クタン - 4 - スルホン酸 ジフェネチルアミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シアノメチル - フェネチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(4 - シアノ - プチル) - フェネチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - メトキシ - エチル) - フェネチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 ブタ - 2 - イニル - フェネチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - ヒドロキシ - エチル) - フェネチル - アミド、
 {フェネチル - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - 酢酸エチルエステル、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - フェネチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - フェネチル - アミド、
 N - ベンジル - 2 - {フェネチル - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - アセトアミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (3 - フェニル - プロピル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - シクロヘキシリ - エチル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(3 - シアノ - ベンジル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - シアノ - ベンジル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロヘキシリメチル - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - ピロール - 1 - イル - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (3 - メチル - プチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - フェニル) - プロピル] - メチル - アミド、
10
20
30
40
50

7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [3 - (3 - シアノ - フェニル) - プロピル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル - (2 - フェノキシ - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2 - (3,5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3 - シアノ - プロピル) - フェネチル - アミド、
 {メチル - [7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル、
 7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3 - シアノ - プロピル) - メチル - アミド、
 N,N - ジメチル - 2 - {メチル - [7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル] - アミノ} - アセトアミド、
 N - (シクロプロピルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - (シクロブチルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - シクロペンチル - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [(4,4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - (2 - フェニルプロピル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - N - (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [[5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フリル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - (2 - ピラゾール-1-イルエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(3 - メチルイソキサゾール-5-イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - (イソキサゾール-5-イルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (2 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (3 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (4 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - (シクロペンチルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、
 N - (2 - シクロペンチルエチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ
 口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スル
 ホンアミド、
 N - [(1 , 1 - ジオキソチアン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、
 N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(4 - (トリフ
 ルオロメトキシ)フェニル)メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホ
 ナミド、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(4 - (トリフ
 ルオロメチル)フェニル)メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホン
 アミド、
 N - (2 - シクロプロピルエチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジ
 ン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3
 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミ
 ド、
 N - [(4 - tert - ブチルシクロヘキシル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、
 N - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3
 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミ
 ド、
 N - [(2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、
 N - メチル - N - [(4 - メチレンシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 -
 d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - メチル - N - [(3 - オキソシクロブチル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロ
 ピラン - 4 - イルメチル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(3 - スルフ
 アモイルフェニル)メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(4 - スルフ
 アモイルフェニル)メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - [(1 - (ジフルオロメチル) - 3 H - ピラゾール - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5
 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オク
 タン - 8 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - [[1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 , 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(4-シアノ-ベンジル)-メチル-アミド、

4 - [4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル] - 7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン、

1 - [7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 -イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホニル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリル、

7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 -イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - フェニル - アミド、

7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - シアノ - エチル) - シクロプロピル - アミド、

1 - [7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - スルホニル] - ピペリジン - 3 - カルボニトリル、

7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 -イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - メチル - アミド、

7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ベンジル-メチル-アミド、

7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸ジメチルアミド、

7-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 イソプロピルアミド、

7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 -イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (3 - フェニル - プロピル) - アミド、

7 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸(2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - スルホン酸 ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-プロピル)-アミド、

7 - (7H - ピロ口 [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 ビス - (3 - シアノ - プロピル) - アミド、

7 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-プロピル)-(3-フェニル-プロピル)-アミド、
7 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オ

クタン - 4 - スルホン酸 メチル - フェネチル - アミド、
N - イソプロピル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル)

- 5 , 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
N - エチル - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2.3 - d]ピリミジン - 4 - イル)

- 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
N - (シアノメチル) - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4

- イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミ

ジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
N - シクロブチル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)

- 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
N - シクロブチル - N - エチル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)

- 5 , 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (シアノメチル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 -イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - メトキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - イミダゾール - 1 - イルエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 10
 、N - シクロブチル - N - (2 - モルホリノエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (1 - シアノエチル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 20
 、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 30
 、N - (オキセタン - 3 - イル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (1 - シアノエチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - プロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 -
 40
 スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 -
 スルホンアミド、
 N - [[1 - (2 - メトキシエチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル
 50

- 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (シクロプロピルメチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - ヒドロキシブタノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - プロパノイルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(1 - ホルミルピロリジン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド、
 4 , 4 - ジフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロヘキサンカルボキサミド、
 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]ブタンアミド、
 N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]チオラン - 3 - カルボキサミド、
 2 - (1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、
 3 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド、
 2 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、
 N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]チアン - 4 - カルボキサミド、
 10
 20
 30
 40
 50

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] チアン - 3 - カルボキサミド、

N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] シクロペンタンカルボキサミド、

2 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] アセトアミド、

3 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] プロパンアミド

、

N - シクロプロピル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (1 - メチルブチル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - シクロペンチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N , N - ビス(シアノメチル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N , N - ジベンジル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - ベンジル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - N - エチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N , N - bis[(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 4 - ピペリジル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル) - 4 - ピペリジル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル) - 3 - ピペリジル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 3 - ピペリジル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 1 - (3 - シアノプロパノイル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - [(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ホルミル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 3 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルスルホニル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(2S) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 4, 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(2S) - 1 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 4, 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (シアノメチル) - N - [(1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (シアノメチル) - N - [(1, 1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (2 - シアノエチル) - N - (シアノメチル) - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - [[5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、

N - [(1, 1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - [[5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、

10

20

30

40

50

N - ベンジルオキシ - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル] メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] ホルムアミド、
 N - [(4 - シアノキュバン - 1 - イル) メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [1 - (2 - ヒドロキシアセチル) アゼチジン - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) アゼチジン - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [[(2 R) - 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イル] メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [[(2 S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル] メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [[(2 R) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル] メチル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (3 - シアノプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - ホルミルピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (2 - シアノアセチル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[(2 S) - 1 - ホルミルピロリジン - 2 - イル] メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - 50

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-メチル-N-[(2S)-1-メチルスルホニルピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、および
tert-ブチル N-(3-メチルスルホニルプロピル)-N-[(5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]カルバメート。

【請求項 38】

請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物および医薬上許容されるビヒクリまたは賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 39】

別の治療上活性な化合物をさらに含む、請求項 38 記載の医薬組成物。

【請求項 40】

治療に用いる、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

免疫系の疾患、例えば、自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和に用いる、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和に用いる、請求項 41 記載の化合物。

【請求項 43】

増殖性および炎症性皮膚疾患、乾癬、癌、表皮炎、脱毛症、皮膚萎縮、ステロイド誘発性皮膚萎縮、皮膚の老化、紫外線による皮膚の老化、ニキビ、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、搔痒症、および湿疹からなる群より選択される皮膚疾患または病態の予防、処置および／または緩和に用いる、請求項 41 記載の化合物。

【請求項 44】

免疫系の疾患、例えば、自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和のための医薬の製造のための、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 45】

皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和のための医薬の製造のための、請求項 44 記載の使用。

【請求項 46】

医薬が、別の治療上活性な化合物をさらに含む、請求項 44～45 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 4 7】

タンパク質チロシンキナーゼの JAK ファミリーのタンパク質チロシンキナーゼの活性を調節しうる抗炎症剤として用いる、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

JAK 1、JAK 2、JAK 3 または TYK 2 タンパク質チロシンキナーゼの活性を調節しうる抗炎症剤として用いる、請求項 4 7 記載の化合物。

【請求項 4 9】

非感染性抗炎症性または自己免疫性疾患または病態の処置、緩和または予防に用いる、請求項 4 7 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、該非感染性炎症性疾患または病態が、急性炎症性疾患、例えば、急性肺損傷、呼吸窮迫症候群、アレルギー、アナフィラキシー、敗血症または移植片対宿主疾患、および慢性炎症性疾患、例えば、変形性関節症、痛風、乾癬性関節炎、肝硬変、多発性硬化症、および眼疾患または病態、例えば、非感染性（例えば、アレルギー性）結膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、交感性眼炎、眼瞼炎、乾性角結膜炎、または免疫学的角膜移植拒絶反応からなる群より選択され、該自己免疫性疾患または病態が、自己免疫性胃炎、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、慢性特発性蕁麻疹、慢性免疫性多発ニューロパシー、糖尿病、糖尿病性ニューロパシー、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデスおよび甲状腺眼疾患からなる群より選択される、化合物。

【請求項 5 0】

免疫系の疾患、例えば、自己免疫性疾患を予防、処置または緩和する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 5 1】

皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I 型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患を予防、処置または緩和する、請求項 5 0 記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、ヤヌス (Janus) キナーゼの阻害薬である化合物、治療において用いる該化合物、該化合物を含む医薬組成物、有効量の該化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む疾患の治疗方法、および医薬の製造における該化合物の使用に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、JAK 1、JAK 2、JAK 3 および TYK 2 とも称される、ヤヌスキナーゼの阻害薬である新規化合物に関する。該化合物は、例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、酒さ(rosacea)、狼瘡(lupus)、多発性硬化症、関節リウマチ、I 型糖尿病および糖尿病の合併症、喘息、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症、ならびに免疫抑制が望まれる、例えば臓器移植における他の自己免疫性疾患および症状を含む、ヤヌスキナーゼの活性に関連する疾患の処置に有用である。

【0 0 0 3】

タンパク質チロシンキナーゼは、タンパク質基質においてアデノシン三リン酸の末端リン酸基のチロシン残基への転移を触媒する酵素のファミリーである。タンパク質基質上のチロシン残基のリン酸化は、種々の細胞内プロセス、例えば、免疫系の細胞の増殖、分化および活性化を調節する細胞内シグナルの伝達をもたらす。T 細胞および B 細胞ならびに

10

20

30

40

50

免疫系の他の細胞、例えば、単球およびマクロファージの活性化は、多数の炎症状態および免疫系の他の疾患（例えば、自己免疫性疾患）に関与するため、タンパク質チロシンキナーゼの活性の調節は、炎症性疾患の処置の注目すべき経路であるように思える。多数のタンパク質チロシンキナーゼが同定されており、それらは、受容体タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、インスリン受容体、または非受容体タンパク質チロシンキナーゼである。

【0004】

タンパク質チロシンキナーゼ JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 は、免疫応答に関する細胞の増殖および機能のサイトカイン依存性調節に重要な役割を果たす。それらは、インターロイキン受容体の刺激によるチロシンリン酸化を介してそれらの活性化に応答するシグナル伝達に重要である。（1）Schindler C. et al. JAK - STAT signaling : from interferons to cytokines. J. Biol. Chem. 2007 ; 282(28) : 20059 ; 2) O'Shea J .J. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression Ann. Rheum. Dis. 2004 ; 63 Suppl 2:ii67 ; 3) Schindler C. Series introduction. JAK - STAT signaling in human disease. J. Clin. Invest. 2002 ; 109(9):1133)。

10

【0005】

JAK1、JAK2 および TYK2 は偏在的に発現されるが、JAK3 は主に造血細胞にて発現される。

【0006】

JAK1 は生物学的応答の媒介において重要な役割を果たし、JAK1 は広範に発現され、複数の主要なサイトカイン受容体ファミリーに関連している。それは、IL-2 受容体ファミリー (IL-2、IL-4、IL-7R、IL-9R、IL-15R および IL-21R)、IL-4 受容体ファミリー (IL-4R、IL-13R)、gp130 受容体ファミリーおよびクラスIIサイトカイン受容体のメンバーによるシグナル伝達に関与している。

20

【0007】

JAK2 は、複数の单鎖受容体 (Epo-R、GHR、PRL-R を含む)、IL-3 受容体ファミリー、gp130 受容体ファミリーおよびクラスII受容体サイトカインファミリーによるシグナル伝達に関与している。したがって、JAK2 は、Epo、IL-3、GM-CSF、IL-5 および IFN のシグナル伝達に重要な役割を果たす。JAK2 ノックアウトマウスは、胚致死表現型を示す。

30

【0008】

JAK3 は、I型サイトカイン受容体ファミリー（例えば、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 および IL-21）の共通鎖を用いる受容体によるシグナル伝達に関与している。XSCID 患者人口は、JAK3 タンパク質の濃度低下または共通鎖の遺伝的欠失で特定され、免疫抑制が JAK3 経路を介するシグナル伝達の阻害をもたらしうることを示唆している。動物研究は、JAK3 が B および T リンパ球成熟に重要な役割を果たすことだけではなく、JAK3 が構造上、T 細胞の機能を保持する必要があることを示唆している。該新しいメカニズムを介する免疫活性の調節は、T 細胞増殖性疾患、例えば、免疫系疾患、特に自己免疫性疾患の処置に有用であることを証明しうる。

40

【0009】

TYK2 は、I型インターフェロン、IL-6、IL-10、IL-12 および IL-23 シグナル伝達に関与している。TYK2 欠失のヒト患者は記載されており、該患者は、ウイルス、細菌および菌類による多数の日和見感染を伴う高 IgE 様症候群を特徴とする原発性免疫不全症に罹患していた。IL-23 が多数の慢性炎症性病態に重要な役割を果たすことが見出されたため、TYK2 阻害薬は、考えられる限りでは、IL-23 に影響を受ける疾患の処置に非常に有効でありうる。

【0010】

したがって、ヤヌスキナーゼ阻害薬は、これらのキナーゼが関与する炎症性および非感染性自己免疫性疾患の処置において有用性を示すことが期待されている。

50

【0011】

さらに、本発明の化合物は、T、Bおよび他の免疫細胞の受容体調節シグナル伝達に寄与する他のキナーゼ、例えば、Srcファミリーキナーゼ(Src、Yes、Fyn、Lyn、Fgr、Btk、Lckおよび/またはHck)；Raf-1/Ras、MAPキナーゼシグナル伝達経路；免疫細胞の活性化に寄与するSykおよびZAP70キナーゼの阻害薬として有用でありうることが想定されている。

【0012】

WO1999065908A1、WO1999065909A1、およびWO2001042246A2は、酵素タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、ヤヌスキナーゼ3の阻害薬としておよび免疫抑制剤として有用な治療剤としてピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を開示している。10

【0013】

WO2003022214A3は、血栓症の処置に用いるピペラジンおよびホモピペラジン化合物を開示している。

【0014】

WO2004035740A3は、IL-12産生を調節するための芳香族二環式複素環を開示している。

【0015】

WO2004099205A1は、キナーゼ阻害薬としてアザインドール化合物を開示している。20

【0016】

WO2005112938A3は、IL-12産生のN-ヘテロアリールニ塩阻害薬を開示している。

【0017】

WO2005051393A1は、ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物の投与によるアテローム性動脈硬化の処置方法を開示している。

【0018】

WO2005060972A2は、ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を用いて慢性、急性または超急性臓器移植拒絶反応を処置または予防する方法を開示している。

【0019】

WO2006096270A1は、タンパク質キナーゼ阻害薬として有用なピロロピリミジンを開示している。30

【0020】

WO2006069080A2は、ヤヌスキナーゼの活性に関する疾患の処置に有用なピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンおよびピロロ[2,3-b]ピリミジン-4-イルアミンを開示している。

【0021】

WO2006127587A1は、タンパク質キナーゼ阻害薬として有用なピロロピリミジンを開示している。

【0022】

WO2007077949A1は、種々の免疫疾患の処置または予防に有用な複素環式ヤヌスキナーゼ3阻害薬を開示している。40

【0023】

WO2007117494A1は、ヤヌスキナーゼ阻害薬として有用なデアザプリンを開示している。

【0024】

WO2007104944A1は、HSP90阻害活性を有し、とりわけ、癌の処置に有用な、ピロロピリミジン誘導体を開示している。

【0025】

WO2008128072A3は、癌または過剰増殖性疾患の処置に有用なAXLキナ50

－ゼ阻害薬として複素環式化合物を開示している。

【0026】

WO 2009021169A2は、キナーゼ阻害薬として有用な複素環式化合物を開示している。

【0027】

US 2004/0058922A1は、タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、酵素ヤヌスキナーゼ3の阻害薬としておよび免疫抑制剤として有用な治療剤としてピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物を開示している。

【0028】

US 2005/0130954A1は、過剰増殖性疾患、例えば、癌の処置のためのAKTタンパク質キナーゼ阻害薬を開示している。 10

【0029】

US 2006/0189638A1は、4-ピペリジン-1-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物および例えば、過剰増殖性疾患の処置のためのその使用を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0030】

【特許文献1】WO 1999065908A1

【特許文献2】WO 1999065909A1, 20

【特許文献3】WO 2001042246A2

【特許文献4】WO 2003022214A3

【特許文献5】WO 2004035740A3

【特許文献6】WO 2004099205A1

【特許文献7】WO 2005112938A3

【特許文献8】WO 2005051393A1

【特許文献9】WO 2005060972A2

【特許文献10】WO 2006096270A1

【特許文献11】WO 2006069080A2

【特許文献12】WO 2006127587A1

【特許文献13】WO 2007077949A1

【特許文献14】WO 2007117494A1

【特許文献15】WO 2007104944A1

【特許文献16】WO 2008128072A3

【特許文献17】WO 2009021169A2

【特許文献18】US 2004/0058922A1

【特許文献19】US 2005/0130954A1

【特許文献20】US 2006/0189638A1

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0031】

本発明者らは、驚くべきことに、新規の化合物群が1種または複数のヤヌスキナーゼ受容体JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2に対して高い阻害活性を示すことを見出した。

【0032】

さらに、本発明の化合物は、T、Bおよび他の免疫細胞の受容体調節シグナル伝達に寄与する他のキナーゼ、例えば、Srcファミリーキナーゼ(Src、Yes、Fyn、Lyn、Fgr、Btk、Lckおよび/またはHck)；Raf-1/Ras、MAPキナーゼシグナル伝達経路；免疫細胞の活性化に寄与するSykおよびZAP70キナーゼの阻害薬として有用であり、それ自体が、これらのキナーゼが関与する炎症性および非感

40

50

染性自己免疫性疾患の処置において有効性を示しうることが想定されている。

【0033】

本発明の化合物は、既知の構造上関連する化合物に比べて、薬物動態特性の改善、例えば、溶解性および吸収性の改善、副作用の低下および代謝的安定性の低下をもたらしうる。

【0034】

いくつかの本発明の化合物の特定の利点は、それらが高い全身クリアランスを示すことである。

【0035】

いくつかの本発明の化合物の利点は、それらが低い全身クリアランスを示すことである。

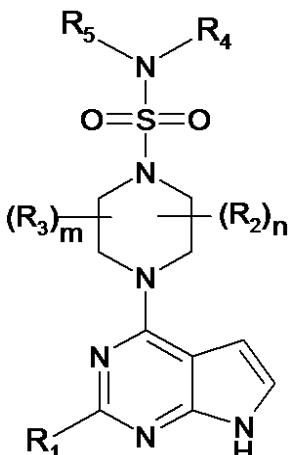
【0036】

いくつかの本発明の化合物は、公知の構造的関連化合物と比較して、JAKキナーゼ阻害活性を改善した。

【0037】

従って、本発明は、一般式Iの化合物：

【化1】



I

[式中、

mは、0、1または2であり；

nは、2または4であり；

R₁は、後記からなる群から選択されるか：水素、ハロゲン、シアノ、-NH₂、-S O₂NH₂、-SONH₂、および-CO NH₂；または

R₁は、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-(R_{1b})₂N-R_{1c}-および(R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1d}で置換されていてもよい；

R_{1a}は水素であるか；または

R_{1a}は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよいか；または

2つのR_{1a}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1b}およびR_{1c}は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これら

10

20

30

40

50

の各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または

2つのR_{1b}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1d}およびR_{1e}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-CONH₂、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1f}O-、R_{1f}S-、(R_{1f})₂N-、R_{1f}O-C(=O)-、(R_{1f})₂N-C(=O)-、R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-、(R_{1f})₂N-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-S(=O)₂-およびR_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-；

R_{1f}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-；または

2つのR_{1f}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に複素環を形成してもよい；

R₂は、各出現時に独立して、共有結合であるか、あるいはアルキル-またはヘテロアルキル-基であり、ここで任意の2つのR₂は同一のC環原子に結合されており、このC環原子と共に2つのR₂は、炭素環または複素環を形成する、従って、常にスピロ環ピペラジンを形成する；

R₃は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{3a}O-、R_{3a}S-、(R_{3a})₂N-、R_{3a}-C(=O)-、R_{3a}O-C(=O)-、(R_{3a})₂N-C(=O)-、R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-、R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-、R_{3a}-C(=O)O-、(R_{3a})₂N-C(=O)O-、R_{3a}-S(=O)-、R_{3a}-S(=O)₂-、(R_{3a})₂N-S(=O)₂-およびR_{3a}-S(=O)₂N(R_{3b})-；

R_{3a}およびR_{3b}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-、または

2つのR_{3a}が同一のNに結合している場合には、それらが結合しているN原子と共に複素環を形成してもよい；

R₄およびR₅は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-Lからなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよい；または

R₄およびR₅は、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR₇により置換されていてもよい複素環を形成できる；または

R₄およびR₅は、独立して水素であり得る；

Lは、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-およびヘテロアリールオキシアルキル-；あるいは、

R₄またはR₅が、R₆O-L-から選択される場合、Lが結合であり得る；

10

20

30

40

50

R_6 は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリール-、アリールアルキル-およびヘテロアリール-、シクロアルキルアルキル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂および-O(C₁-C₄)からなる群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい；または

2つの R_6 が同一のNに結合している場合、それらが結合しているN原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_7 は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂および=CH₂、または

R_7 は、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、)アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アルコキシ-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、R₈O-L-、R₈S-L-、(R₈)₂N-L-、R₈-C(=O)-L-、R₈O-C(=O)-L-、(R₈)₂N-C(=O)-L-、R₈-C(=O)N(R₈)-L-、R₈O-C(=O)N(R₈)-L-、(R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-L-、R₈-C(=O)O-L-、(R₈)₂N-C(=O)O-L-、R₈-S(=O)₂-L-、(R₈)₂N-S(=O)₂-L-、R₈-S(=O)₂N(R₈)-L-および(R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-Lからなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

R_8 は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル-、アリール-、アリールアルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリールアルキル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；または、

2つの R_8 が同一のNに結合している場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成し得る】

で示される化合物、ならびに、その医薬上許容される塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物に関する；

ただし、 R_1 が水素であり、 m が0であり、 n が2であり、2つの R_2 がそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、 R_4 がメチルである場合、 R_5 は、シアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および

ただし、 R_1 が水素であり、 m が0であり、 n が2であり、2つの R_2 がそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、 R_5 がメチルである場合、 R_4 は、シアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および

ただし、 R_1 が水素であり、 m が0であり、 n が2であり、2つの R_2 がそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、 R_4 がエチルである場合、 R_5 はエチルではない。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0038】

定義

「炭化水素ラジカル」なる語は、水素および炭素原子のみを含有するラジカルを示すことを意図しており、それは1以上の二重および/または三重炭素-炭素結合を含有していてもよく、分枝または直線部分との組み合わせで環状部分を含んでいてもよい。前記炭化水素は、1~20個の炭素原子を含み、好ましくは、1~12個または1~10個、例えば、1~6個、例えば、1~4個、例えば、1~3個、例えば、1~2個の炭素原子を含む。該用語には、下記の、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキニルおよびアリールが含まれる。

【0039】

本明細書において、「アルキル」なる語は、1個の水素原子が炭化水素から除外される場合に得られるラジカルを示すことを意図とする。前記アルキルは、分枝鎖または直鎖であってもよく、1~20個、好ましくは1~10個、例えば、2~6個、例えば、3~4個、例えば、1~2個、例えば、1~3個、例えば、1~4個、例えば、1~5個、例えば、2~3個、例えば、2~4個、例えば、2~5個、例えば、3~5個、例えば、3~6個の炭素原子を含む。該用語には、サブクラス直鎖アルキル(*n*-アルキル)、二級および三級アルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s e c*-ブチル、*t e r t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルおよびイソヘキシルが含まれる。

【0040】

本明細書において、「($C_a - C_b$)アルキル(ここで、 a および b は、整数を示す)」なる語は、 $a \sim b$ 個の炭素原子、例えば1~5または1~4、例えば1~4または1~3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキルラジカルを示す。従って、 a が1および b が5である場合には、例えば、該用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s e c*-ブチル、*t e r t*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルを含む。

【0041】

「アルキレン」なる語は、直鎖または分枝鎖のいずれかである、好ましくは1~6個の、より好ましくは1~3個の炭素原子を有する二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を示すことを意団とする。該用語は、基、例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、*n*-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、イソ-プロピレン(-CH₂CH(CH₃)-)または(-CH(CH₃)CH₂-)などで例示される。

【0042】

「シクロアルキル」なる語は、3~20個の炭素原子、好ましくは3~10個の炭素原子、特に3~8個の炭素原子、例えば、3~6個の炭素原子、例えば、4~5個の炭素原子、例えば、3~5個の炭素原子を含む、多環ラジカル、例えば、二環または三環ラジカルを含む、飽和シクロアルカンラジカル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルおよびキュバニル(cubanyl)を示すことを意団とする。

【0043】

「シクロアルキレン」なる語は、本明細書に記載の二価のシクロアルキル基を示すことを意団とする。

【0044】

「アルケニル」なる語は、2~20個の炭素原子、好ましくは2~10個、特に2~6個の炭素原子、例えば、2~4個の炭素原子を含み、少なくとも1個の、好ましくは1~2個の二重結合不飽和部位を有する炭化水素ラジカル、例えば、エテニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ノネニル、またはヘキセニルを示すことを意団とする。該用語には、シスおよびトランス異性体またはこれら異性体の混合物が含まれる。

【0045】

「アルケニレン」なる語は、直鎖または分枝鎖のいずれかである、好ましくは2~6個

10

20

30

40

50

の、より好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個の、好ましくは1～2個の二重結合不飽和部位を有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を示すことを意図とする。該用語は、基、例えば、エテニレン(-CH=CH-)、プロペニレン(-CH=CHCH₂-)、1-ブテニレン(-CH=CHCH₂CH₂-)または2-ブテニレン(-CH₂CH=CHCH₂-)などで例示される。

【0046】

「シクロアルケニル」なる語は、3～20個の炭素原子を含む、典型的には3～10個の炭素原子、例えば、3～8個の炭素原子、例えば、4～6個の炭素原子を含む、多環ラジカルを含む、一、二、三または四不飽和非芳香族環式炭化水素ラジカル、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセンニルを示すことを意図とする。10

【0047】

「シクロアルケニレン」なる語は、本明細書に記載の二価のシクロアルケニル基を示すことを意図とする。

【0048】

「アルキニル」なる語は、1～5個のC-C三重結合および2～20個の炭素原子、典型的には2～10個の炭素原子、特に2～6個の炭素原子、例えば、2～4個の炭素原子を含むアルカン鎖を含む炭化水素ラジカル、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニルを示すことを意図とする。

【0049】

「アルキニレン」なる語は、直鎖または分枝鎖のいずれかである、好ましくは2～6個の、より好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個の、好ましくは1～2個の三重結合不飽和部位を有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を示すことを意図とする。該用語は、基、例えば、エチニレン(-CC-)、プロピニレン(-CCCH₂-)、1-ブチニレン(-CCCH₂CH₂-)または2-ブチニレン(-CH₂CCCH₂-)などで例示される。20

【0050】

「シクロアルキニル」なる語は、3～20個の炭素原子、典型的には3～10個の炭素原子、例えば、3～8個の炭素原子、例えば、4～6個の炭素原子、および少なくとも1個の、好ましくは1～2個の三重結合不飽和部位を含む、多環式ラジカルを含む、一、二、三または四不飽和非芳香族環式炭化水素ラジカル、例えば、シクロプロピニル、シクロブチニル、シクロペンチニルまたはシクロヘキシニルを示すことを意図とする。30

【0051】

「シクロアルキニレン」なる語は、本明細書に記載の二価のシクロアルキニル基を示すことを意図とする。

【0052】

「複素環」および「ヘテロシクリル」なる語は、縮合した架橋およびスピロ環系を含む、単環または多縮合環を有し、1～4個のヘテロ原子を含む3～15個の環原子、例えば、1～5個の炭素原子と1～3個のヘテロ原子、例えば、1～4個の炭素原子と1～3個のヘテロ原子、例えば、1～5個の炭素原子と1～2個のヘテロ原子、例えば、1～5個の炭素原子と1個のヘテロ原子、を有する飽和または不飽和基を示すことを意図とする。これらの環原子は、窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され、ここで、縮合環系では、1以上の環は、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールでありうる、ただし、結合点は非芳香族環を介する。1の実施態様において、複素環基の窒素および/または硫黄原子(複数)は、N-オキシド、-S(O)-、または-SO₂-部分を提供するために所望により酸化されうる。例として、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ジオキソラニル、モルホリニル、ペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、オキセタニル、またはアゼチジニルが挙げられる。40

【0053】

「ヘテロシクロアルケニル」なる語は、O、N、またはSから選択される、1～6個の

ヘテロ原子、好ましくは1～3個のヘテロ原子を含む、所望により炭素環と縮合していくてもよい、多環ラジカルを含む、上記のシクロアルケニルラジカル、例えば、テトラヒドロピラノールを示すことを意図とする。

【0054】

「ヘテロシクリルアルキル」なる語は、本明細書に記載のアルキル基を介して結合した本明細書に記載のヘテロシクリル基を示すことを意図とする。

【0055】

「アリール」なる語は、6～20個の炭素原子、例えば、6～14個の炭素原子、好ましくは6～12個、例えば、6～10個の炭素原子を含む芳香族炭素環、特に5員環または6員環であって、少なくとも1個の芳香族環と所望により縮合していくてもよい炭素環のラジカル、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アントラセニル、インデニルまたはインダニルを示すことを意図とする。

10

【0056】

「アリールアルキル」および「アリールシクロアルキル」なる語は、それぞれ、本明細書に記載のアルキルまたはシクロアルキル基と結合した本明細書に記載のアリール基を示すことを意図とする。

【0057】

「ヘテロアリール」なる語は、1～6個のヘテロ原子(O、SまたはNから選択される)および1～20個の炭素原子、例えば、1～5個のヘテロ原子および1～10個の炭素原子、例えば、1～5個のヘテロ原子および1～6個の炭素原子、例えば、1～5個のヘテロ原子および1～3個の炭素原子を含む、所望により炭素環または複素環と縮合していくてもよい、複素環式芳香族環、特に1～4個のヘテロ原子または1～2個のヘテロ原子(O、SまたはNから選択される)を有するもしくは6員環、または1～4ヘテロ原子を有する所望により縮合していくてもよい二環式環であって、少なくとも1つの環が芳香族であるラジカルを含むことを意図とする。ヘテロアリールの例として、限定されるものではないが、ピリジル、キノリル、イソキノリル、インドリル、テトラゾリル、フリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、1,2,4-トリアゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、ピラジニル、ピリミジニル、[1,2,3]トリアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニルまたはピロリルが挙げられる。

20

【0058】

「アリールオキシ」なる語は、-O-アリール基(ここで、アリール基は本明細書に定義のとおりである)を示すことを意図とし、例として、フェノキシ、ナフトキシなどが挙げられる。

【0059】

「アルキルオキシ」なる語は、基-O-アルキル、-O-アルケニル-、および-O-アルキニル-(ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、本明細書に定義のとおりである)を示すことを意図とする。

30

【0060】

「ハロゲン」なる語は、周期表の7番目の主族からの置換基、好ましくはフルオロ、クロロおよびブロモを示すことを意図とする。

40

【0061】

「アミノ」なる語は、-NH₂基を示す。

【0062】

「アミノアルキル」なる語は、式-Alkyl-NH₂(ここで、アルキルは、上記の、アルキレン、シクロアルキレンを示す)のラジカル、例えば、アミノアルキレン、アミノシクロエチレンなどを示すことを意図とする。

【0063】

「アリールアミノ」なる語は、式-NR₂(ここで、Rは、上記のアリールである)の

50

ラジカル、例えば、フェニルアミノを示すことを意図とする。

【0064】

「アリールアミノアルキル」なる語は、本明細書に定義されるアルキル基と結合した本明細書に定義されるアリールアミノ基を示すことを意図とする。

【0065】

「アルキルチオ」なる語は、式 - S - R (ここで、R は上記のアルキルである) のラジカルを示すことを意図とする。

【0066】

「オキソ」なる語は、二重結合を介して連結される酸素原子を示すことを意図とする：

【化2】



10

【0067】

「ジオキソチオラニル」なる語は、下記構造のラジカルを示すことを意図とする：

【化3】

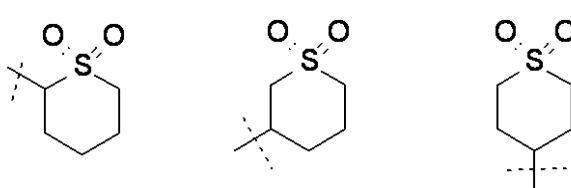


20

【0068】

「ジオキソチアニル」なる語は、下記構造のラジカルを示すことを意図とする：

【化4】



30

【0069】

「医薬上許容される塩」なる語は、塩基性部分を含む式 I で示される化合物を適當な無機酸または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、ガラクトタル酸、乳酸、マレイン酸、L-リンゴ酸、フタル酸、クエン酸、プロピオン酸、安息香酸、グルタル酸、グルコン酸、D-グルクロン酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、コハク酸、マロン酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファミン酸またはフマル酸と反応させることによって調製されることを意図とする。酸性部分を含む式 I で示される化合物の医薬上許容される塩はまた、適當な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化銀、アンモニアなどとの反応によって調製されうる。

【0070】

「溶媒和物」なる語は、化合物、例えば、式 I で示される化合物と溶媒、例えば、アル

40

50

コール、グリセロールまたは水の間の相互作用によって形成された種（ここで、前記種は固形である）を示すことを意図とする。水が溶媒である場合は、前記種は、水和物と称される。

【0071】

特に明記しない限り、本明細書に明確に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部分から続けて、結合点に対して隣接した官能基を命名することによって行われる。例えば、「アリールアルキルオキシカルボニル」基は、（アリール）-（アルキル）-O-C(O)-基を示す。

【0072】

「JAK1」なる語は、IL-2受容体ファミリー（IL-2、IL-4、IL-7R、IL-9R、IL-15RおよびIL-21R）、IL-4受容体ファミリー（IL-4R、IL-13R）、gp130受容体ファミリーおよびクラスIIサイトカイン受容体のメンバーによるシグナル伝達に必須である免疫細胞において高度に発現したJAK（ヤヌスタンパク質チロシンキナーゼ）ファミリーのタンパク質チロシンキナーゼを示すために用いられる。10

【0073】

「JAK2」なる語は、炎症性サイトカインEpo、IFN- α 、IL-3、IL-5およびGM-CSFを含む多数のサイトカインおよび成長因子の下流シグナル伝達に必須である免疫細胞において高度に発現したJAK（ヤヌスタンパク質チロシンキナーゼ）ファミリーのタンパク質チロシンキナーゼを示すために用いられる。20

【0074】

「JAK3」なる語は、炎症性サイトカインIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21を含む多数のサイトカインおよび成長因子の下流シグナル伝達に必須である免疫細胞において高度に発現したJAK（ヤヌスタンパク質チロシンキナーゼ）ファミリーのタンパク質チロシンキナーゼを示すために用いられる。

【0075】

「TYK2」なる語は、JAK（ヤヌスタンパク質チロシンキナーゼ）ファミリーのタンパク質チロシンキナーゼを示すために用いられ、TYK2は、I型インターフェロン、IL-6、IL-10、IL-12およびIL-23シグナル伝達に関与する。

【0076】

式Iの化合物の実施態様：

本発明の実施態様は、式I：

[ここで、

mは、0、1または2であり；

nは、2または4であり；

R₁は、後記からなる群から選択される：水素、ハロゲン、シアノ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、および-C(=O)NH₂；または

R₁は、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-(R_{1c})₂N(R_{1c})-および(R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1d}で置換されていてもよい；40

R_{1a}は水素であるか；または

R_{1a}は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または、

2つのR_{1a}が同一のNに結合している場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1b}およびR_{1c}は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これら

10

20

30

40

50

の各々は、所望により 1 以上 の R_{1e} で置換されていてもよい；または、

2 つの R_{1b} が同一の N に結合する場合には、それらが結合している N 原子と共に、所望により 1 以上 の R_{1e} で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1d} および R_{1e} は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-CONH₂、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、 $R_{1f}O$ -、 $R_{1f}S$ -、(R_{1f})₂N-、 $R_{1f}O-C(=O)-$ 、(R_{1f})₂N-C(=O)-、 $R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-$ 、 $R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-$ 、(R_{1f})₂N-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-S(=O)₂-および $R_{1f}-S(=O)_2N(R_{1f})-$ ；

R_{1f} は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル- および ヘテロシクリル-；または、

2 つの R_{1f} が同一の N に結合する場合には、それらが結合している N 原子と共に複素環を形成してもよい；

R_2 は、各出現時に独立して、共有結合であるか、あるいはアルキル- または ヘテロアルキル- 基であり、ここで任意の 2 つの R_2 は、同一の C 環原子に結合しており、この C 環原子と共に該 2 つの R_2 が炭素環または複素環を形成する、そのため常にスピロ環ピペラジンを形成している；

R_3 は、各々出現時に独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、 $R_{3a}O$ -、 $R_{3a}S$ -、(R_{3a})₂N-、 $R_{3a}-C(=O)-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)-$ 、(R_{3a})₂N-C(=O)-、 $R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-$ 、 $R_{3a}-C(=O)O-$ 、(R_{3a})₂N-C(=O)O-、 $R_{3a}-S(=O)-$ 、 $R_{3a}-S(=O)_2-$ 、(R_{3a})₂N-S(=O)₂- および $R_{3a}-S(=O)_2N(R_{3b})-$ からなる群から選択される；

R_{3a} および R_{3b} は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル- および ヘテロシクリル- からなる群から選択される；または、

2 つの R_{3a} が同一の N に結合している場合、それらが結合している N 原子と共に複素環を形成してもよい；

R_4 および R_5 は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、 R_6O-L -、 R_6S-L -、(R_6)₂N-L-、 $R_6-C(=O)-L$ -、 $R_6O-C(=O)-L$ -、(R_6)₂N-C(=O)-L-、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L$ -、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L$ -、(R_6)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、 $R_6-C(=O)O-L$ -、(R_6)₂N-C(=O)O-L-、 $R_6-S(=O)_2-L$ -、(R_6)₂N-S(=O)₂-L-、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L$ - および (R_6)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1 以上の R_7 により置換されていてもよい；または、

R_4 および R_5 は、それらが結合している N 原子と共に、所望により 1 以上の R_7 により置換されていてもよい複素環を形成できる；または、

R_4 および R_5 は、独立して水素であり得る；

L は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル- および ヘテロアリールオキシアルキル-；

R_6 は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、

10

20

30

40

50

、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリール-、アリールアルキル-およびヘテロアリール-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；または

2つのR₆が同一のNに結合している場合、それらが結合しているN原子と共に、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R₇は、各々出現時に独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択されるか；または

R₇は、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アルコキシ-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、R₈O-L-、R₈S-L-、(R₈)₂N-L-、R₈-C(=O)-L-、R₈O-C(=O)-L-、(R₈)₂N-C(=O)-L-、R₈-C(=O)N(R₈)-L-、R₈O-C(=O)N(R₈)-L-、(R₈)₂N-C(=O)N(R₈)-L-、R₈-C(=O)O-L-、(R₈)₂N-C(=O)O-L-、R₈-S(=O)₂-L-、(R₈)₂N-S(=O)₂-L-、R₈-S(=O)₂N(R₈)-L-および(R₈)₂N-S(=O)₂N(R₈)-Lからなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、後記からなる群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい：所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

R₈は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル-、アリール-、アリールアルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリールアルキル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；または、

2つのR₈が同一のNに結合している場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成し得る】

で示される化合物、ならびにその医薬上許容される塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物を提供する。

【0077】

本発明の別の実施態様は、式I：

[式中、

mは、0、1または2であり；

nは、2または4であり；

R₁は、後記からなる群から選択される：水素、ハロゲン、シアノ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、および-CO NH₂；または

R₁は、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1a}O-、R_{1a}S-、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-、(R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})-および(R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-

10

20

30

40

50

- からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1d}で置換されていてもよい；

R_{1a}は水素であり；または

R_{1a}は、各々出現時に独立して、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または

2つのR_{1a}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1b}およびR_{1c}は、各々出現時に独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-およびヘテロシクリル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR_{1e}で置換されていてもよい；または

2つのR_{1b}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR_{1e}で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_{1d}およびR_{1e}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-CONH₂、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{1f}O-、R_{1f}S-、(R_{1f})₂N-、R_{1f}O-C(=O)-、(R_{1f})₂N-C(=O)-、R_{1f}-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}O-C(=O)N(R_{1f})-、(R_{1f})₂N-C(=O)N(R_{1f})-、R_{1f}-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-C(=O)O-、(R_{1f})₂N-S(=O)₂-およびR_{1f}-S(=O)₂N(R_{1f})-；

R_{1f}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-およびヘテロシクリル-；または

2つのR_{1f}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に複素環を形成してもよい；

R₂は、各々出現時に独立して、共有結合または(C₁-C₄)アルキル-またはヘテロアルキル-基であり、ここで任意の2つのR₂は、同一のC環原子に結合しており、そしてこのC環原子と共に、該2つのR₂は炭素環または複素環を形成し、そのため常にスピロ環ピペラジンを形成している；

R₃は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、R_{3a}O-、R_{3a}S-、(R_{3a})₂N-、R_{3a}-C(=O)-、R_{3a}O-C(=O)-、(R_{3a})₂N-C(=O)-、R_{3a}-C(=O)N(R_{3b})-、R_{3a}O-C(=O)N(R_{3b})-、R_{3a}-C(=O)O-、(R_{3a})₂N-C(=O)O-、R_{3a}-S(=O)-、R_{3a}-S(=O)₂-、(R_{3a})₂N-S(=O)₂-およびR_{3a}-S(=O)₂N(R_{3b})-；

R_{3a}およびR_{3b}は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：水素、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-およびヘテロシクリル-；または

R_{3a}が同一のNに結合する場合には、それらが結合しているN原子と共に複素環を形成してもよい；

R₄およびR₅は、各々出現時に独立して、(C₁-C₅)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂-C₄)アルケニル-、(C₂-C₄)アルキニル-、(C₃-C₈)シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R

10

20

30

40

50

R_6 O - C(=O) - L - 、 $(R_6)_2$ N - C(=O) - L - 、 R_6 - C(=O)N(R_6) - L - 、
 R_6 O - C(=O)N(R_6) - L - 、 $(R_6)_2$ N - C(=O)N(R_6) - L - 、 R_6 - C(=O)O - L - 、
 $(R_6)_2$ N - C(=O)O - L - 、 R_6 - S(=O)₂ - L - 、 $(R_6)_2$ N - S(=O)₂ - L - 、
 R_6 - S(=O)₂ - L - 、 R_6 - S(=O)₂ N(R_6) - L - および $(R_6)_2$ N - S(=O)₂ N(R_6) - L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい；または、

R_4 および R_5 は、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上の R_7 により置換されていてもよい複素環を形成できる；または

R_4 および R_5 は、独立して水素であり得る；

Lは、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される： $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアルキル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルキニル - 、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル - 、シクロアルケニル - 、シクロアルキニル - 、ヘテロシクリル - 、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル($C_1 - C_4$)アルキル - 、ヘテロシクリルアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル($C_3 - C_8$)シクロアルキル - 、 $(C_1 - C_4)$ アルキルヘテロシクリル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、アリール($C_1 - C_4$)アルキル - 、アリールオキシ($C_1 - C_4$)アルキル - 、ヘテロアリール($C_1 - C_4$)アルキル - およびヘテロアリールオキシ($C_1 - C_4$)アルキル - ；または

R_4 または R_5 が、 R_6 O - L - から選択される場合、Lが結合であり得る；

R_6 は、各々出現時に独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアルキル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルキニル - 、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、アリール - 、アリール($C_1 - C_4$)アルキル - およびヘテロアリール - 、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル($C_1 - C_4$)アルキル - からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、後記からなる群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂ および -O($C_1 - C_4$)；または

2つの R_6 が同一のNに結合している場合、それらが結合しているN原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および -CONH₂ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成してもよい；

R_7 は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂ および =CH₂；または

R_7 は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアルキル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルキニル - 、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル - 、シクロアルケニル - 、シクロアルキニル - 、ヘテロシクリル - 、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルアルキル - 、ヘテロシクリル($C_1 - C_4$)アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル($C_3 - C_8$)シクロアルキル - 、 $(C_1 - C_4)$ アルキルヘテロシクリル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、アリール($C_1 - C_4$)アルキル - 、アルコキシ - 、アリールオキシ($C_1 - C_4$)アルキル - 、ヘテロアリール($C_1 - C_4$)アルキル - 、ヘテロアリールオキシ($C_1 - C_4$)アルキル - 、 R_8 O - L - 、 R_8 S - L - 、 $(R_8)_2$ N - L - 、 R_8 - C(=O) - L - 、 R_8 O - C(=O) - L - 、 $(R_8)_2$ N - C(=O) - L - 、 R_8 - C(=O)N(R_8) - L - 、 R_8 O - C(=O)N(R_8) - L - 、 $(R_8)_2$ N - C(=O)N(R_8) - L - 、 R_8 - C(=O)O - L - 、 $(R_8)_2$ N - C(=O)O - L - 、 R_8 - S(=O)₂ N(R_8) - L - および $(R_8)_2$ N - S(=O)₂ N(R_8) - L からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂ および -CONH₂ からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；

R_8 は、各々出現時に独立して、水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル - 、ヘテロアルキル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルケニル - 、 $(C_2 - C_4)$ アルキニル - 、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル -

10

20

30

40

50

、ヘテロシクリル - 、(C₃ - C₆)シクロアルキル(C₁ - C₄)アルキル - 、ヘテロシクリル(C₁ - C₄)アルキル - 、アリール - 、アリール(C₁ - C₄)アルキル - 、ヘテロアリール - 、およびヘテロアリール(C₁ - C₄)アルキル - からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい；または

2つのR₈が同一のNに結合している場合には、それらが結合しているN原子と共に、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい複素環を形成し得る]

で示される化合物、ならびにその医薬上許容される塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物を提供する；

ただし、R₁が水素であり、mが0であり、nが2であり、2つのR₂はそれらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₄がメチルである場合、R₅は、シアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および

ただし、R₁が水素であり、mが0であり、nが2であり、2つのR₂は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₅がメチルである場合、R₄はシアノエチルまたはシクロヘキシルからなる群から選択されない；および

ただし、R₁が水素であり、mが0であり、nが2であり、2つのR₂は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、R₄がエチルである場合、R₅はエチルではない。

