

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6609631号
(P6609631)

(45) 発行日 令和1年11月20日(2019.11.20)

(24) 登録日 令和1年11月1日(2019.11.1)

(51) Int.Cl.

F I

| | | | |
|--------------------|------------------|-------------|-----|
| C07D 487/04 | (2006.01) | C07D 487/04 | 142 |
| A61P 11/06 | (2006.01) | C07D 487/04 | CSP |
| A61P 29/00 | (2006.01) | A61P 11/06 | |
| A61P 17/00 | (2006.01) | A61P 29/00 | |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P 17/00 | |

請求項の数 18 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-533343 (P2017-533343)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月14日(2015.12.14)
 (65) 公表番号 特表2017-538766 (P2017-538766A)
 (43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/002521
 (87) 国際公開番号 W02016/097869
 (87) 国際公開日 平成28年6月23日(2016.6.23)
 審査請求日 平成30年10月9日(2018.10.9)
 (31) 優先権主張番号 62/092,193
 (32) 優先日 平成26年12月15日(2014.12.15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517209422
 シーエムジー ファーマシューティカル
 カンパニー, リミテッド
 大韓民国, 06064, ソウル, ガンナム
 -グ, ドサン-デロ 66-ギル, 14
 (73) 特許権者 517209972
 ハンドック インコーポレイテッド
 大韓民国, 06235, ソウル, ガンナム
 -グ, テヘラン-ロ 132
 (74) 代理人 110000338
 特許業務法人HARAKENZO WOR
 LD PATENT & TRADEMA
 RK

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合環ヘテロアリアル化合物及びTRK抑制剤としての用途

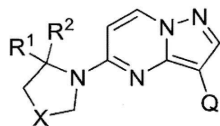
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式 I の化合物またはその塩；

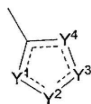
【化1】

(化学式 I)



R¹ は、6員アリアルまたはハロゲン、ヒドロキシル、直鎖 C1 - C4 アルキル、分岐 C1 - C4 アルキル、直鎖 C1 - C4 アルコキシ及び分岐 C1 - C4 アルコキシからなる群より独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換されたヘテロアリアル環であり； R² は、水素、直鎖 C1 - C4 アルキル及び直鎖枝状 C1 - C4 アルキルからなる群より選択され； X は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂O- 及び -CH(Z)- からなる群より選択され、ここで Z はハロゲンであり； Q は、-CH=CR³C(O)NR⁴R⁵、-C(C)C(O)NR⁴R⁵ 及び

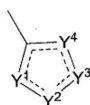
【化2】



からなる群より選択され；ここで R^3 は水素またはハロゲンであり、ここで $-NR^4R^5$ は4-7員複素環を形成するか又は環構造を形成せず、前記複素環はヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環であり、ここで $-NR^4R^5$ が4-7員複素環を形成する場合、前記4-7員複素環は $-NR^4R^5$ の窒素に加えて任意の第2ヘテロ原子を含み、直鎖C1-C6アルキル、分岐C1-C6アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖C1-C4アルキルカルボン酸及び分岐C1-C4アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換され、ここで $-NR^4R^5$ が環構造を形成しない場合、 R^4 は水素、直鎖C1-C6アルキル及び分岐C1-C6アルキルからなる群より選択され、 R^5 は水素、少なくとも1つのフッ素又は少なくとも1つの水酸基で随意に置換された直鎖C1-C6アルキル、少なくとも1つのフッ素又は少なくとも1つの水酸基で随意に置換された分岐C1-C6アルキル、及び少なくとも1つのフッ素又は少なくとも1つの水酸基で随意に置換されたC1-C6シクロアルキルからなる群より選択され、ここで Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 はそれぞれ $-CH$ 、 N 、 O 、 S 、 $-CR^6$ 及び $-NR^6$ からなる群より独立して選択され、ここで R^6 は水素、直鎖C1-C4アルキル、分岐C1-C4アルキル、5-6員アリール環、5-6員ヘテロアリール環、3-7員ヘテロシクロアルキル環、3-7員シクロアルキル環、 $-NHCO-$ （アリール環）及び $-CH_2CO-$ （C3-C6員複素環）からなる群より選択されるか、または、

R^1 は、フッ素、メトキシ及びエトキシからなる群より独立して選択された1つ以上の置換基で置換されたフェニル環であり； R^2 はHであり；Xは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 及び $-CH(Z)-$ からなる群より選択され、ここでZはハロゲンであり；Qは、 $-CH=CR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(C)C(O)NR^4R^5$ 及び

【化3】

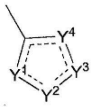


からなる群より選択され；ここで R^3 はHであり、ここで $-NR^4R^5$ は4-7員複素環を形成するか又は環構造を形成せず、前記複素環はヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環であり、ここで $-NR^4R^5$ が4-7員複素環を形成する場合、前記4-7員複素環は $-NR^4R^5$ の窒素に加えて任意の第2ヘテロ原子を含み、直鎖C1-C6アルキル、分岐C1-C6アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖C1-C4アルキルカルボン酸及び分岐C1-C4アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換され、ここで $-NR^4R^5$ が環構造を形成しない場合、 R^4 は水素、直鎖C1-C6アルキル及び分岐C1-C6アルキルからなる群より選択され、 R^5 はH、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、t-ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択され、ここで Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 はそれぞれ $-CH$ 、 N 、 O 、 S 、 $-CR^6$ 及び $-NR^6$ からなる群より独立して選択され、ここで R^6 は水素、直鎖C1-C4アルキル、分岐C1-C4アルキル、5-6員アリール環、5-6員ヘテロアリール環、3-7員ヘテロシクロアルキル環、3-7員シクロアルキル環、 $-NHCO-$ （アリール環）及び $-CH_2CO-$ （C3-C6員複素環）からなる群より選択されるか、または、

R^1 は、少なくとも1つのフッ素及びメトキシからなる群より選択された1つで置換されたピリジン環であり； R^2 はHであり；Xは $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 及

び - CH(Z) - からなる群より選択され、ここで Z はハロゲンであり； Q は、 - CH = CR³ C(O) NR⁴ R⁵、 - C C C(O) NR⁴ R⁵ 及び

【化 4】



からなる群より選択され；ここで R³ は H であり、ここで - NR⁴ R⁵ は 4 - 7 員複素環を形成するか又は環構造を形成せず、前記複素環はヘテロアリアル又はヘテロシクロアルキル環であり、ここで - NR⁴ R⁵ が 4 - 7 員複素環を形成する場合、前記 4 - 7 員複素環は - NR⁴ R⁵ の窒素に加えて任意の第 2 ヘテロ原子を含み、直鎖 C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸及び分岐 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で随意に置換され、ここで - NR⁴ R⁵ が環構造を形成しない場合、R⁴ は水素、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択され、R⁵ は H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、t - ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択され、ここで Y¹、Y²、Y³ 及び Y⁴ はそれぞれ - CH、N、O、S、- CR₆ 及び - NR₆ からなる群より独立して選択され、ここで R⁶ は水素、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、5 - 6 員アリアル環、5 - 6 員ヘテロアリアル環、3 - 7 員ヘテロシクロアルキル環、3 - 7 員シクロアルキル環、- NHCO - (アリアル環) 及び - CH₂CO - (C 3 - C 6 員複素環) からなる群より選択されるか、または、

前記化学式 I の化合物は、(R, E) - 4 - (3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) ピペラジン - 2 - オン (化合物 51) または (E) - 3 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 52) である。

【請求項 2】

R¹ はフッ素、メトキシ及びエトキシからなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換されたフェニル環であり、R² 及び R³ は H であり、R⁵ は H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、t - ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R¹ はフッ素及びメトキシからなる群より選択された少なくとも 1 つで置換されたピリジン環であり、R² 及び R³ は H であり、R⁵ は H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、t - ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【請求項 4】

- NR⁴ R⁵ が環構造を形成しない場合、R⁴ は水素、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択され、R⁵ は直鎖 C 1 - C 6 フルオロアルキル、分岐 C 1 - C 6 フルオロアルキル、直鎖 C 1 - C 6 ジフルオロアルキル、分岐 C 1 - C 6 ジフルオロアルキル、直鎖 C 1 - C 6 トリフルオロアルキル、分岐 C 1 - C 6 トリフルオロアルキル、直鎖 C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、分岐 C 1 - C 6 ヒドロキシアルキル、直鎖 C 2 - C 6 ジフルオロアルキル及び分岐 C 2 - C 6 ジフルオロアルキルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【請求項 5】

4 - 7 員複素環を形成する - NR⁴ R⁵ は、4 - 7 員ヘテロシクロアルキル環である、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【請求項 6】