【0078】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、mは0または1である）を提供する。

【0079】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、mは0である）を提供する。

【0080】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、nは2である）を提供する。

【0081】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₁は、後記からなる群から選択される：水素、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、および-CO NH₂）を提供する。

【0082】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₁は水素である）を提供する。

【0083】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₁は、(R_{1a})₂N-、R_{1b}-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}O-C(=O)-、(R_{1b})₂N-C(=O)N(R_{1c})-、R_{1b}-S(=O)₂N(R_{1c})-および(R_{1b})₂N-S(=O)₂N(R_{1c})-からなる群より選択されるものであり、これらの各々は、所望により1以上のR_{1d}で置換されていてもよい）を提供する。

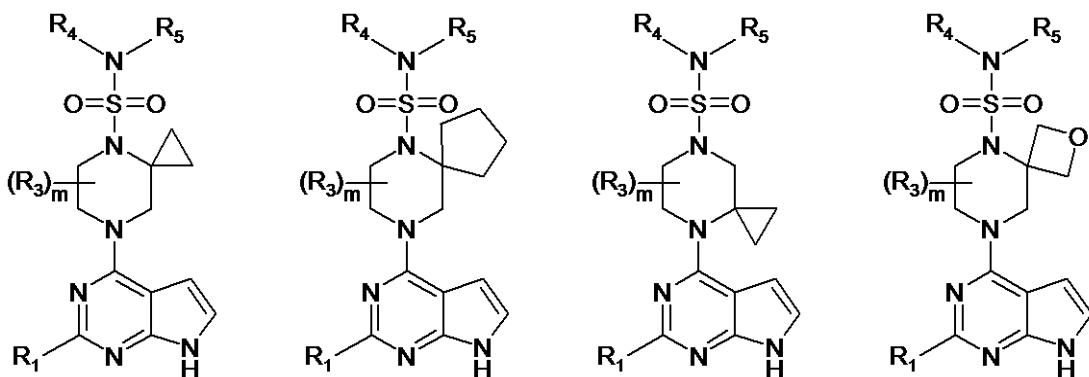
【0084】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R_{1a}は水素である）を提供する。

【0085】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、各R₂は、各々出現時に独立して、下記からなる群から選択される：

【化5】

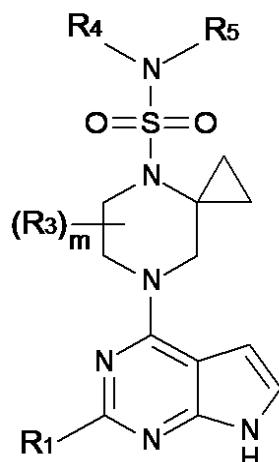


)を提供する。

【0086】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、R₂は、

【化6】



20

30

である)を提供する。

【0087】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、m=0であり、ここでR₁は水素である)を提供する。

【0088】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、R₃は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される:シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル-、ヘテロアルキル-、およびR_{3a}O-)を提供する。

【0089】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、R₃は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される:シアノ、ヒドロキシ、オキソ、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、およびR_{3a}O-)を提供する。

【0090】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、R₄およびR₅は、各々出現時に独立して、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリールアルキル-、アリールオキシアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、ヘテロアリールオキシアルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-)

40

50

、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6-C(=O)O-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L-$ および $(R_6)_2N-S(=O)_2N(R_6)-L$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい)を提供する。

【0091】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 R_4 および R_5 は、各々出現時に独立して、 (C_1-C_5) アルキル-、ヘテロアルキル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル(C_1-C_4)アルキル-、ヘテロシクリル(C_1-C_4)アルキル、 (C_1-C_4) アルキル(C_3-C_8)シクロアルキル-、 (C_1-C_4) アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C_1-C_4)アルキル-、アリールオキシ(C_1-C_4)アルキル-、ヘテロアリール(C_1-C_4)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C_1-C_4)アルキル-、 R_6O-L- 、 R_6S-L- 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $R_6O-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 $(R_6)_2N-C(=O)O-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2N(R_6)-L$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい)を提供する。

10

【0092】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 R_4 および R_5 は、それらが結合するN原子と共に、所望により1以上の R_7 により置換されていてもよい複素環を形成する)を提供する。

20

【0093】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 R_4 は水素である)を提供する。

【0094】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 R_5 は水素である)を提供する。

【0095】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 L 、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される:アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-)を提供する。

30

【0096】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 L は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される: (C_1-C_4) アルキル-、ヘテロアルキル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル(C_1-C_4)アルキル-、ヘテロシクリル(C_1-C_4)アルキル、アルキル(C_3-C_8)シクロアルキル-、 (C_1-C_4) アルキルヘテロシクリル-、アリール(C_1-C_4)アルキル-およびヘテロアリール(C_1-C_4)アルキル-)を提供する。

【0097】

本発明の実施態様は、式Iの化合物(式中、 R_4 および R_5 は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、イソアミル、ペンチル、ベンジル、ブチニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、フェニル、フェニルプロピル、フェネチル、ピリジルメチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル、キュバニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ジオキソチオラニルメチル、ジオキソチオラニルエチル、ジオキソチアニル、ジオキソチアニルメチル、ジオキソチアニルエチル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピロリルエチル、イソキサゾ

40

50

リルメチル、イソキサゾリルエチル、イミダゾリルエチル、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 R_6O-L- 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ からなる群より選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい；および、ここで L は、後記からなる群から選択される：メチル、エチル、プロピル、フラニルメチル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチル；および、ここで R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチルからなる群から独立して選択されるものであり、これらいずれかの R_6 は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂、-O(C₁-C₄)からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)を提供する。

10

【0098】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、 R_4 および R_5 は、独立して、水素、メチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、イソアミル、ペンチル、ベンジル、ブチニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、フェニル、フェニルプロピル、フェネチル、ピリジルメチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシリルメチル、シクロヘキシリルエチル、キュバニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ジオキソチオラニルメチル、ジオキソチオラニルエチル、ジオキソチアニル、ジオキソチアニルメチル、ジオキソチアニルエチル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピロリルエチル、イソキサゾリルメチル、イソキサゾリルエチル、イミダゾリルエチル、 $R_6O-C(=O)-L-$ 、 $R_6-C(=O)N(R_6)-L-$ 、 R_6O-L- 、 $(R_6)_2N-C(=O)-L-$ 、 $(R_6)_2N-L-$ 、 $(R_6)_2N-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-S(=O)_2-L-$ 、 $R_6-C(=O)-L-$ からなる群より選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上の R_7 により置換されていてもよい；および、ここで L は、後記からなる群から選択される：メチル、エチル、プロピル、フラニルメチル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニルメチル、ピペラジニルメチル；および、ここで R_6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチルからなる群から独立して選択されるものであり、これらの各々は、 R_6 は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-CO NH₂、-O(C₁-C₄)からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)を提供する。

20

【0099】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、 R_7 は、各々出現時に独立して、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂、-CONH₂、および=CH₂からなる群から選択される）を提供する。

30

【0100】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、 R_7 は、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、アリールアルキル-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ および $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂

40

50

S O N H_2 および C O N H_2 からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい) を提供する。

【0101】

本発明の実施態様は、式 I の化合物（式中、 R_7 は、メチル、tert-ブチル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピラゾリル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ベンジル、 $R_8O-C(=O)-$ 、 R_8O- 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ および $(R_8)_2N-$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望によりフルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルおよびオキソからなる群から選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよい；および、ここで R_8 はメチル、エチルおよびフェニルからなる群から選択される）を提供する。
10

【0102】

本発明の実施態様は、式 I の化合物（式中、 R_7 は、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ および $-CONH_2$ ）を提供する。

【0103】

本発明の実施態様は、式 I の化合物（式中、 R_7 は、アルキル-、ヘテロアルキル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル-、ヘテロシクリルアルキル、アルキルシクロアルキル-、アルキルヘテロシクリル-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ および $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ および $-CONH_2$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）を提供する。
20

【0104】

本発明の実施態様は、式 I の化合物（式中、 R_7 は、 (C_1-C_4) アルキル-、ヘテロアルキル-、 (C_2-C_4) アルキニル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、 (C_3-C_8) シクロアルキル(C_1-C_4) アルキル-、ヘテロシクリル(C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルキル(C_3-C_8) シクロアルキル-、 (C_1-C_4) アルキルヘテロシクリル-、アリール(C_1-C_4) アルキル-、 R_8O- 、 R_8S- 、 $(R_8)_2N-$ 、 $R_8O-C(=O)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)-$ 、 $R_8-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8O-C(=O)N(R_8)-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)N(R_8)-$ 、 $R_8-C(=O)O-$ 、 $(R_8)_2N-C(=O)O-$ 、 $R_8-S(=O)_2-$ 、 $(R_8)_2N-S(=O)_2-$ 、 $R_8-S(=O)_2N(R_8)-$ および $(R_8)_2N-S(=O)_2N(R_8)-$ からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ および $-CONH_2$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）を提供する。
30

【0105】

本発明の実施態様は、式 I の化合物（式中、 R_8 は、各々出現時に独立して、水素、アルキル-、ヘテロアルキル-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル-、アリール-、アリールアルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリールアルキル- からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SONH_2$ および $-CONH_2$ からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）を提供する。
40

【0106】

10

20

30

40

50

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₈は、各々出現時に独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₃-C₆)シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル-、アリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、オキソ、-NH₂、-SO₂NH₂、-SONH₂および-COONH₂からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）を提供する。

【0107】

本発明の実施態様は、式の化合物（式中、R₄およびR₅の一つは、(C₁-C₂)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂-C₄)アルケニル-、(C₂-C₄)アルキニル-、(C₃-C₈)シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル-、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)N(R₆)-Lからなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよい；および

ここで一方のR₄またはR₅は、(C₃-C₅)アルキル-、ヘテロアルキル-、(C₂-C₄)アルケニル-、(C₂-C₄)アルキニル-、(C₃-C₅)シクロアルキル-、シクロアルケニル-、シクロアルキニル-、ヘテロシクリル-、シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキル(C₃-C₈)シクロアルキル-、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、アリール(C₁-C₄)アルキル-、アリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-、ヘテロアリールオキシ(C₁-C₄)アルキル-、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)N(R₆)-Lからなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよいか；または

R₄およびR₅は、それらが結合しているN原子と共に、所望により1以上のR₇により置換されていてもよい複素環を形成できる；または

R₄およびR₅は、独立して水素であり得る）を提供する。

【0108】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、少なくともR₄およびR₅の一つは、ヘテロアルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、アリール(C₁-C₄)アルキル-、およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-からなる群から選択されるものであり、ここで該ヘテロアルキル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-は、1以上のR₇により置換されている）を提供する。

【0109】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、少なくとも一つのR₄およびR₅は、1またはそれ以上のR₇により置換されているベンジルである）を提供する。

10

20

30

40

50

【0110】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、少なくともR₄およびR₅の一つは、R₆O-L-、R₆S-L-、(R₆)₂N-L-、R₆-C(=O)-L-、R₆O-C(=O)-L-、(R₆)₂N-C(=O)-L-、R₆-C(=O)N(R₆)-L-、R₆O-C(=O)N(R₆)-L-、(R₆)₂N-C(=O)N(R₆)-L-、R₆-C(=O)O-L-、(R₆)₂N-C(=O)O-L-、R₆-S(=O)₂-L-、(R₆)₂N-S(=O)₂-L-、R₆-S(=O)₂N(R₆)-L-および(R₆)₂N-S(=O)₂N(R₆)-L-からなる群から選択されるものであり、これらの各々は、所望により、1以上のR₇により置換されていてもよく、ここでLは、各々出現時に独立して、後記からなる群から選択される：ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-）を提供する。 10

【0111】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の一方は、後記からなる群から選択される：ジオキソチオラニルメチル、ジオキソチオラニルエチル、ジオキソチアニルメチルおよびジオキソチアニルエチル）を提供する。

【0112】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の一方は、ジオキソチオラニルメチルである）を提供する。 20

【0113】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の一方は、ジオキソチアニルメチルである）を提供する。

【0114】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の少なくとも一方は、R₆-C(=O)-L-、R₆-S(=O)₂-L-または(R₆)₂N-S(=O)₂-L-から選択されるものであり、これらは所望により、1以上のR₇により置換されていてもよく、ここでLは、後記からなる群から選択される：ヘテロシクリル-、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルキルヘテロシクリル-、アリール(C₁-C₄)アルキル-およびヘテロアリール(C₁-C₄)アルキル-）を提供する。 30

【0115】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の少なくとも一方は、R₆-C(=O)-L-、R₆-S(=O)₂-L-または(R₆)₂N-S(=O)₂-L-から選択されるものであり、これらは所望により、1以上のR₇により置換されていてもよく、ここでLは、ピペリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ベンジルおよびアゼチジニルからなる群から選択されるものであり、ここでR₆は、後記からなる群から選択される：水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、シアノプロピル）を提供する。

【0116】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₆-C(=O)-L-、R₆-S(=O)₂-L-または(R₆)₂N-S(=O)₂-L-は、少なくとも2つのフルオロにより置換されるものであり、ここでLは、ピペラジニルメチル、ピロリジニルメチル、ベンジルおよびアゼチジニルからなる群から選択されるものであり、ここでR₆は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノエチル、シアノプロピルからなる群から選択される）を提供する。 40

【0117】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の一方は、ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキルおよび(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキルからなる群から選択されるものであり、ここで該ヘテロシクリル(C₁-C₄)アルキルおよび(C₃-C₆)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキルは、2以上のR₇により置換されている；ここで、少なくとも2つのR₇は、フルオロである）を提供する。 50

【0118】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄およびR₅の一方は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシリルメチルおよびピロリジニルメチルからなる群から選択されるものであり、ここで該シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシリルメチルおよびピロリジニルメチルは2以上のR₇により置換されている；ここで少なくとも2つのR₇はフルオロである）を提供する。

【0119】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₄はメチルである）を提供する。

【0120】

本発明の実施態様は、式Iの化合物（式中、R₅はメチルである）を提供する。 10

【0121】

本発明の実施態様は、後記から選択される、式Iの化合物を提供する：

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸メチルアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸フェネチルアミド、

4 - [4 - (イミダゾール-1-スルホニル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン、 20

N - メチル - N - (ピロリジン-3-イルメチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - (4 - ピペリジルメチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド（ギ酸塩として）、

N - メチル - N - (3 - ピペリジルメチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド（ギ酸塩として）、

N - [[(2S)-4,4 - ジフルオロピロリジン-2-イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド（ギ酸塩として）、 30

N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチオラン-3-イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチアン-4-イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - (オキセタン-3-イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、 40

N - ベンジルオキシ - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

(N Z) - N - [(4 - メトキシフェニル)メチレン] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - (アゼチジン-3-イル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [[(2R) - ピロリジン-2-イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、 50

N - メチル - N - [(2S) - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド(ギ酸塩として)、

tert - プチル N - [(5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]カルバメート、

4 - {4 - [フェネチル - (3 - フェニル - プロピル) - スルファモイル] - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル} - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - プチルエステル、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロプロピルメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロブチルメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (2 - オキソ - プチル) - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - ヒドロキシ - プロピル) - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 イソブチル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - プロピル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロヘキシリルメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 ジフェネチルアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シアノメチル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (4 - シアノ - プチル) - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (2 - メトキシ - エチル) - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 ブタ - 2 - イニル - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェネチル - アミド、

{フェネチル - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - 酢酸エチルエステル、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - フェネチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - フェネチル - アミド、

N - ベンジル - 2 - {フェネチル - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - アセトアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オ

10

20

30

40

50

クタン - 4 - スルホン酸 メチル - (3 - フェニル - プロピル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (2 - シクロヘキシル - エチル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - ベンジル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (2 - シアノ - ベンジル) - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 シクロヘキシルメチル - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - ピロール - 1 - イル - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (3 - メチル - プチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - フェニル) - プロピル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [3 - (3 - シアノ - フェニル) - プロピル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - フェノキシ - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3, 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - エチル] - メチル - アミド、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - プロピル) - フェネチル - アミド、
 {メチル - [7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - 酢酸メチルエステル、
 7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - プロピル) - メチル - アミド、
 N, N - ジメチル - 2 - {メチル - [7 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - アセトアミド、
 N - (シクロプロピルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - (シクロブチルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - シクロペンチル - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - メチル - N - (2 - フェニルプロピル) - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド、
 N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロ

10

20

30

40

50

ピラン - 2 - イルメチル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - [[5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フリル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H -
 ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 -
 スルホンアミド、
 N - メチル - N - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[
 2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホ
 ンアミド、
 N - (イソキサゾール - 5 - イルメチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (2 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (3 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (4 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピ
 リミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シクロペンチルメチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン -
 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - シクロペンチルエチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジ
 ン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [2 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ
 口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホ
 ンアミド、
 N - [(1 , 1 - ジオキソチアン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、
 N - [(2 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリ
 ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [[4 - (トリフ
 ルオロメトキシ)フェニル]メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホ
 ンアミド、
 N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [[4 - (トリフ
 ルオロメチル)フェニル]メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホン
 アミド、
 N - (2 - シクロプロピルエチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジ
 ン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3
 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、
 N - [(4 - tert - ブチルシクロヘキシリ)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
 ミド、

10

20

30

40

50

N - [(3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - [(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(4-メチレンシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(3-オキソシクロプロピル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - N - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - N - [(3-スルファモイルフェニル)メチル] - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - N - [(4-スルファモイルフェニル)メチル] - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - [[1-(ジフルオロメチル)-3H-ピラゾール-3-イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

N - [[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3H-ピラゾール-3-イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸(4-シアノ-ベンジル) - メチル - アミド、

4 - [4-(ビペリジン-1-スルホニル)-4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル] - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

1 - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホニル] - ビペリジン-4 - カルボニトリル、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸 メチル - フェニル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸(2-シアノ-エチル) - シクロプロピル - アミド、

1 - [7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホニル] - ビペリジン-3 - カルボニトリル、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル] - メチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸ベンジル - メチル - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸ジメチルアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸イソプロピルアミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4 - スルホン酸フェネチル-(3-フェニル-プロピル) - アミド、

7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オ

10

20

30

40

50

クタン - 4 - スルホン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - プロピル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - プロピル) - アミド、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 (3 - シアノ - プロピル) - (3 - フェニル - プロピル) - アミド
 、
 7 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホンアミド、
 N - イソプロピル - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - エチル - N - イソプロピル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - イソプロピル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - エチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - メトキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - (2 - イミダゾール - 1 - イルエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - シクロブチル - N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - シクロブチル - N - (2 - モルホリノエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (1 - シアノエチル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
 、
 10
 20
 30
 40
 50

- d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (シアノメチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (3 - シアノプロピル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (オキセタン - 3 - イル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - (1 - シアノエチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - プロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (2 - メトキシエチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (シクロプロピルメチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - ヒドロキシブタノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - メチル - N - [(1 - プロパノイルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [[1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 N - [(1 - ホルミルピロリジン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
 10
 20
 30
 40
 50

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド、

4 , 4 - ジフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロヘキサンカルボキサミド、

4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]ブタンアミド、

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]チオラン - 3 - カルボキサミド、 10

2 - (1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、

3 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド、

2 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、 20

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]チアン - 4 - カルボキサミド、

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]チアン - 3 - カルボキサミド、

N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロペンタンカルボキサミド、

2 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、 30

3 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド

、

N - シクロプロピル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - (1 - メチルブチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、 40

N - シクロペンチル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N , N - ピス(シアノメチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N , N - ジベンジル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - ベンジル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリ 50

ミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
N - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - N - エチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 ,
3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンア
ミド、

N , N - bis[(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]
]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 -
(7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ
ン - 8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 - (7
H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン -
8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル) - 3 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 - (7
H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン -
8 - スルホンアミド、

N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 3 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 -
(7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ
ン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 2
- イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) -
5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 1 - (3 - シアノプロパノイル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 -
イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 ,
8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ホルミル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N
- メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ
[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ
口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スル
ホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5
- (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オク
タン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ
口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スル
ホンアミド、

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 3 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5
- (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オク
タン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - メチルスルホニル - ピロリジン - 2 - イル]メチ
ル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジア
ザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジ
ン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)
- 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[(2 S) - 1 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジ
ン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル)
- 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[
2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホ
ンアミド、

10

20

30

40

50

ンアミド、

N - (シアノメチル) - N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、
N - (2 - シアノエチル) - N - (シアノメチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - [[5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、

N - [(1,1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - [[5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド、

N - ベンジルオキシ - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(2S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [[5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]ホルムアミド、

N - [(4 - シアノキュバン - 1 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [1 - (2 - ヒドロキシアセチル)アゼチジン - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)アゼチジン - 3 - イル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(2R) - 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - [(2R) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド、

N - メチル - N - [(2S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピ 50

口口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-メチル-N-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(3-シアノプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(ホルミルピロリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(2-シアノアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2R)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2S)-1-(ホルミルピロリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-メチル-N-[(2S)-1-メチルスルホニルピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、

N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド、または
tert-ブチル N-(3-メチルスルホニルプロピル)-N-[(5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル)スルホニル]カルバメート。

【0122】

本発明の実施態様は、7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 シアノメチル-フェネチル-アミドである、式Iの化合物を提供する。

【0123】

本発明の実施態様は、7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-フェネチル-アミドである、式Iの化合物を提供する。

【0124】

本発明の実施態様は、N-(シアノメチル)-N-フェネチル-5-(7H-ピロ口[2,

10

20

30

40

50

3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 2 5 】

本発明の実施態様は、N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - [(4 - スルファモイルフェニル)メチル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 2 6 】

本発明の実施態様は、N - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。 10

【 0 1 2 7 】

本発明の実施態様は、N - [((2 S) - 1 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 2 8 】

本発明の実施態様は、N - メチル - N - フェネチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 2 9 】

本発明の実施態様は、4 , 4 - ジフルオロ - N - メチル - N - [(5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 -

ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロヘキサンカルボキサミドである、式 I の化合物を提供する。 20

【 0 1 3 0 】

本発明の実施態様は、N - [((2 S) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル)ピロリジン - 2 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。 30

【 0 1 3 1 】

本発明の実施態様は、N - [((2 S) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド；ギ酸である、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 3 2 】

本発明の実施態様は、N - [((2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 2 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 3 3 】

本発明の実施態様は、N - [(1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。 40

【 0 1 3 4 】

本発明の実施態様は、N - メチル - N - (1 - メチルスルホニルアゼチジン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。

【 0 1 3 5 】

本発明の実施態様は、N - メチル - N - [((2 R) - 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミドである、式 I の化合物を提供する。 50

【0136】

本発明の実施態様は、N - メチル - N - [(2R) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0137】

本発明の実施態様は、N - [(2S) - 4,4 - ジフルオロ - 1 - メチルスルホニル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - Nメチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0138】

本発明の実施態様は、N - [(1,1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0139】

本発明の実施態様は、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - フェネチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0140】

本発明の実施態様は、N - (シクロブチルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0141】

本発明の実施態様は、N - メチル - N - [(2S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0142】

本発明の実施態様は、N - [(2R) - 1 - (3 - シアノプロパノイル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0143】

本発明の実施態様は、N - [(2S) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 4,4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0144】

本発明の実施態様は、N - (シアノメチル) - N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0145】

本発明の実施態様は、N - [2 - (4 - フルオロフェニル)エチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0146】

本発明の実施態様は、N - (シクロペンチルメチル) - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0147】

本発明の実施態様は、N - [(2R) - 1 - (2 - ヒドロキシアセチル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8

10

20

30

40

50

- ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0148】

本発明の実施態様は、N-メチル-N-[(2S)-1-メチルスルホニルピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7Hピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0149】

本発明の実施態様は、N-[(2R)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。 10

【0150】

本発明の実施態様は、N-[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-ホルミル-ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0151】

本発明の実施態様は、N-[(2R)-1-ホルミルピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。 20

【0152】

本発明の実施態様は、N-[(2R)-1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0153】

本発明の実施態様は、N-[(2S)-1-ホルミルピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0154】

本発明の実施態様は、N-[(2S)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。 30

【0155】

本発明の実施態様は、N-(シアノメチル)-N-[(1,1-ジオキソチアン-4-イル)メチル]-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0156】

本発明の実施態様は、N-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。 40

【0157】

本発明の実施態様は、N-[(4-シアノキュバン-1-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【0158】

本発明の実施態様は、N-[(2R)-1-(2-シアノアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。 50

【 0 1 5 9 】

本発明の実施態様は、N-[(2S)-1-(3-シアノプロパノイル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル]メチル-Nメチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミドである、式Iの化合物を提供する。

【 0 1 6 0 】

式Iで示される化合物は、有機溶媒からの濃縮によって直接的にあるいは有機溶媒または該溶媒と有機もしくは無機でありうる共溶媒、例えば、水との混合液からの結晶化または再結晶によって結晶形で得られうる。結晶は、本来溶媒不含形態でまたは溶媒和物、例えば、水和物として単離されうる。本発明は、すべての結晶変態および結晶形、さらにその混合物も包含する。10

【 0 1 6 1 】

式Iで示される化合物は、異性体、例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体の存在を生じさせうる非対称に置換された(キラル)炭素原子および炭素-炭素二重結合を含みうる。本発明は、純粋形態のまたはその混合物としての、すべてのかかる異性体に関する。本発明はまた、式Iで示される化合物のすべての可能性のある互変異性体に関する。

【 0 1 6 2 】

本発明の態様は、式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と医薬上許容されるビヒクルまたは賦形剤を共に含む医薬組成物に関する。20

【 0 1 6 3 】

本発明の態様は、式Iで示される化合物またはその医薬上許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と医薬上許容されるビヒクルまたは賦形剤を共に含み、またさらに別の治療上活性な化合物を含む医薬組成物に関する。

【 0 1 6 4 】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、治療において用いられうる。

【 0 1 6 5 】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、治療において有用なもの、例えば、皮膚の疾患もしくは病態または急性もしくは慢性皮膚創傷障害の処置に用いるためのものであります。30

【 0 1 6 6 】

本発明の一実施態様において、皮膚疾患または病態は、増殖性および炎症性皮膚疾患、乾癬、癌、表皮炎、脱毛症、皮膚萎縮、ステロイド誘発性皮膚萎縮、皮膚の老化、紫外線による皮膚の老化、ニキビ、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、搔痒症、および湿疹からなる群より選択される。

【 0 1 6 7 】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、免疫系の疾患、特に自己免疫性疾患の予防、処置および/または緩和に用いられうる。

【 0 1 6 8 】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クロhn病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および/または緩和において用いられうる。40

【 0 1 6 9 】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、免疫系の疾患、特に自己免疫性疾患の予防、処置および/または緩和のための医薬組成物の製造に用いられうる。

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和のための医薬組成物の製造のために用いられる。

【0171】

本発明の態様は、本発明に記載の式Iで示される化合物は、免疫系の疾患、特に自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和のための医薬組成物の製造のために用いられる、ここで該医薬はさらに別の治療上活性な化合物を含む。 10

【0172】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和のための医薬組成物の製造のために用いられる、ここで該医薬はさらに別の治療上活性な化合物を含む。

【0173】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、タンパク質チロシンキナーゼのJAKファミリーのタンパク質チロシンキナーゼの活性を調節しうる抗炎症剤として用いられる。 20

【0174】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、JAK1、JAK2、JAK3またはTYK2タンパク質チロシンキナーゼの活性を調節しうる抗炎症剤として用いられる。

【0175】

本発明の一実施態様において、本発明に記載の式Iで示される化合物は、非感染性抗炎症性または自己免疫性疾患または病態の処置、緩和または予防に用いられる、ここで、該非感染性炎症性疾患または病態は、急性炎症性疾患、例えば、急性肺損傷、呼吸窮迫症候群、アレルギー、アナフィラキシー、敗血症または移植片対宿主疾患、あるいは慢性炎症性疾患、例えば、変形性関節症、痛風、乾癬性関節炎、肝硬変、多発性硬化症、あるいは眼疾患または病態、例えば、非感染性（例えば、アレルギー性）結膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、交感性眼炎、眼瞼炎、乾性角結膜炎、または免疫学的角膜移植拒絶反応からなる群より選択され、該自己免疫性疾患または病態は、自己免疫性胃炎、アジソン病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、慢性特発性蕁麻疹、慢性免疫性多発ニューロパシー、糖尿病、糖尿病性ニューロパシー、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデスおよび甲状腺眼疾からなる群より選択される。 30

【0176】

本発明の一実施態様は、免疫系の疾患、特に自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和する方法を提供するものであり、該方法は、有効量の式Iで示される化合物をそれが必要な患者に投与することを含む。 40

【0177】

本発明の一実施態様は、皮膚疾患、例えば、乾癬、酒さ、狼瘡、多発性硬化症、関節リウマチ、I型糖尿病および糖尿病からの合併症、喘息、アトピー性皮膚炎、癌、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症および黄斑変性症ならびに他の自己免疫性疾患の予防、処置および／または緩和する方法を提供するものであり、該方法は、有効量の式Iで示される化合物をそれが必要な患者に投与することを含む。

【0178】

10

20

30

40

50

ヒトの処置に有用であることに加えて、本発明の化合物はまた、哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌおよびネコを含む動物の獣医学的処置にも有用である。

【0179】

治療に用いるため、本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物または医薬製剤の形態である。したがって、本発明は、医薬上許容される賦形剤またはビヒクリと共に、式Iで示される化合物を、所望により1種または複数の他の治療上活性な化合物、例えば、分化誘導剤、例えば、ビタミンD誘導体およびオールトランス型レチノイド酸；コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンおよびプレドニゾロン、化学療法剤、抗癌剤、細胞毒性剤も共に含む医薬組成物に関する。賦形剤は、組成物の他の成分と混合可能であり、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。

10

【0180】

処置が別の治療上活性な化合物の投与に関する場合、前記化合物の有用な投与量については、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, J. G. Hardman and L. E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995を参照することを推奨する。

【0181】

都合の良いことには、活性成分は、化合物の0.1重量～99.9重量%を含む。

【0182】

「投与単位」なる語は、活性物質それ自体、または活性物質と固体もしくは液体医薬希釈剤もしくは担体の混合物のいずれかを含む物理的かつ化学的に安定な単位量として存在する、患者に投与することができ、容易に処理および包装されうる単位投与量、すなわち、単回投与量を意味する。投与単位の形態では、化合物は、適当な間隔で1日1回または複数回投与されうるが、常に患者の状態に応じ、医師によって作成された処方箋にしたがって投与されうる。ある治療計画では、より長い間隔、例えば、1日おき、週1回、またはさらに長い間隔での投与が有益でありうることも想定されている。

20

【0183】

都合の良いことには、処方物の投与単位は、式Iで示される化合物の、0.01mg～1000mg、好ましくは1mg～500mg、例えば、5mg～100mgを含有する。

30

【0184】

処方物には、例えば、眼投与（持続または徐放を含む）、経口投与（持続または徐放を含む）、直腸投与、非経口投与（皮下、腹腔内、筋肉内、関節内および静脈内を含む）、経皮投与、局所投与、鼻腔投与または口腔投与に適当な形態のものが含まれる。

【0185】

都合の良いことには、処方物は、投与単位形態で存在していてもよく、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2000に記載されるような、調剤分野にて周知の方法のいずれかによって調製されてもよい。すべての方法には、活性成分と、1種または複数の副成分となる、担体を組み合わせる工程が含まれる。一般には、処方物は、活性成分と液体担体または微粉固体担体または両方を均一かつ密接に組み合わせ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の処方物に成形することによって調製される。

40

【0186】

眼投与に適当な処方物は、微結晶形態、例えば、水性微結晶懸濁液の形態であってもよい、活性成分の滅菌水性製剤の形態であってもよい。また、リポソーム処方物または生分解性ポリマーシステム、例えばEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989に開示されているようなもの、を使用して、眼投与のための活性成分を存在させてもよい。

【0187】

局所または眼投与に好適な処方物には、液体または半液体製剤、例えば、塗布剤、ロ-

50

ション、ゲル、アプリカント (applicant)、水中油型または油中水型エマルション、例えば、クリーム、軟膏またはペースト；あるいは溶液または懸濁液、例えば、滴剤、硝子体内注射および徐放性薬物システムが含まれる。

【0188】

局所投与のために、式Iで示される化合物は、典型的には、組成物の0.01～20重量%、例えば、0.1%～約10%の量で存在してもよいが、組成物の約50%までの量で存在していてもよい。

【0189】

経口投与に適当な本発明の処方物は、各々所定量の活性成分を含有する、カプセル剤、薬包 (sachet)、錠剤またはロゼンジ剤として個別単位の形態；粉末または顆粒の形態；水性液体または非水性液体、例えば、エタノールまたはグリセロール中溶液または懸濁液の形態；あるいは水中油型エマルションまたは油型水型エマルションの形態であってもよい。かかる油は、食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ヤシ油または落花生油などであってもよい。適当な分散剤または懸濁化剤には、合成または天然ゴム、例えば、トラガカント、アルギン酸塩、アカシア、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマーおよびポリビニルピロリドンが含まれる。活性成分はまた、ボーラス、舐剤またはペーストの形態で投与されてもよい。

10

【0190】

錠剤は、活性成分を所望により1種または複数の副成分と一緒に圧縮または成形することによって製造されうる。圧縮錠剤は、適当な機械において、所望により結合剤、例えば、乳糖、グルコール、スター、ゼラチン、アカシアゴム、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど；潤滑剤、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど；崩壊剤、例えば、スター、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、クロスカルメロースナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスボビドンなどまたは分散剤、例えば、ポリソルベート80と混合されうる、自由流動形態、例えば、粉末または顆粒の活性成分（複数）を圧縮することによって調製されうる。成形錠剤は、適当な機械において、粉末化活性成分および不活性液体希釈剤に浸した他の担体の混合物を成形することによって製造されうる。

20

30

【0191】

直腸投与用処方物は、本発明の化合物が低融点水溶性または不溶性固体、例えば、ココアバター、硬化植物油、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコールの脂肪酸エステルと混合される坐剤の形態であってもよく、一方、エリキシル剤は、パルミチン酸ミリストイルを用いて調製されてもよい。

30

【0192】

非経口投与に適当な処方物は、都合の良いことには、好ましくはレシピエントの血液と等張である、活性成分の滅菌油性または水性製剤、例えば、等張食塩水、等張グルコース溶液またはバッファー溶液を含む。処方物は、都合の良いことには、例えば、細菌担持フィルターを介する濾過、処方物への滅菌剤の添加、処方物の照射または処方物の加熱によって滅菌されうる。例えば、Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994に開示されるリポソーム処方物はまた、非経口投与に適している。

40

【0193】

あるいは、式Iで示される化合物は、使用直前に滅菌溶媒中で容易に溶解される滅菌固体製剤、例えば、凍結乾燥粉末として存在していてもよい。

【0194】

経皮処方物は、プラスターまたはパッチ剤の形態であってもよい。

【0195】

50

鼻腔または口腔投与に適当な処方物には、粉末、自動推進式、およびスプレー式処方物、例えば、エアロゾルおよび噴霧剤が含まれる。かかる処方物は、例えば、Modern Pharmaceutics, 第2版, G. S. Bunker and C. T. Rhodes (Eds.), 第427-432頁, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceutics, 第3版, G. S. Bunker and C. T. Rhodes (Eds.), 第618-619頁および第718-721頁, Marcel Dekker, New YorkおよびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 10, J. Swarbrick and J. C. Boylston (Eds.), 第191-221頁, Marcel Dekker, New Yorkにより詳細に開示されている。

10

【0196】

前記の成分に加えて、式Iで示される化合物の処方物は、1種または複数のさらなる成分、例えば、希釈剤、緩衝剤、香味剤、着色剤、界面活性剤、増粘剤、保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル(抗酸化剤を含む)、乳化剤などを含んでいてもよい。

【0197】

活性成分が医薬上許容される無毒性酸または塩基との塩の形態で投与される場合には、好ましい塩は、特定のおよび適当な吸収速度を得るために、例えば、容易に水に溶けるかまたはわずかに水に溶ける。

【実施例】

【0198】

20

実施例

調製方法

本発明の化合物は、合成分野の当業者に周知の多数の方法で調製されうる。式Iで示される化合物は、例えば、有機化学合成分野にて既知の方法と共に下記の反応および技法、または当業者に明らかなそれらの改良法を用いて調製されてもよい。好ましい方法には、限定されるものではないが、下記のものが含まれる。用いられる試薬および物質に適當であって、達成される変換に適當な溶媒中で反応は行われる。また、下記の合成方法において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間および後処理方法の選択を含む、すべての目的とする反応条件は、有機合成分野の当業者によって容易に認識されるであろう、反応の標準的条件を選択されることが理解されるであろう。所定のクラスに分類されるすべての化合物が、記載される方法の一部において必要とされる一部の反応条件に適合するとは限らない。反応条件に適合するかかる置換基の限定は、当業者に容易に理解されるであろうし、別のある方法が用いられる。

30

【0199】

出発物質は、既知のもしくは商業的に入手可能な化合物であるかまたは当業者に周知の通常の合成方法によって調製されうる。

【0200】

40

一般的製法、調製法および実施例

¹H核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、300MHzまたは600MHzにて記録された。化学シフト値(、ppm単位)は、内部テトラメチルシラン($\delta = 0.00$)またはクロロホルム($\delta = 7.25$)基準に対する所定の溶媒中で示される。DMSO-d₆は、単にNMRデータを含むリスト中のDMSOを示す。規定された(ダブレット(d)、ダブレットダブレット(dd)、トリプレット(t)、カルテット(q))または規定されていない(m)のいずれかの、マルチプレットの値は、特に範囲が示されない限り、適當な中間点で規定される。(br)はプロードピークを示す。用いられる有機溶媒は通常、無水であった。クロマトグラフィーを、Merckシリカゲル60(0.040-0-063mm)で行った。特に明記しない限り、示される溶媒比はv:vを示す。

【0201】

以下の略称は、全体にわたって用いられている:

【表1】

BOC	t e r t -ブロブチカルボニル
DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
E t	エチル
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
L	リットル
LG	脱離基
m	ミリ
Me	メチル
NMR	核磁気共鳴
M s	メシラート
P G	保護基
P h	フェニル
P y b r o p	プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
T H F	テトラヒドロフラン
v	容量

10

20

30

40

【0202】

分取HPLC/MS

分取HPLC/MSを、2つのShimadzu P P 150 分取ポンプおよびThermo MSQ Plus質量分析計を有するDionex APS系で実施した。カラム：Waters X Terra C-18, 150 mm × 19 mm, 5 μm；溶媒系：A = 水(0.1% ギ酸)およびB = アセトニトリル(0.1% ギ酸)；流速 = 1.8 mL / 分；方法(10分)：6分間で10% Bから100% Bとなり、さらに2分間100% Bで保持する直線勾配法。関連イオンのイオントレースおよびPDAシグナル(240 - 400 nm)に基づいて分画物を回収した。

【0203】

分析HPLC/MS

分析HPLC/MSを、Waters Acuity UPLC, Waters Micromass LCT Premier XE質量分析計, Waters Acuity PDAからなるシステムで実施した。カラム：Acuity UPLC HSS T3 1.8 μm; 2.1 × 50 mm；溶媒系：A = 10 mM 酢酸アンモニウム + 0.1% HCOOHおよびB = CH₃CN + 0.1% HCOOH；流速 = 0.7 mL / 分；方法(4.8分)：2.6分間で1% Bから95% Bとなり、1.2分間で95% Bに保持する直線勾配法。

【0204】

一般的製造方法：

本発明の化合物は、例えば、スキーム1aおよび1bに概説した一般方法により製造できる、ここでR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、mおよびnは、本明細書に記述したとおりに規定される。

【0205】

P Gは、好適な保護基(例えば、BOC、SEMおよびTsなどであるが、これら限定するものではない)を表す("Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., Greene T.W. および Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)。

【0206】

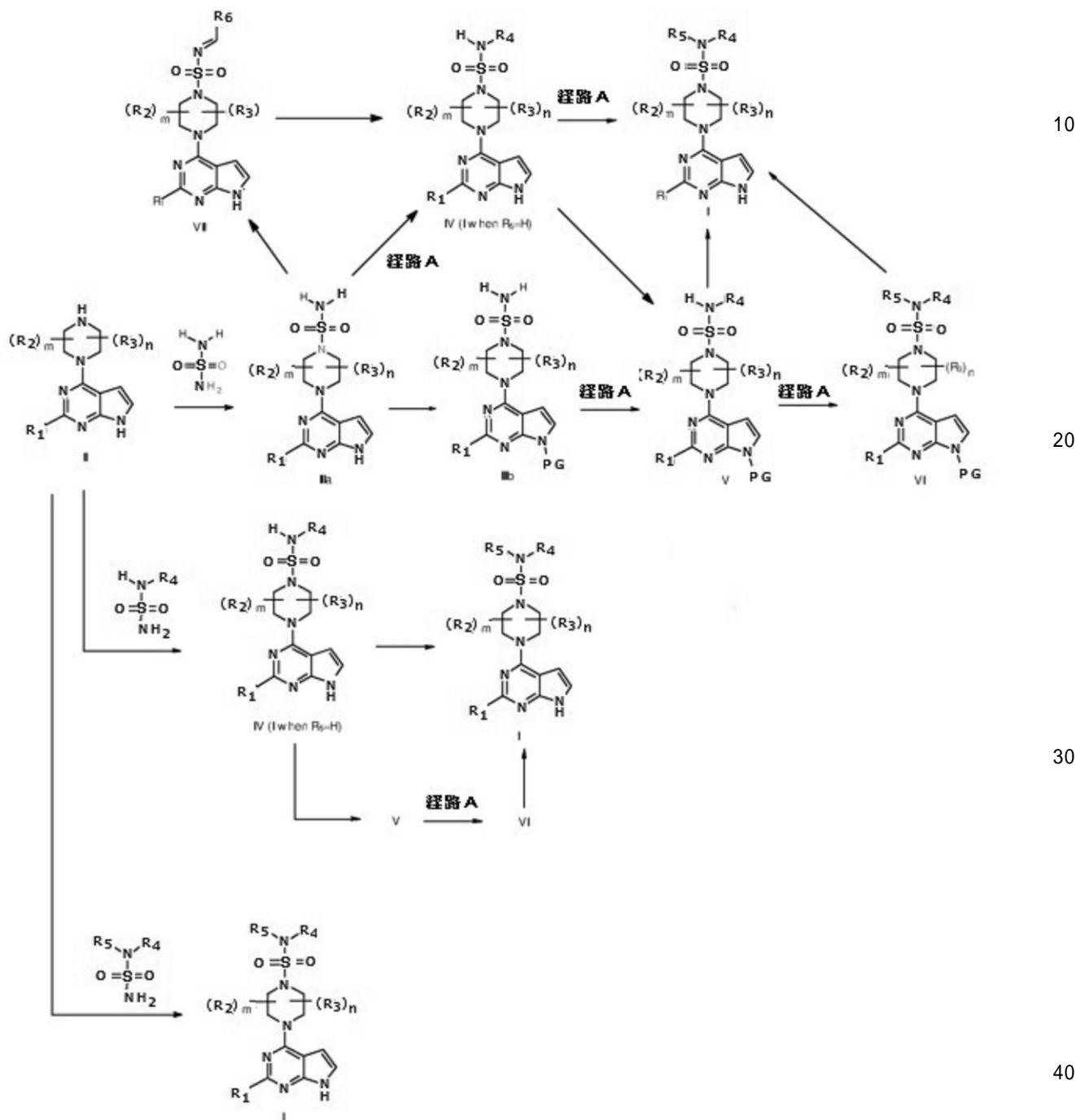
50

L G は、好適な脱離基（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メトキシ、N-イミダゾリル-、-OMs または OTs などであるが、これらに限定するものではない）を表す。

【0207】

スキーム 1 a

【化7】



【0208】

一般式 I-I の化合物を、スルファミドまたは置換スルファミドと反応させて、一般式 I、I-IIa および IV の化合物を得ることができる。スルファミドおよびスルファミド誘導体によるかかる置換は、文献(Synthesis, 1983, 192 - 194; Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49 - 77)から公知である。

【0209】

一般式 I-IIa および IV の化合物を、所望により、好適な保護基、例えば BOC 基により保護して、一般式 I-IIb および V の化合物を各々得ることができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 0 】

一般式 I I I a および I I I b の化合物を、一般経路 A を用いて、各々一般式 I V および V の化合物へと誘導体化できる。一般式 I I I a の化合物を、さらに好適なアルデヒドと反応させて、一般的構造 V I I の化合物を得ることができる。

【 0 2 1 1 】

一般式 I V および V の化合物を、一般経路 A を用いて、各々一般式 I および V I の化合物に誘導体化できる。

【 0 2 1 2 】

一般経路 A は、例えば、一般式 I 、 I I I a 、 I I I b 、 I V および V のスルファミド誘導体が、 NH またはスルファミド部分の NH₂ 窒素にて、該スルファミドを、ハライド、メシレートまたはトシレートのような好適な脱離基を導入している好適な R₄ または R₅ の誘導体と反応させることにより誘導体化される経路である。該反応を、好適な温度で、例えば 0 ~ 180 で、好適な溶媒、例えばジオキサン中で実施する。

10

【 0 2 1 3 】

一般式 V および V I の化合物を、有機合成分野の技術者には公知の標準的方法を用いて、一般式 I の化合物に対して脱保護され得る(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)。

【 0 2 1 4 】

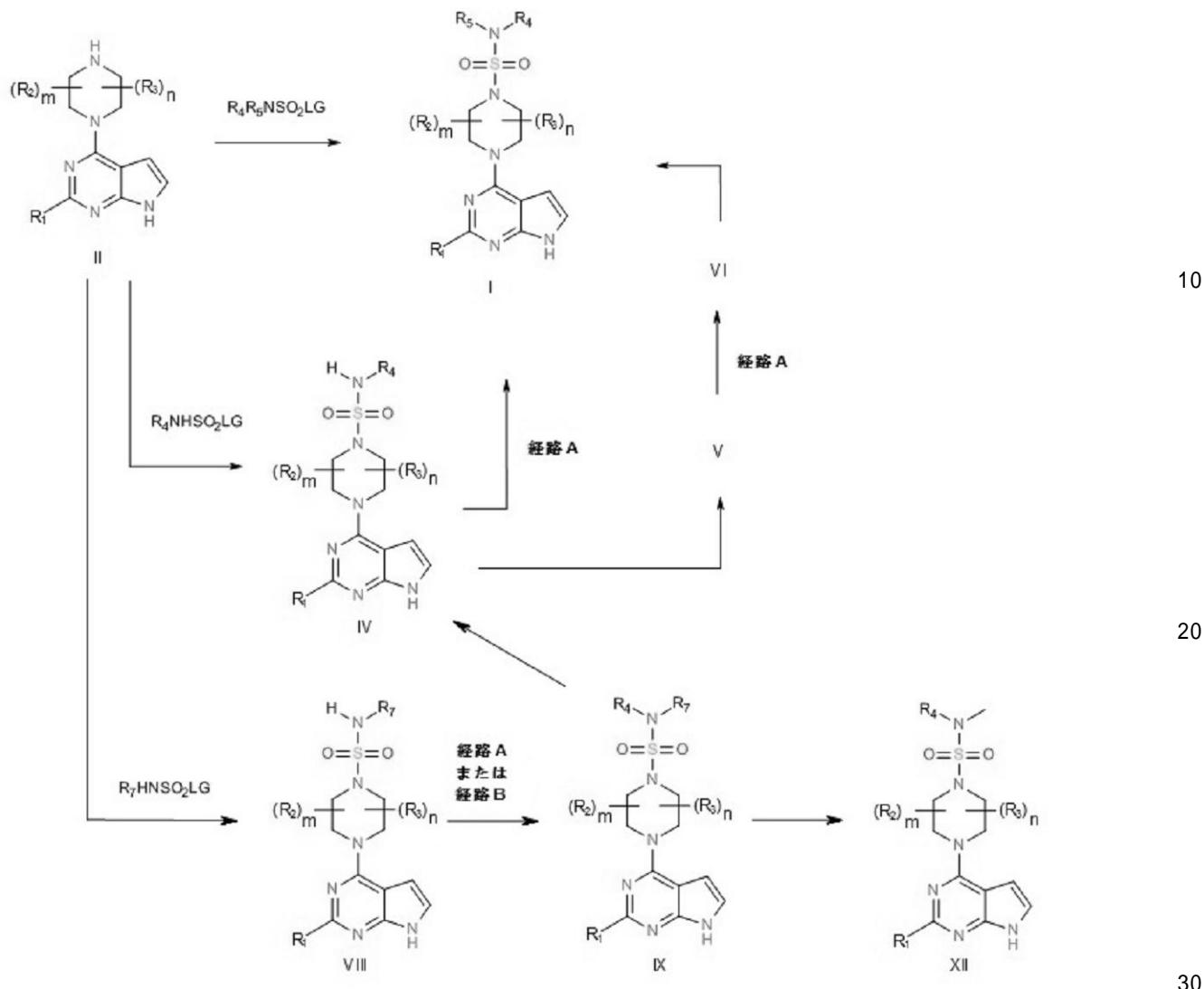
一般式 V I I の化合物を、有機合成分野の技術者には公知の標準的方法を用いて、一般式 I V の化合物に還元した。

20

【 0 2 1 5 】

スキーム 1 b

【化 8】



一般式 I の化合物を、さらに置換スルファモイル誘導体、即ちスキーム 1 b 中の $R_4 R_5 N S O_2 L G$ (ここで、 $L G$ は、例えば C 1 であってもよい) と反応させて、一般式 I および I V の化合物を得た。かかる反応、例えば、置換スルファモイル塩化物およびアミンとの間の反応は、文献(Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77; J. Med. Chem. 1999, 42, 1178-1192; Bio. Org. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1312-1317)より公知である。

【0216】

一般式 I の化合物を、さらに置換されたスルファモイルイミダゾール誘導体、即ちスキーム 1 b 中の $R_4 R_5 N S O_2 L G$ (ここで、 $L G$ はイミダゾール-N-イルである) と反応させて、一般式 I および I V の化合物を得る。かかる反応、置換されたスルファモイルイミダゾール誘導体およびアミンとの間の反応は、文献(Organic preparations and procedures international, 1984, 16, 49-77; J. Org. Chem. 2003, 68, 115-119)より公知である。

【0217】

あるいは、一般構造 I の化合物を、スキーム 1 b 中の $R_7 H N S O_2 L G$ (ここで、 R_7 は、アルコキシ-カルボニル、例えば BOC またはメチルオキシ-カルボニルであり、また $L G$ は、例えば C 1 であってもよい) と反応させて、一般式 V III の化合物を得る。

【0218】

一般構造VIIの化合物を、一般経路Aを用いてさらに誘導体化するか、または別に有機合成野の技術者には公知の標準的なミツノブ法である経路Bを用いて、一般構造IXの化合物へと変換できる(O. Mitsunobu et al., Bull. Chem. Soc. Japan 40, 935(1967); David L. Hughes, Progress in the Mitsunobu reaction. A review, Organic Preparations and Procedures International, Vol. 28, Iss. 2, 1996)。

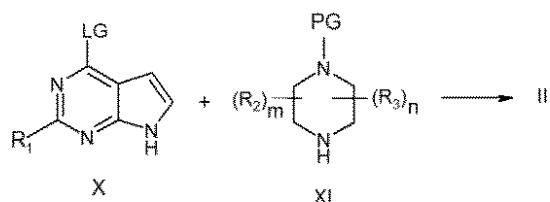
【0219】

一般的構造IXの化合物を、有機合成野の技術者には公知の標準方法を用いて還元して、一般式XIIの化合物(US 2007/191293 A1, 2007)を得る。

【0220】

一般式XIの化合物を、スキーム2に概説した一般方法により製造する。

【化9】



10

20

IIを形成するためにXおよびXI間の反応を、通常加熱またはマイクロ波誘導加熱によって好適な温度で(例えば、室温~200度)、好適な溶媒(例えばDMF、EtOHまたは水)中、酸(例えば、HCl)または塩基(例えば、Et₃NまたはK₂CO₃)の存在下または非存在下にて、行った。

【0221】

あるいは、IIを形成するためにXおよびXIの反応は、通常加熱またはマイクロ波誘導加熱により好適な温度で(例えば、室温~200度)、好適な溶媒中、好適なリガンドおよび好適な塩基と共に、遷移金属ベース触媒の存在下において行いうる。典型的な遷移金属には、PdおよびCuが含まれ、適当なリガンドには、P-ベースのリガンド、例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ビナフチルおよび4,5-ビス-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチル-9H-キサンテン、およびN-ベースのリガンド、例えば、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンが含まれ、好適な塩基には、Cs₂CO₃、ナトリウムtert-ブトキシドおよびK₃PO₄が含まれ、好適な溶媒には、ジオキサンおよびトルエンが含まれる。

30

【0222】

P Gで示される任意の保護基(例えば、BOCおよびベンジルに限定しないが)は、一般には、有機合成野の技術者には公知の標準方法によって導入および除去されうる(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., Greene T.W. and Wuts P.G.M., John Wiley & Sons Inc.)。

40

【0223】

一般式XおよびXIで示される化合物は、商業的に入手可能であるかまたは有機合成野の技術者には公知の標準的方法による合成功能によって商業的に入手可能な分子から調製される。

【0224】

一般式XIで示される化合物は、例えば、商業的に入手可能であるかまたは有機合成野の技術者には公知の方法によって調製される、モノケトピペラジンの還元によって調製されうる。

【0225】

一般式XIで示される化合物は、例えば、商業的に入手可能であるかまたは有機合成野の技術者には公知の方法によって調製される、モノケトピペラジンの誘導体化、例えば

50

、好適に置換されたモノケトピペラジンのシクロプロパン化、によって調製されうる。

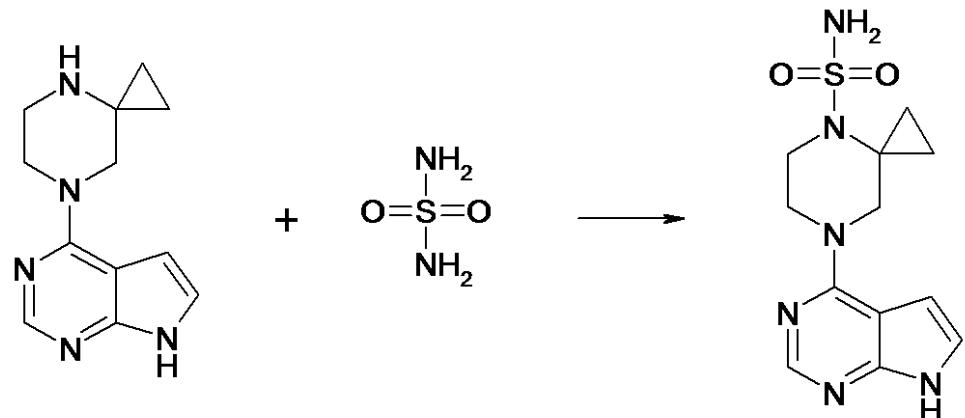
【0226】

中間体

中間体1：

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸アミド

【化10】



10

乾燥ジオキサン(20 mL)中の4-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン(1 g, 4.4 mmol)(中間体21)に、スルファアミド(419 mg, 4.4 mmol)を添加した。該反応混合物を加熱して、6時間還流した。真空にて溶媒の蒸発後、粗混合物を、溶離液としてヘプタン -> EtOAc : MeOH(9:1)を用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0227】

1H NMR (600 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 6.59 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.12 - 4.02 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 1.07 (s, 2 H), 0.82 (d, J = 1.6 Hz, 2 H).

30

【0228】

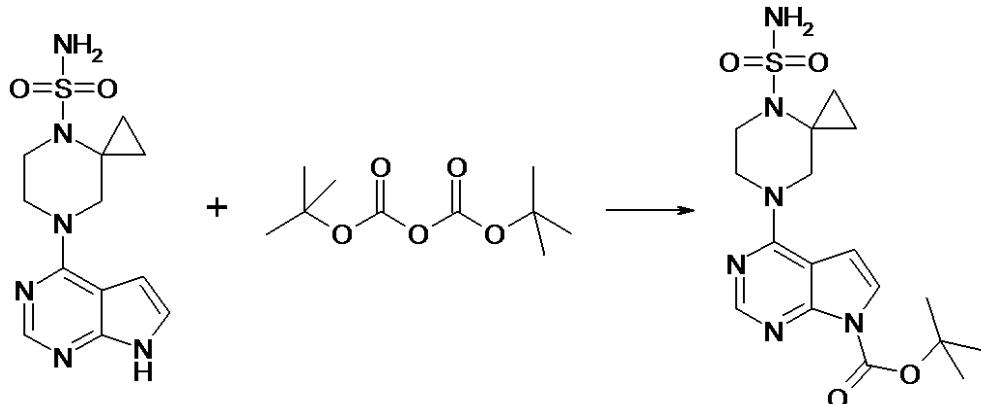
13C NMR (151 MHz, DMSO) 156.47, 151.83, 150.36, 121.30, 101.92, 100.78, 49.04, 47.14, 42.12, 38.51, 13.13.

【0229】

中間体2：

4-(4-スルファモイル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化11】



40

50

7 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸アミド(中間体1)(1.5 g, 4.86 mmol)を、乾燥DMF(20 mL)に溶解し、CS₂CO₃(1.59 g, 4.86 mmol)を添加して、0℃に冷却した。乾燥DMF(10 mL)中のBOC₂O(1.06 g, 4.86 mmol)の溶液を添加して、該反応混合物を、室温に昇温させ、室温で16h攪拌した。粗混合物を、水(150 mL)で処理して、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を、H₂O(2×50 mL)、塩水(2×50 mL)で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

10

【0230】

1H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.47(s, 1H), 7.37(d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.42(d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.19-4.05(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.82-3.67(m, 2H), 1.64(s, 9H), 1.31-1.17(m, 2H), 0.87(q, J = 5.6 Hz, 2H).

【0231】

13C NMR(75 MHz, CDCl₃) 157.27, 153.15, 153.08, 147.33, 122.38, 104.97, 103.92, 84.75, 50.59, 47.87, 43.41, 39.16, 28.01, 13.76.

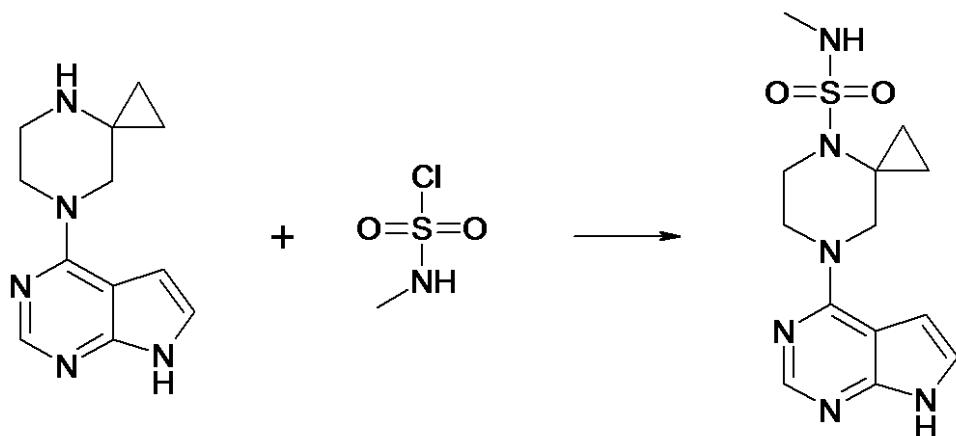
【0232】

中間体3:

7 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸メチルアミド

20

【化12】



30

0℃に冷却した乾燥ピリジン(100 mL)中の4-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン(2 g, 8.7 mmol)(中間体21)に、乾燥Et₂O(5 mL)中の市販の塩化メチルスルファモイル溶液(419 mg, 8.7 mmol)を滴加した。添加が完了した後、該反応混合物を、室温に昇温させて、その後室温で1時間攪拌した。乾燥Et₂O(5 mL)中の更なる等量の塩化メチルスルファモイル(419 mg, 8.7 mmol)を添加し、1時間室温で添加後、乾燥Et₂O(5 mL)中の3等量部の塩化メチルスルファモイル(419 mg, 8.7 mmol)を添加した。粗混合物を、水(150 mL)で処理し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。該合わせた有機相を、H₂O(2×50 mL)、塩水(2×50 mL)を用いて洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。EtOH:CH₂Cl₂において再結晶化して、白色結晶として表題化合物を得た。

40

【0233】

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1H), 8.14(s, 1H),

50

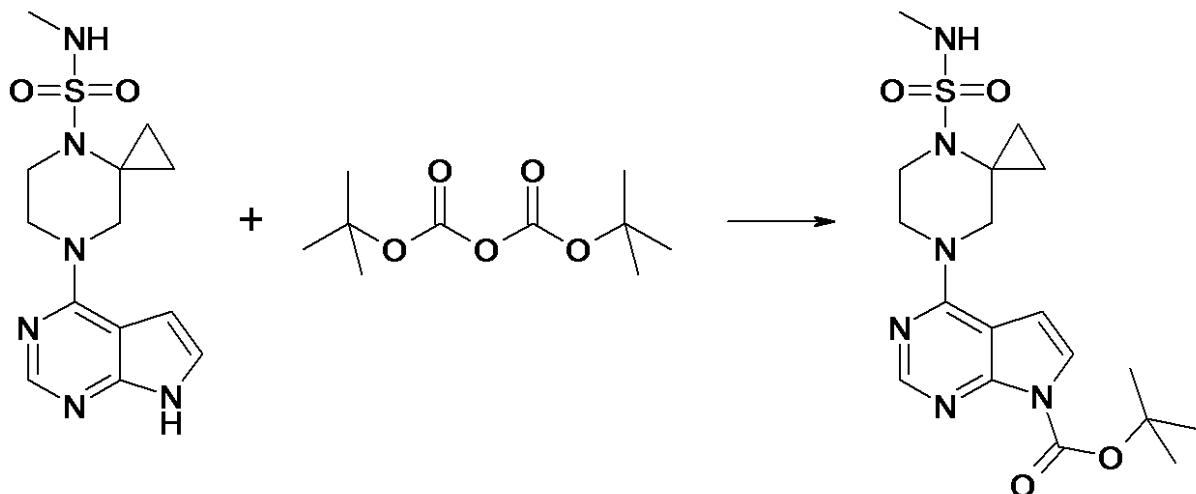
7.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 2 H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 4.13 - 3.98 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.63 - 3.47 (m, 2 H), 2.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 3 H), 1.12 - 0.96 (m, 2 H), 0.84 (dd, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 2 H).

【0234】

中間体4：

4-(4-メチルスルファモイル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化13】



10

20

中間体1の代わりに中間体3を用いて、中間体2と同様の方法で製造した。

【0235】

^1H NMR (600 MHz, DMSO) 8.31 (s, 1 H), 7.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 7.24 (q, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 4.08 - 3.97 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.63 - 3.47 (m, 2 H), 2.40 (d, $J = 4.9$ Hz, 3 H), 1.60 (s, 9 H), 1.01 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 0.84 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 2 H).

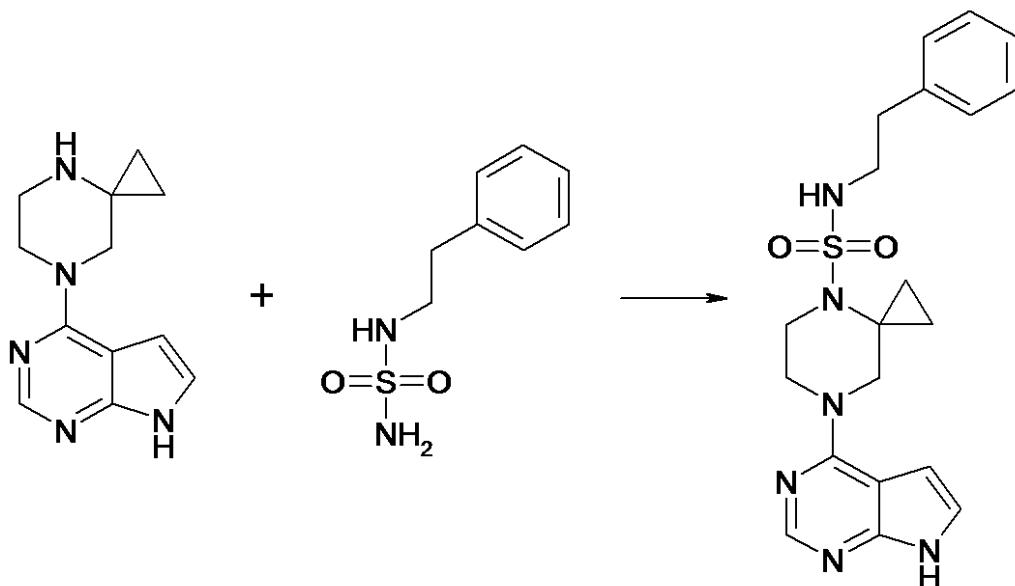
30

【0236】

中間体5：

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 フェネチル-アミド

【化14】



スルファミドの代わりに 2 - (スルファモイルアミノ) - エチルベンゼンを用いて、中間体 1 と同様の方法で製造した。 20

【0237】

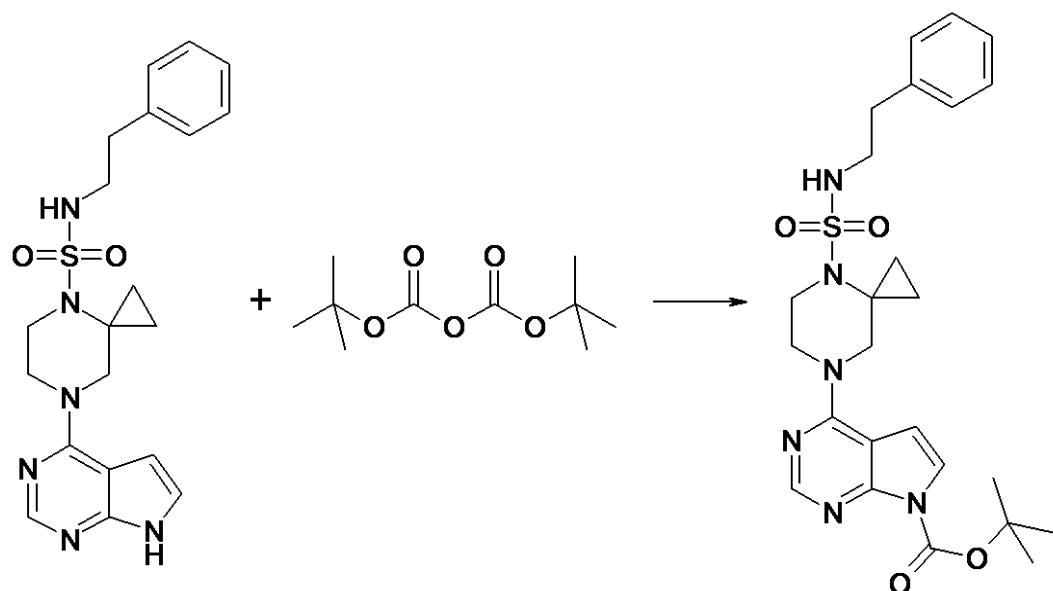
1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.46 (s, 1 H), 7.37 - 7.23 (m, 2 H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 4 H),
, 6.58 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2 H),
3.82 (s, 2 H), 3.59 - 3.42 (m, 2 H), 3.00 (dd, J = 12.0, 7.
2 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2 H),
, 0.87 - 0.74 (m, 2 H).

【0238】

中間体 6 :

4 - (4 - フェネチルスルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5]オクタ - 7 - イル) -
スピロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 30

【化15】



中間体3の代わりに、中間体5を用いて、中間体4と同様の方法で製造した。

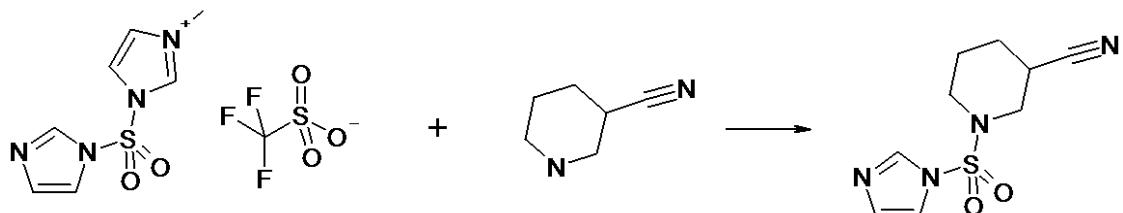
【0239】

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.13 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.81 (q, J = 5.3 Hz, 2H).

【0240】

中間体7:

1-(2H-イミダゾール-1-スルホニル)-ピペリジン-3-カルボニトリル
【化16】



10

20

乾燥CH₃CN (1.5 mL)中市販のトリフルオロ-メタンスルホネート3-(2H-イミダゾール-1-スルホニル)-1-メチル-3H-イミダゾール-1-イウム(0.28 mmol)に、ピペリジン-3-カルボニトリルを添加した。該反応混合物を、室温で2時間攪拌した。純粋な化合物を、該反応混合物の標準分取HPLC精製により得た。

【0241】

1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.95 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.56 (dd, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (ddd, J = 19.8, 9.4, 5.9 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.88 (td, J = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (ddt, J = 12.2, 8.8, 5.7 Hz, 2H).

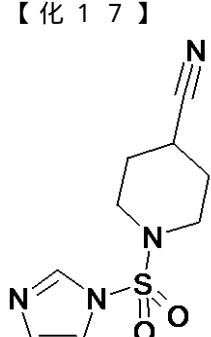
30

【0242】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

中間体8:

1-(イミダゾール-1-スルホニル)-ピペリジン-4-カルボニトリル
【化17】



40

1 H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.58 - 3.17 (m, 4H), 2.80 (tt, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 2.20 - 1.79 (m, 4H).

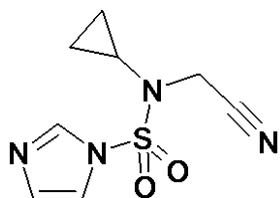
【0243】

中間体9:

50

イミダゾール - 1 - スルホン酸 シアノメチル - シクロプロピル - アミド

【化 18】



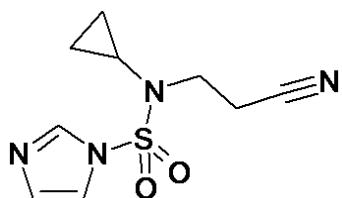
1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C 1 3) 8 . 2 0 (s , 1 H), 7 . 4 1 (s , 1 H), 10
7 . 2 7 (s , 1 H), 4 . 3 1 (s , 2 H), 2 . 4 0 (d d d , J = 1 0 . 2 , 6 . 6 , 4 . 0
H z , 1 H), 1 . 0 0 (d t , J = 4 . 2 , 2 . 9 H z , 4 H).

【0244】

中間体 10 :

イミダゾール - 1 - スルホン酸(2 - シアノ - エチル) - シクロプロピル - アミド

【化 19】



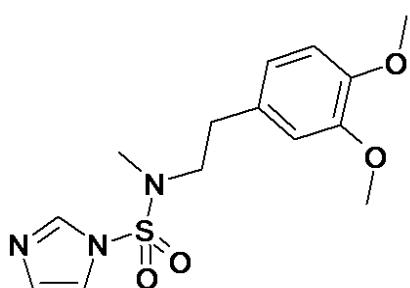
1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C 1 3) 8 . 0 0 (s , 1 H), 7 . 3 1 (t , J = 1 .
3 H z , 1 H), 7 . 1 9 (s , 1 H), 3 . 5 8 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H), 2 . 7 4 (t ,
J = 6 . 7 H z , 2 H), 2 . 3 1 (d d d , J = 1 2 . 3 , 6 . 8 , 3 . 8 H z , 1 H), 1
. 0 8 - 0 . 7 6 (m , 4 H).

【0245】

中間体 11 :

イミダゾール - 1 - スルホン酸 [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - メチル
- アミド

【化 20】



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

【0246】

中間体 12 :

イミダゾール - 1 - スルホン酸 ベンジル - (2 - シアノ - エチル) - アミド

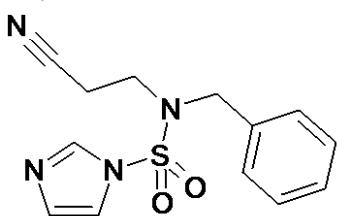
10

20

30

40

【化21】



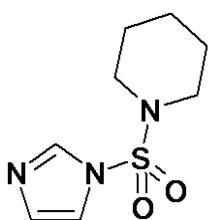
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.99 (s, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 3 H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2 H).

【0247】

中間体13:

1-(イミダゾール-1-スルホニル)-ピペリジン

【化22】



20

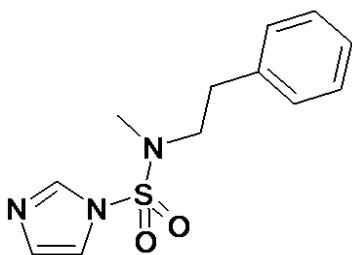
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.99 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.23 - 3.11 (m, 4 H), 1.67 (dt, J = 11.2, 5.7 Hz, 4 H), 1.58 - 1.44 (m, 2 H).

【0248】

中間体14:

イミダゾール-1-スルホン酸 メチル-フェネチル-アミド

【化23】



30

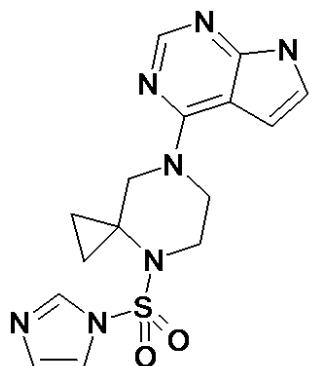
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.19 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.38 - 7.17 (m, 5 H), 7.14 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.82 - 2.71 (m, 2 H).

【0249】

中間体15:

4-[4-(イミダゾール-1-スルホニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化24】



10

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.76 (s, 1H), 8.30 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 1.19 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 0.98 (q, J = 5.5 Hz, 2H).

【0250】

中間体16:

4 - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチルスルファモイル] - 4 , 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル} - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

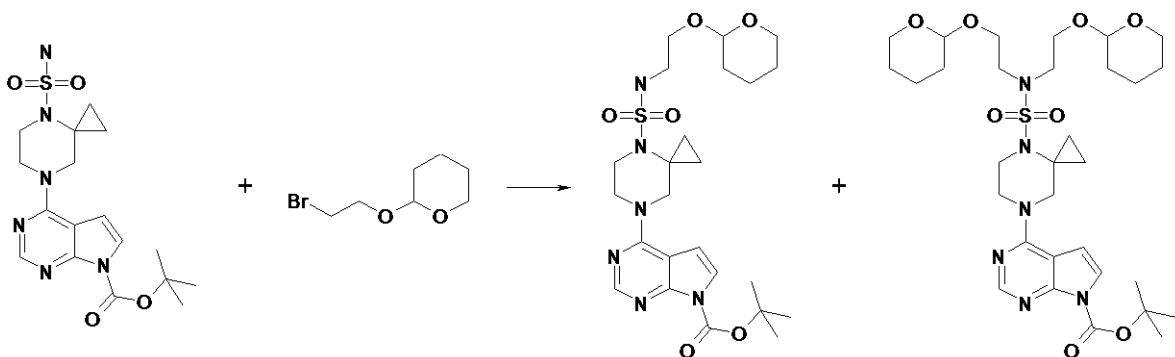
および

中間体17:

4 - (4 - {ビス - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - スルファモイル} - 4 , 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

【化25】



40

【0251】

4 - (4 - スルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体2)(1 g, 2.45 mmol)を、乾燥DMF(20 mL)に溶解して、K₂CO₃(1.59 g, 4.86 mmol)を添加して、50℃に加熱した。乾燥DMF(5 mL)中の2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - テトラヒドロ - ピラン(260 mg, 1.22 mmol)溶液を添加して、該反応混合物を、50℃で1時間攪拌した。さらなる0.5等量(260 mg, 1.22 mmol)の2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - テトラヒドロ - ピランを添加して、50℃でもう1時間後、追加の一等量部を添加した。全3時間50℃で攪拌した後に、さらなる2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - テトラヒドロ - ピラン(2 eq, 1.04 g, 4.9 mmol)を添加して、該反応混合物を、50℃で65時間攪拌した。粗混合物を、水(100 mL)を用いて処理し、EtOAc(

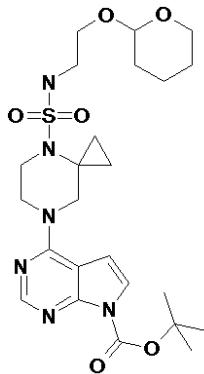
50

$3 \times 100 \text{ mL}$)で抽出した。該合わせた有機相を、 H_2O ($2 \times 50 \text{ mL}$)、塩水($2 \times 50 \text{ mL}$)を用いて洗浄して、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中の EtOAc を用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0252】

中間体 16 :

【化26】

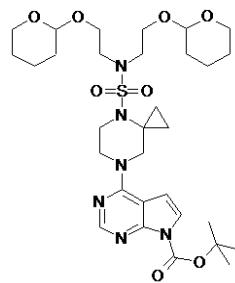


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl₃) 8.49(s, 1H), 7.64(s, 1H),
7.45 - 7.35(m, 1H), 6.48 - 6.39(m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.19 - 4.09(m, 2H), 3.89(s, 2H), 3.84(m, 2H), 3.57(m, 4H),
1.66(s, 9H), 1.48(d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.26(m, 4H), 0.90(m, 4H).

【0253】

中間体 17 :

【化27】



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO) 8.32(s, 1H), 7.53(d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.85(d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.03(d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.75(dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 4H), 3.62 - 3.29(m, 12H), 1.79 - 1.63(m, 2H), 1.60(s, 9H), 1.49(m, 8H), 1.06(t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.86(t, J = 6.0 Hz, 2H).

【0254】

中間体 18 :

4-[4-(3-シアノ-プロピルスルファモイル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル]-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

および

中間体 19 :

4-{4-[ビス-(3-シアノ-プロピル)-スルファモイル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル}-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエ

10

20

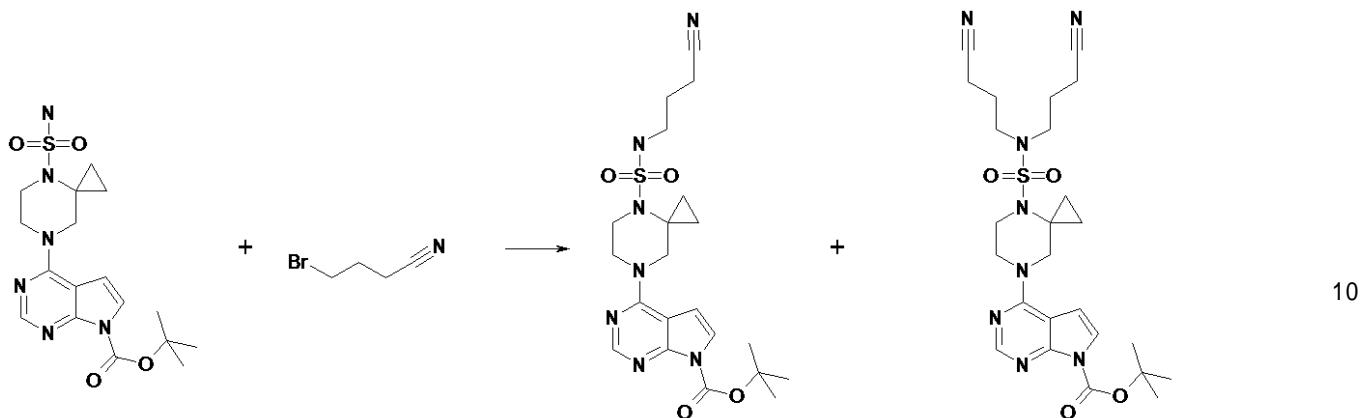
30

40

50

ステル

【化28】



4 - (4 - スルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル) - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル(中間体2)(112 mg, 0.27 mmol)を、乾燥D M F(2 mL)に溶解して、K₂CO₃(38 mg, 0.27 mmol)を添加して、0℃に冷却した。乾燥D M F(0.5 mL)中、4 - プロモ - ブチロニトリル(40 mg, 0.27 mmol)の溶液を添加して、該反応混合物を室温で16時間攪拌した。粗混合物を、水(10 mL)を用いて処理し、EtOAcで抽出した(3 × 10 mL)。この合われた有機相を、H₂O(2 × 10 mL)、塩水(2 × 10 mL)で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0255】

中間体18：

4 - [4 - (3 - シアノ - プロピルスルファモイル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル] - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル
 1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C 1 3) 8 . 4 9 (s , 1 H), 7 . 4 0 (d d , J = 4 . 2 , 2 . 0 Hz, 1 H), 6 . 4 3 (d , J = 4 . 2 Hz, 1 H), 4 . 9 7 (t , J = 6 . 3 Hz, 1 H), 4 . 1 7 - 4 . 0 8 (m , 2 H), 3 . 9 4 (d , J = 5 . 2 Hz, 2 H), 3 . 7 1 - 3 . 6 3 (m , 2 H), 3 . 3 3 - 3 . 2 3 (m , 2 H), 2 . 5 3 - 2 . 3 7 (m , 2 H), 2 . 0 2 - 1 . 8 6 (m , 2 H), 1 . 6 6 (s , 9 H), 1 . 1 4 - 1 . 0 2 (m , 2 H), 0 . 9 2 (t d , J = 6 . 9 , 3 . 9 Hz, 2 H).

30

【0256】

中間体19：

4 - { 4 - [ビス - (3 - シアノ - プロピル) - スルファモイル] - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル } - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

1 H N M R (3 0 0 M H z , C D C 1 3) 8 . 5 0 (s , 1 H), 7 . 4 0 (d d , J = 4 . 2 , 1 . 9 Hz, 1 H), 6 . 4 3 (d , J = 4 . 2 Hz, 1 H), 4 . 2 0 - 4 . 0 8 (m , 2 H), 3 . 9 4 (s , 2 H), 3 . 6 5 - 3 . 5 7 (m , 2 H), 3 . 3 4 - 3 . 2 2 (m , 4 H), 2 . 4 3 (t , J = 6 . 9 Hz, 4 H), 2 . 0 2 - 1 . 9 0 (m , 4 H), 1 . 6 6 (s , 9 H), 1 . 0 6 (t , J = 6 . 3 Hz, 2 H), 0 . 9 3 (t , J = 6 . 4 Hz, 2 H).

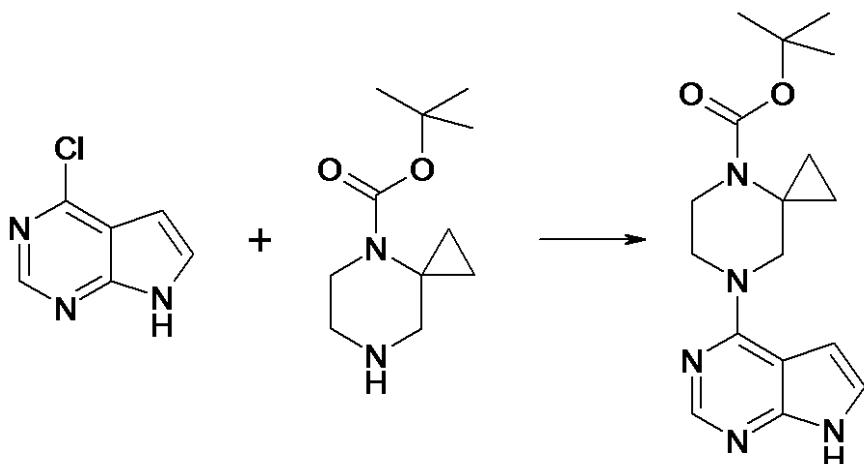
40

【0257】

中間体20：

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【化 2 9】



D M F (5 mL)中に溶解した市販の4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン(1.0 g, 6.5 mmol)に、Et₃N (1.3 mL, 9.8 mmol)に続いて市販の4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(1.5 g, 7.2 mmol)を加えた。該反応混合物を、110 °で16時間加熱した。真空にて溶媒の蒸発後、粗混合物を、水(25 mL)で処理し、EtOAcで抽出した(4 × 30 mL)。合わせた有機相を、塩水(2 × 20 mL)で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、1.5 g の粗生成物を得た。生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0258】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) = 11.70 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.62 - 3.53 (m, 2 H), 1.68 - 1.11 (m, 9 H), 1.01 - 0.57 (m, 5 H).

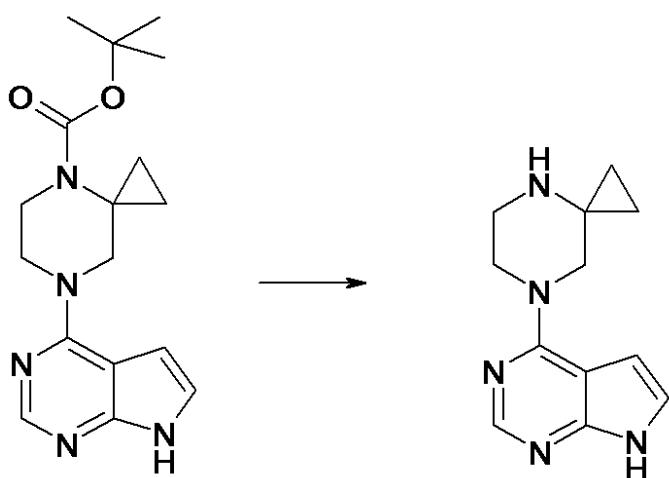
【0259】

30

中間体 21 :

4 - (4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 3 0】



ジエチルエーテル(20 mL)に溶解した7 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体 20)(0.5 g, mmol)に、ジオキサン中のHCl (1 mL, M)を加え、該反応

50

混合物を室温にて5時間攪拌した。沈殿物を濾過によって単離し、ジエチルエーテル(2×5ml)で洗浄した。沈殿物をTHF(50ml)に懸濁し、K₂CO₃(5グラム)と一緒に3時間勢いよく攪拌した。濾過し、溶媒を真空蒸発させた後、オフホワイト色の化合物として生成物を得た。

【0260】

¹H NMR(300MHz, DMSO) = 11.64(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.21-7.08(m, 1H), 6.53(m, 1H), 3.92-3.79(m, 2H), 3.71(s, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 1.29(br s, 1H), 0.59-0.37(m, 4H).

【0261】

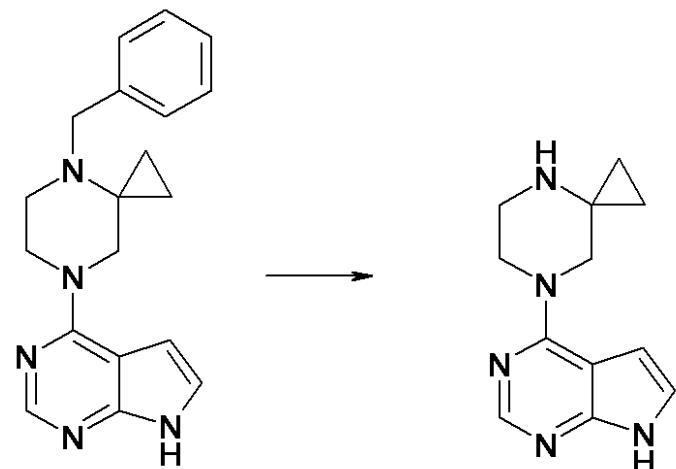
10

中間体21の代替合成:

4-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

【化31】

20



MeOH中の4-(4-ベンジル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン(中間体22)(50g, 78.36mmol)に、10%Pd/C(20g)およびHCOONH₄(98g, 783.69mmol)を加え、反応混合物を30分間加熱還流した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、MeOHで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、50%NaOH溶液(200ml)で処理し、15分間攪拌し、濾過して固体を得た。そして、固体を50mlの水で洗浄し、真空乾燥した。アセトン(10倍)中の粗化合物(33g)を30分間加熱還流した。反応混合物を冷却し、濾過し、固体をアセトンで洗浄して、固体として表題化合物を得た(29.78g, 83%)。

30

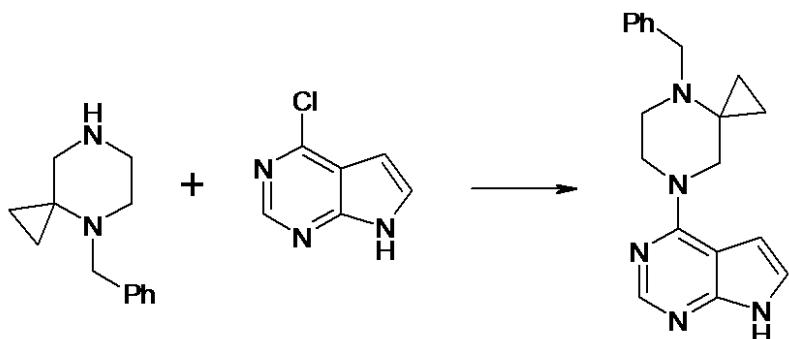
【0262】

中間体22:

4-(4-ベンジル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

40

【化32】



10

4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 9 . 2 g , 1 9 0 . 9 8 mmol) の水中攪拌溶液に、中間体 23 (5 0 g , 2 1 0 mmol) および K₂CO₃ (7 9 g , 5 7 2 . 9 mmol) を添加して、得られた反応混合物を 1 6 時間 1 0 0 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を得た (5 0 g , 8 0 %) 。

【0263】

¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO) = 1 1 . 7 0 (br , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 5 H) , 7 . 1 4 (d , 1 H) , 6 . 5 8 (d , 1 H) , 3 . 9 5 (br , 4 H) , 3 . 8 0 (br , 2 H) , 2 . 8 2 (m , 2 H) , 0 . 6 4 (m , 4 H) .

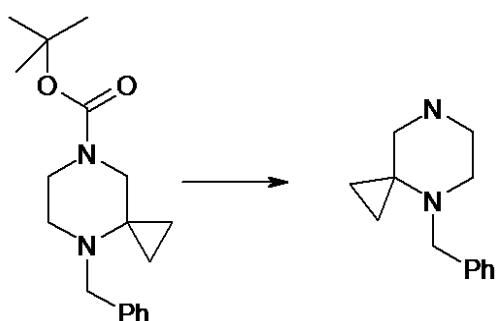
20

【0264】

中間体23:

4 - ベンジル - 4 , 7 - ディアザスピロ [2 . 5] オクタン

【化33】



30

THF (5 0 0 mL) 中の中間体 24 (9 6 g) の攪拌溶液に、ジオキサン (2 0 0 mL) 中の 4 N HCl を加え、得られた反応混合物を室温にて 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮した。粗生成物を n - ペンタンで洗浄して、固体として表題化合物を得た (7 5 g , 1 0 0 %) 。

¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO) = 7 . 4 (br , 5 H) , 4 . 0 0 - 4 . 4 0 (br , 2 H) , 3 . 0 0 - 3 . 8 0 (br , 6 H) , 0 . 8 1 (br , 4 H) .

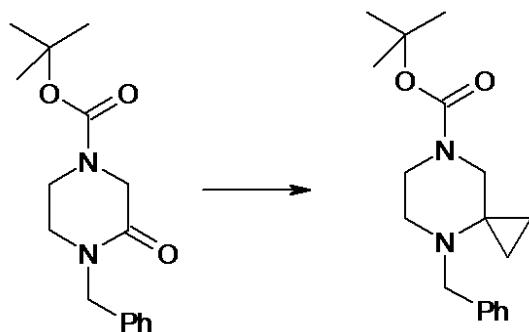
40

【0265】

中間体24:

4 - ベンジル - 4 , 7 - ディアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化34】



10

- 7.8 に冷却した THF 中の EtMgBr (344 mL) に、 Ti(OⁱPr)₄ (39 g, 137.93 mmol)、次いで市販の 4 - ベンジル - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル (40 g, 137.93 mmol) を加え、得られた反応混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物を 5 に冷却した後、さらに EtMgBr (344 mL) および Ti(OⁱPr)₄ (39 g, 137.93 mmol) を添加した。混合物を室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 溶液でクエンチし、15 分間攪拌し、セライトベッドで濾過して、EtOAc で洗浄した。水層を、再度 EtOAc (3×) で抽出した。合せた EtOAc 層を、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーに付して精製し、固体として表題化合物を得た (24 g, 58%)。

20

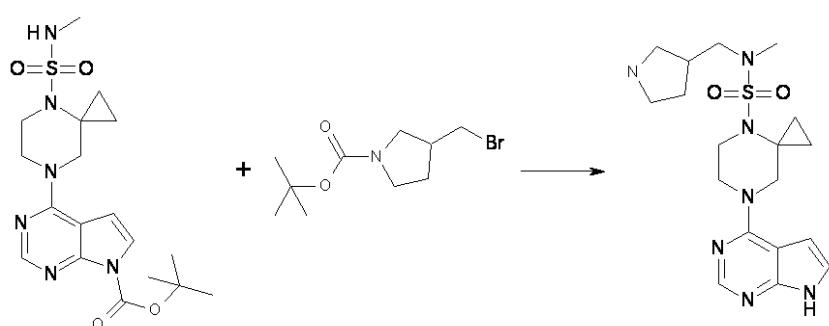
¹H NMR (300 MHz, DMSO) = 7.20 (m, 5 H), 3.80 (s, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 0.58 (br, 4 H).