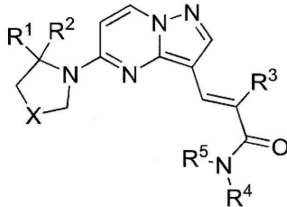
- N R⁴ R⁵ が 4 - 7 員複素環を形成する場合、4 - 7 員複素環内の第 2 ヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【請求項 7】

化学式 I の前記化合物は、化学式 I I の化合物である、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 5】

(化学式 II)



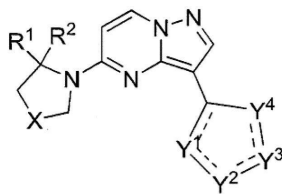
10

【請求項 8】

化学式 I の前記化合物は、化学式 I I I の化合物である、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 6】

(化学式 III)



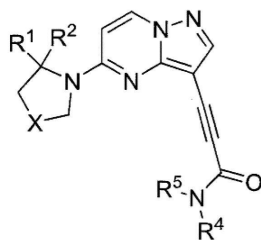
20

【請求項 9】

化学式 I の前記化合物は、化学式 I V の化合物である、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 7】

(化学式 IV)



30

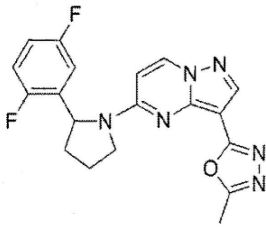
40

【請求項 10】

化学式 I の前記化合物は、化合物 1 ~ 10 からなる群より選択された、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 8】

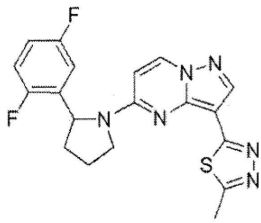
(化合物 1)



10

【化 9】

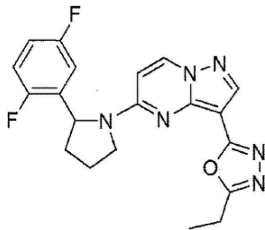
(化合物 2)



20

【化 1 0】

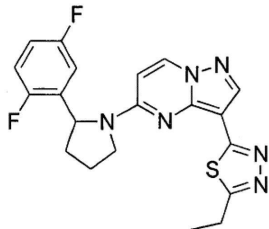
(化合物 3)



30

【化 1 1】

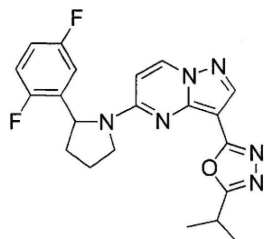
(化合物 4)



40

【化 1 2】

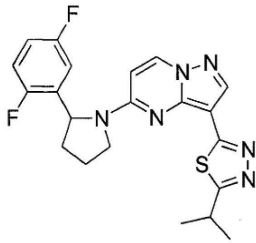
(化合物 5)



50

【化 1 3】

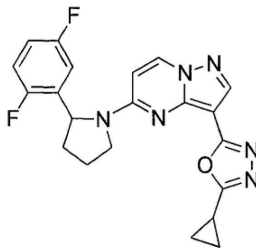
(化合物 6)



10

【化 1 4】

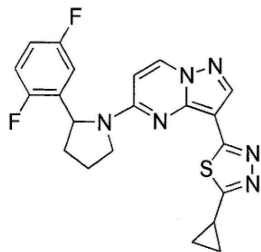
(化合物 7)



20

【化 1 5】

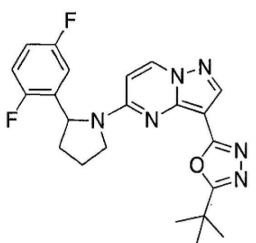
(化合物 8)



30

【化 1 6】

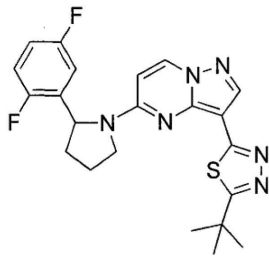
(化合物 9)



40

【化 1 7】

(化合物 1 0)



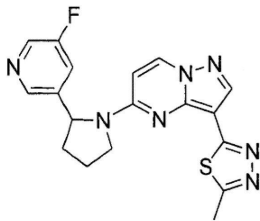
10

【請求項 1 1】

化学式 I の前記化合物は、化合物 1 1 ~ 2 0 からなる群より選択された、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 1 8】