【0266】

中間体 25:

N - メチル - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化35】



30

4 - (4 - メチルスルファモイル - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - プチルエステル(中間体4)(0.71 mmol)を、乾燥DMF (0.5 mL) に溶解して、Cs₂CO₃ (1.42 mmol) および tert - プチル 3 - (プロモメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.85 mmol) を添加した。45 で 16 時間攪拌して、その後 H₂O (2 mL) を添加した。EtOAc で抽出して (3×2 mL)、合わせた有機相を真空濃縮した。残留油を、1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール : 2,2,2 - トリフルオロエタノール (3:1, 4 mL) の混合物により、150 で 2 時間処理した。粗反応混合物を、真空にてセライト上で濃縮し、溶離液として DCM 中のメタノールを用いて、標準カラムクロマトグラフィーにより精製した。得られる化合物を、メタノール : EtOAc で再結晶化して、固体として表題化合物を得た。

40

50

L C - M S : 1.59 分, E S (+), m/z : 406.202

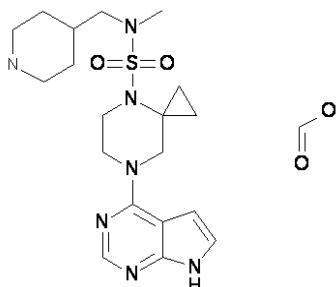
【0267】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

中間体 26 :

N - メチル - N - (4 - ピペリジルメチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド (ギ酸塩として)

【化36】



10

1 H N M R (600 MHz, DMSO) 11.77 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H),
8.14 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3.5 Hz,
, 1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 4 H), 3.52 (t, J =
5.1 Hz, 2 H), 3.15 (dt, J = 12.4, 3.4 Hz, 2 H), 2.96 (d, J =
7.3 Hz, 2 H), 2.76 - 2.60 (m, 5 H), 1.80 (dq, J = 11.0, 7.3,
3.8 Hz, 1 H), 1.71 (dd, J = 13.9, 3.8 Hz, 2 H), 1.20 (qd, J
= 12.8, 3.9 Hz, 2 H), 1.03 - 0.77 (m, 4 H).

20

L C - M S : 1.61 分, E S (+), m/z : 420.211

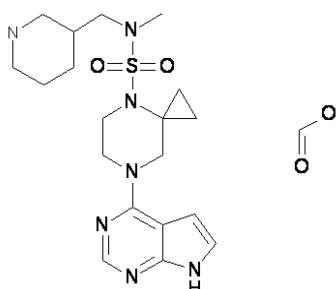
【0268】

中間体 27 :

N - メチル - N - (3 - ピペリジルメチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド (ギ酸塩として)

30

【化37】



40

1 H N M R (600 MHz, DMSO) 11.78 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H),
8.14 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3.7 Hz,
, 1 H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.83 (d, J = 1.7 Hz, 2 H),
3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.16 - 3.04 (m, 2 H), 2.98 (qd, J =
13.8, 7.4 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.63 (d, J = 2.9 Hz, 1 H),
2.42 (t, J = 11.6 Hz, 1 H), 1.94 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 1.77
- 1.66 (m, 2 H), 1.60 - 1.49 (m, 1 H), 1.12 (td, J = 12.0, 8.
5 Hz, 1 H), 1.04 - 0.79 (m, 4 H).

50

L C - M S : 1.60 分, E S (+), m/z : 420.218

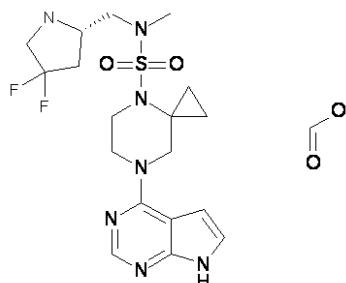
【0269】

50

中間体 28 :

N - [[(2S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド (ギ酸塩として)

【化38】



10

1 H NMR (600 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H),
 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (td, J = 4.9, 2.3 Hz, 2H), 3.45 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.01 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.91 - 0.83 (m, 2H).

20

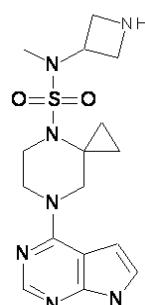
LC - MS : 1.63分, ES (+), m/z : 442.174

【0270】

中間体 50 :

N - (アゼチジン-3-イル) - N - メチル - 5 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド

【化39】



30

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H),
 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.37 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.05 - 0.77 (m, 4H).

40

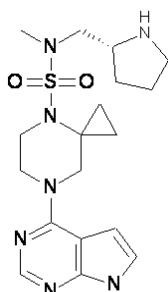
LC - MS : 1.56分, ES (+), m/z : 378.172

【0271】

中間体 51 :

N - メチル - N - [(2R)-ピロリジン-2-イル]メチル] - 5 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド

【化40】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2 H), 3.26 - 3.16 (m, 2 H), 3.12 - 2.84 (m, 2 H), 2.84 - 2.67 (m, 5 H), 1.91 - 1.52 (m, 3 H), 1.43 - 1.17 (m, 1 H), 1.09 - 0.73 (m, 4 H).

LC-MS: 1.58分, ES(+), m/z: 406.204

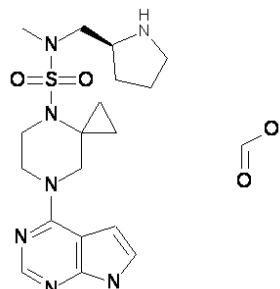
【0272】

中間体52:

N-メチル-N-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド(ギ酸塩として)

20

【化41】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.22 - 3.01 (m, 2 H), 2.96 - 2.85 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 1.94 - 1.61 (m, 3 H), 1.50 - 1.36 (m, 1 H), 1.09 - 0.83 (m, 4 H).

LC-MS: 1.57分, ES(+), m/z: 406.201

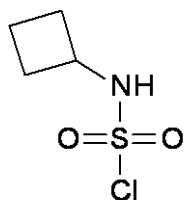
【0273】

40

中間体29:

N-シクロブチルスルファモイルクロライド

【化42】



50

塩化スルフリル(104 mmol)を、乾燥 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$ (25 mL)に溶解して、シクロブチルアミンハイドロクロライド(31 mmol)を添加して、16時間還流攪拌した。得られた反応混合物を、室温に冷却して、真空で濃縮した。合わせた残渣を、 Et_2O (2×25 mL)で磨碎した。合わせた Et_2O 層を、真空で濃縮して、油として表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) 5.75(s, 1H), 4.27-4.04(m, 1H), 2.64-2.37(m, 2H), 2.26-1.96(m, 2H), 1.93-1.68(m, 2H).

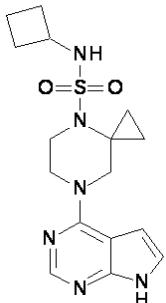
【0274】

中間体30:

10

N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化43】



20

乾燥ピリジン(25 mL)中の4 - (4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(6.55 mmol)(中間体21)に、N - シクロブチルスルファモイルクロライド(7.86 mmol)(中間体29)を添加した。該反応混合物を、室温で16時間攪拌した。真空にて溶媒の蒸発後、粗混合物を、ヘプタン - > MeOH : EtOAc を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色結晶として表題化合物を得た。

【0275】

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 11.76(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.73(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.53(dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 3H), 2.23-2.03(m, 2H), 2.00-1.76(m, 2H), 1.55(ddt, J = 15.9, 6.8, 3.2 Hz, 2H), 1.09-0.75(m, 4H).

LC - MS: 1.96分, ES(+), m/z: 363.159

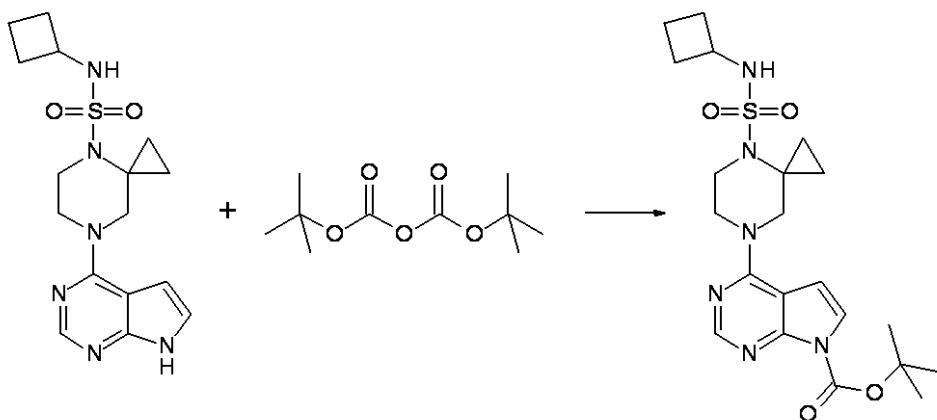
【0276】

中間体31:

40

tert - ブチル 4 - [8 - (シクロブチルスルファモイル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 5 - イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

【化44】



10

N - シクロブチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド(中間体30)(4.4 mmol)を、乾燥DMF(15 mL)に溶解して、K₂CO₃(5.28 mmol)を添加して、0℃に冷却した。乾燥DMF(5 mL)中のBOC₂O(1.06 g, 4.86 mmol)溶液を添加して、該反応混合物を、室温まで自然に昇温させて、室温で16時間攪拌した。粗混合物を、水(150 mL)で処理して、EtOAc(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機相を、H₂O(2 × 50 mL)、塩水(2 × 50 mL)を用いて洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0277】

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 8.31(s, 1H), 7.75(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53(d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.86(d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.96(m, 2H), 3.81(s, 2H), 3.53(dd, J = 6.7, 4.0 Hz, 3H), 2.18 - 2.02(m, 2H), 1.95 - 1.83(m, 2H), 1.60(s, 11H), 1.06 - 0.74(m, 4H).

30

【0278】

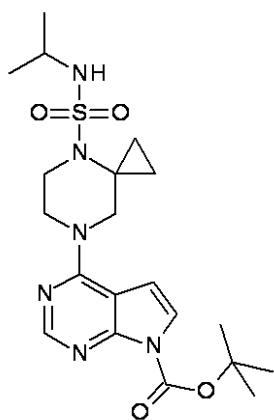
この方法を用いて以下の化合物を得た：

中間体32：

Tert - プチル 4 - [8 - (イソプロピルスルファモイル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 5 - イル]ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

30

【化45】



40

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 8.31(s, 1H), 7.52(d, J = 4.

50

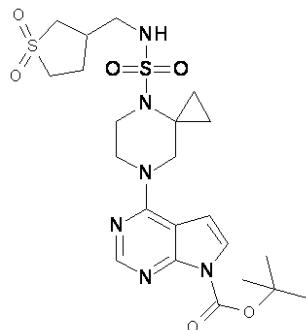
2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.09 - 3.99 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.55 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H), 3.27 - 3.07 (m, 1 H), 1.60 (s, 9 H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 8 H), 0.92 - 0.77 (m, 2 H).

【0279】

中間体42:

tert-ブチル 4-[8-[(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)メチルスルファモイル]-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

【化46】



10

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 (s, 1 H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.56 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.25 - 2.97 (m, 3 H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.79 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1 H), 2.27 - 2.13 (m, 1 H), 1.88 - 1.72 (m, 1 H), 1.60 (s, 9 H), 1.08 - 0.78 (m, 4 H).

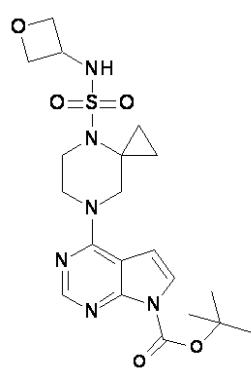
【0280】

中間体43:

tert-ブチル 4-[8-(オキセタン-3-イルスルファモイル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-5-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレート

30

【化47】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 (s, 2 H), 7.53 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J = 7.4, 6.4 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.28 (p, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.04 (td, J = 4.4, 3.7, 2.0 Hz, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.59 - 3.45 (m, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.07 - 0.95 (m, 2 H), 0.90 - 0.79 (m, 2 H).

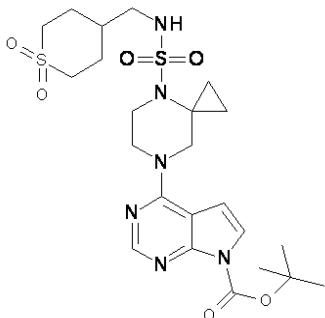
【0281】

50

中間体 4-4 :

tert - ブチル 4 - [8 - [(1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) メチルスルファモイル] - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 5 - イル] ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

【化48】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 (s , 1 H), 7.59 - 7.47 (m , 2 H), 6.86 (d , J = 4.2 Hz , 1 H), 4.04 (m , 2 H), 3.83 (s , 2 H), 3.55 (t , J = 5.0 Hz , 2 H), 3.05 (dt , J = 16.2 , 11.3 Hz , 4 H), 2.70 (t , J = 6.3 Hz , 2 H), 2.09 - 1.92 (m , 2 H), 1.81 - 1.65 (m , 1 H), 1.60 (s , 9 H), 1.08 - 0.76 (m , 4 H).

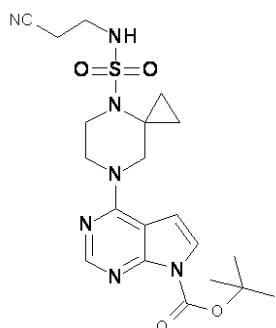
20

【0282】

中間体 4-5 :

tert - ブチル 4 - [8 - (2 - シアノエチルスルファモイル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 5 - イル] ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

【化49】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.31 (s , 1 H), 7.79 (t , J = 5.9 Hz , 1 H), 7.53 (d , J = 4.2 Hz , 1 H), 6.87 (d , J = 4.2 Hz , 1 H), 4.04 (dd , J = 6.3 , 3.9 Hz , 2 H), 3.83 (s , 2 H), 3.59 - 3.52 (m , 2 H), 3.03 (q , J = 6.2 Hz , 2 H), 2.63 (t , J = 6.4 Hz , 2 H), 1.60 (s , 9 H), 1.13 - 0.76 (m , 4 H).

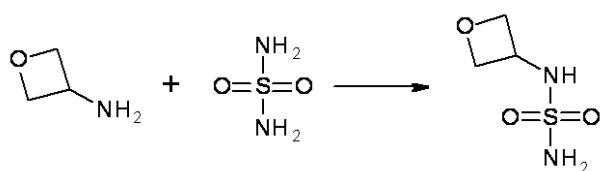
40

【0283】

中間体 3-3 :

3 - (スルファモイルアミノ)オキセタン

【化50】



50

スルファミド(15.6 mmol)を、H₂O(8 mL)に溶解して、オキセタン-3-アミン(6.85 mmol)を添加して、70で16時間攪拌して、次いで100でさらに16時間攪拌した。得られる反応混合物を室温に冷却して、凍結させて、表題化合物を白色固体として得た。さらなる精製をせずに使用した。

【0284】

1H NMR(300 MHz, DMSO) 7.44(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64(s, 2H), 4.77 - 4.58(m, 2H), 4.49(t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.45 - 4.33(m, 1H).

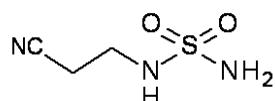
【0285】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

中間体39:

1-シアノ-2-(スルファモイルアミノ)エタン

【化51】



白色固体として得た。さらなる精製をせずに使用した。

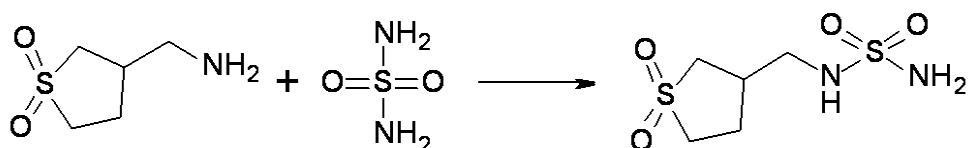
20

【0286】

中間体34:

1,1-ジオキソ-3-[(スルファモイルアミノ)メチル]チオラン

【化52】



30

スルファミド(2.4 mmol)を、H₂O(10 mL)に溶解して、(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)メタンアミン(2 mmol)を添加して、還流にて16時間攪拌した。合わせた反応混合物を室温に冷却して、凍結させて、表題化合物を油として得た。さらなる精製をせずに使用した。

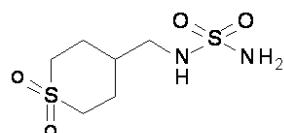
【0287】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

中間体35:

1,1-ジオキソ-3-[(スルファモイルアミノ)メチル]チオラン

【化53】



40

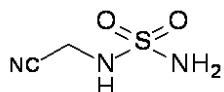
油として得て、さらなる精製をせずに使用した。

【0288】

中間体36:

シアノ-(スルファモイルアミノ)メタン

【化54】



固体として得て、さらなる精製をせずに使用した。

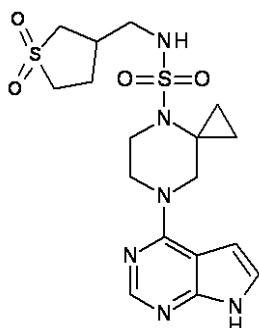
【0289】

中間体37:

N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

10

【化55】



20

スルファミドの代わりに中間体34を用いて、中間体1と同様の方法で製造した。

【0290】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.59 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.55 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.26 - 2.98 (m, 4 H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.85 - 2.68 (m, 1 H), 2.31 - 2.13 (m, 1 H), 1.87 - 1.70 (m, 1 H), 1.12 - 0.76 (m, 4 H).

LC - MS : 1.71分, ESI (+), m/z : 441.123

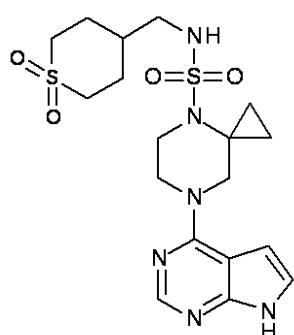
30

【0291】

中間体38:

N - [(1,1 - ジオキソチアン - 4 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化56】



40

スルファミドの代わりに中間体35を用いて、中間体1と同様の方法で製造した。

【0292】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.49 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H),

50

6.59 (d d, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H),
 3.84 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 4H)
 , 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.47 (m, 3H), 1.09 - 0.72 (m, 4H).

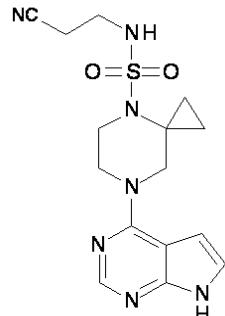
L C - M S : 1.73 分, E S (+), m/z : 455.151

【0293】

中間体40:

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化57】



10

スルファミドの代わりに中間体39を用いて、中間体1と同様の方法で製造した。

【0294】

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
 7.76 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, J
 = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H),
 3.57 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H),
 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 - 0.80 (m, 4H).

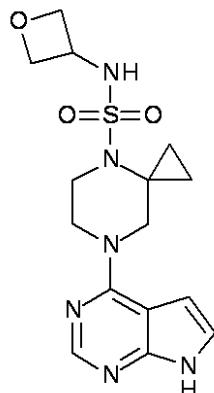
L C - M S : 1.72 分, E S (+), m/z : 362.129

【0295】

中間体41:

N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化58】



30

スルファミドの代わりに中間体33を用いて、中間体1と同様の方法で製造した。

【0296】

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.29 (br, 1H)
 , 8.14 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6
 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 7.5, 6.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.5

50

H_z, 2 H), 4.29 (p, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.52 (tt, J = 7.8, 3.4 Hz, 2 H), 1.07 - 0.79 (m, 4 H).

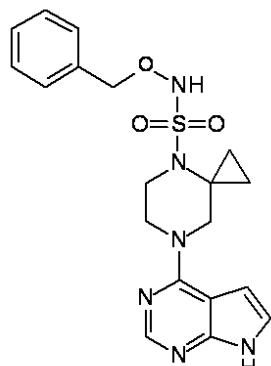
L C - M S : 1.69 分, E S (+), m/z : 365.116

【0297】

中間体46:

N - ベンジルオキシ - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化59】



10

20

O - ベンジルヒドロキシルアミンハイドロクロライド(5.13 mmol)を DCM(20 mL)に溶解して、1N NaOH(6 mL)で処理した。該相を、分離して、有機相を H₂O で洗浄し、30分間 Na₂SO₄ を用いて乾燥させて濾過した。得られる溶液を、0 に冷却し、乾燥 DCM(5 mL)中の HOSO₂Cl(1.71 mmol) 溶液にゆっくりと添加した。1時間後に、0 で白色沈殿物を濾取した。該沈殿物を、DCMで洗浄して、その後 Et₂O で洗浄して、乾燥させた(凍結乾燥)。得られた乾燥化合物を、乾燥トルエン(15 mL)に懸濁し、PCl₅(2.05 mmol)を添加して、1時間還流攪拌した。室温まで冷却後、該反応混合物を、濾過して、濾液を真空濃縮した。得られた油状物を、ピリジン(7 mL)中の 4 - (4,7 - ダイアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - 7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(中間体21)(1.71 mmol)溶液に添加して、40 で 16 時間攪拌した。純粋な化合物を、標準の分取 HPLC 精製により得た。

30

【0298】

1 H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.43 - 7.27 (m, 5 H), 7.22 - 7.15 (m, 1 H), 6.54 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.66 - 3.55 (m, 2 H), 1.17 - 1.05 (m, 2 H), 0.93 - 0.74 (m, 2 H).

L C - M S : 2.11 分, E S (+), m/z : 415.151

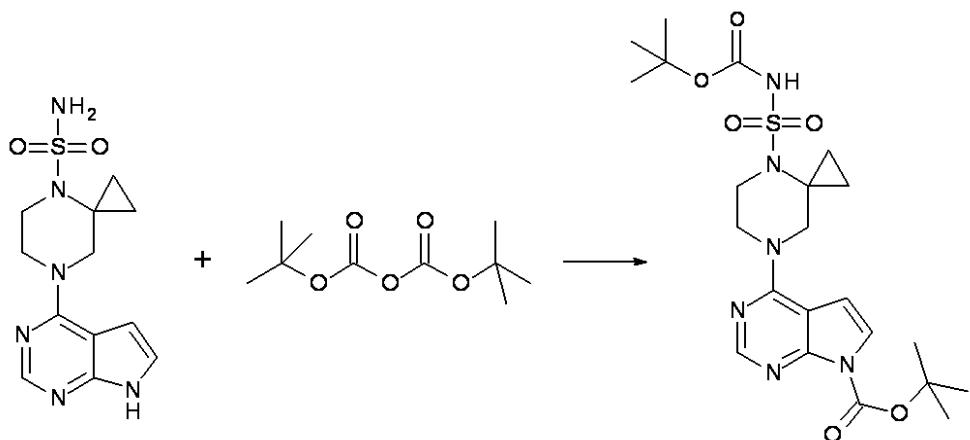
【0299】

中間体47:

tert - ブチル 4 - [8 - (tert - プトキシカルボニルスルファモイル) - 5,8 - ダイアザスピロ[2.5]オクタン - 5 - イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

40

【化 6 0】



10

7 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸アミド(中間体1)(1.95 mmol)を、乾燥DMF(15 mL)に溶解して、Cs₂CO₃(4.29 mmol)、BOC₂O(4.29 mmol)を添加して、室温で16時間攪拌した。粗混合物を、水(150 mL)で処理し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を、H₂O(2×50 mL)、塩水(2×50 mL)を用いて洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0300】

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 11.24(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.54(d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.87(d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.04(dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 3.68(dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 1.60(s, 9H), 1.38(s, 9H), 0.87(dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 4H).

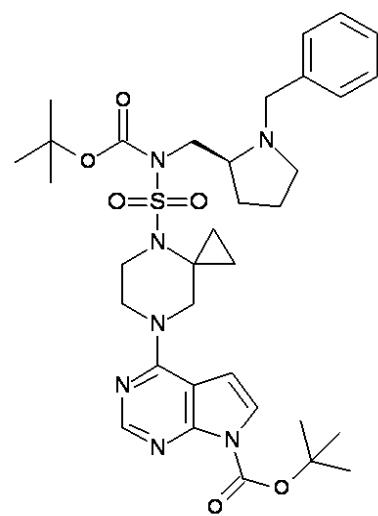
【0301】

30

中間体48:

tert - ブチル 4 - [8 - [(2S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル]メチル - tert - ブキシカルボニル - スルファモイル] - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 5 - イル]ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート

【化 6 1】



40

Tert - ブチル 4 - [8 - (tert - ブキシカルボニルスルファモイル) - 5,8 - ジアザ

50

スピロ[2.5]オクタン-5-イル]ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(中間体47)(0.55 mmol)を、乾燥THF(3 mL)に溶解して、[(2S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル]メタノール(0.61 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.66 mmol)を加えた。該反応混合物を、0℃に冷却して、ゆっくりとイソプロピル(NZ)-N-イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート(0.66 mmol)を添加した。該反応混合物を、室温まで自然に昇温させて、室温で16時間攪拌した。粗混合物を、水(50 mL)を用いて処理して、EtOAcで抽出した(3×50 mL)。合わせた有機相を、H₂O(2×50 mL)、塩水(2×50 mL)を用いて洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

10

【0302】

1H NMR(300 MHz, DMSO) 8.32(s, 1H), 7.54(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.37-7.18(m, 5H), 6.88(d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.77(hept, J = 6.2 Hz, 4H), 4.14-3.93(m, 4H), 3.87-3.56(m, 6H), 2.91-2.81(m, 1H), 2.81-2.70(m, 1H), 1.91-1.78(m, 1H), 1.60(s, 9H), 1.41(s, 9H), 0.97-0.81(m, 4H).

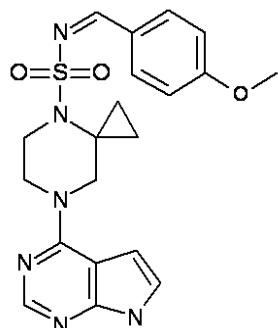
【0303】

中間体49:

(NZ)-N-[(4-メトキシフェニル)メチレン]-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化62】



30

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸アミド(中間体1)(0.46 mmol)を、乾燥トルエン(5 mL)に懸濁して、4-メトキシベンズアルデヒド(0.46 mmol)を添加して、48時間還流攪拌した。得られる反応混合物を、真空でシリカゲル上で濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0304】

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.70(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.00-7.89(m, 2H), 7.17(dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.00(m, 2H), 6.56(dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.82(s, 2H), 3.72(dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2H), 1.30-1.13(m, 2H), 0.95-0.82(m, 2H).

LC-MS: 2.23分, ES(+), m/z: 427.135

【0305】

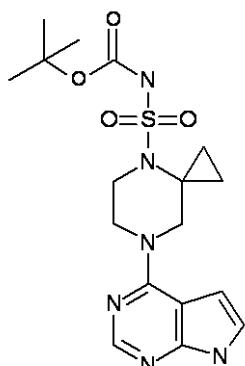
中間体53:

tert-ブチル N-[[5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジ

50

アザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]カルバメート

【化63】



10

N - (オキソメチレン)スルファモイルクロライド(13.4 mmol)を、乾燥ベンゼン(5 mL)に溶解して、温度を25℃以下に保持しながらt-BuOH(13.4 mmol)に滴加した。該反応混合物を、25℃で2時間攪拌し、ヘキサン(5 mL)に加えて、0℃に冷却した。沈殿物を、濾過により回収して、ヘキサンで洗浄して、白色結晶としてtert-ブチル N - クロロスルホニルカルバミドを得た。4 - (4,7 - ジアズスピロ[2.5]オクタ-7-イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン(4.6 mmol)(中間体21)を、乾燥DCM(25 mL)に懸濁して、トリエチルアミン(6.9 mmol)に加えた。この懸濁液に、ゆっくりと、tert-ブチル N - クロロスルホニルカルバメート(4.6 mmol)を室温で添加した。15分後に、全ての開始物質が消費された。得られる反応混合物を、真空においてセライト上で濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中でEtOAc:MeOHを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0306】

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 11.72(s, 1H), 11.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.99(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.67(dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 2H), 1.38(s, 9H), 1.17 - 1.06(m, 2H), 0.96 - 0.81(m, 2H).

30

LC-MS: 1.98分, ES(+), m/z: 409.166

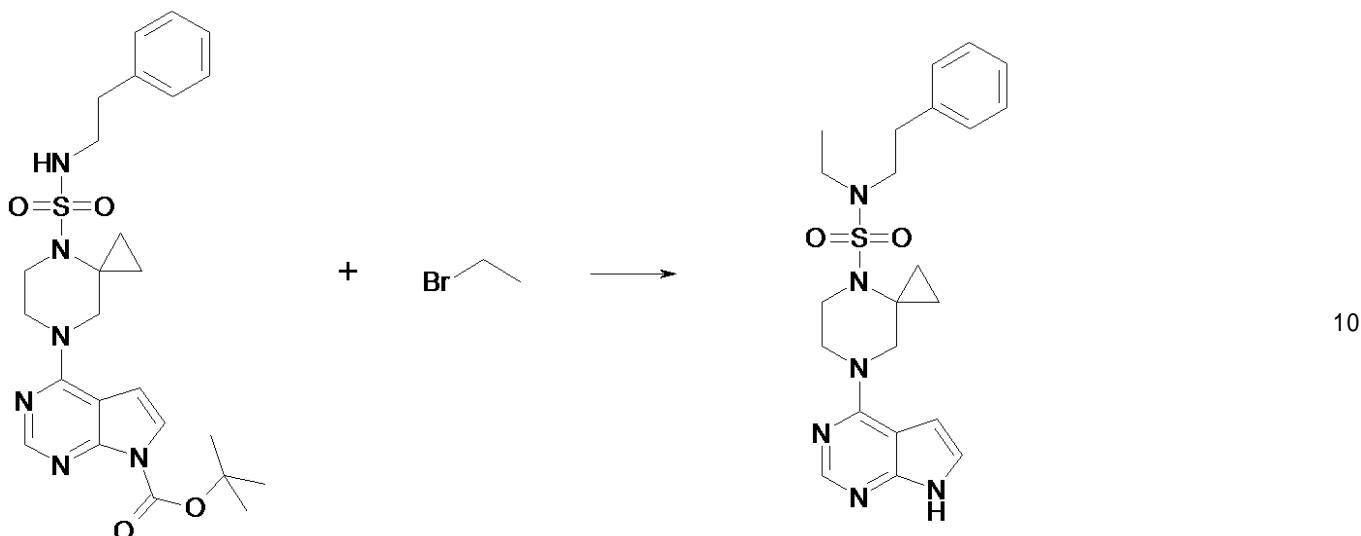
【0307】

実施例

実施例1:

4 - {4 - [フェニル - (3 - フェニル - プロピル) - スルファモイル] - 4,7 - ジアズスピロ[2.5]オクタ-7-イル} - ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 6 4】



4 - (4 - フェネチルスルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル(中間体 6)(0.1 mmol)を、乾燥 D M F (0.5 mL)に溶解して、C S₂ C O₃ (0.12 mmol)およびブロモエタン(0.12 mmol)を添加した。室温で16時間攪拌して、次いでH₂O(2 mL)を加えた。E t O A cで抽出して(3 x 2 mL)、合わせた有機相を、真空濃縮した。残留油を、室温にて3時間T F A(1 mL)で処理した。この純粋な化合物を、反応混合物の標準的な分取H P L C精製により得た。

20

【0308】

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

30

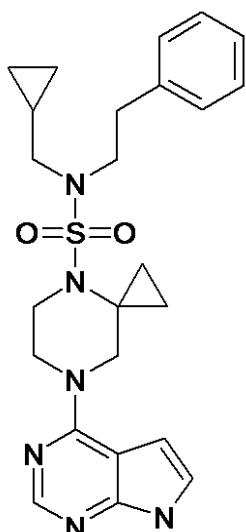
【0309】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例 2 :

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - スルホン酸 シクロプロピルメチル - フェネチル - アミド

【化65】



10

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 12.75 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H),
 7.45 (dd, J = 3.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 2 H), 7.27
 - 7.15 (m, 3 H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.38 - 4.06 (m, 2
 H), 3.95 (s, 2 H), 3.62 - 3.48 (m, 2 H), 3.47 - 3.34 (m, 2 H),
 3.07 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.96 - 2.75 (m, 2 H), 0.99 (dd, J
 = 26.3, 4.5 Hz, 5 H), 0.63 - 0.44 (m, 2 H), 0.26 (dd, J = 4.
 8, 1.1 Hz, 2 H).

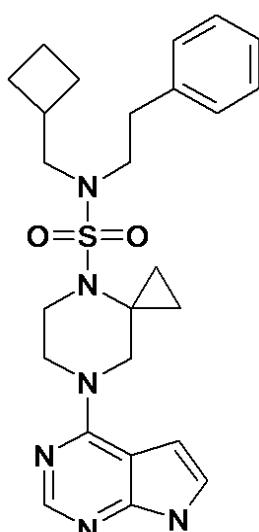
20

【0310】

実施例3:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸シクロブチルメチル-フェネチル-アミド

【化66】



30

40

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 12.79 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H),
 7.46 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz,
 2 H), 7.27 - 7.15 (m, 3 H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 4.26
 - 4.09 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.66 - 3.44 (m, 2 H), 3.37 - 3.
 23 (m, 2 H), 3.23 - 3.14 (m, 2 H), 2.88 - 2.75 (m, 2 H), 2.58 (

50

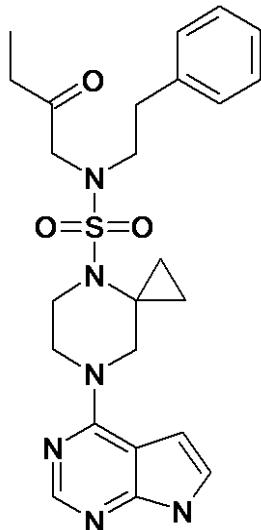
d t, J = 15.1, 7.6 Hz, 1 H), 2.01 (d t, J = 8.4, 5.9 Hz, 2 H), 1.79 (d d t, J = 23.8, 17.9, 8.4 Hz, 4 H), 1.04 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.95 (t, J = 6.1 Hz, 2 H).

【0311】

実施例4:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-オキソ-ブチル)-フェネチル-アミド

【化67】



10

20

30

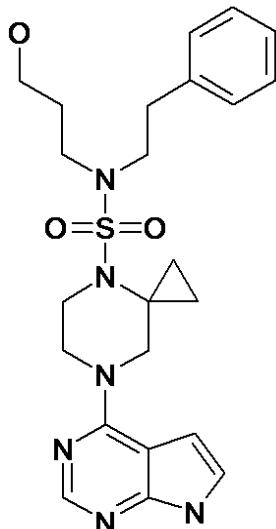
1 H NMR (300 MHz, DMSO) 12.42 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.25 (m, 2 H), 7.21 (dd, J = 6.8, 4.5 Hz, 3 H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 4.15 - 4.02 (m, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.54 - 3.44 (m, 2 H), 3.37 - 3.24 (m, 2 H), 2.88 - 2.73 (m, 2 H), 2.43 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.08 - 0.85 (m, 7 H).

【0312】

実施例5:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-ヒドロキシ-プロピル)-フェネチル-アミド

【化68】



40

50

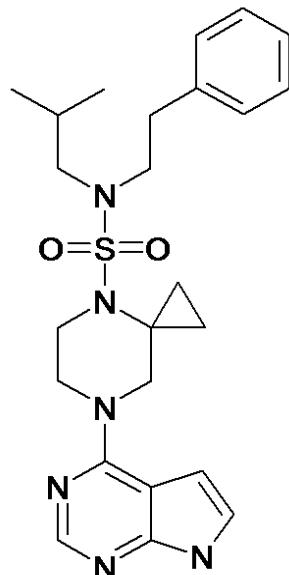
1 H N M R (3 0 0 M H z , D M S O) 1 2 . 2 3 (s , 1 H), 8 . 2 8 (s , 1 H),
 7 . 3 6 - 7 . 2 7 (m , 3 H), 7 . 2 7 - 7 . 1 7 (m , 3 H), 6 . 7 8 (s , 1 H), 4 . 0
 9 (s , 2 H), 3 . 8 8 (s , 2 H), 3 . 4 5 (m , 2 H), 3 . 4 1 (t , J = 6 . 1 H z ,
 2 H), 3 . 3 5 - 3 . 2 7 (m , 2 H), 3 . 2 0 (d d , J = 1 3 . 1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

【 0 3 1 3 】

実施例 6 :

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オ
 クタン - 4 - スルホン酸 イソブチル - フェネチル - アミド

【 化 6 9 】



10

20

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

【 0 3 1 4 】

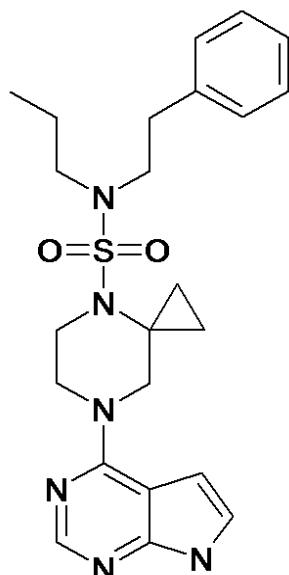
実施例 7 :

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オ
 クタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - プロピル - アミド

30

40

【化70】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.65 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H),
7.42 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 2 H), 7.27
- 7.17 (m, 3 H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 4.27 - 4.05 (m, 2
H), 3.94 (s, 2 H), 3.58 - 3.40 (m, 2 H), 3.40 - 3.20 (m, 2 H),
3.19 - 3.03 (m, 2 H), 2.89 - 2.68 (m, 2 H), 1.67 - 1.42 (m, 2
H), 1.02 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.93 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.84 (t,
J = 7.4 Hz, 3 H).

20

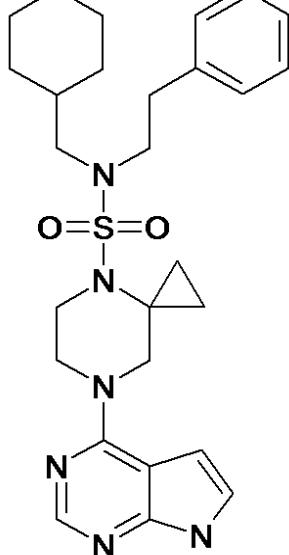
【0315】

実施例8：

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 シクロヘキシルメチル-フェネチル-アミド

30

【化71】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.90 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H),
7.61 - 7.26 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 4 H), 6.66 (d, J = 2.8
Hz, 1 H), 4.22 - 3.94 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.50 - 3.37 (m,

50

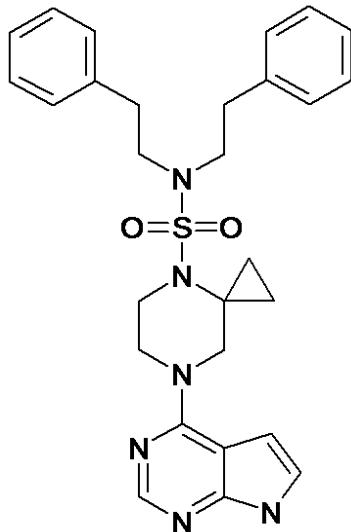
2 H), 3.34 - 3.20 (m, 2 H), 2.98 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.91 - 2.76 (m, 2 H), 1.62 (dd, J = 29.9, 11.2 Hz, 6 H), 1.39 - 1.05 (m, 3 H), 1.05 - 0.74 (m, 6 H).

【0316】

実施例18:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ジフェネチルアミド

【化72】



10

20

30

40

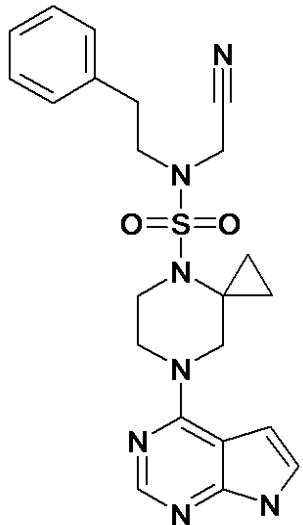
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 4 H), 7.26 - 7.14 (m, 7 H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.44 - 3.26 (m, 6 H), 2.87 - 2.76 (m, 4 H), 1.07 - 0.72 (m, 4 H).

【0317】

実施例19:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 シアノメチル-フェネチル-アミド

【化73】



50

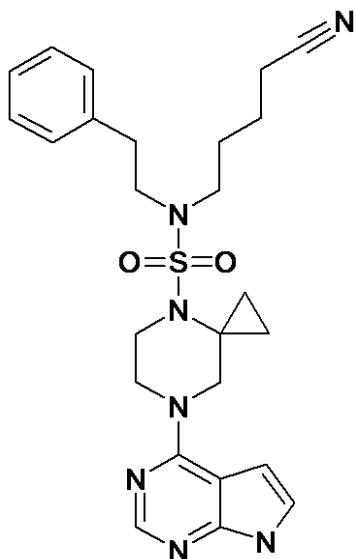
1 H N M R (3 0 0 M H z , D M S O) 1 1 . 7 3 (s , 1 H), 8 . 1 3 (s , 1 H),
 7 . 3 9 - 7 . 0 7 (m , 6 H), 6 . 5 7 (s , 1 H), 4 . 4 0 (s , 2 H), 4 . 1 5 - 3 . 9
 0 (m , 2 H), 3 . 8 0 (s , 2 H), 3 . 4 8 - 3 . 3 0 (m , 4 H), 2 . 8 9 (t , J = 7
 . 5 H z , 2 H), 1 . 0 4 - 0 . 7 7 (m , 4 H).

【 0 3 1 8 】

実施例 2 0 :

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オ
 クタン - 4 - スルホン酸 (4 - シアノ - ブチル) - フェネチル - アミド

【 化 7 4 】



10

20

30

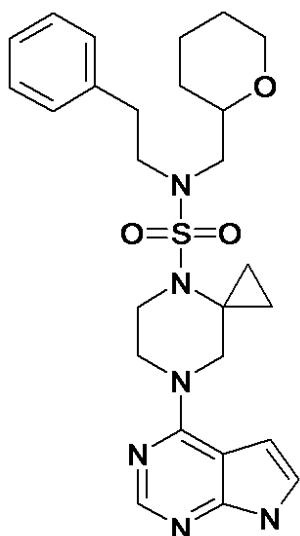
1 H N M R (3 0 0 M H z , D M S O) 1 1 . 8 2 (s , 1 H), 8 . 1 6 (s , 1 H),
 7 . 3 6 - 7 . 1 8 (m , 6 H), 6 . 6 2 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 7 H z , 1 H), 4 . 0 9
 - 3 . 9 7 (m , 2 H), 3 . 8 4 (s , 2 H), 3 . 4 3 (d d , J = 5 . 2 , 4 . 6 H z , 4
 H), 3 . 3 3 - 3 . 2 5 (m , 2 H), 3 . 1 7 (t , J = 7 . 0 H z ,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

【 0 3 1 9 】

実施例 2 1 :

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オ
 クタン - 4 - スルホン酸 フェネチル - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) - アミ
 ド

【化75】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.37 - 7.26 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 4 H), 6.59 (dd, J = 3.6,
1.7 Hz, 1 H), 4.07 - 3.99 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.46 - 3.
39 (m, 2 H), 3.32 - 3.26 (m, 5 H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2 H),
2.88 - 2.76 (m, 2 H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.56 - 1.33 (m,
4 H), 0.99 - 0.80 (m, 4 H).

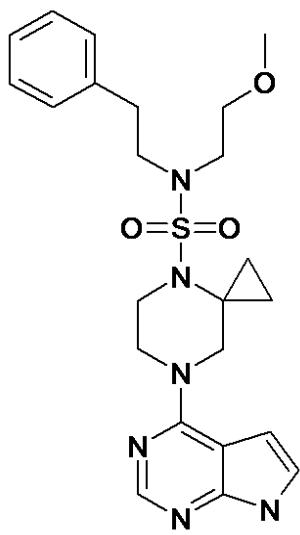
20

【0320】

実施例22:

7-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-sulfonate (2-methoxyethyl)-fenechyl amide

【化76】



30

40

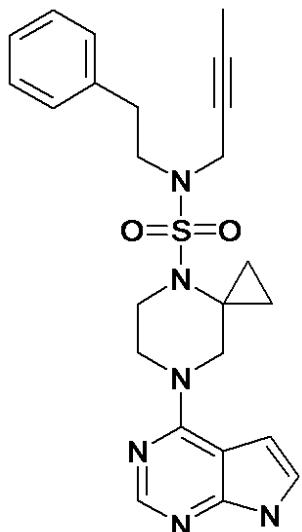
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.85 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H),
7.58 - 7.08 (m, 6 H), 6.64 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1 H), 4.14
- 3.96 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.46 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz,
4 H), 3.41 - 3.28 (m, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 2.94 - 2.75 (m, 2 H)
, 1.14 - 0.80 (m, 4 H).

【0321】

50

実施例 2 3 :

7 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ブタ-2-イニル-フェネチル-アミド
【化77】



10

20

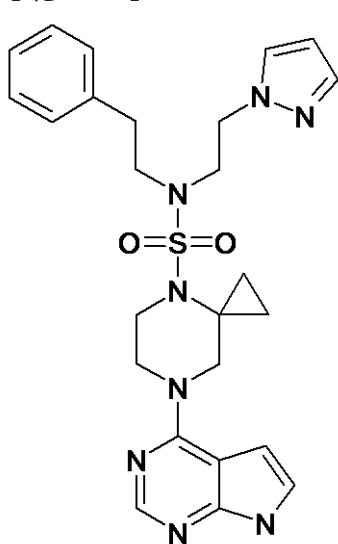
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.80 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.42 - 7.26 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 4 H), 6.61 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.08 - 3.99 (m, 2 H), 3.96 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.39 (m, 4 H), 2.94 - 2.76 (m, 2 H), 1.81 (t, J = 2.3 Hz, 3 H), 0.98 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.84 (t, J = 6.1 Hz, 2 H).

【0322】

実施例 2 4 :

7 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 フェネチル-(2-ピラゾール-1-イル-エチル)-アミド
【化78】

30



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.24 - 7.09 (m, 4 H), 6.58 (dd, J = 3.5,

50

1.8 Hz, 1 H), 6.26 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.09 - 3.93 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.21 - 3.09 (m, 2 H), 2.73 - 2.63 (m, 2 H), 1.07 - 0.73 (m, 4 H).

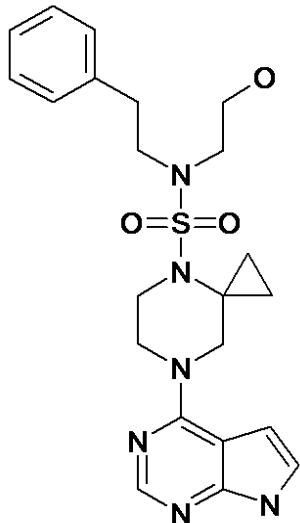
【0323】

実施例25:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-フェネチル-アミド

【化79】

10



20

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 2 H), 7.25 - 7.17 (m, 4 H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.80 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.87 - 2.82 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 0.90 - 0.80 (m, 2 H).

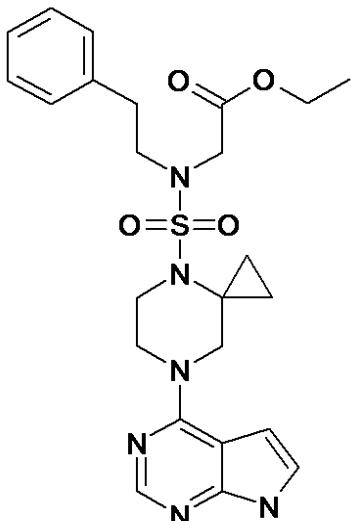
30

【0324】

実施例46:

{フェネチル-[7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル]-アミノ}-酢酸エチルエステル

【化 8 0 】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.35 - 7.13 (m, 6 H), 6.58 (s, 1 H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.03 (m, 4 H), 3.81 (s, 2 H), 3.48 - 3.34 (m, 4 H), 2.89 - 2.73 (m, 2 H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 - 0.80 (m, 4 H).

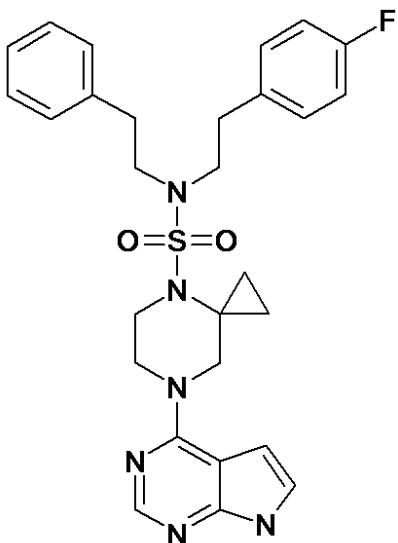
30

[0 3 2 5]

実施例 4.7:

7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-フェネチル-アミド

【化 8.1】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.44 - 6.96 (m, 10 H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.11 - 3.96 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.41 - 3.33 (m, 6 H), 2.84 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 4 H), 0.95 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 2 H).

L C - M S (M S X 1 3 3 3 0) : 2 . 6 1 分 , E S (+), m / z : 5 3 5 . 2 1 5

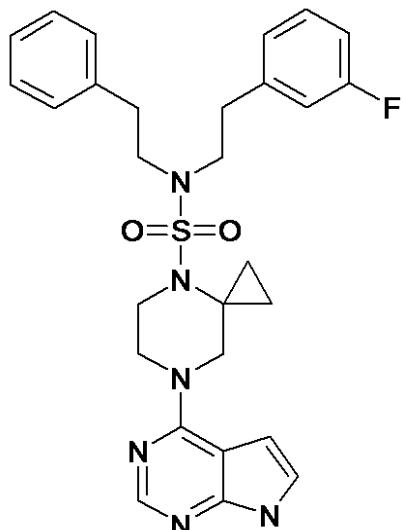
[0 3 2 6]

50

実施例 4 8 :

7 - (7 H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - フェネチル - アミド

【化 8 2】



10

20

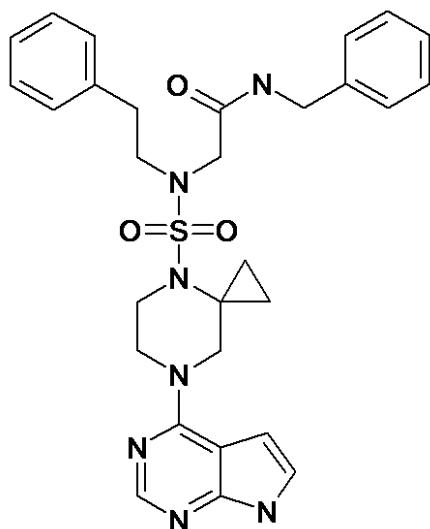
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.36 - 7.05 (m, 10H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 0.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

【0327】

実施例 4 9 :

N - ベンジル - 2 - {フェネチル - [7 - (7 H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - アセトアミド

【化 8 3】



30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 12H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 0

50

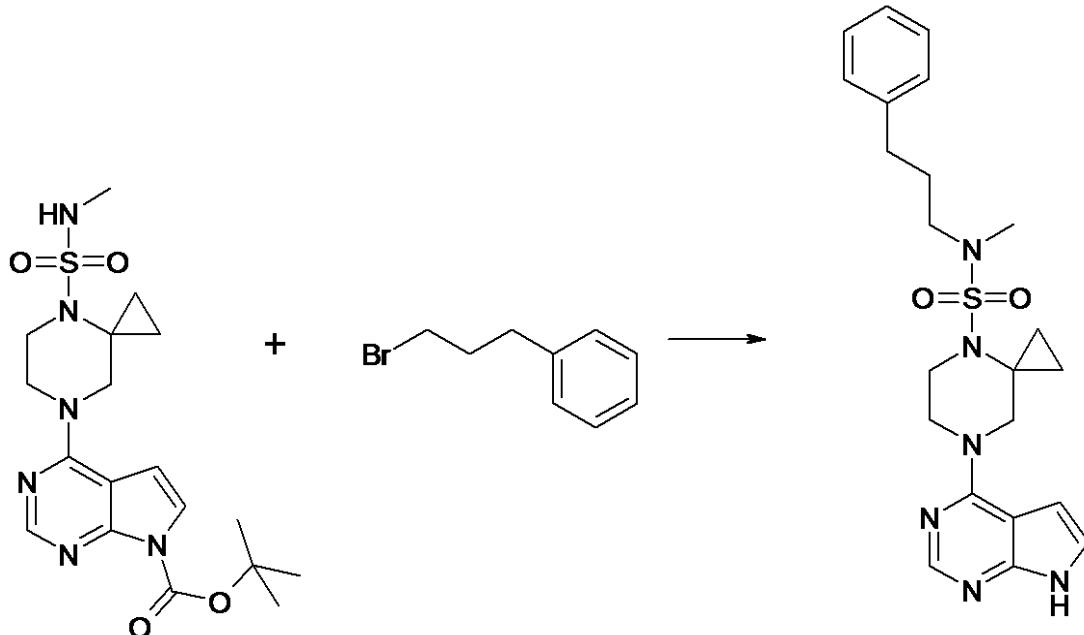
.99 (*t*, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 0.81 (*t*, *J* = 5.9 Hz, 2 H).

【0328】

実施例10:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-(3-フェニル-プロピル)-アミド

【化84】



4-(4-メチルスルファモイル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(中間体4)(0.71 mmol)を、乾燥DMF(0.5 mL)に溶解して、Cs₂CO₃(0.85 mmol)および(3-ブロモ-プロピル)-ベンゼン(0.085 mmol)を加えた。35℃で1.5時間攪拌して、次いでH₂O(2 mL)に加えた。EtOAcで抽出し(3 x 2 mL)、合わせた有機相を、真空で濃縮した。残留油を、室温->45℃で1.5時間、TFA(2 mL)を用いて処理した。粗反応混合物を、真空で濃縮して、DMSO(0.5 mL)に再溶解した。該純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

【0329】

1H NMR(300 MHz, DMSO) 12.28(s, 1 H), 8.30(s, 1 H), 7.56-7.07(m, 6 H), 6.79(d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.22-3.94(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 3.62-3.40(m, 2 H), 3.20-2.95(m, 2 H), 2.71(s, 3 H), 2.63-2.52(m, 2 H), 1.89-1.70(m, 2 H), 0.94(dd, *J* = 21.9, 4.3 Hz, 4 H).

【0330】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例11:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-シクロヘキシリ-エチル)-メチル-アミド

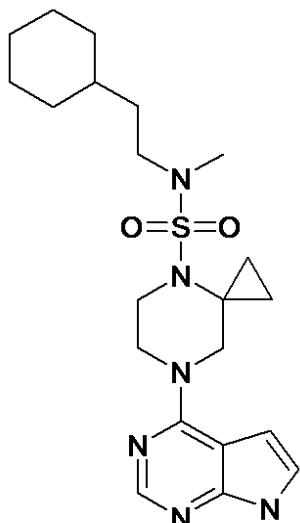
10

20

30

40

【化 8 5】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.07 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H),
7.29 (dd, J = 3.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz,
1 H), 4.23 - 3.99 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.59 - 3.46 (m, 2 H),
3.16 - 2.96 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.77 - 1.53 (m, 5 H), 1
.40 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 2 H), 1.30 - 1.10 (m, 4 H), 1.07
- 0.76 (m, 6 H).

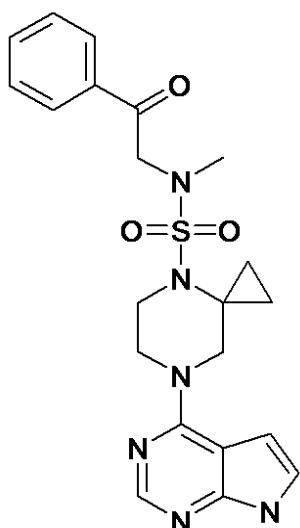
20

【0331】

実施例 12:

7 - (7 H - ピロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - アミド

【化 8 6】



30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
8.03 - 7.93 (m, 2 H), 7.68 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.56 (t, J =
7.6 Hz, 2 H), 7.31 - 7.11 (m, 1 H), 6.74 - 6.53 (m, 1 H), 4.7
7 (s, 2 H), 4.25 - 3.93 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.65 - 3.45 (m
, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 1.06 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 0.87 (t, J =

50

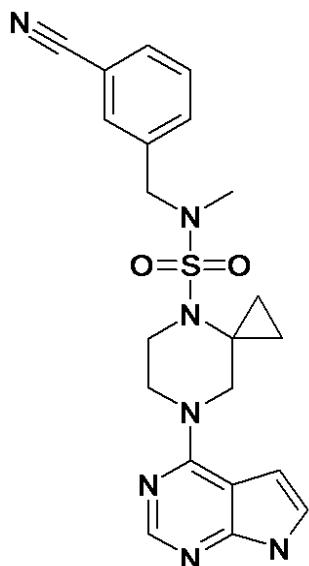
6.0 Hz, 2 H).

【0332】

実施例13:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-ベンジル)-メチル-アミド

【化87】



10

20

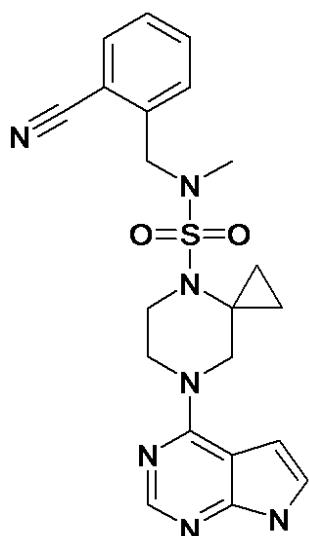
1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.85 - 7.73 (m, 2 H), 7.71 - 7.51 (m, 2 H), 7.20 (dd, J = 3.5,
2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H),
4.15 - 3.96 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.73 - 3.50 (m, 2 H), 2.
64 (s, 3 H), 1.03 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.91 (s, 2 H).

【0333】

実施例14:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-シアノ-ベンジル)-メチル-アミド

【化88】



30

40

1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.83 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H),
7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.66 -

50

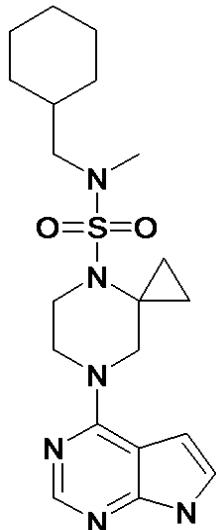
7.46 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.72 - 3.53 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 1.05 - 0.96 (m, 2 H), 0.96 - 0.85 (m, 2 H).

【0334】

実施例15:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 シクロヘキシリメチル-メチル-アミド

【化89】



10

20

30

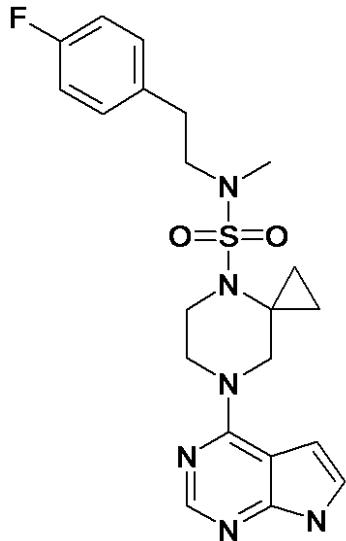
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.23 - 7.11 (m, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.12 - 3.94 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.58 - 3.40 (m, 2 H), 2.89 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.60 (ddd, J = 13.7, 11.1, 7.8 Hz, 5 H), 1.32 - 1.06 (m, 4 H), 1.08 - 0.74 (m, 6 H).

【0335】

実施例16:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミド

【化90】



40

50

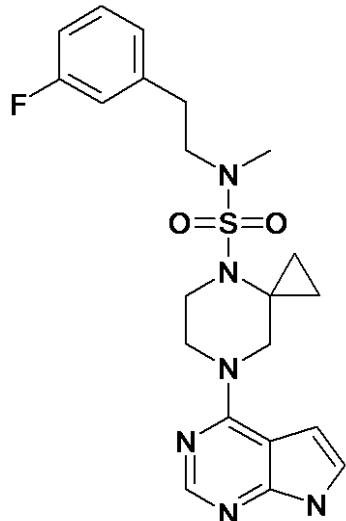
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H),
 7.34 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 3.5,
 1.7 Hz, 1H), 4.18 - 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.48 - 3.
 38 (m, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.71 (s,
 3H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 2H).

【0336】

実施例17:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-メチル-アミド

【化91】



¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H),
 7.35 (td, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz,
 1H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H),
 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 3.3
 7 - 3.17 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.
 97 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 2H).

【0337】

実施例26:

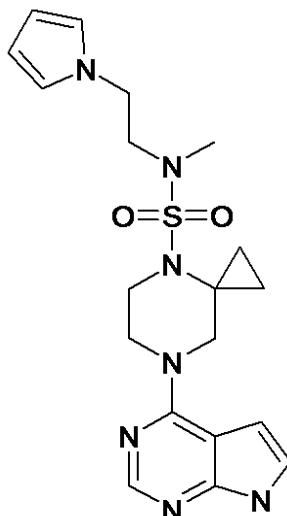
7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-(2-ピロール-1-イル-エチル)-アミド

10

20

30

【化92】



10

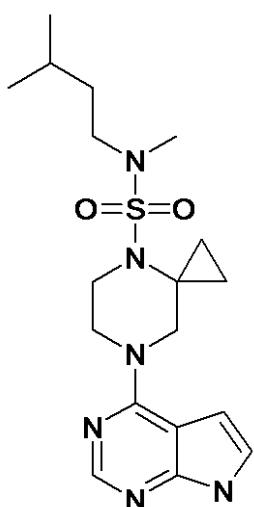
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.82 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.22 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 2.1 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1 H), 6.01 (t, J = 2.1 Hz, 2 H), 4.17 - 3.94 (m, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.46 - 3.31 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 1.01 - 0.78 (m, 4 H).

【0338】

実施例27:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-(3-メチル-ブチル)-アミド

【化93】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.10 - 3.97 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.58 - 3.47 (m, 2 H), 3.12 - 3.00 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 1.64 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 2 H), 0.99 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 8 H).

【0339】

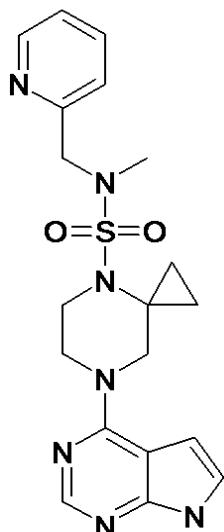
実施例28:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オ

40

50

クタン - 4 - スルホン酸 メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミド
【化94】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.83 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 1 H), 7.24 - 7.15 (m, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.14 - 4.00 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.63 - 3.54 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 1.05 - 1.00 (m, 2 H), 0.94 - 0.82 (m, 2 H).

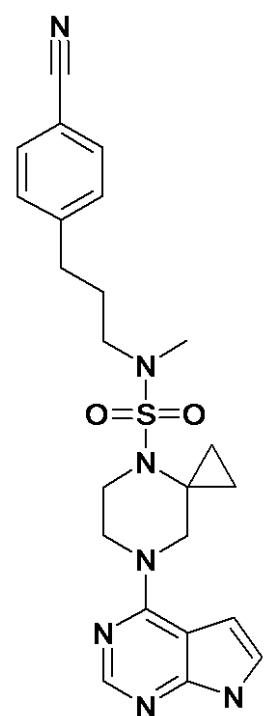
20

【0340】

実施例29:

7 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 4 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - フェニル) - プロピル] - メチル - アミド

【化95】



30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.93 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H),

50

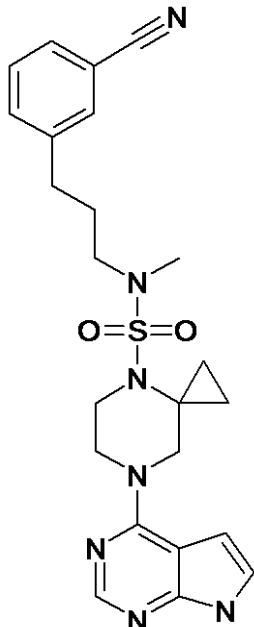
7.83 - 7.67 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.32 - 7.16 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.21 - 3.97 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.59 - 3.45 (m, 2 H), 3.15 - 3.00 (m, 2 H), 2.76 - 2.61 (m, 5 H), 1.91 - 1.74 (m, 2 H), 0.92 (dt, J = 11.8, 7.6 Hz, 4 H).

【0341】

実施例30:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [3-(3-シアノ-フェニル)-プロピル]-メチル-アミド

【化96】



¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.96 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.65 (ddd, J = 19.4, 10.4, 4.6 Hz, 2 H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1 H), 4.20 - 3.99 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.60 - 3.41 (m, 2 H), 3.21 - 2.97 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.69 - 2.57 (m, 2 H), 1.97 - 1.73 (m, 2 H), 0.92 (dt, J = 12.1, 7.7 Hz, 4 H).

【0342】

実施例31:

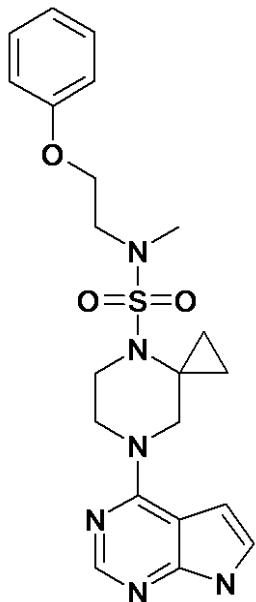
7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-(2-フェノキシ-エチル)-アミド

10

20

30

【化97】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.36 - 7.24 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.02
- 6.89 (m, 3 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.12 (t, J
= 5.5 Hz, 2 H), 4.09 - 4.00 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.61 - 3.
52 (m, 2 H), 3.46 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 1.03 (t,
J = 5.9 Hz, 2 H), 0.86 (q, J = 5.2 Hz, 2 H).

20

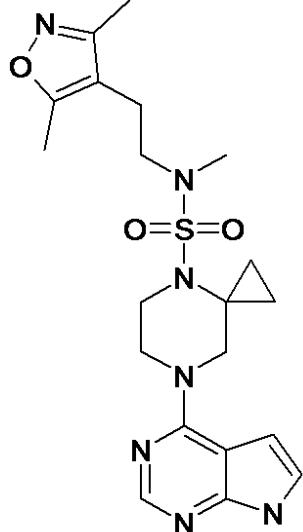
【0343】

実施例32:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2-(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)-エチル]-メチル-アミド

30

【化98】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.91 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H),
7.30 - 7.22 (m, 1 H), 6.73 - 6.61 (m, 1 H), 4.12 - 3.97 (m, 2
H), 3.84 (s, 2 H), 3.53 - 3.43 (m, 2 H), 3.16 (t, J = 7.3 Hz,
2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H),

50

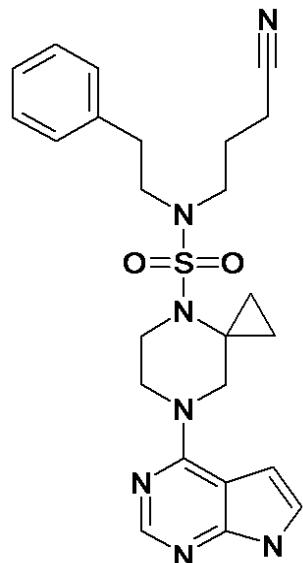
2.16 (s, 3 H), 1.08 - 0.76 (m, 4 H).

【0344】

実施例33:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-プロピル)-フェネチル-アミド

【化99】



10

20

30

1H NMR (600 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
7.31 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J = 16.0, 7.4
Hz, 3 H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.6 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6
, 1.9 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H)
, 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.36 - 3.30 (m, 2 H), 3.26 - 3.1
5 (m, 2 H), 2.86 - 2.79 (m, 2 H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.
86 - 1.76 (m, 2 H), 0.98 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 0.85 (d, J = 1
5.3 Hz, 2 H).

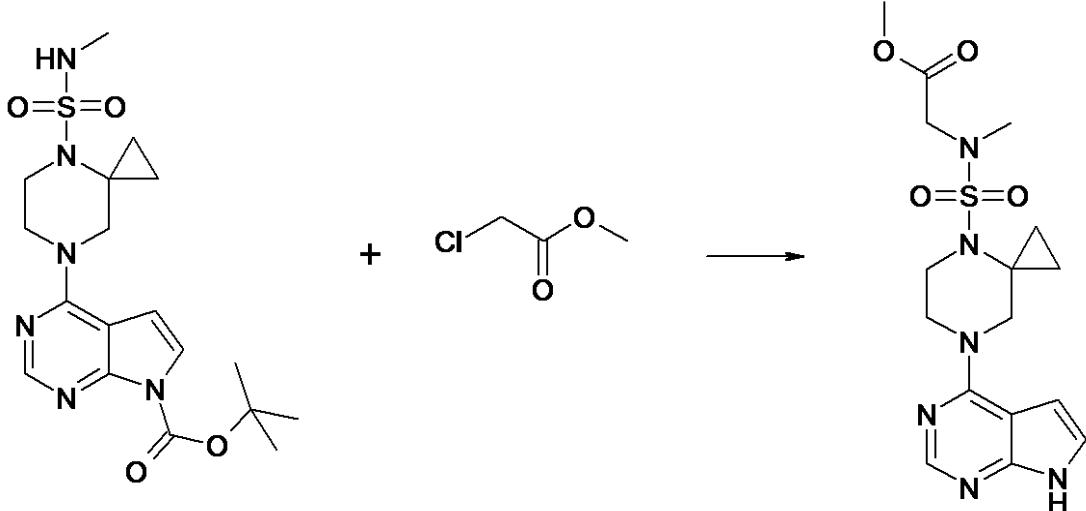
30

【0345】

実施例34:

{メチル-[7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル]-アミノ}-酢酸メチルエステル

【化100】



40

50

4 - (4 - メチルスルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタ - 7 - イル) - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体4)(0 . 0 4 7 mmol)を、乾燥D M F(0 . 5 mL)に溶解して、C S₂ C O₃(0 . 0 7 1 mmol)およびクロロ - 酢酸メチルエステル(0 . 0 7 1 mmol)を加えた。40℃で2時間攪拌して、次いでH₂O(1 . 5 mL)を添加した。EtOAcで抽出して(3 × 1 mL)、合わせた有機相を、塩水(1 mL)で洗浄して、真空で濃縮した。残留油を、室温で1時間、TFA(1 mL)で処理した。粗反応混合物を、真空で濃縮して、DMSO(0 . 5 mL)に再溶解した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

【0346】

10

1 H NMR(300 MHz, DMSO) 12.24(s, 1 H), 8.29(s, 1 H), 7.41 - 7.28(m, 1 H), 6.83 - 6.74(m, 1 H), 4.13 - 4.05(m, 2 H), 4.01(s, 2 H), 3.88(s, 2 H), 3.68(s, 3 H), 3.62 - 3.54(m, 2 H), 2.81(s, 3 H), 1.07(dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2 H), 0.96 - 0.82(m, 2 H).

【0347】

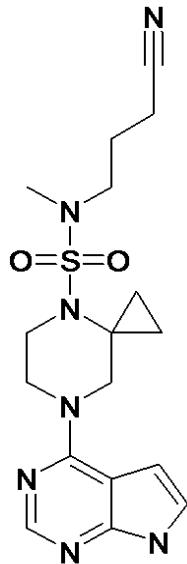
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例35：

7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホン酸(3 - シアノ - プロピル) - メチル - アミド

20

【化101】



30

1 H NMR(300 MHz, DMSO) 12.06(s, 1 H), 8.24(s, 1 H), 7.47 - 7.14(m, 1 H), 6.72(dd, J = 3.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.17 - 4.03(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 3.60 - 3.50(m, 2 H), 3.21 - 3.08(m, 2 H), 2.71(s, 3 H), 2.55 - 2.40(m, 2 H), 1.82(p, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.13 - 0.77(m, 4 H).

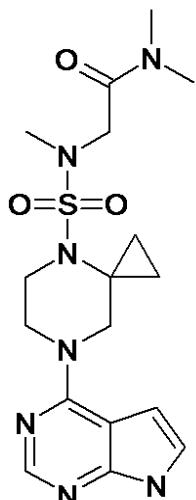
40

【0348】

実施例36：

N,N - ジメチル - 2 - {メチル - [7 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 4 - スルホニル] - アミノ} - アセトアミド

【化102】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.98 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.38 - 7.10 (m, 1 H), 6.80 - 6.57 (m, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.89 (s, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 1.13 - 1.05 (m, 2 H), 0.90 - 0.80 (m, 2 H).

20

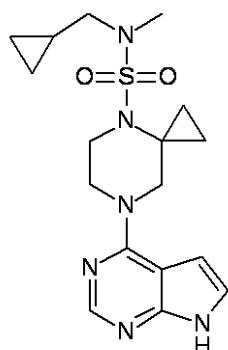
LC-MS (MS X 13351): 1.74 分, ES(+), m/z : 408.177

【0349】

実施例59:

N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化103】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.10 - 0.78 (m, 5 H), 0.55 - 0.43 (m, 2 H), 0.26 - 0.12 (m, 2 H).

40

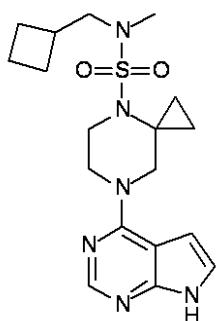
LC-MS : 2.10 分, ES(+), m/z : 377.170

【0350】

実施例60:

N-(シクロブチルメチル)-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化104】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.15 - 3.96 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.53 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2 H), 3.08 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.12 - 1.93 (m, 2 H), 1.77 (m, 4 H), 1.05 - 0.76 (m, 4 H).

LC-MS: 2.24分, ES(+), m/z: 391.193

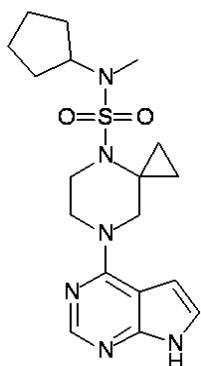
【0351】

実施例61:

N-シクロペンチル-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化105】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.39 - 7.03 (m, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.51 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 1.86 - 1.42 (m, 8 H), 1.07 - 0.75 (m, 4 H).

LC-MS: 2.21分, ES(+), m/z: 391.190

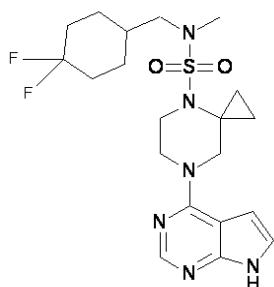
40

【0352】

実施例62:

N-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化106】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 7H), 1.29 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.81 (m, 4H).

LC-MS: 2.24分, ES(+), m/z: 455.199

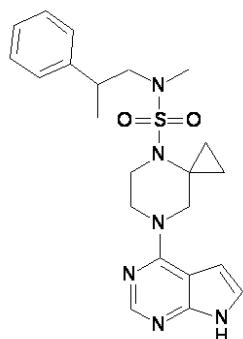
【0353】

実施例63:

N-メチル-N-(2-フェニルプロピル)-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化107】



30

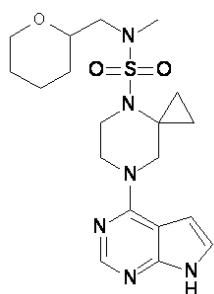
LC-MS: 2.33分, ES(+), m/z: 441.206

【0354】

実施例64:

N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-2-イルメチル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化108】



40

LC-MS: 2.11分, ES(+), m/z: 421.194

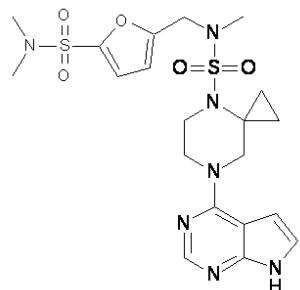
【0355】

50

実施例 6 5 :

N - [[5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フリル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 1 0 9】



10

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

20

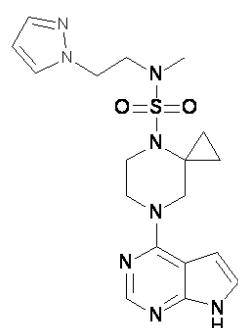
L C - M S : 2 . 0 8 分 , E S (+) , m / z : 5 1 0 . 1 5 6

【0 3 5 6】

実施例 6 6 :

N - メチル - N - (2 - ピラゾール - 1 - イルエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 1 1 0】



30

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

40

【0 3 5 7】

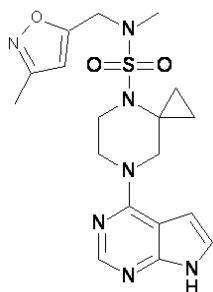
L C - M S : 1 . 8 6 分 , E S (+) , m / z : 4 1 7 . 1 8 4

【0 3 5 8】

実施例 6 7 :

N - メチル - N - [(3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化111】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.12 - 3.99 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.61 - 3.47 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.08 - 0.81 (m, 4 H).

LC-MS: 1.96分, ES(+), m/z: 418.145

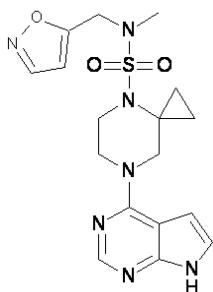
【0359】

実施例68:

N-(イソキサゾール-5-イルメチル)-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化112】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.58 - 3.51 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 1.10 - 0.77 (m, 4 H).

LC-MS: 1.91分, ES(+), m/z: 404.146

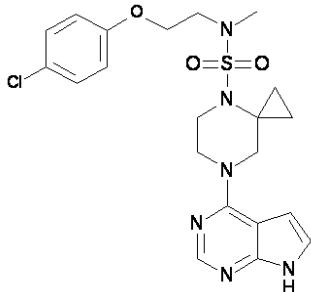
【0360】

実施例69:

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化113】



50

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.12 - 0.77 (m, 4H).

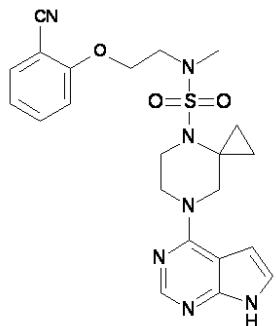
LC-MS: 2.36分, ES(+), m/z: 477.142

【0361】

実施例70:

N-[2-(2-シアノフェノキシ)エチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化114】



10

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.19 - 0.77 (m, 4H).

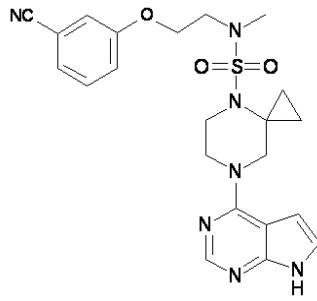
LC-MS: 2.15分, ES(+), m/z: 468.179

【0362】

実施例71:

N-[2-(3-シアノフェノキシ)エチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化115】



30

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.4, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H),

50

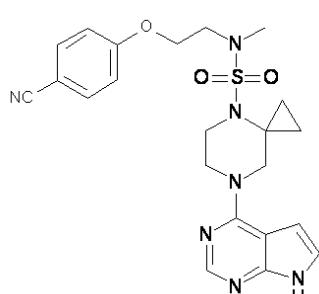
1.10 - 0.81 (m, 4 H).

L C - M S : 2.18 分, E S (+), m/z : 468.186

【0363】

実施例 7 2 :

N - [2 - (4 - シアノフェノキシ)エチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化116】



10

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H),
7.90 - 7.63 (m, 2 H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.18
- 7.11 (m, 2 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.23 (t, J
= 5.2 Hz, 2 H), 4.05 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2
H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2 H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2
H), 2.81 (s, 3 H), 1.15 - 0.78 (m, 4 H).

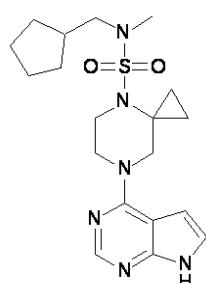
20

L C - M S : 2.15 分, E S (+), m/z : 468.172

【0364】

実施例 7 3 :

N - (シクロペンチルメチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化117】



30

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1 H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.52 (d
d, J = 6.3, 3.9 Hz, 2 H), 2.96 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.68 (s,
3 H), 2.13 (h, J = 7.5 Hz, 1 H), 1.75 - 1.40 (m, 6 H), 1.29 -
1.11 (m, 2 H), 1.06 - 0.80 (m, 4 H).

40

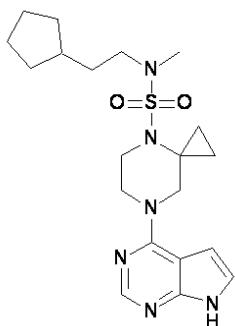
L C - M S : 2.33 分, E S (+), m/z : 405.184

【0365】

実施例 7 4 :

N - (2 - シクロペンチルエチル) - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化118】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.53 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H), 3.11 - 2.97 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.82 - 1.62 (m, 3 H), 1.63 - 1.41 (m, 6 H), 1.07 (m, 2 H), 1.02 - 0.83 (m, 4 H).

LC-MS: 2.45 分, ES(+) , m/z : 419.191

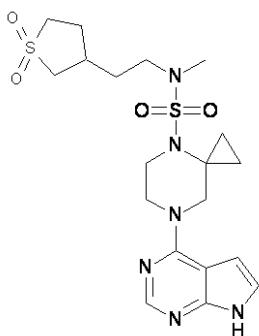
【0366】

実施例75:

N-[2-(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)エチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化119】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H), 3.40 - 2.94 (m, 6 H), 2.69 (s, 3 H), 2.30 (dq, J = 9.0, 5.5, 4.4 Hz, 2 H), 1.82 - 1.58 (m, 3 H), 1.10 - 0.76 (m, 4 H).

LC-MS: 1.85 分, ES(+) , m/z : 469.169

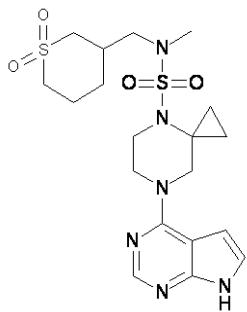
40

【0367】

実施例76:

N-[(1,1-ジオキソチアン-3-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化120】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.17 - 2.86 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 2H), 1.22 (qd, J = 13.3, 3.5 Hz, 1H), 1.07 - 0.82 (m, 4H).

LC-MS: 1.83分, ES(+), m/z: 469.138

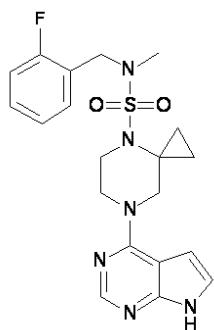
【0368】

20

実施例77:

N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化121】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.06 - 0.81 (m, 4H).

LC-MS: 2.24分, ES(+), m/z: 431.166

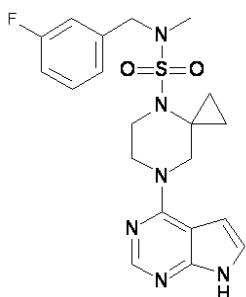
40

【0369】

実施例78:

N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化122】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.44 (ddd, J = 9.0, 7.5, 6.0 Hz, 1 H), 7.31 - 7.01 (m, 4 H), 6.61 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.59 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.11 - 0.82 (m, 4 H).

LC-MS: 2.25分, ES(+), m/z: 431.162

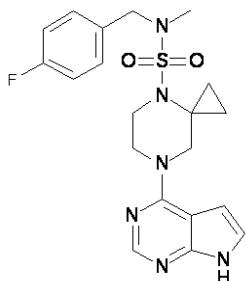
【0370】

実施例79:

N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化123】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.28 - 7.11 (m, 3 H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 4.07 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.59 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.09 - 0.85 (m, 4 H).

LC-MS: 2.24分, ES(+), m/z: 431.163

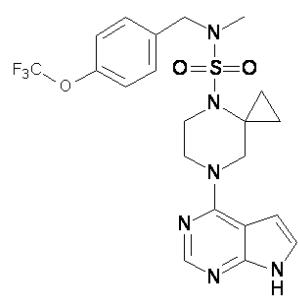
【0371】

実施例80:

N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-N-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化124】



50

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.11 - 0.83 (m, 4H).

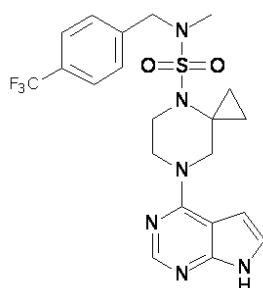
LC-MS : 2.42分, ES(+) , m/z : 497.153

【0372】

実施例81:

N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化125】



¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.60 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.10 - 0.86 (m, 4H).

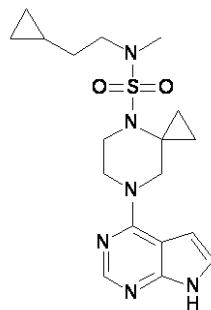
LC-MS : 2.38分, ES(+) , m/z : 481.159

【0373】

実施例82:

N-(2-シクロプロピルエチル)-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化126】



¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.05 - 0.81 (m, 4H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.47 - 0.35 (m, 1H), 0.25 - 0.18 (m, 1H), 0.12 - 0.05 (m, 1H).

10

20

30

40

50

m, 2 H), 0.09 - 0.02 (m, 2 H).

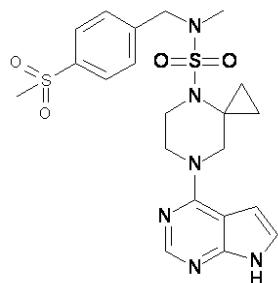
L C - M S : 2.21 分, E S (+), m/z : 391.185

【0374】

実施例 8 3 :

N - メチル - N - [(4 - メチルスルホニルフェニル)メチル] - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 127】



10

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.99 - 7.89 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 4.09 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.10 - 0.88 (m, 4 H).

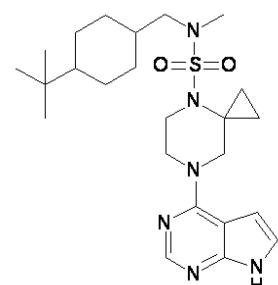
L C - M S : 1.98 分, E S (+), m/z : 491.153

【0375】

実施例 8 4 :

N - [(4 - tert - ブチルシクロヘキシリル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 128】



30

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.61 - 3.44 (m, 2 H), 2.87 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 9.4 Hz, 4 H), 1.54 - 1.40 (m, 1 H), 1.14 - 0.68 (m, 18 H).

L C - M S : 2.83 分, E S (+), m/z : 475.286

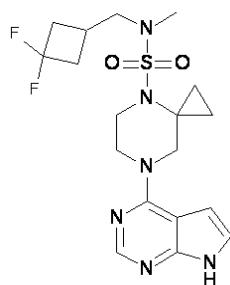
【0376】

実施例 8 5 :

N - [(3,3 - ジフルオロシクロブチル)メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

40

【化129】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 - 11.69 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.69 (m, 5H), 2.50 - 2.21 (m, 3H), 1.04 - 0.82 (m, 4H).
LC-MS: 2.14分, ES(+), m/z: 427.168

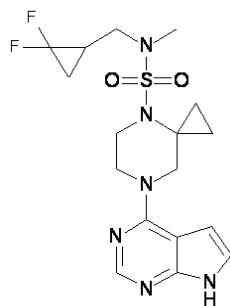
【0377】

実施例86:

N - [(2,2 - ジフルオロシクロプロピル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化130】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 6.3, 4.1 Hz, 2H), 3.09 (ddd, J = 14.5, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (tdd, J = 13.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.07 - 0.82 (m, 4H).
LC-MS: 2.10分, ES(+), m/z: 413.151

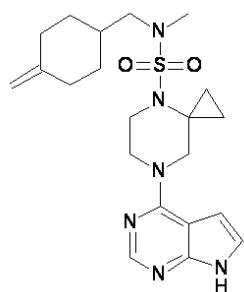
40

【0378】

実施例87:

N - メチル - N - [(4 - メチレンシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化131】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (dt, J = 13.4, 3.6 Hz, 2H), 1.99 (td, J = 13.3, 12.7, 3.8 Hz, 2H), 1.76 (ddq, J = 13.4, 10.2, 3.5 Hz, 3H), 1.05 - 0.80 (m, 6H).
LC-MS: 2.42分, ES(+), m/z: 431.226

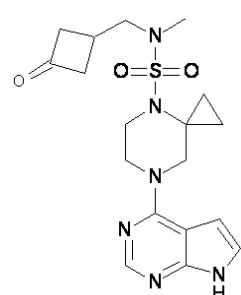
【0379】

実施例88:

20

N-メチル-N-[(3-オキソシクロブチル)メチル]-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化132】



30

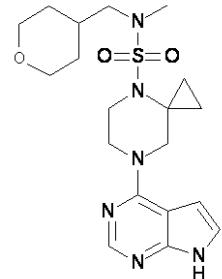
LC-MS: 2.13分, ES(+), m/z: 405.169

【0380】

実施例89:

N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化133】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 4H),

50

3.53 (d d, $J = 6.1, 3.9$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.19 (m, 2 H), 2.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.81 (d dd, $J = 15.1, 7.6, 3.7$ Hz, 1 H), 1.55 (ddd, $J = 12.6, 3.7, 1.9$ Hz, 2 H), 1.24 - 1.04 (m, 2 H), 1.03 - 0.79 (m, 4 H).

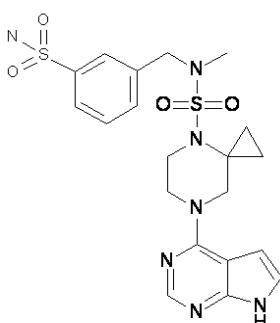
L C - M S : 1.94 分, E S (+), m/z : 421.195

【0381】

実施例90:

N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(3 - スルファンモイルフェニル)メチル] - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化134】

10



20

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.85 - 7.72 (m, 2 H), 7.66 - 7.49 (m, 2 H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.08 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.18 - 0.79 (m, 4 H).

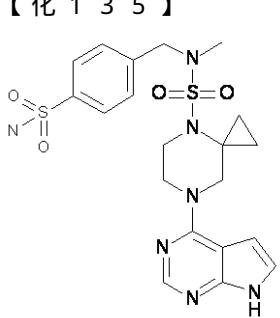
L C - M S : 1.91 分, E S (+), m/z : 492.142

【0382】

実施例91:

N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - N - [(4 - スルファンモイルフェニル)メチル] - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化135】

30



40

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.88 - 7.78 (m, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.35 (s, 2 H), 7.24 - 7.15 (m, 1 H), 6.65 - 6.56 (m, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.08 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.09 - 0.82 (m, 4 H).

L C - M S : 1.89 分, E S (+), m/z : 492.153

【0383】

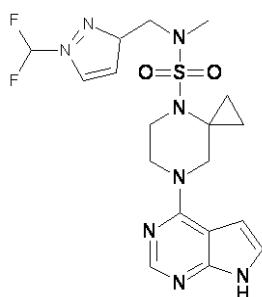
実施例92:

N - [[1 - (ジフルオロメチル) - 3 H - ピラゾール - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オク

50

タン - 8 - スルホンアミド

【化136】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.78 (t, J = 59.1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 4.06 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.08 - 0.80 (m, 4 H).

LC-MS: 2.02分, ES(+), m/z: 453.159

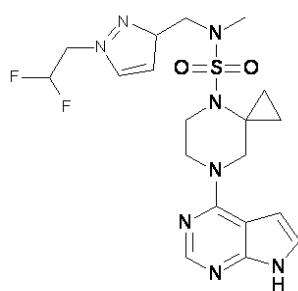
【0384】

20

実施例93:

N-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3H-ピラゾール-3-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化137】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.32 (tt, J = 55.0, 3.8 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.59 (td, J = 15.1, 3.8 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.61 - 3.48 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 1.12 - 0.78 (m, 4 H).

LC-MS: 1.97分, ES(+), m/z: 467.165

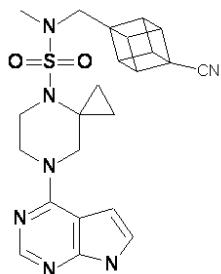
40

【0385】

実施例177:

N-[(4-シアノキユバン-1-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化138】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 3H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.07 - 0.76 (m, 4H).

LC-MS: 2.12分, ES(+), m/z: 464.180

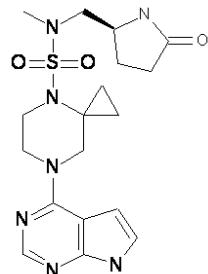
【0386】

実施例183:

N-メチル-N-[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化139】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.01 - 0.85 (m, 4H).

LC-MS: 1.70分, ES(+), m/z: 420.181

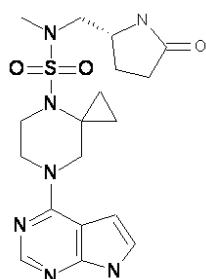
【0387】

実施例184:

N-メチル-N-[(2R)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル]-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化140】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.15 - 2.97 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.04 - 0.82 (m, 4H).