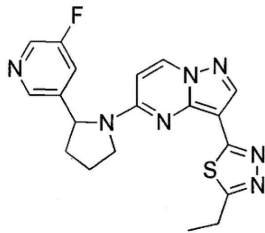
(化合物 1 1)



20

【化 1 9】

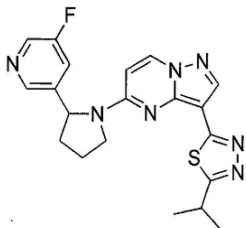
(化合物 1 2)



30

【化 2 0】

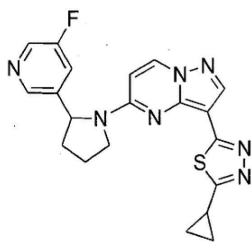
(化合物 1 3)



40

【化 2 1】

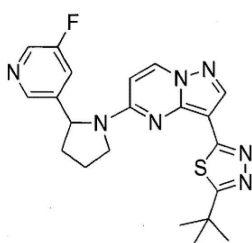
(化合物 1 4)



10

【化 2 2】

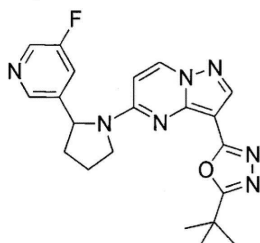
(化合物 1 5)



20

【化 2 3】

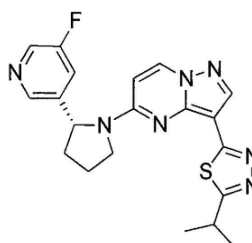
(化合物 1 6)



30

【化 2 4】

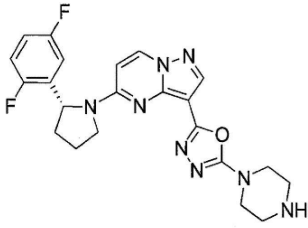
(化合物 1 7)



40

【化 2 5】

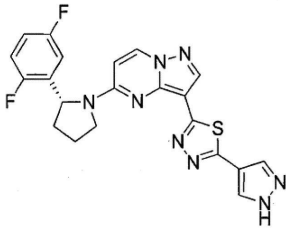
(化合物 1 8)



10

【化 2 6】

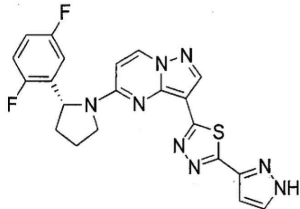
(化合物 1 9)



20

【化 2 7】

(化合物 2 0)



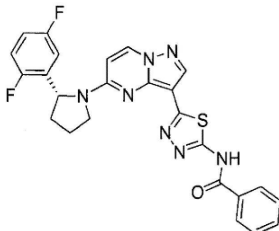
30

【請求項 1 2】

化学式 I の前記化合物は、化合物 2 1 ~ 3 0 からなる群より選択された、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 2 8】

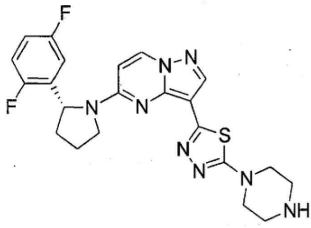
(化合物 2 1)



40

【化 2 9】

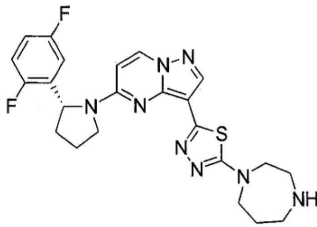
(化合物 2 2)



10

【化 3 0】

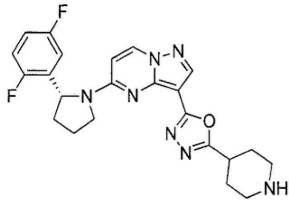
(化合物 2 3)



20

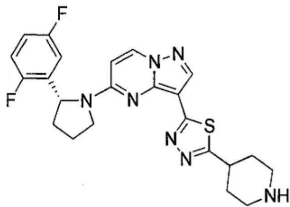
【化 3 1】

(化合物 2 4)



【化 3 2】

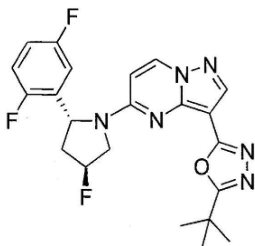
(化合物 2 5)