LC-MS: 1.70分, ESI(+), m/z: 420.182

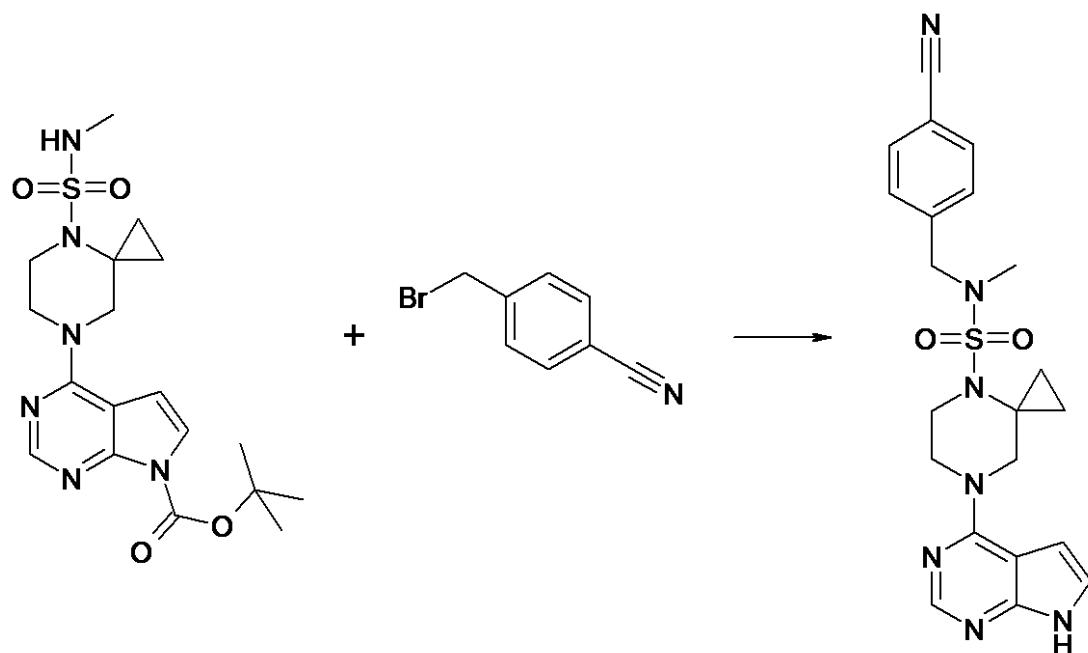
【0388】

実施例37:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(4-シアノ-ベンジル)-メチル-アミド

20

【化141】



30

40

4-(4-メチルスルファモイル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸tert-ブチルエステル(中間体4)(0.237 mmol)を、乾燥DMF(2 mL)に溶解して、Cs₂CO₃(0.35 mmol)および4-ブロモメチル-ベンゾニトリル(0.35 mmol)に加えた。室温で16時間攪拌して、次いでH₂O(10 mL)を添加した。EtOAcで抽出して(3 x 10 mL)、合わせた有機相を、真空で濃縮した。溶離液としてEtOAc対ヘプタンのグラジエントを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られる化合物を、室温で2時間、TFA(2 mL)で処理した。該粗反応混合物を、pH = 7まで飽和Na₂CO₃に添加して、EtOAcで抽出した(3 x 10 mL)。合わせた有機相を、塩水(10 mL)で

50

洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過して、真空濃縮した。純粋な化合物を、 CH_2Cl_2 を用いる磨碎により得た。

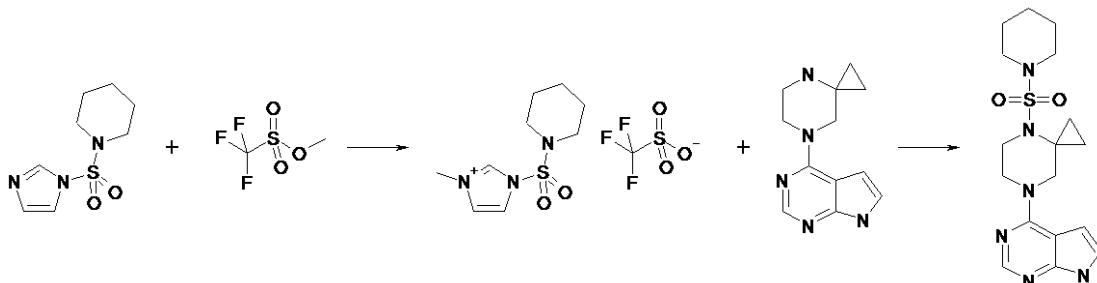
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) 11.75(s, 1 H), 8.14(s, 1 H), 7.87(d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.53(d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.20(d, $J = 3.4$, 2.6 Hz, 1 H), 6.61(dd, $J = 3.6$, 1.9 Hz, 1 H), 4.39(s, 2 H), 4.07(s, 2 H), 3.87(s, 2 H), 3.64 - 3.53(m, 2 H), 2.64(s, 3 H), 1.03(t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 0.91(q, $J = 5.4$ Hz, 2 H).

【0389】

実施例38:

4-[4-(ピペリジン-1-スルホニル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル]-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

【化142】



乾燥 CH_2Cl_2 (1 mL) 中、1-(イミダゾール-1-スルホニル)-ピペリジン(中間体13)(0.047 mmol)溶液を、0に冷却して、トリフルオロ-メタンスルホン酸メチルエステル(0.047 mmol)に加えた。該反応混合物を、4時間かけて室温まで昇温させて、次いで真空濃縮した。残留油を、乾燥 CH_3CN (1.5 mL) に再懸濁させ、DMSO(1 mL)中の4-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン(中間体21)(0.047 mmol)溶液に加え、次いで50で3時間攪拌した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1 H), 8.13(d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.13(m, 1 H), 6.59(dd, $J = 3.7$, 1.9 Hz, 1 H), 4.09 - 3.97(m, 2 H), 3.82(s, 2 H), 3.59 - 3.50(m, 2 H), 3.01(d, $J = 5.2$ Hz, 4 H), 1.65 - 1.41(m, 6 H), 1.03(t, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 0.86(t, $J = 6.1$ Hz, 2 H).

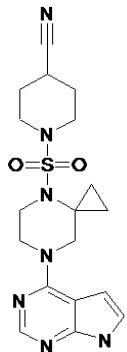
【0390】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例39:

1-[7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル]-ピペリジン-4-カルボニトリル

【化143】



10

20

30

40

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

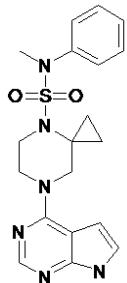
【0391】

実施例40:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 メチル-フェニル-アミド

10

【化144】



20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.12 (s, 1H), 7.50 - 7.24 (m, 5H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 0.82 - 0.73 (m, 4H). インドール-Hは観察されなかった。

LC-MS (MS X 12592): 2.17分, ES(+), m/z: 399.146

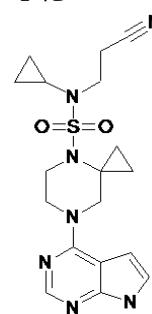
【0392】

実施例41:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-シアノ-エチル)-シクロプロピル-アミド

30

【化145】



LC-MS (MS X 12244): 1.97分, ES(+), m/z: 402.175

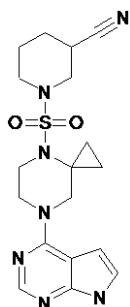
40

【0393】

実施例42:

1-[7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホニル]-ピペリジン-3-カルボニトリル

【化146】



10

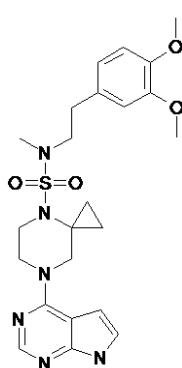
L C - M S (M S X 1 2 2 4 5): 1.94分, E S (+), m/z: 402.171

【0394】

実施例51:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 [2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミド

【化147】



20

¹H N M R (300 MHz, D M S O) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
7.19 (s, 1 H), 6.86 (d d, J = 8.1, 5.0 Hz, 2 H), 6.74 (d, J =
8.1 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.03 - 3.97 (m, 2 H),
3.82 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.47 - 3.40 (m,
2 H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.
71 (s, 3 H), 0.94 (s, 2 H), 0.84 (d, J = 4.8 Hz, 2 H).

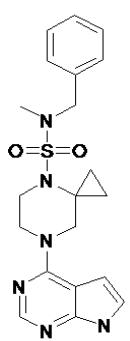
30

【0395】

実施例52:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ベンジル-メチル-アミド

【化148】



40

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 11.73 (s, 1 H), 7.46 - 7.24 (m

50

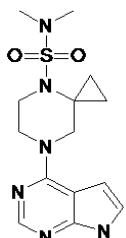
, 6 H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 4.10 - 4.04 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.63 - 3.53 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.08 - 1.00 (m, 2 H), 0.93 - 0.86 (m, 2 H).

【0396】

実施例45:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸ジメチルアミド

【化149】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.08 - 3.99 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.59 - 3.52 (m, 2 H), 2.68 (s, 6 H), 1.01 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.87 (t, J = 6.1 Hz, 2 H).

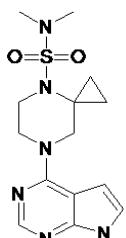
20

【0397】

実施例50:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸イソプロピルアミド

【化150】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.54 (dd, J = 5.7, 4.6 Hz, 2 H), 1.09 - 1.00 (m, 8 H), 0.83 (q, J = 5.2 Hz, 2 H).

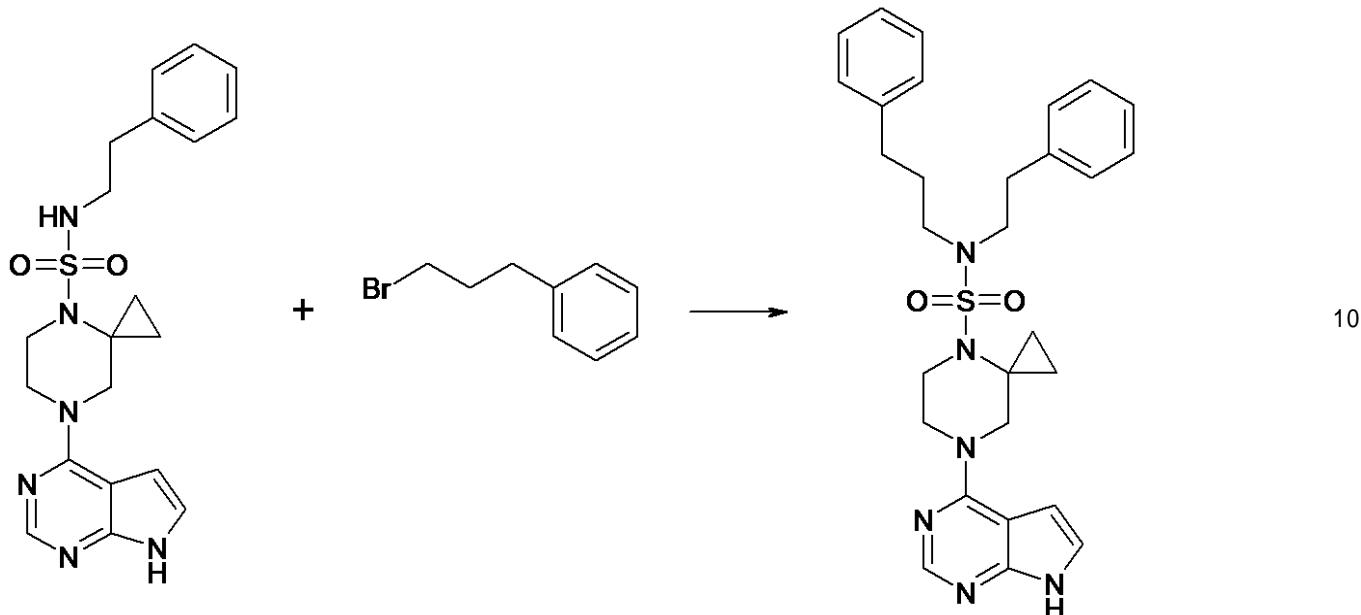
40

【0398】

実施例9:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸フェネチル-(3-フェニル-プロピル)-アミド

【化 1 5 1】



7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 フェネチル-アミド(中間体5)(0.05 mmol)を、乾燥DMF(0.5 mL)に溶解して、Cs₂CO₃(0.05 mmol)および(3-ブロモ-プロピル)-ベンゼン(0.05 mmol)に添加した。室温で2時間攪拌して、次いでシリカガルターパー(0.45 μm)により濾過した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.37-7.25(m, 4H), 7.25-7.12(m, 7H), 6.57(dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.01(dd, J = 5.2, 4.2 Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 3.40-3.33(m, 4H), 3.22-3.04(m, 2H), 2.86-2.72(m, 2H), 2.55(t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.82(qd, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 1.03-0.71(m, 4H).

【0399】

実施例53:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド

【化 1 5 2】



4-{4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチルスルファモイル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル}-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル(中間体16)を、室温で1時間、TFA(1 mL)により処

理した。粗反応混合物を、真空で濃縮し、DMSO(0.5 mL)に再溶解した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

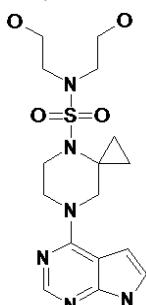
LC-MS(MSX13841): 1.63分, ES(+), m/z: 353.141

【0400】

実施例54:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド

【化153】



4-(4-{ビス-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-スルファモイル}-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル(中間体17)を、40で1時間、TFA(0.5 mL)、H₂O(0.2 mL)およびTHF(0.2 mL)の混合物により処理した。粗反応混合物を、飽和NaHCO₃を用いて中和して、次いでEtOAcで抽出した(3×10 mL)。合わせた有機相を乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、真空濃縮した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により精製した。

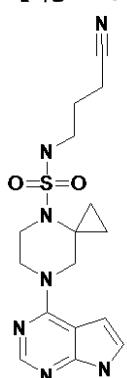
1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.18(dd, J = 3.4, 2.5 Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.11-3.99(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.52(m, 6H), 3.20(t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.03(t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.85(q, J = 5.2 Hz, 2H).

【0401】

実施例55:

7-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-プロピル)-アミド

【化154】



4-[4-(3-シアノ-プロピルスルファモイル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル]-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 tert-ブチルエステル(中間体18)を、THF(1 mL)に溶解して、TFA(0.5 mL)に加え、次いで室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を、真空で濃縮して、MeOH(0.5 mL)に再溶解した。

純粋な化合物を、該反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 3.3, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 12.7, 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.94 - 0.83 (m, 2H).

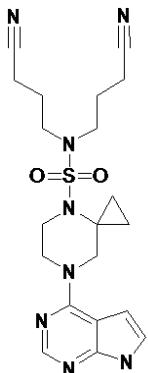
【0402】

実施例56:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸 ビス-(3-シアノ-プロピル)-アミド

10

【化155】



20

4-{4-[ビス-(3-シアノ-プロピル)-スルファモイル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタ-7-イル}-ピロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(中間体19)を、THF(1 mL)に溶解して、TFA(0.5 mL)に添加して、次いで室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を、真空で濃縮して、MeOH(0.5 mL)に再溶解した。純粋な化合物を、該反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.96 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 6H), 3.26 - 3.08 (m, 4H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.05 (dd, J = 6.7, 4.2 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

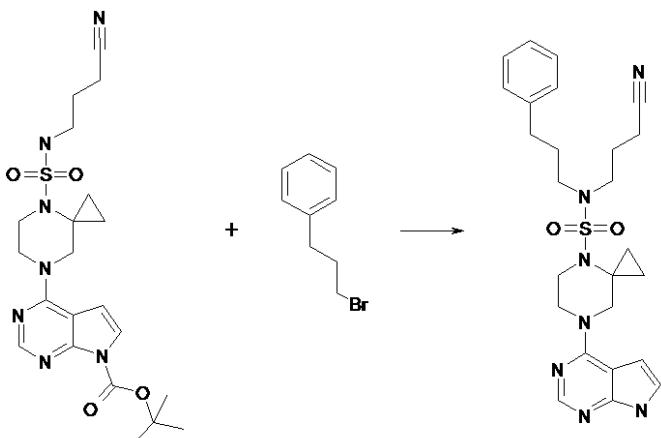
30

【0403】

実施例57:

7-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-スルホン酸(3-シアノ-プロピル)-(3-フェニル-プロピル)-アミド

【化156】



40

50

4 - [4 - (3 - シアノ - プロピルスルファモイル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル] - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体 18)を、CH₃CN(0.4 mL)に溶解して、CS₂CO₃および(3 - プロモ - プロピル) - ベンゼンに加えた。16時間攪拌して、次いで追加の(3 - プロモ - プロピル) - ベンゼン(2等量)を加えて、室温で3日間攪拌した。該粗反応混合物を、シリングフィルター(0.45 μm)により濾過し、標準的分取HPLC精製により精製した。残留油を、THF(1 mL)に溶解して、TFA(0.5 mL)に加えて、次いで室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を、真空で濃縮して、MeOH(0.5 mL)に再溶解した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.79(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.36 - 7.10(m, 6H), 6.61(dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.02(m, 2H), 3.82(s, 2H), 3.51 - 3.44(m, 2H), 3.17(dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.07(m, 2H), 2.56(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.70(m, 4H), 1.02 - 0.78(m, 4H).

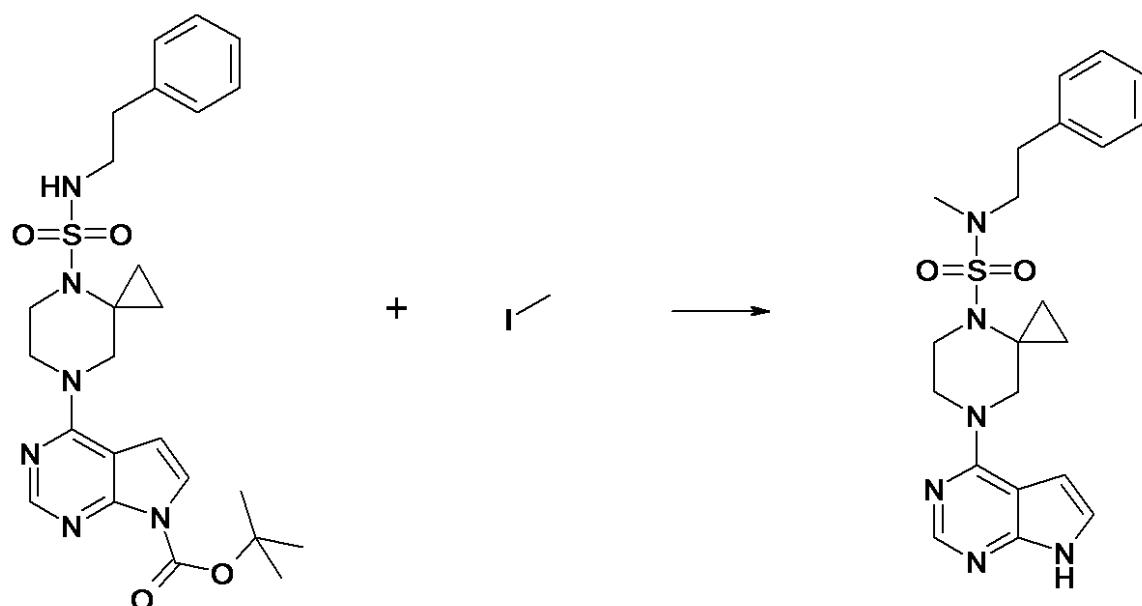
LC - MS(MSX13112): 2.30分, ESI(+), m/z: 494.219

【0404】

実施例 58:

7 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 4 - スルホン酸 メチル - フェネチル - アミド

【化157】



4 - (4 - フェネチルスルファモイル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体 6)(0.78 mmol)を、乾燥DMF(5 mL)に溶解して、K₂CO₃(1.56 mmol)およびヨードメタン(1.17 mmol)に加えた。室温で3時間攪拌して、次いでH₂O(20 mL)に加えた。EtOAcで抽出して(3 × 20 mL)、合わせた有機相を、真空で濃縮した。溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られる化合物を、室温で1.5時間、TFA(2 mL)を用いて処理した。粗反応混合物を、pH = 7まで飽和Na₂CO₃を添加して、EtOAcで抽出した(3 × 10 mL)。合わせた有機相を、塩水(10 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、真空濃縮した。純粋な化合物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより得た。

1H NMR(600 MHz, DMSO) 11.73(s, 1H), 8.13(s, 1H),

10

20

30

40

50

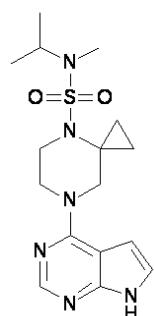
7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.28 - 7.15 (m, 4 H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.43 - 3.40 (m, 2 H), 3.32 - 3.26 (m, 2 H), 2.87 - 2.79 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 0.93 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 0.86 - 0.79 (m, 2 H).

【0405】

実施例94:

N - イソプロピル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化158】



10

中間体6の代わりに中間体32を用いて、実施例1と同様の方法で製造した。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.11 - 3.98 (m, 2 H), 3.94 - 3.77 (m, 3 H), 3.51 (dd, J = 6.2, 4.0 Hz, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 1.04 - 0.79 (m, 4 H).

LC-MS: 2.05分, ES(+), m/z: 365.160

【0406】

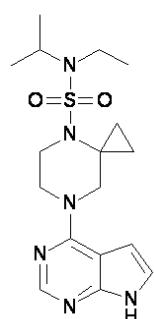
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例95:

N - エチル - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

30

【化159】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.76 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.73 (p, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.53 - 3.45 (m, 2 H), 3.14 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.23 - 1.06 (m, 9 H), 1.04 - 0.80 (m, 4 H).

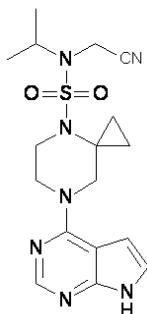
LC-MS: 2.13分, ES(+), m/z: 379.178

【0407】

実施例96:

50

N - (シアノメチル) - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化160】



10

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.20 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz,
1 H), 4.29 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.86 (d, J =
15.7 Hz, 3 H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz,
6 H), 1.12 - 0.82 (m, 4 H).

LC-MS : 2.00 分, ES(+) , m/z : 390.165

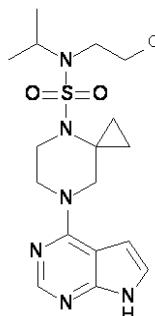
【0408】

20

実施例97:

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - イソプロピル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化161】



30

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
7.18 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz,
1 H), 4.72 (br, 1 H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H),
3.71 (p, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.55 - 3.43 (m, 4 H), 3.09 (t, J =
7.2 Hz, 2 H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 1.05 - 0.80 (m, 4 H).

LC-MS : 1.83 分, ES(+) , m/z : 395.183

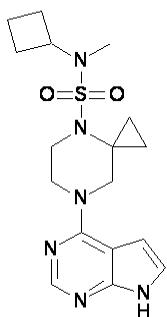
40

【0409】

実施例98:

N - シクロブチル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化162】



10

中間体6の代わりに中間体31を用いて、実施例1と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.18 - 3.97 (m, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 3.50 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.24 - 2.06 (m, 2 H), 2.06 - 1.90 (m, 2 H), 1.65 - 1.45 (m, 2 H), 1.02 - 0.78 (m, 4 H).
LC-MS: 2.11分, ES(+), m/z: 377.179

【0410】

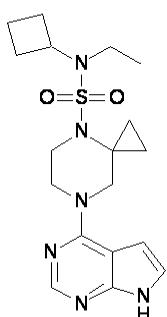
この方法を用いて以下の化合物を得た：

20

実施例99:

N - シクロブチル - N - エチル - 5 - (7H - ピロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化163】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.09 - 3.88 (m, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.49 (dd, J = 6.3, 4.0 Hz, 2 H), 3.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.21 - 1.95 (m, 4 H), 1.55 (m, 2 H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.06 - 0.80 (m, 4 H).

40

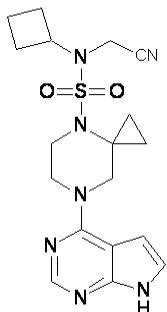
LC-MS: 2.20分, ES(+), m/z: 391.189

【0411】

実施例100:

N - (シアノメチル) - N - シクロブチル - 5 - (7H - ピロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化164】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.17 - 4.00 (m, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 3.55 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.32 - 2.13 (m, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 1.68 - 1.48 (m, 2 H), 1.12 - 0.84 (m, 4 H).
LC-MS: 2.07分, ES(+), m/z: 402.169

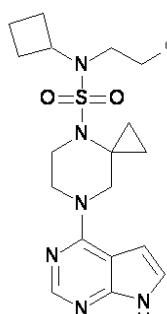
【0412】

実施例101:

N - シクロブチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化165】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.09 - 3.89 (m, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 3.54 - 3.40 (m, 4 H), 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.22 - 1.93 (m, 4 H), 1.66 - 1.42 (m, 2 H), 1.04 - 0.80 (m, 4 H).
LC-MS: 1.88分, ES(+), m/z: 407.161

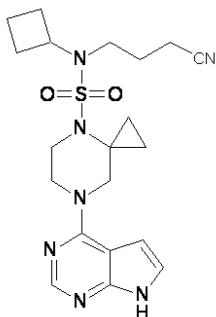
【0413】

実施例102:

N - (3 - シアノプロピル) - N - シクロブチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

40

【化166】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.10 - 3.89 (m, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.49 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H), 3.33 - 3.17 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 1.86 (m, 4 H), 1.78 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.05 - 0.81 (m, 4 H).
LC-MS: 2.09分, ES(+), m/z: 430.194

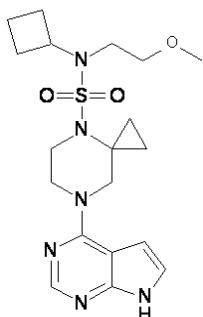
【0414】

実施例103:

N-シクロブチル-N-(2-メトキシエチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化167】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.09 - 3.87 (m, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.55 - 3.23 (m, 9 H), 2.22 - 1.93 (m, 4 H), 1.66 - 1.39 (m, 2 H), 1.05 - 0.80 (m, 4 H).
LC-MS: 2.13分, ES(+), m/z: 421.200

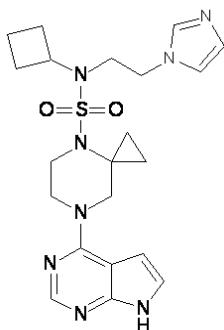
【0415】

実施例104:

N-シクロブチル-N-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化168】



10

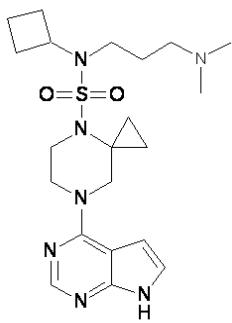
L C - M S : 1.71分, E S (+), m/z : 457.217

【0416】

実施例105:

N - シクロブチル - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド

【化169】



20

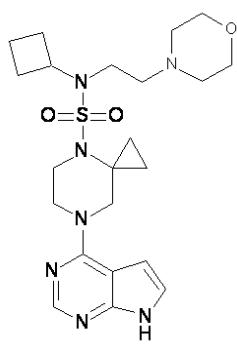
L C - M S : 1.73分, E S (+), m/z : 448.247

【0417】

実施例106:

N - シクロブチル - N - (2 - モルホリノエチル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド

【化170】



30

L C - M S : 1.73分, E S (+), m/z : 476.236

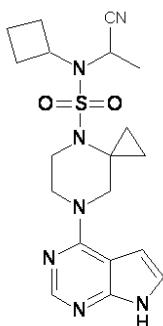
【0418】

実施例107:

N - (1 - シアノエチル) - N - シクロブチル - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホンアミド

40

【化171】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.90 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.15 - 3.89 (m, 3 H), 3.85 (s, 2 H), 3.58 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 2.33 (h, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.21 - 2.03 (m, 2 H), 1.73 - 1.44 (m, 5 H), 1.19 - 0.79 (m, 4 H).

LC-MS: 2.15 分, ES(+) , m/z : 416.183

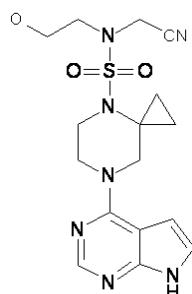
【0419】

実施例108:

N-(シアノメチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化172】



30

中間体6の代わりに、中間体16を用いて、実施例1と同様の方法で製造した。

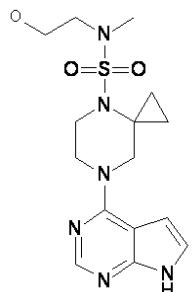
LC-MS: 1.72 分, ES(+) , m/z : 392.153

【0420】

実施例109:

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化173】



40

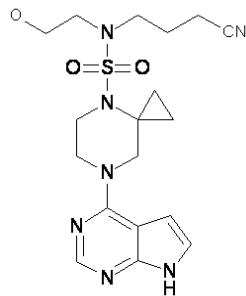
LC-MS: 1.68 分, ES(+) , m/z : 367.154

【0421】

実施例110:

50

N - (3 - シアノプロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド
【化174】



10

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 12.00 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H),
7.27 (t, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.76 - 6.64 (m, 1 H), 4.21 - 4.03 (m, 2 H),
3.87 (s, 2 H), 3.60 - 3.47 (m, 6 H), 3.25 - 3.06 (m, 4 H),
1.83 (p, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.20 - 0.79 (m, 4 H).

LC-MS: 1.73分, ES(+), m/z: 420.180

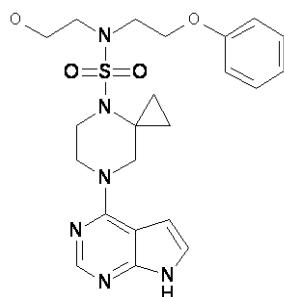
【0422】

実施例111:

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化175】



30

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
7.38 - 7.23 (m, 2 H), 7.21 - 7.14 (m, 1 H), 7.00 - 6.89 (m, 3 H),
6.58 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.78 (br, 1 H), 4.11 (t, J = 5.8 Hz, 2 H),
4.07 - 4.00 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 4 H),
3.33 - 3.16 (m, 4 H), 1.08 - 0.80 (m, 4 H).

LC-MS: 2.05分, ES(+), m/z: 473.194

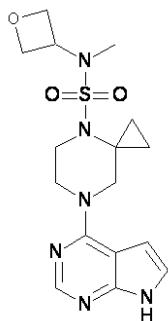
【0423】

実施例112:

N - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

40

【化176】



10

中間体6の代わりに中間体43を用いて、実施例58と同様の方法で製造した。

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.24 - 7.15 (m, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.79
- 4.55 (m, 5 H), 4.08 - 3.98 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.51 (dd,
J = 6.2, 4.0 Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.06 - 0.80 (m, 4 H).
L C - M S : 1.80 分, E S (+), m/z : 379.144

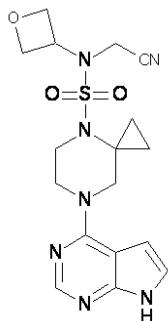
【0424】

実施例113:

N - (シアノメチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化177】



30

中間体6の代わりに中間体43を用いて、実施例1と同様の方法で製造した。

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H),
7.25 - 7.16 (m, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.86
- 4.57 (m, 5 H), 4.48 (s, 2 H), 4.04 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 2
H), 3.83 (s, 2 H), 3.58 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2 H), 1.14 - 0.
81 (m, 4 H).
L C - M S : 1.84 分, E S (+), m/z : 404.151

【0425】

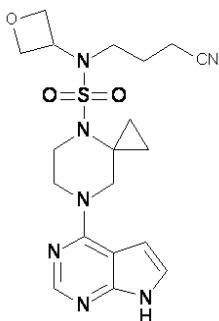
40

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例114:

N - (3 - シアノプロピル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 1 7 8 】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.24 - 7.14 (m, 1 H), 6.65 - 6.54 (m, 1 H), 4.80 - 4.55 (m, 4 H), 4.12 - 4.00 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.52 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2 H), 3.37 - 3.25 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.84 (p, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.15 - 0.76 (m, 4 H).

L C - M S : 1 . 8 4 分 , E S (+) , m / z : 4 3 2 , 1 7 4

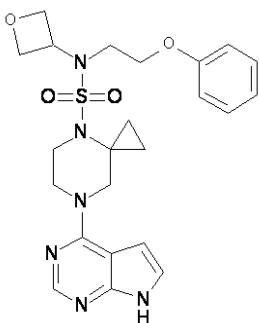
[0 4 2 6]

寒施例 1 1 5 :

N - (オキセタン - 3 - イル) - N - (2 - フェノキシエチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド

0

【化 1 7 9】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.38 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.14 (m, 1 H), 7.01 - 6.88 (m, 3 H), 6.57 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.84 - 4.58 (m, 5 H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.59 - 3.50 (m, 2 H), 1.07 - 0.79 (m, 4 H).

L C - M S : 2 , 1 9 分 . E S (+) , m / z : 4 8 5 , 1 8 3

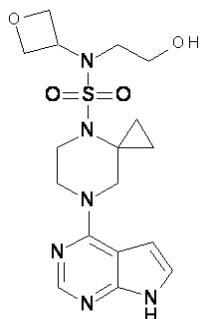
40

[0 4 2 7]

実施例 1 1 6 :

N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (オキセタン - 3 -イル) - 5 - (7 H - ピロ口 [2 , 3
- d] ピリミジン - 4 -イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホニアミ
ド

【化180】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.95 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H),
7.26 (dd, J = 3.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz,
1 H), 4.33 - 3.26 (m, 14 H), 3.26 - 2.96 (m, 2 H), 1.20 - 1.0
0 (m, 2 H), 0.96 - 0.78 (m, 2 H).

LC-MS: 1.69 分, ES(+), m/z: 409.156

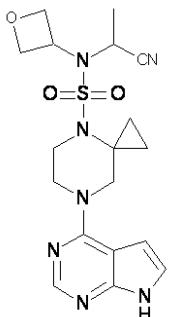
【0428】

実施例117:

N - (1 - シアノエチル) - N - (オキセタン - 3 - イル) - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化181】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H),
7.25 - 7.16 (m, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.97
- 4.56 (m, 6 H), 4.06 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.6
2 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 - 1.0
3 (m, 2 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 2 H).

LC-MS: 1.90 分, ES(+), m/z: 418.167

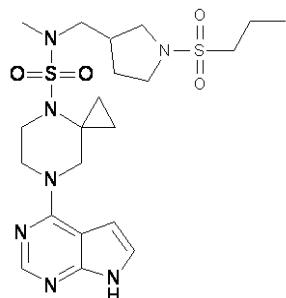
【0429】

実施例118:

N - メチル - N - [(1 - プロピルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H
- ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8
- スルホンアミド

40

【化182】



10

N - メチル - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド(中間体25)(0.042 mmol)を、乾燥DMSO(0.5 mL)に溶解して、DIPSEA(0.25 mL)およびプロパン - 1 - スルホニルクロリド(0.050 mmol)に添加して、次いで40で1時間攪拌した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.97(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.53(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.18(m, 4H), 3.14 - 2.91(m, 5H), 2.71(s, 3H), 2.64 - 2.50(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.79 - 1.54(m, 2H), 1.13 - 0.82(m, 7H).

LC-MS: 2.04分, ES(+), m/z: 512.207

【0430】

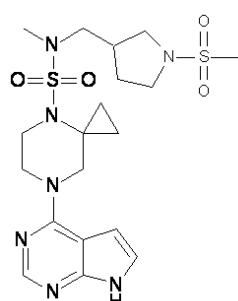
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例119:

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

30

【化183】



40

¹H NMR(300 MHz, DMSO) 11.71(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.19(dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 6.59(dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.54(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.15(m, 3H), 3.10(d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.94(dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 2.89(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.61 - 2.50(m, 1H), 1.98(dt, J = 12.1, 7.0, 4.8 Hz, 1H), 1.63(dq, J = 12.4, 7.8 Hz, 1H), 1.05 - 0.82(m, 4H). LC-MS: 1.89分, ES(+), m/z: 484.180

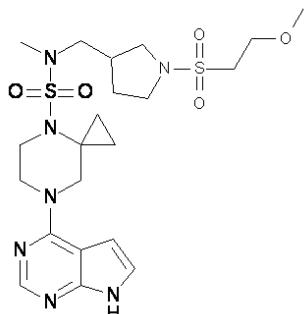
【0431】

50

実施例 120:

N - [[1 - (2 - メトキシエチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル
- 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]
オクタン - 8 - スルホンアミド

【化184】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1 H), 4.05 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.66 (t, J =
5.9 Hz, 2 H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.43 - 3.18 (m, 8 H),
3.10 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.96 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 1 H),
2.71 (s, 3 H), 2.61 - 2.50 (m, 1 H), 1.97 (dt, J = 11.7, 6.
9, 4.7 Hz, 1 H), 1.62 (dq, J = 12.4, 7.9 Hz, 1 H), 1.05 - 0.
82 (m, 4 H).

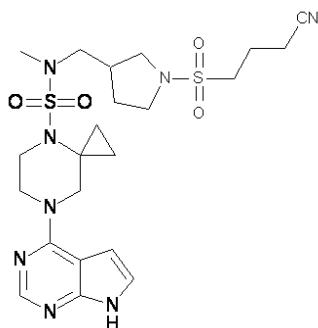
LC - MS: 1.95 分, ES(+) , m/z : 528.185

【0432】

実施例 121:

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル
- 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]
オクタン - 8 - スルホンアミド

【化185】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz,
1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.54 (t, J =
5.1 Hz, 2 H), 3.47 - 3.05 (m, 8 H), 2.99 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz,
1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.12 - 1.88
(m, 3 H), 1.75 - 1.56 (m, 1 H), 1.05 - 0.82 (m, 4 H).

LC - MS: 1.96 分, ES(+) , m/z : 537.204

【0433】

実施例 122:

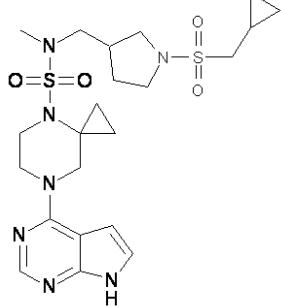
40

50

N - [[1 - (シクロプロピルメチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]

]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化186】



10

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.19 (dd, J = 3.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz,
1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.60 - 3.21 (
m, 6 H), 3.17 - 2.91 (m, 5 H), 2.71 (s, 3 H), 2.62 - 2.51 (m,
1 H), 2.06 - 1.87 (m, 1 H), 1.73 - 1.54 (m, 1 H), 1.04 - 0.82 (m,
4 H), 0.65 - 0.47 (m, 2 H), 0.41 - 0.26 (m, 2 H).

20

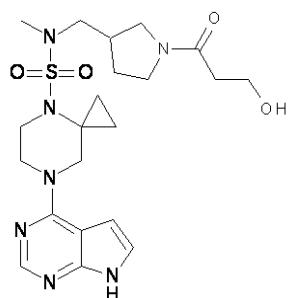
LC-MS: 2.05 分, ES(+), m/z: 524.208

【0434】

実施例123:

N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化187】



30

N - メチル - N - (ピロリジン - 3 - イルメチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド(中間体
25)(0.042 mmol)を、乾燥DMSO(0.5 mL)に溶解して、DIPSEA(0.25 mL)、3 - ヒドロキシプロピオン酸(0.050 mmol)およびPybrop(0.050 mmol)
に添加して、次いで40 ℃で1時間攪拌した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

40

1 H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 - 11.68 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.68 - 3.31 (m, 7 H), 3.29 - 2.91 (m, 4 H), 2.72 (d, J = 3.7 Hz, 3 H), 2.49 - 2.30 (m, 2 H), 2.07 - 1.82 (m, 1 H), 1.61 (m, 1 H), 0.94 (m, 4 H).

LC-MS: 1.72 分, ES(+), m/z: 478.193

【0435】

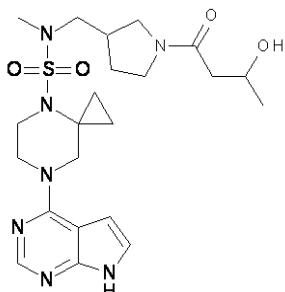
50

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例 124:

N - [[1 - (3 - ヒドロキシブタノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタノン - 8 - スルホンアミド

【化188】



10

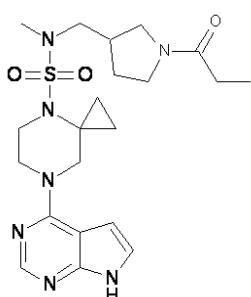
L C - M S : 1.76 分, E S (+), m/z : 492.209

【0436】

実施例 125:

N - メチル - N - [(1 - プロパノイルピロリジン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタノン - 8 - スルホンアミド

【化189】



20

30

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H),
7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz,
1 H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H),
3.49 - 3.35 (m, 2 H), 3.27 - 2.91 (m, 4 H), 2.71 (d, J = 3.4
Hz, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.21 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.03 - 1.85
(m, 1 H), 1.75 - 1.49 (m, 1 H), 1.07 - 0.81 (m, 7 H).

L C - M S : 1.86 分, E S (+), m/z : 462.199

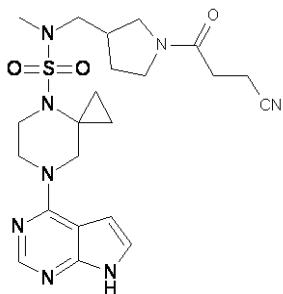
【0437】

実施例 126:

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル)ピロリジン - 3 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタノン - 8 - スルホンアミド

40

【化190】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.79 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.21 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.66 - 6.58 (m, 1 H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.61 - 3.35 (m, 5 H), 3.31 - 2.93 (m, 4 H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.61 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 2.58 - 2.39 (m, 1 H), 2.09 - 1.84 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.05 - 0.82 (m, 4 H).

LC-MS: 1.83分, ES(+), m/z: 487.193

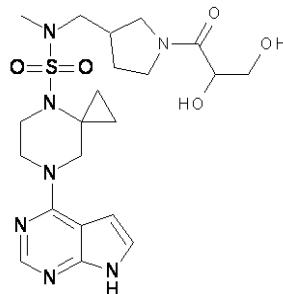
【0438】

実施例127:

N-[[1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-3-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化191】



30

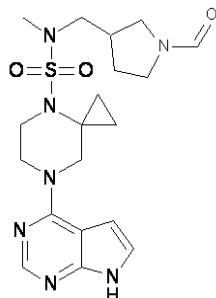
LC-MS: 1.68分, ES(+), m/z: 494.213

【0439】

実施例128:

N-[(1-ホルミルピロリジン-3-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化192】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.18 - 8.09 (m

50

, 2 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.66 - 3.13 (m, 6 H), 3.13 - 2.90 (m, 2 H), 2.72 (d, J = 1.7 Hz, 3 H), 2.59 - 2.39 (m, 1 H), 2.05 - 1.86 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 1.04 - 0.81 (m, 4 H).

L C - M S : 1.76 分, E S (+), m/z : 434.166

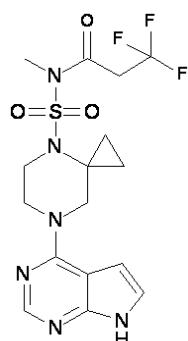
【0440】

実施例 129 :

3,3,3 - トリフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]プロパンアミド

10

【化193】



20

3,3,3 - トリフルオロプロパン酸(0.24 mmol)を、4 mLのバイアル中、乾燥 DCM(0.5 mL)に溶解し、塩化オキサリル(0.24 mmol)および触媒量の DMF を添加した。室温で1時間攪拌し、乾燥 DCM(0.5 mL)中、中間体4(0.05 mmol)およびEt₃N(0.47 mmol)の混合物に添加した。室温で16時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲル柱クロマトグラフィーで洗浄して、TFA(1 mL)を加えて、室温で15分攪拌した。反応混合物に、H₂O(5 mL)を加えて、DCM(3 × 5 mL)を用いて抽出した。該有機相を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、真空濃縮し、DMSO(1 mL)に再溶解した。純粋な化合物を、標準的分取HPLC精製により得た。

1H NMR(300 MHz, DMSO) 12.23 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.34 (dd, J = 3.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.76 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 1.10 - 0.93 (m, 4 H).

L C - M S : 2.11 分, E S (+), m/z : 433.117

【0441】

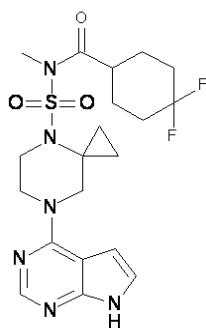
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例 130 :

4,4 - ジフルオロ - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロヘキサンカルボキサミド

40

【化194】



10

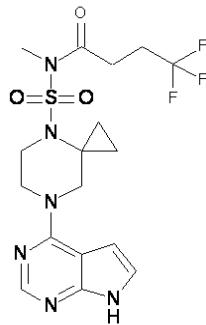
L C - M S : 2.21 分, E S (+), m/z : 469.184

【0442】

実施例131:

4,4,4-トリフルオロ-N-メチル-N-[[5-(7H-ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]ブタンアミド

【化195】



20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.76 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.20 (q, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.66 - 6.55 (m, 1 H), 4.07 (dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.62 - 2.39 (m, 2 H), 1.06 - 0.88 (m, 4 H).

30

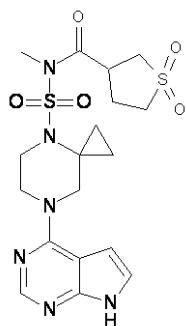
L C - M S : 2.17 分, E S (+), m/z : 447.139

【0443】

実施例135:

N-メチル-1,1-ジオキソ-N-[[5-(7H-ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]チオラン-3-カルボキサミド

【化196】



40

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.76 (s, 1H), 8.15 (s, 1H),
 7.21 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H),
 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 3.25
 (s, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.08 (m,
 1H), 1.10 - 0.92 (m, 4H).

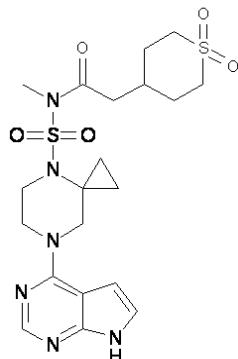
LC-MS: 1.87分, ES(+), m/z: 469.134

【0444】

実施例136:

2-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-N-メチル-N-[[5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]アセトアミド

【化197】



10

20

LC-MS: 1.88分, ES(+), m/z: 497.164

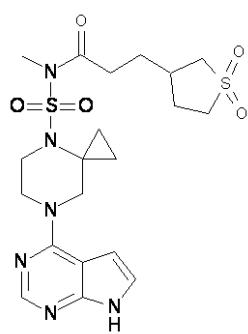
【0445】

実施例137:

3-(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)-N-メチル-N-[[5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]プロパンアミド

30

【化198】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
 7.21 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz,
 1H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (t, J =
 5.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 5H), 3.10 - 2.93 (m, 1H), 2.78 -
 2.57 (m, 3H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 3H),
 1.04 - 0.88 (m, 4H).

LC-MS: 1.89分, ES(+), m/z: 497.162

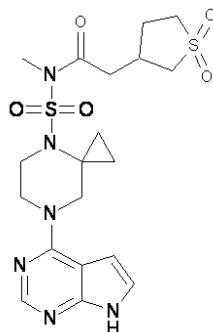
【0446】

実施例138:

50

2 - (1 , 1 - ジオキソチオラン - 3 - イル) - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] アセトアミド

【化 199】



10

L C - M S : 1 . 8 7 分 , E S (+), m / z : 4 8 3 . 1 4 8

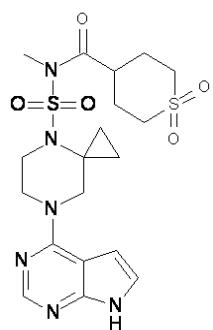
【0447】

実施例 139:

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] チアン - 4 - カルボキサミド

20

【化 200】



30

L C - M S : 1 . 9 0 分 , E S (+), m / z : 4 8 3 . 1 5 0

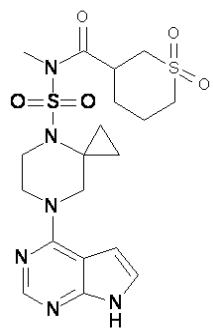
【0448】

実施例 140:

N - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - N - [[5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] チアン - 3 - カルボキサミド

40

【化 201】



L C - M S : 1 . 9 1 分 , E S (+), m / z : 4 8 3 . 1 4 8

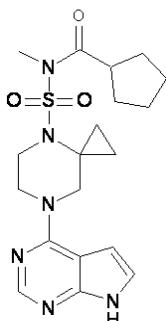
50

【0449】

実施例132:

N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]シクロペンタンカルボキサミド

【化202】



10

中間体4(0.071 mmol)を、乾燥DCM(1 mL)に溶解して、市販のシクロ塩化ペソ
タノカルボニル(0.085 mmol)およびEt₃N(0.21 mmol)に加えた。室温で1時間
、次いで40で1.5時間攪拌した。さらに1,1-ジオキソチオラン-3-カルボニル
クロライドを、各部の間で1時間にて添加した(2×0.107 mmol)。40で1時間の
攪拌後、該反応混合物を、真空で濃縮して、2,2,2-トリフルオロエタノール(1 mL)
を加えて、60で16時間攪拌した。純粹な化合物を、該反応混合物の標準的分取HPLC精製により得た。

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.74(s, 1H), 8.14(s, 1H),
7.20(dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1H), 4.11 - 3.99(m, 2H), 3.83(s, 2H), 3.70(dd, J = 6.5,
3.9 Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 1.89 - 1.67(m, 3H), 1.58(m, 6H),
0.97(s, 4H).

LC-MS: 2.19分, ES(+), m/z: 419.186

【0450】

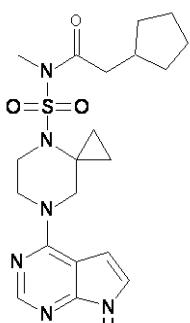
この方法を用いて以下の化合物を得た：

30

実施例133:

2 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド

【化203】



40

1H NMR(300 MHz, DMSO) 11.74(s, 1H), 8.14(s, 1H),
7.20(dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.61(dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1H), 4.06(dd, J = 6.4, 3.9 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.74 -
3.64(m, 2H), 3.19(s, 3H), 2.60(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.25 -
2.07(m, 1H), 1.83 - 1.65(m, 2H), 1.64 - 1.37(m, 4H), 1.
15 - 0.80(m, 6H).

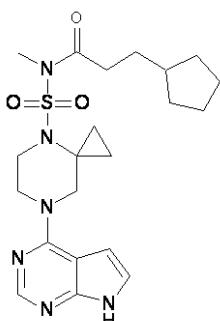
50

L C - M S : 2.33 分, E S (+), m/z : 433.199

【0451】

実施例 134:

3 - シクロペンチル - N - メチル - N - [[5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - イル] スルホニル] プロパンアミド
【化 204】



10

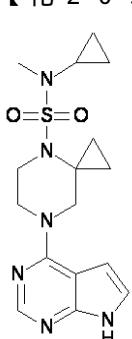
1 H N M R (3 0 0 M H z , D M S O) 1 1 . 7 4 (s , 1 H), 8 . 1 4 (s , 1 H),
7 . 2 0 (d d , J = 3 . 6 , 2 . 4 H z , 1 H), 6 . 6 1 (d d , J = 3 . 5 , 1 . 8 H z ,
1 H), 4 . 0 6 (d d , J = 6 . 4 , 3 . 8 H z , 2 H), 3 . 8 4 (s , 2 H), 3 . 7 0 (20
d d , J = 6 . 4 , 3 . 9 H z , 2 H), 3 . 1 9 (s , 3 H), 2 . 5 8 (t , J = 7 . 5 H
z , 2 H), 1 . 8 3 - 1 . 3 6 (m , 8 H), 1 . 1 7 - 0 . 8 0 (m , 7 H).

L C - M S : 2.43 分, E S (+), m/z : 477.208

【0452】

実施例 141:

N - シクロプロピル - N - メチル - 5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)
- 5 , 8 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 8 - スルホニアミド
【化 205】



30

塩化スルフリル (1 . 4 4 mmol) を、乾燥 D C M (3 mL) に溶解し、 0 に冷却し、 乾燥 D C M (1 mL) 中の N - メチルシクロプロパンアミン (0 . 4 8 mmol) および E t 3 N (1 . 4 4 mmol) の混合物に加えた。該反応混合物を、自然に室温まで昇温させて、 1 6 時間攪拌した。該反応混合物を、真空で濃縮して、 E t 2 O (2 × 1 mL) で磨碎した。 E t 2 O を、真空除去し、得られる青白色の油を、乾燥 D C M (1 mL) に溶解して、 D M S O : D I P E A (2 : 1 , 3 mL) の混合物中の 4 - (4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタ - 7 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 . 4 8 mmol) (中間体 21) 溶液に加えた。該反応混合物を、 4 0 で 1 6 時間攪拌した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取 H P L C 精製により得た。

40

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

50

2.19 (m, 1 H), 1.05 - 0.83 (m, 4 H), 0.73 - 0.56 (m, 4 H).

L C - M S : 2.02 分, E S (+), m/z : 363.162

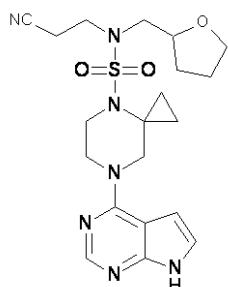
【0453】

実施例 142:

この方法を用いて以下の化合物を得た：

N - (2 - シアノエチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド

【化206】



10

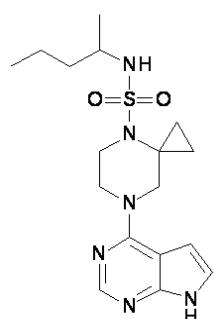
L C - M S : 1.98 分, E S (+), m/z : 446.191

【0454】

実施例 143:

N - (1 - メチルブチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホニアミド

【化207】



20

30

4 - (4 - スルファモイル - 4,7 - ディアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル(中間体2)(0.049 mmol)を、乾燥 D M F (1 mL)に溶解して、C₆H₅CO₃ (0.147 mmol)および2 - プロモペンタン(0.074 mmol)を加えた。60 °で16時間攪拌した後、シリンジフィルターにより濾過した。得られる濾液を、2,2,2 - トリフルオロエタノール(1 mL)に添加して、100 °まで1時間加熱した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取 H P L C 精製により得た。

40

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 11.70 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.12 - 3.95 (m, 2 H), 3.82 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 3.52 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 1.52 - 1.16 (m, 5 H), 1.08 - 0.76 (m, 10 H).

L C - M S : 2.13 分, E S (+), m/z : 379.187

【0455】

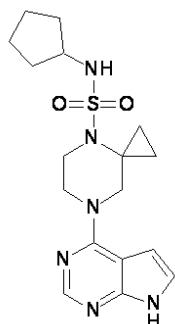
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例 144:

50

N - シクロペンチル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 2 0 8】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s , 1 H), 8.13 (s , 1 H), 7.35 (d , J = 6.9 Hz, 1 H), 7.29 - 7.11 (m , 1 H), 6.59 (dd , J = 3.7 , 1.8 Hz, 1 H), 4.05 (t , J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s , 2 H), 3.61 - 3.46 (m , 2 H), 1.73 (dd , J = 7.3 , 4.3 Hz, 2 H), 1.67 - 1.51 (m , 2 H), 1.51 - 1.38 (m , 4 H), 1.11 - 0.74 (m , 4 H).

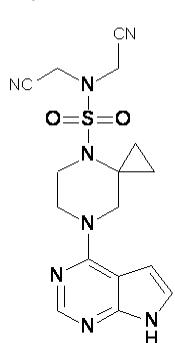
LC - MS : 2.05 分, ES(+) , m/z : 377.171

20

【0 4 5 6】

実施例 1 4 5 :
N , N - ビス(シアノメチル) - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化 2 0 9】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 (s , 1 H), 8.15 (s , 1 H), 7.29 - 7.11 (m , 1 H), 6.69 - 6.49 (m , 1 H), 4.46 (s , 4 H), 4.06 (t , J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s , 2 H), 3.62 (d , J = 5.4 Hz, 2 H), 1.14 - 0.88 (m , 4 H).

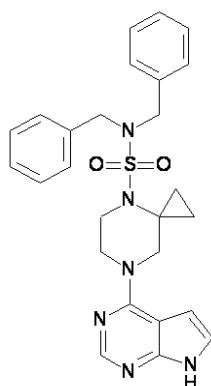
LC - MS : 1.88 分, ES(+) , m/z : 387.136

40

【0 4 5 7】

実施例 1 4 6 :
N , N - ジベンジル - 5 - (7 H - ピロロ[2 , 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2 . 5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化210】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.39 - 7.15 (m, 11 H), 6.59 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.27 (s, 4 H), 4.08 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.51 - 3.45 (m, 2 H), 0.85 (d, J = 9.8 Hz, 4 H).

LC-MS: 2.50 分, ES (+), m/z: 489.176

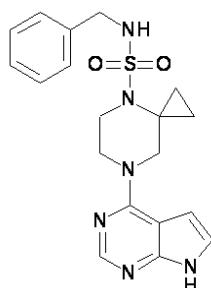
【0458】

実施例147:

20

N-ベンジル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化211】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.69 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.38 - 7.21 (m, 5 H), 7.20 - 7.13 (m, 1 H), 6.58 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.98 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 0.98 - 0.70 (m, 4 H).

LC-MS: 2.06 分, ES (+), m/z: 399.134

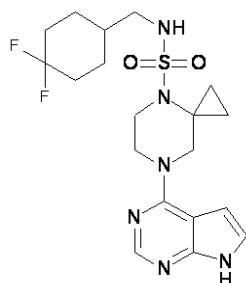
【0459】

実施例148:

40

N-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化212】



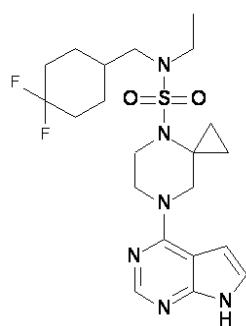
【0460】

10

実施例149:

N - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - N - エチル - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化213】



20

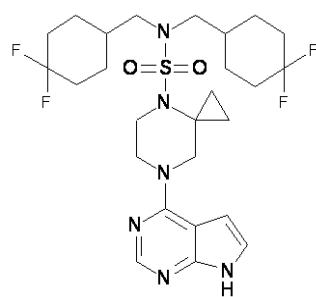
【0461】

実施例150:

N, N - ビス[(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5, 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化214】

30



4 - (4 - スルファモイル - 4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロ口[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル(中間体2)(0.049 mmol)を、乾燥 D M F (1 mL)に溶解し、C_s₂C O₃ (0.147 mmol)および4 - (ブロモメチル) - 1, 1 - ジフルオロ - シクロヘキサン(0.044 mmol)に加えて、45で16時間攪拌した。得られる反応混合物を、ブロモエタン(0.098 mmol)に添加して、45で2時間攪拌して、シリングフィルターにて濾過した。得られる濾液を、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール(1 mL)に添加して、1時間100まで加熱した。該純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取 H P L C 精製により得た。

40

【0462】

実施例148:

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.43 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.18 (d d, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H),

50

6.59 (d d, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H),
 3.84 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz,
 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.29 - 1.0
 7 (m, 4H), 1.06 - 0.78 (m, 4H).

L C - M S : 2.12 分, E S (+), m/z : 441.187

【0463】

実施例 149:

L C - M S : 2.31 分, E S (+), m/z : 469.220

【0464】

実施例 150:

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H),
 7.23 - 7.12 (m, 1H), 6.59 (d d, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.11
 - 4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.99 (d,
 J = 6.8 Hz, 4H), 2.10 - 1.66 (m, 14H), 1.35 - 1.07 (m, 4H),
 1.00 - 0.79 (m, 4H).

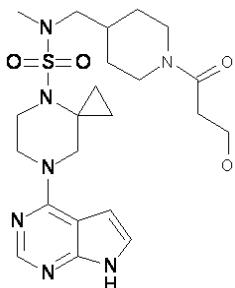
L C - M S : 2.49 分, E S (+), m/z : 537.260

【0465】

実施例 151:

N - [[1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 -
 (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタ
 ン - 8 - スルホンアミド

【化215】



10

20

30

中間体 25 の代わりに中間体 26 を用いて、実施例 123 と同様の方法で製造した。

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H),
 7.19 (d d, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d d, J = 3.7, 1.8 Hz,
 1H), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 -
 3.78 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz,
 2H), 3.05 - 2.89 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 3
 H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.16 -
 0.83 (m, 6H).

L C - M S : 1.76 分, E S (+), m/z : 492.218

40

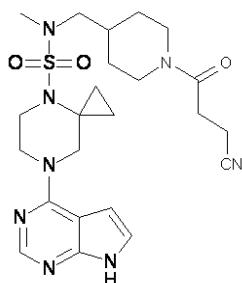
【0466】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例 152:

N - [[1 - (3 - シアノプロパノイル) - 4 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5 - (7
 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン -
 8 - スルホンアミド

【化216】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.91 - 3.75 (m, 3 H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.04 - 2.88 (m, 3 H), 2.77 - 2.64 (m, 5 H), 2.59 (dd, J = 7.1, 5.3 Hz, 3 H), 1.84 (ddd, J = 11.1, 7.6, 3.9 Hz, 1 H), 1.66 (s, 2 H), 1.18 - 0.77 (m, 6 H).

LC-MS: 1.89 分, ES(+), m/z: 501.212

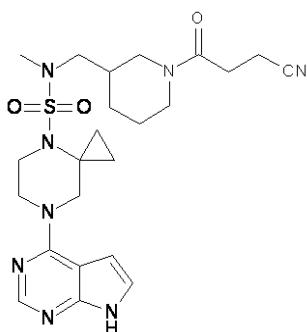
【0467】

実施例153:

N-[[1-(3-シアノプロパノイル)-3-ピペリジル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化217】



30

中間体25の代わりに、中間体27を用いて、実施例123と同様の方法で製造した。

LC-MS: 1.92 分, ES(+), m/z: 501.215

【0468】

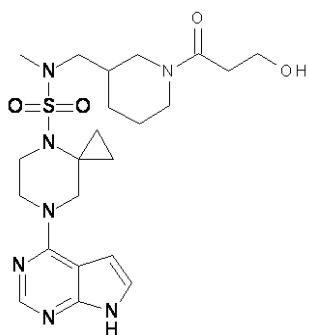
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例154:

N-[[1-(3-ヒドロキシプロパノイル)-3-ピペリジル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化218】



10

¹H NMR (300 MHz, DMF) 11.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 3H), 3.03 - 2.79 (m, 5H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.09 - 1.76 (m, 3H), 1.66 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.03 (m, 4H).

LC-MS: 1.79分, ES(+), m/z: 492.242

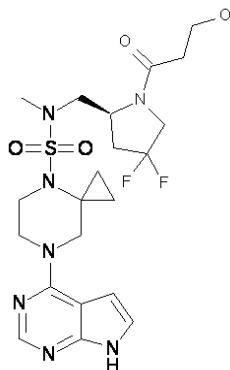
【0469】

20

実施例155:

N-[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化219】



30

中間体25の代わりに、中間体28を用いて、実施例123と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 24.5, 9.9 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.64 (p, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.40 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.08 - 0.81 (m, 4H).

LC-MS: 1.82分, ES(+), m/z: 514.208

【0470】

この方法を用いて以下の化合物を得た:

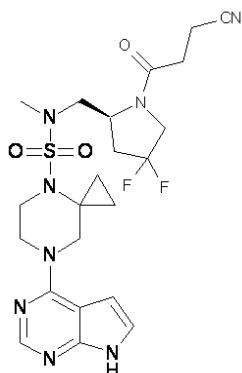
実施例156:

N-[(2S)-1-(3-シアノプロパノイル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-

50

イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 ,
8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化220】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.57 - 4.36 (m, 1 H), 4.14 - 3.91 (m, 4 H), 3.83 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.23 - 3.09 (m, 3 H), 2.78 (d, J = 4.2 Hz, 3 H), 2.69 - 2.58 (m, 4 H), 2.47 - 2.30 (m, 1 H), 1.07 - 0.82 (m, 4 H).
LC-MS: 1.96分, ES(+), m/z: 523.202

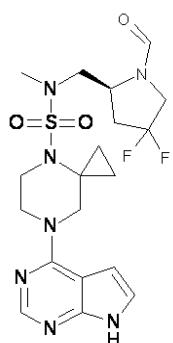
20

【0471】

実施例157:

N - [[(2 S) - 4,4 - ジフルオロ - 1 - ホルミル - ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化221】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.49 - 4.35 (m, 1 H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.97 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 3.57 - 3.48 (m, 2 H), 3.23 - 3.10 (m, 2 H), 2.76 (d, J = 3.0 Hz, 3 H), 1.08 - 0.78 (m, 4 H).
LC-MS: 1.85分, ES(+), m/z: 470.180

40

【0472】

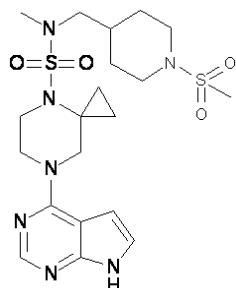
実施例158:

N - メチル - N - [(1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル)メチル] - 5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5 , 8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スル

50

ホンアミド

【化222】



10

中間体25の代わりに、中間体26を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.62 - 3.48 (m, 4 H), 2.98 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.78 - 2.63 (m, 5 H), 1.83 - 1.63 (m, 3 H), 1.26 - 1.08 (m, 2 H), 1.06 - 0.83 (m, 4 H).

LC-MS: 1.94分, ES(+), m/z: 498.191

20

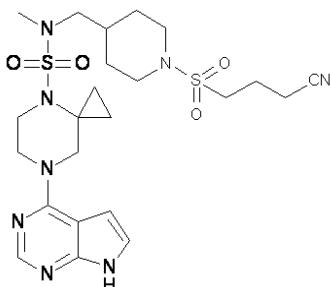
【0473】

この方法を用いて以下の化合物を得た:

実施例159:

N-[[1-(3-シアノプロピルスルホニル)-4-ピペリジル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化223】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 3.53 (dd, J = 6.3, 3.7 Hz, 2 H), 3.16 - 3.04 (m, 2 H), 2.98 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.81 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.09 - 1.88 (m, 2 H), 1.73 (d, J = 11.7 Hz, 3 H), 1.27 - 1.03 (m, 2 H), 1.03 - 0.79 (m, 4 H).

LC-MS: 2.01分, ES(+), m/z: 551.213

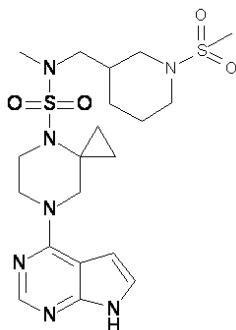
40

【0474】

実施例160:

N-メチル-N-[(1-メチルスルホニル-3-ピペリジル)メチル]-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化224】



10

中間体25の代わりに、中間体27を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz,
2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83
(s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 4H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 1.95 - 1.
83 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 1H), 1.09
(dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 1.02 - 0.81 (m, 4H).

LC-MS : 1.97分, ES(+) , m/z : 498.184

20

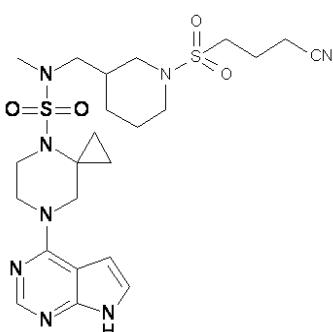
【0475】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例161:

N - [[1 - (3 - シアノプロピルスルホニル) - 3 - ピペリジル]メチル] - N - メチル - 5
- (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オク
タン - 8 - スルホンアミド

【化225】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 5H), 3.1
4 - 3.05 (m, 2H), 2.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.77 (m,
1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m,
1H), 1.98 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.78 -
1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.35 (m, 1H), 1.22 - 1.04 (m, 1H), 1.0
4 - 0.75 (m, 4H).

LC-MS : 2.04分, ES(+) , m/z : 551.215

40

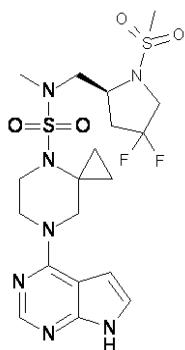
【0476】

実施例162:

N - [[(2S) - 4,4 - ジフルオロ - 1 - メチルスルホニル - ピロリジン - 2 - イル]メチ
ル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジア

50

ザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド
【化226】



10

中間体25の代わりに、中間体28を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
 7.19 (dd, J = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz,
 1H), 4.27 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.63
 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H)
 , 3.06 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.
 33 (m, 1H), 1.06 - 0.82 (m, 4H).
 LC-MS : 2.02分, ES(+) , m/z : 520.162

20

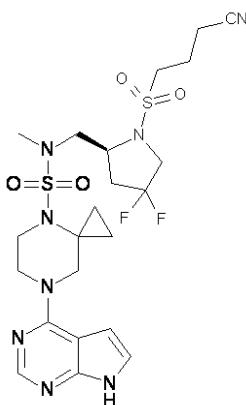
【0477】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例163:

N-[[(2S)-1-(3-シアノプロピルスルホニル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化227】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
 7.19 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz,
 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.64
 (m, 4H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 - 3.21 (m, 4H), 2.7
 6 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.
 10 - 1.92 (m, 2H), 1.04 - 0.82 (m, 4H).

40

LC-MS : 2.07分, ES(+) , m/z : 573.185

【0478】

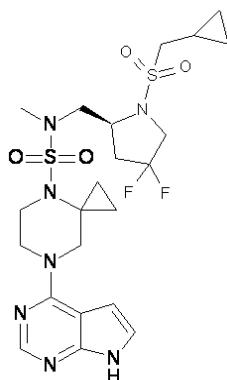
実施例164:

N-[(2S)-1-(シクロプロピルメチルスルホニル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル]メチル-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

50

ン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化228】



10

L C - M S : 2.19分, E S(+) , m/z : 560.193

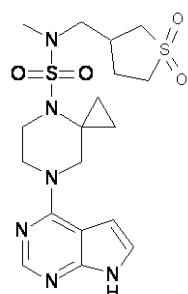
【0479】

実施例165:

N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化229】



30

中間体2の代わりに、中間体42を用いて、実施例143と同様の方法で製造した。

1 H N M R (300 MHz, DMSO) 11.79(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.25 - 7.14(m, 1H), 6.62(dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.06(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.54(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.00(m, 6H), 2.91 - 2.74(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.30 - 2.13(m, 1H), 1.89 - 1.69(m, 1H), 1.04 - 0.84(m, 4H).
L C - M S : 1.81分, E S(+) , m/z : 455.197

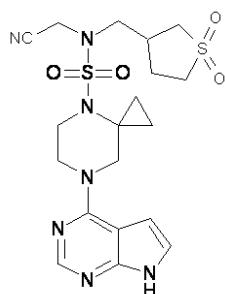
【0480】

実施例166:

N - (シアノメチル) - N - [(1,1 - ジオキソチオラン - 3 - イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

40

【化230】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.30 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 1 H), 6.80 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.32 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2 H), 3.28 - 3.15 (m, 2 H), 3.15 - 3.01 (m, 1 H), 2.92 - 2.70 (m, 2 H), 2.30 - 2.18 (m, 1 H), 1.82 (m, J = 13.1, 9.1 Hz, 1 H), 1.17 - 0.92 (m, 4 H).

LC-MS: 1.84分, ES(+), m/z: 480.133

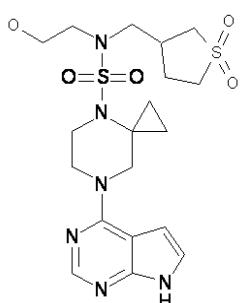
【0481】

実施例167:

N-[(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化231】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.22 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 1 H), 6.77 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1 H), 4.11 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.60 - 3.48 (m, 4 H), 3.33 - 3.00 (m, 8 H), 2.87 - 2.64 (m, 2 H), 2.36 - 2.11 (m, 1 H), 1.93 - 1.67 (m, 1 H), 1.11 - 0.83 (m, 4 H).

LC-MS: 1.70分, ES(+), m/z: 485.163

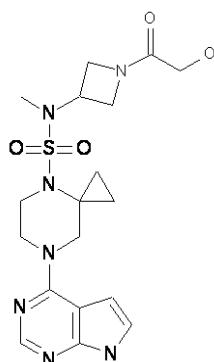
40

【0482】

実施例178:

N-[(2-ヒドロキシアセチル)アゼチジン-3-イル]-N-メチル-5-(7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化232】



10

中間体25の代わりに、中間体50を用いて、実施例123と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (b, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.87 (b,
1H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 4.
02 (dt, J = 11.9, 5.4 Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.81 (s, 2H),
3.51 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.08 - 0.82 (m,
4H).

LC-MS : 1.66分, ES(+) , m/z : 436.176

20

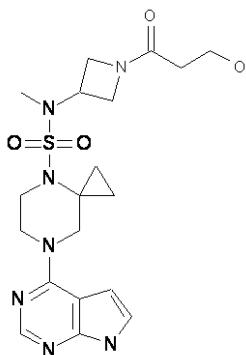
【0483】

この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例179:

N-[1-(3-ヒドロキシプロパノイル)アゼチジン-3-イル]-N-メチル-5-(7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-
8-スルホンアミド

【化233】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.5 Hz, 1H),
4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2
H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H),
3.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.20 (td, J = 6.5,
3.4 Hz, 2H), 1.09 - 0.80 (m, 4H).

LC-MS : 1.66分, ES(+) , m/z : 450.193

40

【0484】

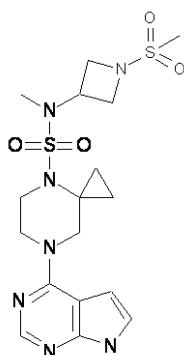
実施例180:

N-メチル-N-(1-メチルスルホニルアゼチジン-3-イル)-5-(7H-ピロロ[2
,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホン

50

アミド

【化234】



10

中間体25の代わりに、中間体50を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1H),
4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.07 - 0.83 (m, 4H).

LC-MS : 1.85分, ES(+) , m/z : 456.149

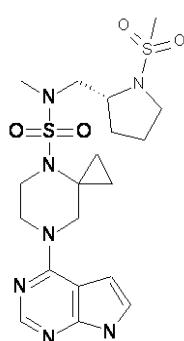
20

【0485】

実施例181:

N - メチル - N - [(2R) - 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化235】



30

中間体25の代わりに、中間体51を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.68 (b, 1H), 8.14 (s, 1H),
7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.12 -
3.99 (m, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 3H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H),
3.31 - 3.04 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.87 (m,
4H), 1.08 - 0.80 (m, 4H).

LC-MS : 1.91分, ES(+) , m/z : 484.178

40

【0486】

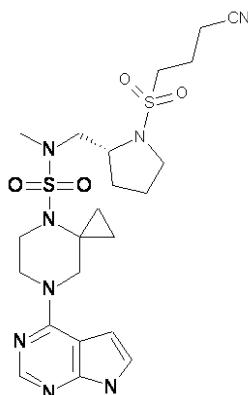
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例182:

N - [(2R) - 1 - (3 - シアノプロピルスルホニル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

50

【化236】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.73 (b, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.14 - 3.99 (m, 2 H), 3.99 - 3.86 (m, 1 H), 3.83 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.31 - 3.04 (m, 6 H), 2.74 (s, 3 H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.11 - 1.81 (m, 6 H), 1.08 - 0.81 (m, 4 H).

LC-MS: 1.98 分, ES(+), m/z: 537.205

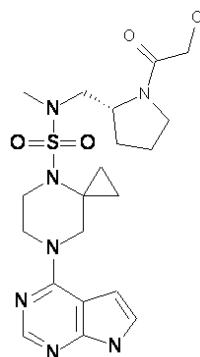
20

【0487】

実施例185:

N-[[((2R)-1-(2-hydroxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azaspiro[2.5]octan-8-amine

【化237】



30

中間体25の代わりに、中間体51を用いて、実施例123と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.92 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.25 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 4.11 - 4.02 (m, 2 H), 3.98 (d, J = 1.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.42 - 3.24 (m, 3 H), 3.23 - 3.00 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 1.85 (td, J = 1.6, 5.2 Hz, 4 H), 1.08 - 0.81 (m, 4 H).

40

LC-MS: 1.76 分, ES(+), m/z: 464.205

この方法を用いて以下の化合物を得た：

【0488】

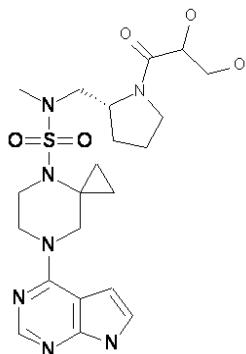
実施例186:

N-[[((2R)-1-(2,3-dihydroxypropyl)pyrrolidin-2-yl)methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-8-azaspiro[2.5]octan-8-one

50

ピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化238】



10

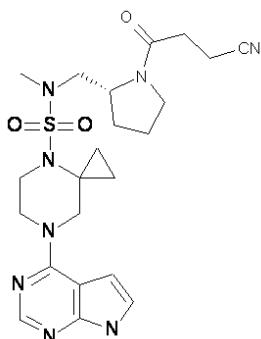
LC-MS: 1.70分, ES(+), m/z: 494.218

【0489】

実施例187:

N-[[((2R)-1-(3-sialinopropyl)pyrrolidine-2-yl)methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5,8-diazaspiro[2.5]octan-8-sulfonamide]

【化239】



20

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.04 (q, J = 4.3 Hz, 2 H), 3.87 - 3.75 (m, 2 H), 3.58 - 3.34 (m, 4 H), 3.17 - 3.05 (m, 2 H), 2.85 - 2.69 (m, 3 H), 2.68 - 2.56 (m, 3 H), 1.99 - 1.74 (m, 4 H), 1.04 - 0.80 (m, 4 H).

LC-MS: 1.88分, ES(+), m/z: 487.227

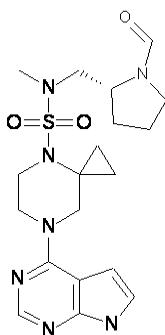
【0490】

実施例188:

N-[[((2R)-1-hexamethylpyrrolidine-2-yl)methyl]-N-methyl-5-(7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5,8-diazaspiro[2.5]octan-8-sulfonamide]

40

【化240】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.86 (s, 1 H), 8.29 - 8.06 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.08 (dt, J = 10.2, 5.8 Hz, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.38 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.09 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.08 - 1.64 (m, 4 H), 1.07 - 0.78 (m, 4 H).

LC-MS: 1.76 分, ES(+) , m/z : 434.197

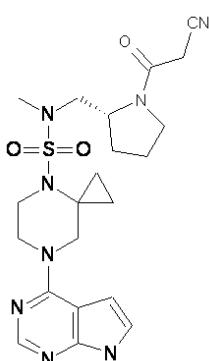
【0491】

実施例189:

N-[[(2R)-1-(2-シアノアセチル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

20

【化241】



30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1 H), 4.19 - 4.00 (m, 3 H), 3.91 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.86 - 3.81 (m, 2 H), 3.58 - 3.37 (m, 4 H), 3.18 - 3.05 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.97 - 1.77 (m, 4 H), 1.06 - 0.79 (m, 4 H).

LC-MS: 1.85 分, ES(+) , m/z : 473.209

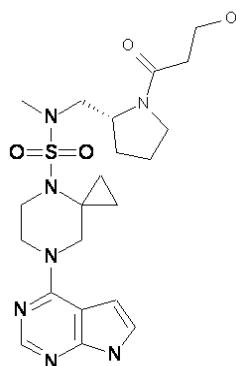
40

【0492】

実施例190:

N-[[(2R)-1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン-2-イル]メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化242】



10

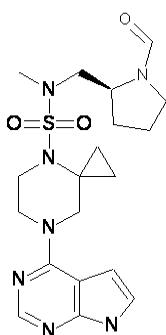
L C - M S : 1.75 分, E S (+), m/z : 478.221

【0493】

実施例191:

N-[(2S)-1-(ホルミルピロリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化243】



20

中間体25の代わりに、中間体52を用いて、実施例123と同様の方法で製造した。

30

¹H N M R (300 MHz, DMSO) 11.71 (s, 1 H), 8.25 - 8.07 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.62 - 6.55 (m, 1 H), 4.17 - 3.99 (m, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.11 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.00 - 1.69 (m, 4 H), 1.01 - 0.78 (m, 4 H).

L C - M S : 1.76 分, E S (+), m/z : 434.197

【0494】

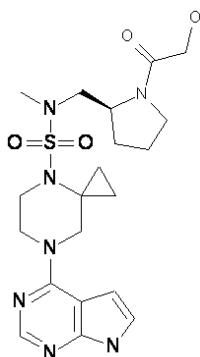
この方法を用いて以下の化合物を得た：

実施例192:

N-[(2S)-1-(2-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-2-イル]methyl]-N-methyl-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

40

【化244】



10

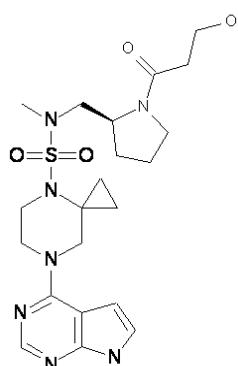
L C - M S : 1.76 分, E S (+), m/z : 464.189

【0495】

実施例193:

N - [(2S) - 1 - (3 - ヒドロキシプロパノイル)ピロリジン - 2 - イル]メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化245】



20

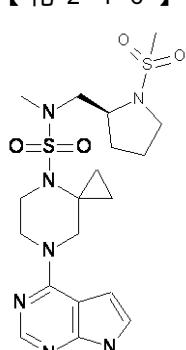
L C - M S : 1.75 分, E S (+), m/z : 478.223

【0496】

実施例194:

N - メチル - N - [(2S) - 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イル]メチル] - 5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化246】



40

中間体25の代わりに、中間体52を用いて、実施例118と同様の方法で製造した。

1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),

50

7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.12 - 0.83 (m, 4H).

L C - M S : 1.91 分, E S (+), m/z : 484.182

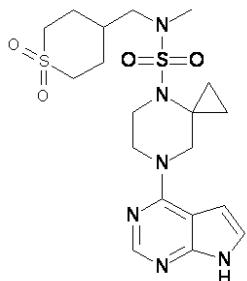
【0497】

実施例 168:

N - [(1,1-ジオキソチアン-4-イル)メチル] - N - メチル - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド

10

【化247】



20

中間体2の代わりに、中間体44を用いて、実施例143と同様の方法で製造した。

1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.2, 2$ Hz), 3.19 - 2.96 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.06 - 0.74 (m, 4H).

L C - M S : 1.81 分, E S (+), m/z : 469.170

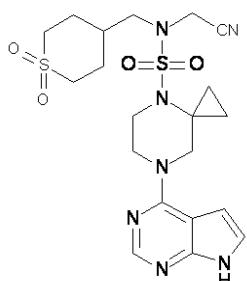
【0498】

実施例 169:

N - (シアノメチル) - N - [(1,1-ジオキソチアン-4-イル)メチル] - 5 - (7H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド

30

【化248】



40

1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 4H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.10 - 0.87 (m, 4H).

L C - M S : 1.84 分, E S (+), m/z : 494.166

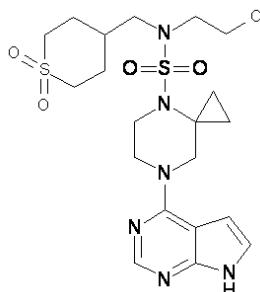
50

【0499】

実施例170:

N - [(1,1-ジオキソチアン-4-イル)メチル] - N - (2-ヒドロキシエチル) - 5 - (7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン-8 - スルホンアミド

【化249】



10

L C - M S : 1.70 分, E S (+), m/z : 499.176

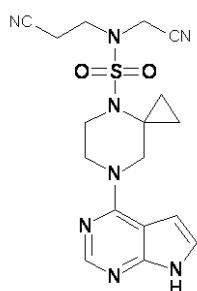
【0500】

実施例171:

N - (2 - シアノエチル) - N - (シアノメチル) - 5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

20

【化250】



30

中間体2の代わりに、中間体45を用いて、実施例143と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 3.6, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.20 - 0.81 (m, 4H).

L C - M S : 1.85 分, E S (+), m/z : 401.147

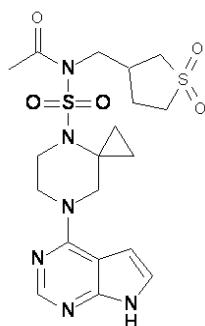
【0501】

実施例172:

N - [(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)メチル] - N - [[5 - (7H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ディアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]アセトアミド

40

【化251】



10

中間体4の代わりに、中間体4-2を用いて、実施例13-2と同様の方法で製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.15 - 4.00 (m, 2 H), 3.90 - 3.80 (m, 4 H), 3.75 - 3.66 (m, 2 H), 3.27 - 3.16 (m, 2 H), 3.15 - 2.99 (m, 1 H), 2.87 (dd, J = 12.9, 10.1 Hz, 1 H), 2.78 - 2.63 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.29 - 2.12 (m, 1 H), 1.96 - 1.75 (m, 1 H), 1.04 - 0.90 (m, 4 H).
LC-MS: 1.87分, ES(+), m/z: 483.147

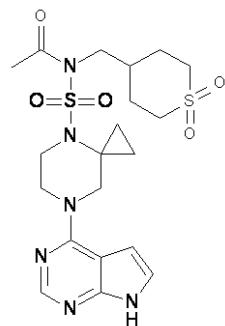
【0502】

20

実施例17-3:

N-[(1,1-ジオキソチアン-4-イル)メチル]-N-[[5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-イル]スルホニル]アセトアミド

【化252】



30

中間体4の代わりに、中間体4-4を用いて、実施例13-2と同様の方法で製造した。

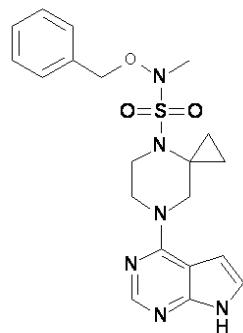
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.75 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.36 - 7.09 (m, 1 H), 6.61 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 3.75 - 3.65 (m, 4 H), 3.20 - 2.97 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.97 (d, J = 13.3 Hz, 3 H), 1.74 - 1.53 (m, 2 H), 1.04 - 0.86 (m, 4 H).
LC-MS: 1.86分, ES(+), m/z: 497.163

【0503】

実施例17-4:

N-ベンジルオキシ-N-メチル-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-5,8-ジアザスピロ[2.5]オクタン-8-スルホンアミド

【化253】



10

中間体6の代わりに、中間体46を用いて、実施例58と同様の方法で製造した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.74 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 5 H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.05 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.14 - 1.05 (m, 2 H), 0.94 - 0.83 (m, 2 H).

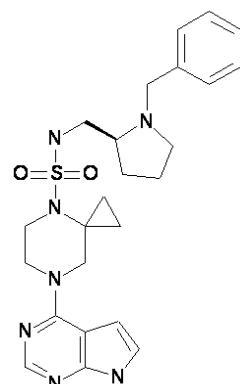
【0504】

20

実施例175:

N-[(2S)-1-[(2S)-1-((2R,3S)-2-methylcyclopropyl)-2-((E)-1-phenylprop-1-enyl)propan-2-yl]pyrimidin-2-yl]methanamine

【化254】



30

tert-ブチル 4-[(8-((2S)-1-[(2S)-1-((2R,3S)-2-methylcyclopropyl)-2-((E)-1-phenylprop-1-enyl)propan-2-yl]pyrimidin-2-yl)methyl]amino]butyl sulfonate (中間体48)(0.57 mmol)を、DCM(10 mL)に溶解して、TFA(1 mL)を加えた。反応混合物を、室温で16時間攪拌して、次いで NaHCO_3 (15 mL)を添加して、EtOAcで抽出した(2 × 25 mL)。合わせた有機相を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中のEtOAcおよびMeOHを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.70 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.37 - 7.13 (m, 7 H), 6.59 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1 H), 4.04 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.89 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.52 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 2.92 - 2.81 (m, 1 H), 2.81 - 2.70 (m, 1 H), 2.69 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.08 (m, 1 H), 1.93 - 1.79 (m, 1 H), 1.73 - 1.48 (m, 3 H), 1.03 - 0.75 (m, 4 H).

40

50

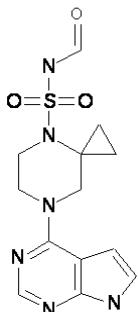
L C - M S : 1.75 分, E S (+), m/z : 482.232

【0505】

実施例 176:

N - [[5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]ホルムアミド

【化255】



10

ギ酸(0.24 mmol)を、乾燥 T H F (0.5 mL)に溶解し、ジ(イミダゾール - 1 - イル)メタノン(0.29 mmol)に添加して、次いで50で30分間攪拌して、室温に冷却して、4 - (4 - スルファモイル - 4,7 - ジアザスピロ[2.5]オクタ - 7 - イル) - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(中間体2)(0.24 mmol)およびD B U(0.29 mmol)を添加した。該反応混合物を、室温で16時間攪拌した。該純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取H P L C精製により得た。

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 12.69 (s, 1 H), 11.72 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 3.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.66 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 2 H), 1.17 - 1.03 (m, 2 H), 0.87 (b, 2 H).

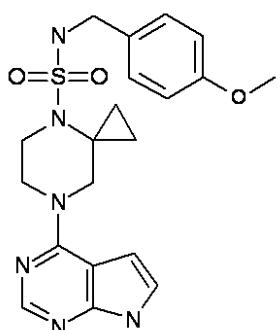
L C - M S : 1.64 分, E S (+), m/z : 337.110

【0506】

実施例 195:

N - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド

【化256】



30

(N Z) - N - [(4 - メトキシフェニル)メチレン] - 5 - (7 H - ピロロ[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - スルホンアミド(中間体49)を、M e O Hに溶解して、N a B H 4(1等量)に添加して、室温で2時間攪拌した。純粋な化合物を、反応混合物の標準的分取H P L C精製により得た。

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 11.72 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 6.88 (d, 2 H), 6

40

50

.58 (m, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.48 (m, 2 H), 0.94 (m, 2 H), 0.80 (m, 2 H).

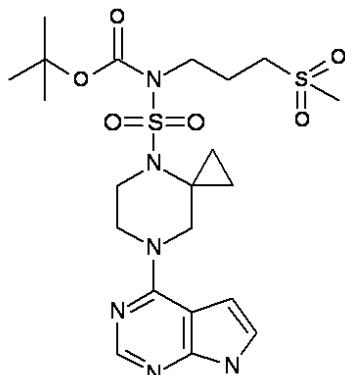
L C - M S : 2.06 分, E S (+), m/z : 429.173

【0507】

実施例 196:

tert - ブチル N - (3 - メチルスルホニルプロピル) - N - [[5 - (7 H - ピロ口[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]カルバメート

【化257】



10

20

T e r t - ブチル N - [[5 - (7 H - ピロ口[2,3 - d]ピリミジン - 4 - イル) - 5,8 - ジアザスピロ[2.5]オクタン - 8 - イル]スルホニル]カルバメート (中間体 53) (0.12 mmol)を、乾燥 T H F (1 mL)に溶解し、3 - メチルスルホニルプロパン - 1 - オール (0.13 mmol)およびトリフェニルホスフィン (0.15 mmol)を加えた。該反応混合物を、0 に冷却して、ゆっくりとイソプロピル(N Z) - N - イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート (0.15 mmol)を添加した。該反応混合物を、自然に室温まで昇温させて、室温で 16 時間攪拌した。粗混合物を、水 (50 mL)を用いて処理し、E t O A c で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機相を、H₂O (2 × 50 mL)、塩水 (2 × 50 mL)を用いて洗浄して、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。該生成物を、溶離液としてヘプタン中の E t O A c を用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

1 H N M R (300 MHz, D M S O) 11.73 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.20 (d d, J = 3.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (d d, J = 3.4, 1.8 Hz, 1 H), 4.06 (d d, J = 6.6, 3.7 Hz, 2 H), 3.88 - 3.66 (m, 6 H), 3.19 - 3.09 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.01 (p, J = 8.8, 8.4 Hz, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.04 - 0.91 (m, 4 H).

30

【0508】

J A K キナーゼアッセイ：

ヒトバキュロウイルス発現性 J A K 1、2、3 および T Y K 2 を、C a r n a b i o s c i e n c e s , I n c . から購入した。4 種の精製酵素はすべて、触媒ドメインのみ含有する。J A K 1 (aa 850 - 1154) および T Y K 2 (aa 871 - 1187) は、N - 末端に結合した G S T - タグと共に発現し、J A K 2 および J A K 3 は N - 末端に結合した H i s - タグと共に発現する。

40

【0509】

合成ペプチドのリン酸化の阻害を、C i s b i o H T R F K i n E A S E T K キットからの T K 基質 - ビオチンを用いて H T R F ベースのアッセイで測定した。最初に、2 μl の T K 溶液 (キナーゼバッファー [1 × H T R F K i n E A S E T K キットからの酵素バッファー、1 mM D T T] 中 T K 基質 - ビオチン) を、1 μl の予め希釈された化合物 (最終アッセイ濃度 D M S O : 0.75 %) を含有するプレートに加える。次い

50

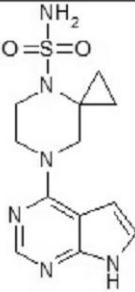
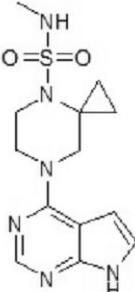
で、 $5 \mu\text{l}$ のキナーゼ - ATP ミックス（キナーゼバッファー中で調製）を、ウェルに加え、プレートを室温にて 20 ~ 30 分間インキュベートする。4 種すべてのキナーゼについて、ATP の K_m に相当する ATP の濃度を用いた。バッファー、基質、キナーゼおよび ATP の最終濃度は、以下である：JAK1 : 50 mM Hepes バッファー pH 7.0、0.01% BSA、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、7 μM ATP、50 nM SEB、1 μM TK 基質 - ビオチンおよび 5 ng JAK1；JAK2 : 50 mM Hepes バッファー pH 7.0、0.01% BSA、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、4 μM ATP、1 μM TK 基質 - ビオチンおよび 0.1 ng JAK2；JAK3 : 50 mM Hepes バッファー pH 7.0、0.01% BSA、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、2 μM ATP、1 μM TK 基質 - ビオチンおよび 0.3 ng JAK3；TYK2 : 50 mM Hepes バッファー pH 7.0、0.01% BSA、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、13 μM ATP、50 nM SEB、1 μM TK 基質 - ビオチンおよび 0.8 ng TYK2 であった。その後、4 μl 検出ミックス（最終濃度：50 mM Hepes バッファー pH 7.0、0.01% BSA、0.8 M KF、20 mM EDTA、42 nM ストレプトアビジン - XL665 および 1:400 STK Ab クリピテート）を加えてキナーゼ反応を停止させ、プレートを暗所にて一晩インキュベートする。HTRF シグナルを、Envision プレートリーダーを用いて読み取る。

【0510】

表 1において、選択された JAK キナーゼ阻害活性は、以下の指標：I : EC₅₀ < 100 nM、II : 100 nM < EC₅₀ < 500 nM および III : EC₅₀ > 500 nM で記載されている。

【0511】

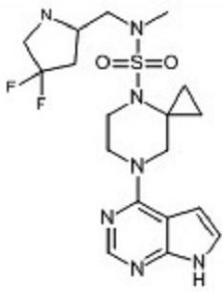
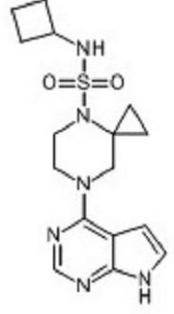
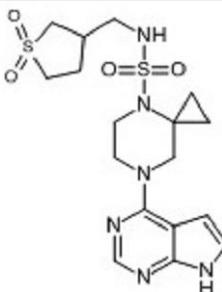
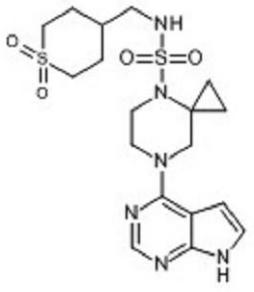
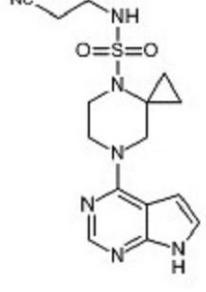
【表 2】

実施例番号	構造	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
中間体 1		I	I	I	II
中間体 3		I	I	I	II

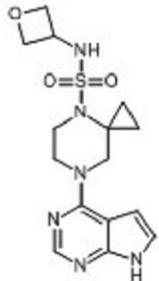
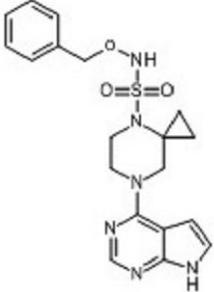
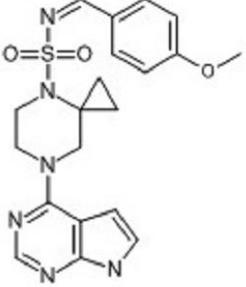
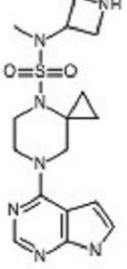
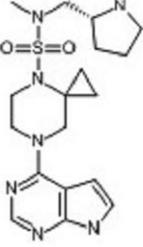
【表 3】

中間体 5		I	I	II	III	10
中間体 15		II	I	III	III	20
中間体 25		I	I	II	III	30
中間体 26		I	I	II	III	40
中間体 27		II	II	III	III	

【表4】

中間体 28		I	I	I	I	10
中間体 30		I	I	II	III	
中間体 37		I	I	I	III	20
中間体 38		I	I	I	III	30
中間体 40		I	I	I	III	40

【表5】

中間体 41		I	I	I	II	
中間体 46		I	I	II	II	
中間体 49		I	I	I	II	
中間体 50		I	I	II	III	
中間体 51		II	II	III	III	

10

20

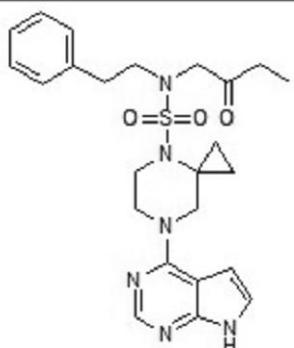
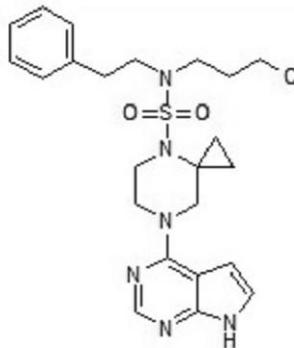
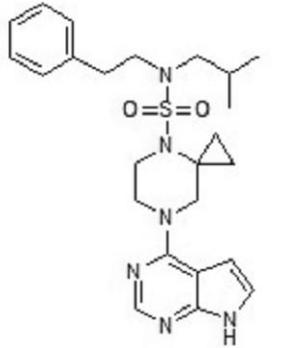
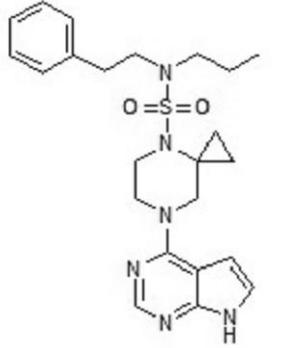
30

40

【表 6】

中間体 52		I	I	II	III	
中間体 53		I	I	I	III	10
1		I	I	I	II	20
2		I	I	II	III	30
3		II	I	II	III	40

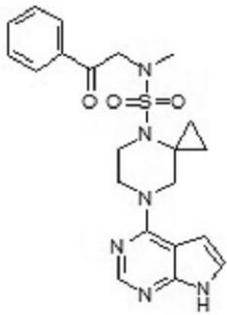
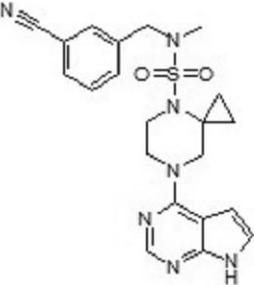
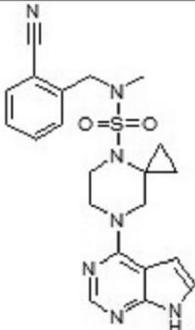
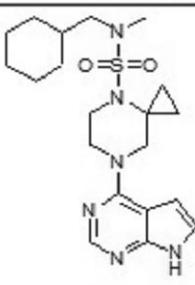
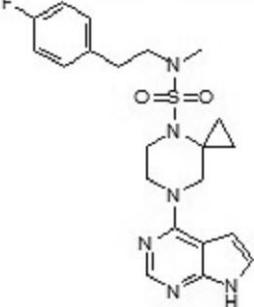
【表 7】

4		I	I	II	III	10
5		I	I	I	II	20
6		II	I	II	III	30
7		I	I	II	III	40

【表 8】

8		III	III	III	III	10
9		III	II	III	III	20
10		I	I	II	III	30
11		I	I	II	III	40

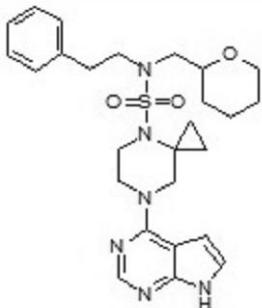
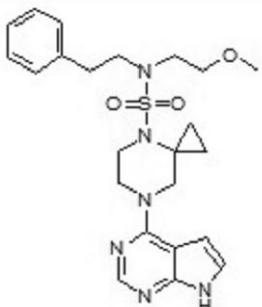
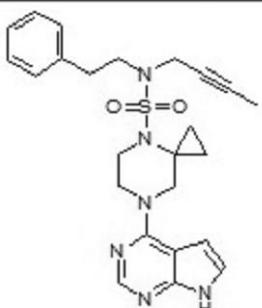
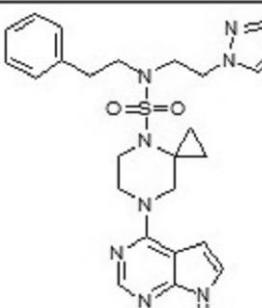
【表9】

12		I	I	II	III	10
13		I	I	I	II	
14		I	I	II	I	20
15		I	I	I	II	30
16		I	I	I	II	40

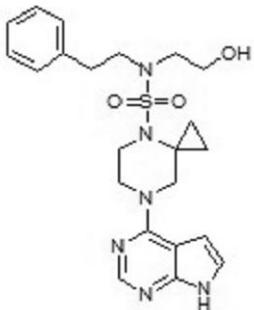
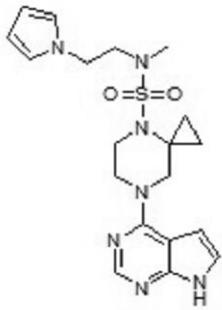
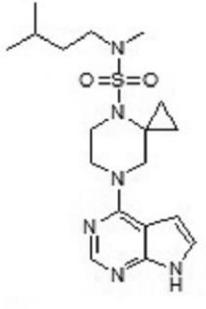
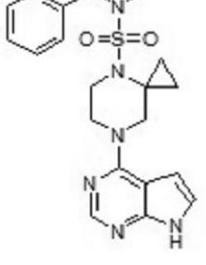
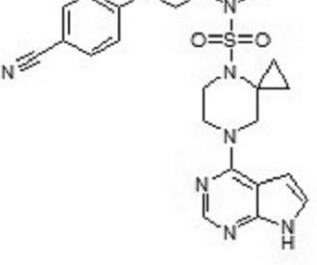
【表 10】

17		I	I	I	I	10
18		II	II	III	III	
19		I	I	I	I	20
20		I	I	I		30

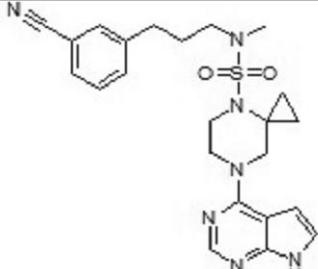
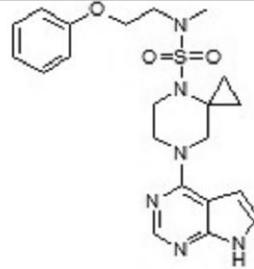
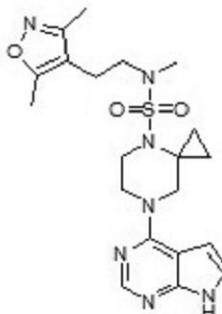
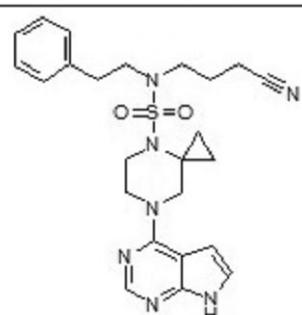
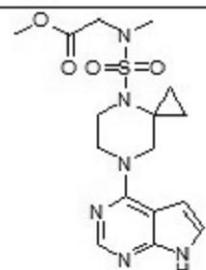
【表 11】

21		I	I	II	III	10
22		I	I	I	II	
23		I	I	II	III	20
24		I	I	I	II	30

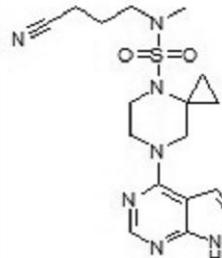
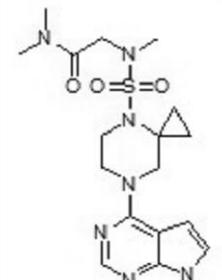
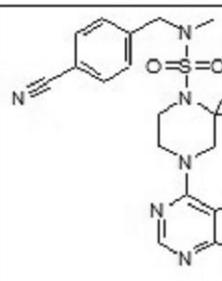
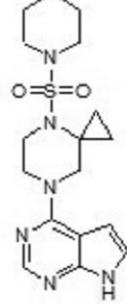
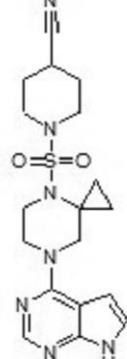
【表 1 2】

25		I	I	I	I
26		I	I	I	I
27		I	I	I	II
28		I	I	II	II
29		I	I	II	III

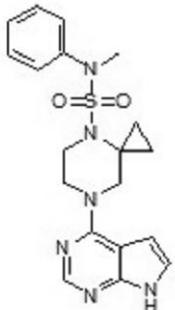
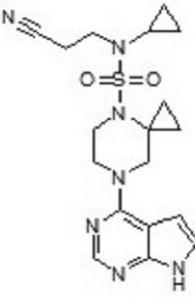
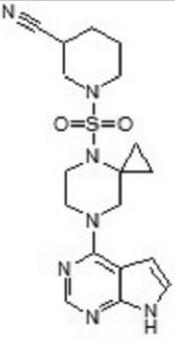
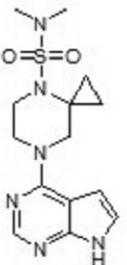
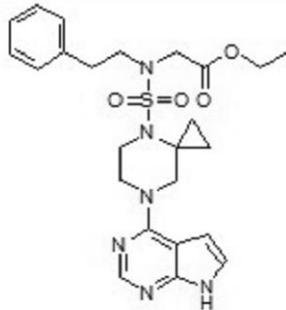
【表 1 3】

30		I	I	II	III
31		I	I	II	II
32		I	I	I	II
33		I	I	I	
34		I	I	I	II

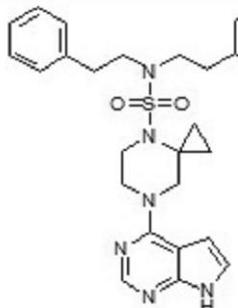
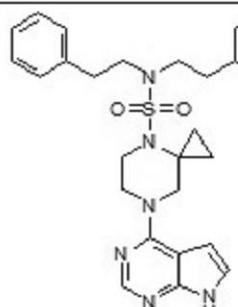
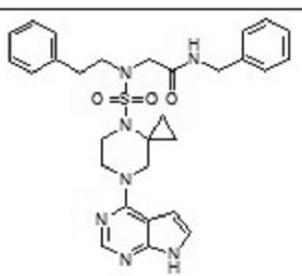
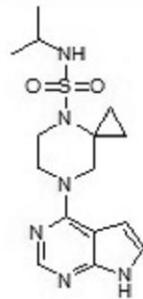
【表 14】

35		I	I	I	I
36		I	I	II	II
37		I	I	I	II
38		II	I	II	II
39		I	I	II	III

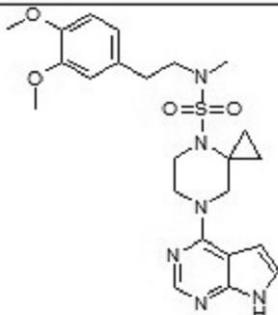
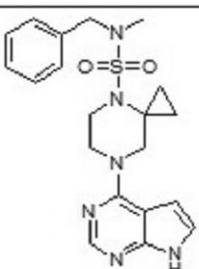
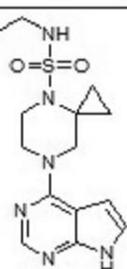
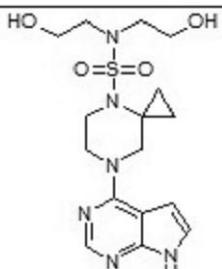
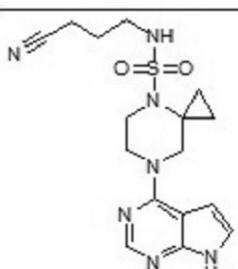
【表 15】

40		I	I	II	II
41		I	I	I	
42		I	I	II	III
45		I	I	I	II
46		I	I	II	III

【表 16】

47		II	II	III	III	10
48		II	II	III	III	20
49		I	I	II	III	
50		II	I	II	II	30

【表 17】

51		I	I	I	II	10
52		I	I	I	II	
53		I	I	I		20
54		I	I	I	II	30
55		I	I	I	II	40

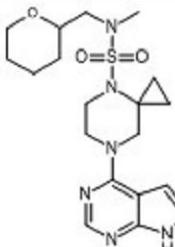
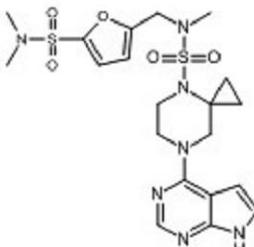
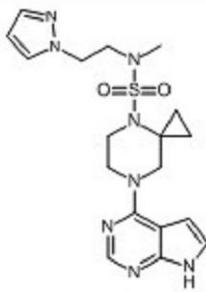
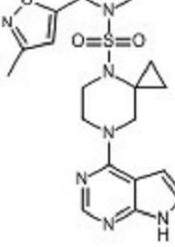
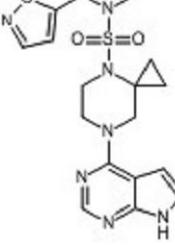
【表 18】

56		I	I	I	II	10
57		I	I	I	III	
58		I	I	I	II	20
59		I	I	I	I	30

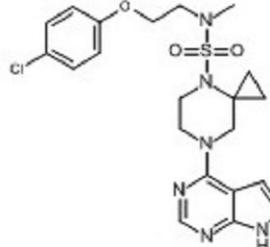
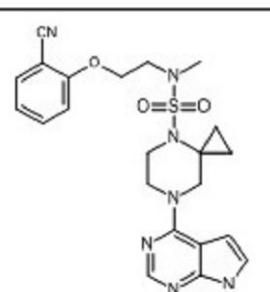
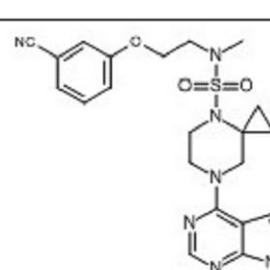
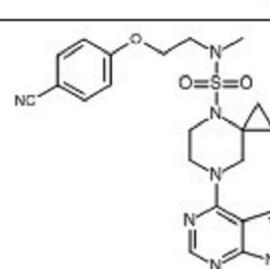
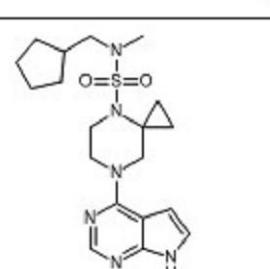
【表 19】

60		I	I	I	I
61		I	I	I	II
62		I	I	I	I
63		I	I	I	II

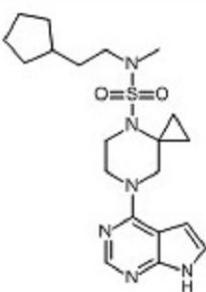
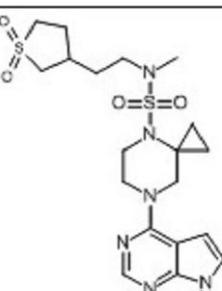
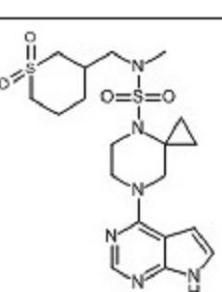
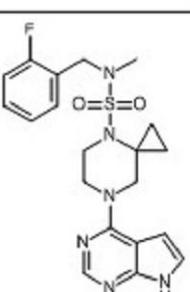
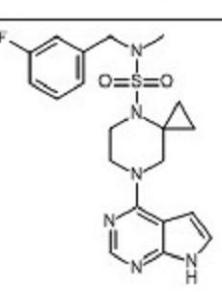
【表 20】

64		I	I	II	II	
65		I	I	II	II	10
66		I	I	I	II	20
67		I	I	I	II	30
68		I	I	I	II	40

【表 2 1】

69		I	I	II	III	
70		I	I	II	III	10
71		I	I	II	III	20
72		I	I	II	III	30
73		I	I	I	I	40

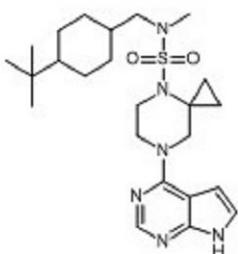
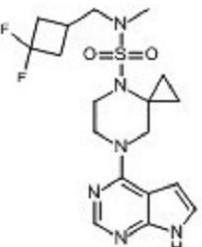
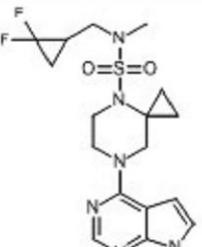
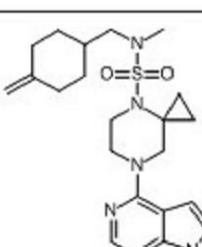
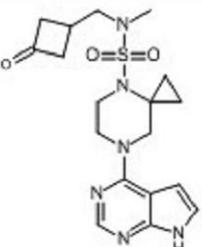
【表 2 2】

74		I	I	II	II
75		I	I	I	II
76		I	I	I	II
77		I	I	II	II
78		I	I	I	II

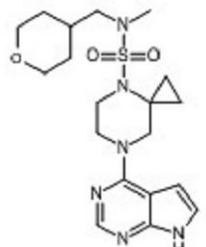
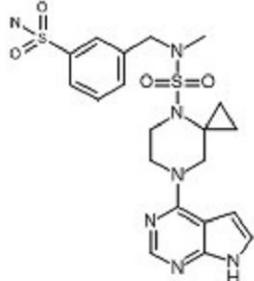
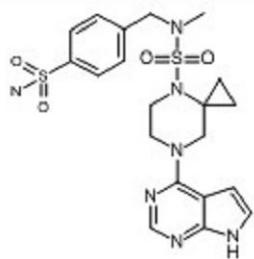
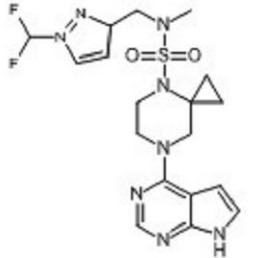
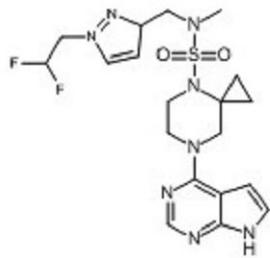
【表 2 3】

79		I	I	I	II	
80		II	II	III	III	10
81		I	I		III	20
82		I	I	I	I	30
83		I	I	I	I	40

【表 2 4】

84		III	III	III	III	
85		I	I	I	I	10
86		I	I	I	I	20
87		I	I	I	II	30
88		I	I	II	II	40

【表 2 5】

89		I	I	II	II	
90		I	I	I	I	10
91		I	I	I	I	20
92		I	I	I	II	30
93		I	I	II	II	40

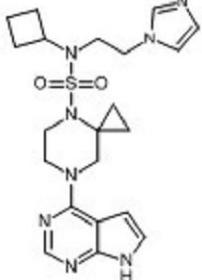
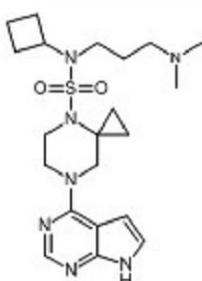
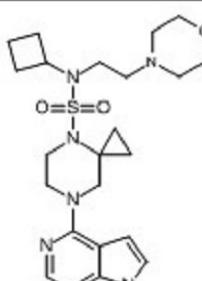
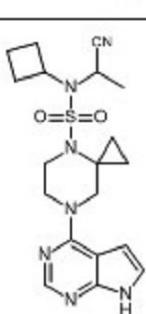
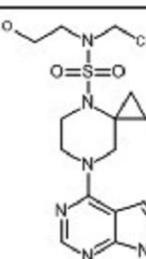
【表 2 6】

94		I	I	II	III	10
95		II	I	II	III	
96		I	I	II	III	20
97		I	I	II	III	30
98		I	I	II	II	40

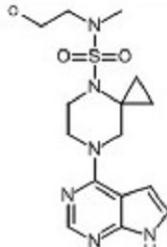
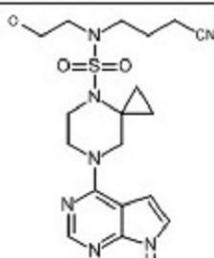
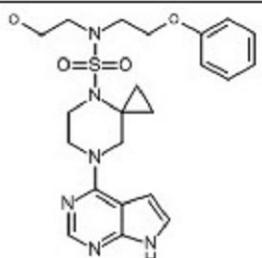
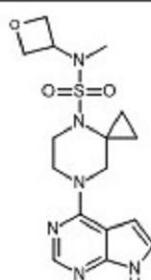
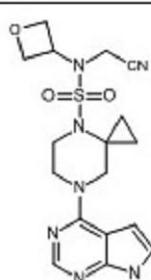
【表 2 7】

99		I	I	II	I
100		I	I	I	I
101		I	I	I	I
102		I	I	I	II
103		I	I	II	II

【表 2 8】

104		I	I	II	II	10
105		II	I	III	III	
106		I	I	II	III	20
107		I	I	I	II	30
108		I	I	I	II	40

【表 2 9】

109		I	I	II	II
110		I	I	I	II
111		II	I	II	III
112		I	I	I	II
113		I	I	I	I

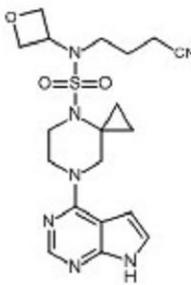
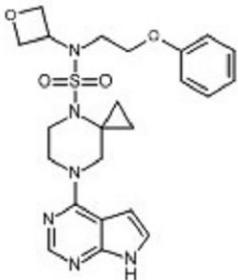
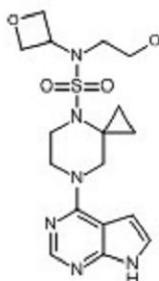
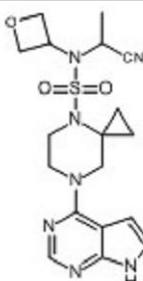
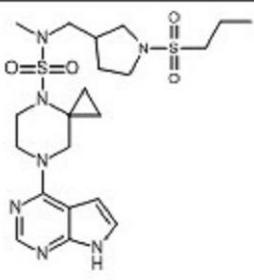
10

20

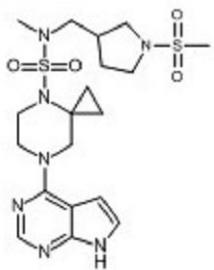
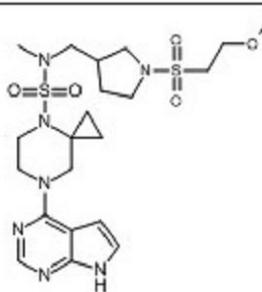
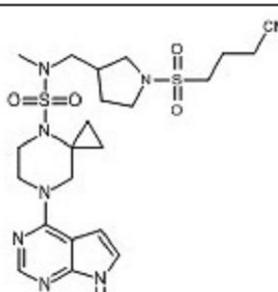
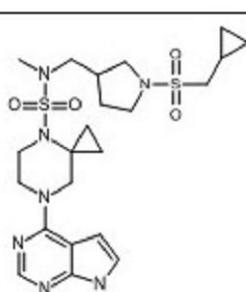
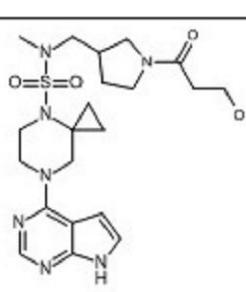
30

40

【表 3 0】

114		I	I	I	I	10
115		I	I	I	II	
116		I	I	II	III	20
117		I	I	I	II	30
118		I	I	I	II	40

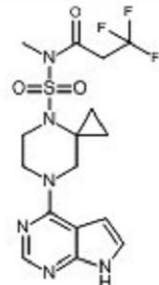
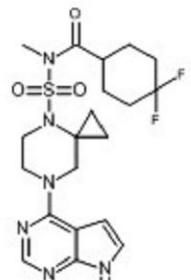
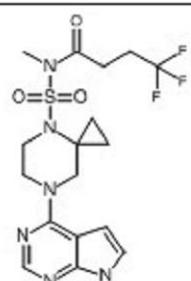
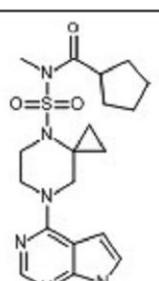
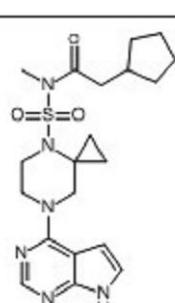
【表 3 1】

119		I	I	I	II	
120		I	I	I	II	10
121		I	I	I	II	20
122		I	I	I	II	30
123		I	I	II	III	40

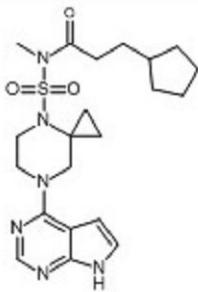
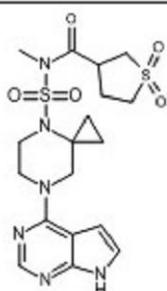
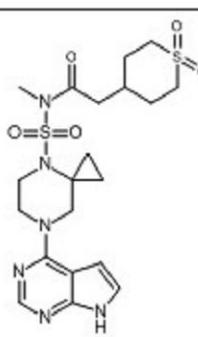
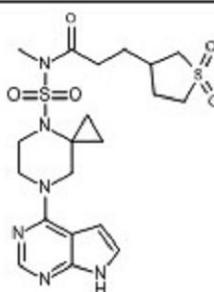
【表 3 2】

124		I	I	II	III	10
125		I	I	II	III	20
126		I	I	II	III	30
127		I	I	II	III	40
128		I	I	I	III	

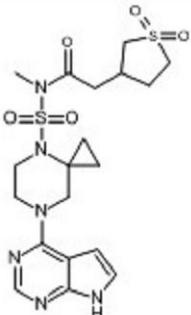
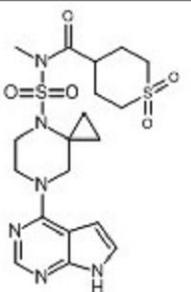
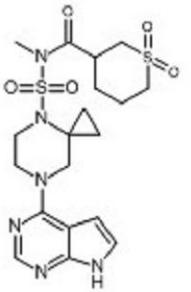
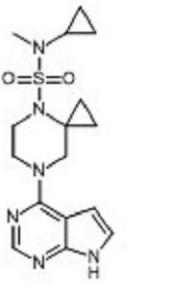
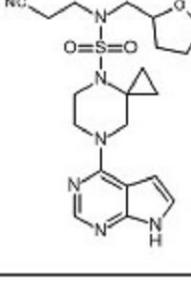
【表 3 3】

129		I	I	II	II	10
130		I	I	I	II	
131		I	I	II	I	20
132		I	I	II	II	30
133		I	I	II	II	40

【表 3 4】

134		I	II	III	III	10
135		I	I	I	II	
136		I	I	II	III	20
137		I	I	II	III	30

【表 3 5】

138		I	I	II	III
139		I	I	I	I
140		I	I	II	III
141		I	I	II	II
142		I	I	I	II

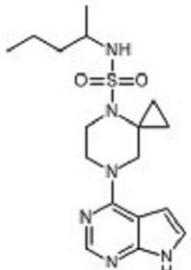
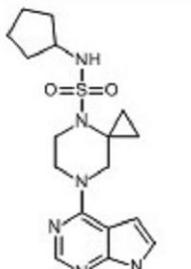
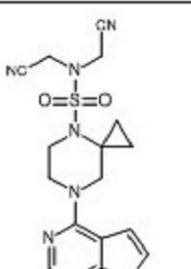
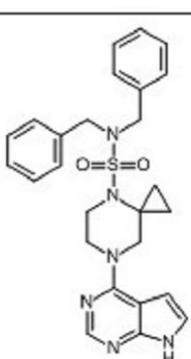
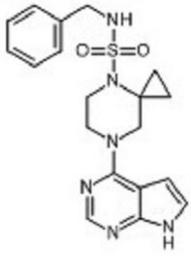
10

20

30

40

【表 3 6】

143		I	I	II	III	10
144		I	I	II	II	
145		I	I	I	II	20
146		II	II	III	III	30
147		I	I	II	II	40

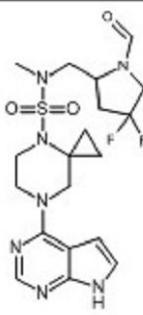
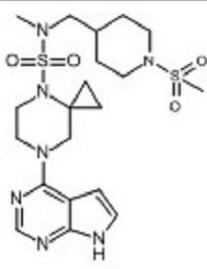
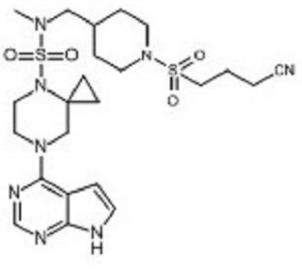
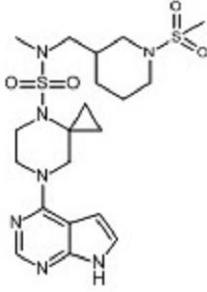
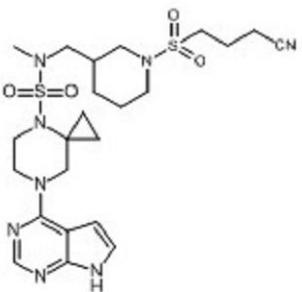
【表 3 7】

148		I	I	I	II	10
149		I	I	I	III	
150		II	I	II	III	20
151		I	I	II	II	30
152	<img alt="Chemical structure 152: A piperazine derivative substituted with a 4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group, a 2-methylpropylsulfonamido group, and a 2-(cyclopropylmethyl) group, which is further substituted with a 2-(indolin-2-yl)imidazo[1,2-b]pyridine group. The 2-(cyclopropylmethyl) group is attached to a cyclohexylmethyl group, which is further substituted with a propionyl group containing a dimethylaminonitro group (DMeN).	I	I	II	III	40

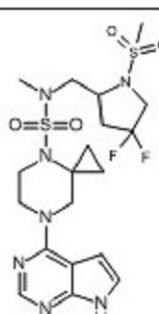
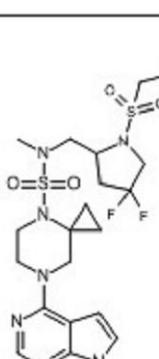
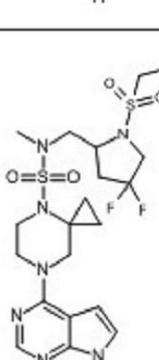
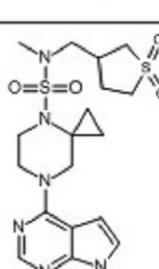
【表 3 8】

153		I	I	II	III	10
154		I	I	I	II	
155		I	I	I	I	20
156		I	I	I	I	30

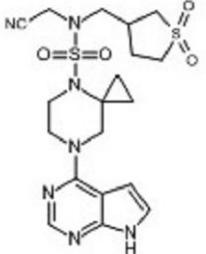
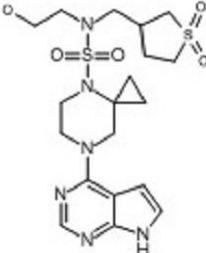
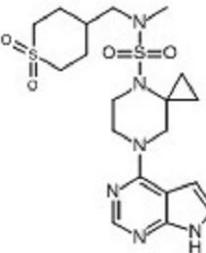
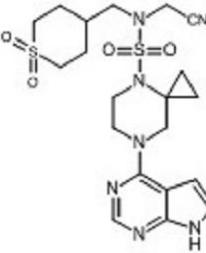
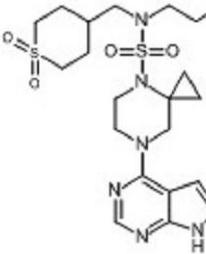
【表 3 9】

157		I	I	I	I	10
158		I	I	I	II	
159		I	I	I	II	20
160		I	I	I	II	30
161		I	I	II	III	40

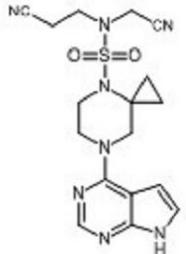
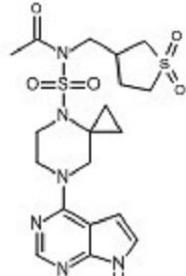
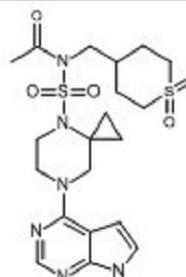
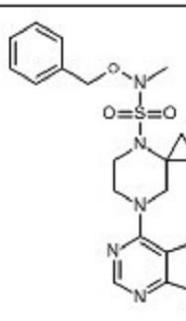
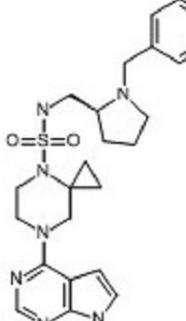
【表 4 0】

162		I	I	I	I	10
163		I	I	I	I	20
164		I	I	I	I	30
165		I	I	I	II	40

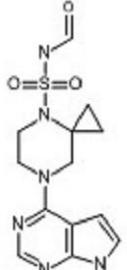
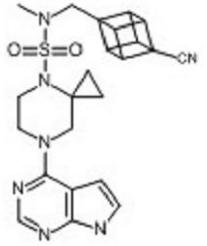
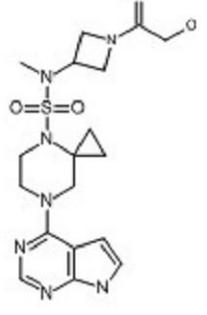
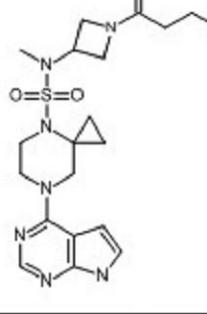
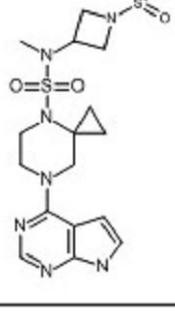
【表 4 1】

166		I	I	I	I	
167		I	I	I	II	10
168		I	I	I	I	20
169		I	I	I	I	30
170		I	I	I	I	40

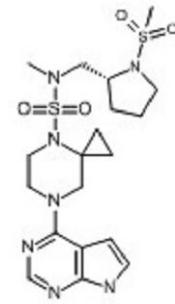
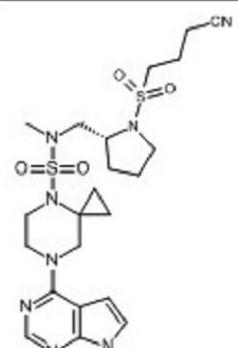
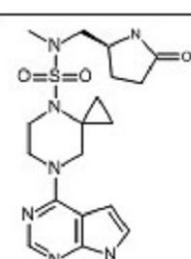
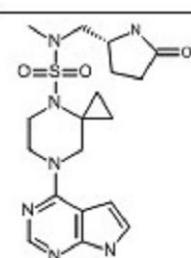
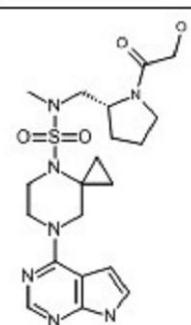
【表 4 2】

171		I	I	I	I	
172		I	I	I	II	10
173		I	I	I	II	20
174		I	I	II	II	30
175		I	I	II	II	40

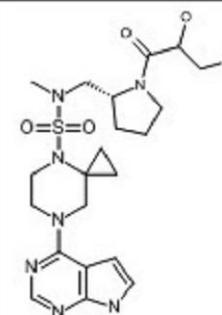
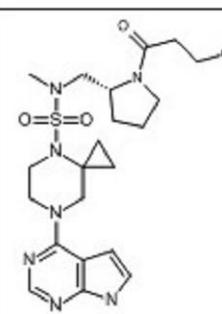
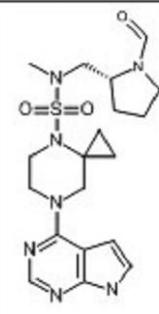
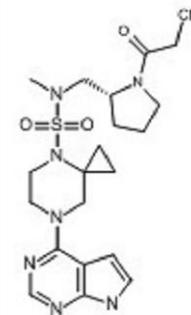
【表 4 3】

176		I	I	II	III	10
177		I	I	I	I	
178		I	I	I	II	20
179		I	I	II	II	30
180		I	I	I	I	40

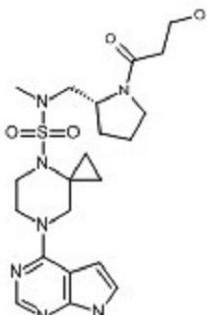
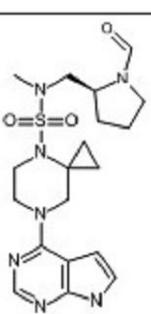
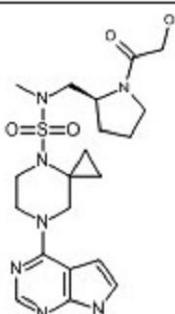
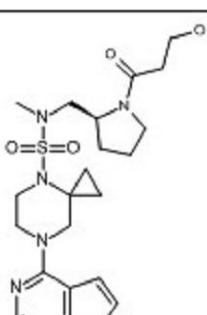
【表 4 4】

181		I	I	I	I	10
182		I	I	I	I	20
183		I	I	I	I	
184		I	I	I	I	30
185		I	I	I	I	40

【表 4 5】

186		I	I	I	I	10
187		I	I	II	II	
188		I	I	I	II	20
189		I	I	I	II	30

【表 4 6】

190		I	I	II	II	10
191		I	I	I	II	
192		I	I	I	I	20
193		I	I	I	II	30

【表 4 7】

194		I	I	I	II	10
195		II	II	III	III	
196		II	II	III	III	20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2012/050187									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P3/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P35/00											
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 99/65909 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application See the examples 25-26, on page 24 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-51</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 2006/069080 A2 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; WANG HEISHENG [US]; COMBS ANDR) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application table 1 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-51</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 99/65909 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application See the examples 25-26, on page 24 -----	1-51	A	WO 2006/069080 A2 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; WANG HEISHENG [US]; COMBS ANDR) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application table 1 -----	1-51
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 99/65909 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application See the examples 25-26, on page 24 -----	1-51									
A	WO 2006/069080 A2 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; WANG HEISHENG [US]; COMBS ANDR) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application table 1 -----	1-51									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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											
Date of the actual completion of the international search 1 March 2012		Date of mailing of the international search report 08/03/2012									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menchaca, Roberto									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2012/050187

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965909	A1 23-12-1999	AP 1157 A	30-06-2003
		AR 016498 A1	04-07-2001
		AT 270673 T	15-07-2004
		AU 758427 B2	20-03-2003
		AU 4054599 A	05-01-2000
		BG 65063 B1	31-01-2007
		BG 105122 A	31-10-2001
		BR 9912171 A	10-04-2001
		CA 2335186 A1	23-12-1999
		CN 1305479 A	25-07-2001
		CO 5320601 A1	30-09-2003
		CZ 20004726 A3	13-03-2002
		DE 69918552 D1	12-08-2004
		DE 69918552 T2	04-11-2004
		DK 1087971 T3	11-10-2004
		EG 23758 A	08-08-2007
		EP 1087971 A1	04-04-2001
		ES 2223172 T3	16-02-2005
		GE P20084336 B	25-03-2008
		HK 1036800 A1	27-02-2004
		HR 20000886 A2	31-10-2001
		HU 0103472 A2	28-02-2002
		ID 27595 A	12-04-2001
		IL 139598 A	07-08-2008
		IS 5721 A	21-11-2000
		IS 5722 A	21-11-2000
		JP 3497823 B2	16-02-2004
		JP 2002518394 A	25-06-2002
		MA 26653 A1	20-12-2004
		NO 20006454 A	15-02-2001
		NZ 508034 A	28-11-2003
		OA 11571 A	01-07-2004
		PA 8474101 A1	29-09-2000
		PL 345118 A1	03-12-2001
		PT 1087971 E	29-10-2004
		SK 18992000 A3	06-08-2002
		TR 200003720 T2	21-03-2001
		TW 542834 B	21-07-2003
		UA 63013 C2	15-03-2001
		WO 9965909 A1	23-12-1999
		ZA 9904003 A	18-12-2000
-----	-----	-----	-----
WO 2006069080	A2 29-06-2006	AR 054416 A1	27-06-2007
		CA 2592119 A1	29-06-2006
		EP 1828181 A2	05-09-2007
		JP 2008525463 A	17-07-2008
		WO 2006069080 A2	29-06-2006
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
	A 6 1 P 17/10	
	A 6 1 P 17/16	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 セレン・クリスティアン・ショウ

デンマーク、デーコー - 2720バレラップ、インダストリパーケン55番、レオ・ファーマ・アクティーゼルスカブ内

(72)発明者 ダニエル・ロドリゲス・グレーヴェ

デンマーク、デーコー - 2720バレラップ、インダストリパーケン55番、レオ・ファーマ・アクティーゼルスカブ内

(72)発明者 シモン・フェルベク・ニールセン

デンマーク、デーコー - 2720バレラップ、インダストリパーケン55番、レオ・ファーマ・アクティーゼルスカブ内

(72)発明者 イエンス・ビョーン・イエンセン

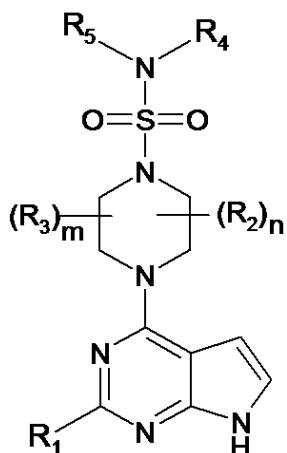
デンマーク、デーコー - 2720 バレラップ、インダストリパーケン 55 番、レオ・ファーマ・ア
クティーゼルスカブ内

(72)発明者 ケビン・ニール・ダック

デンマーク、デーコー - 2720 バレラップ、インダストリパーケン 55 番、レオ・ファーマ・ア
クティーゼルスカブ内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 DD10 EE03 FF01 GG10 HH02 HH03 HH04
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33
 ZA55 ZA59 ZA68 ZA75 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08
 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB35 ZC06 ZC20 ZC31 ZC35

【要約の続き】



I

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、m、nは、本明細書に規定されるとおりである]で示される化合物、ならび
にその医薬上許容される塩、プロドラッグ、水和物、もしくは溶媒和物に関する。