30

【化 3 3】

(化合物 2 6)

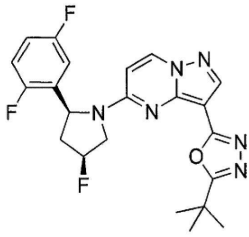


40

50

【化 3 4】

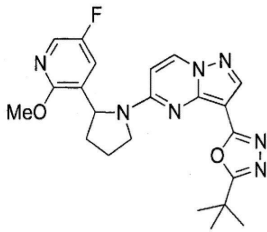
(化合物 2 7)



10

【化 3 5】

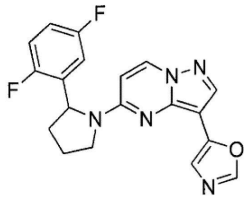
(化合物 2 8)



20

【化 3 6】

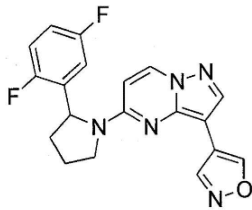
(化合物 2 9)



30

【化 3 7】

(化合物 3 0)



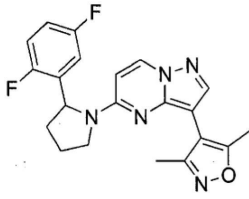
【請求項 1 3】

40

化学式 I の前記化合物は、化合物 3 1 ~ 4 0 からなる群より選択された、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 3 8】

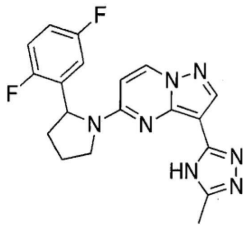
(化合物 3 1)



10

【化 3 9】

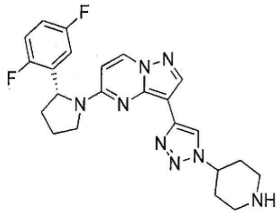
(化合物 3 2)



20

【化 4 0】

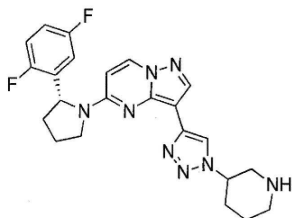
(化合物 3 3)



30

【化 4 1】

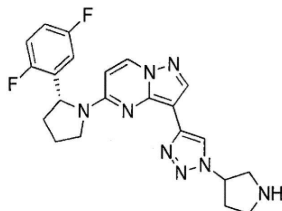
(化合物 3 4)



40

【化 4 2】

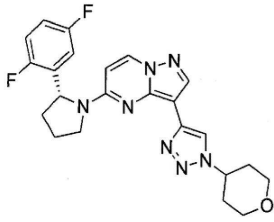
(化合物 3 5)



50

【化 4 3】

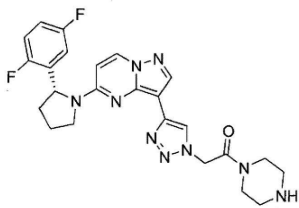
(化合物 3 6)



10

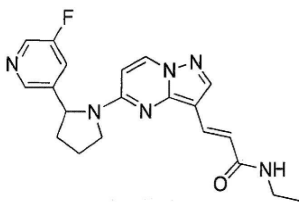
【化 4 4】

(化合物 3 7)



【化 4 5】

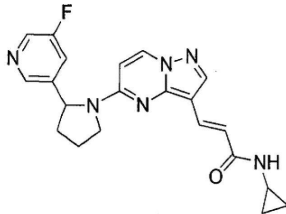
(化合物 3 8)



20

【化 4 6】

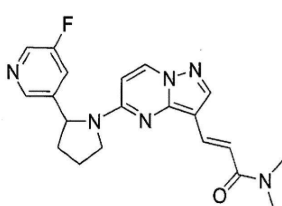
(化合物 3 9)



30

【化 4 7】

(化合物 4 0)



40

【請求項 1 4】

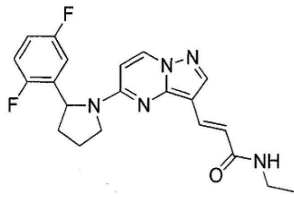
化学式 I の前記化合物は、化合物 4 1 ~ 5 0 からなる群より選択された、請求項 1 に記

50

載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 4 8】

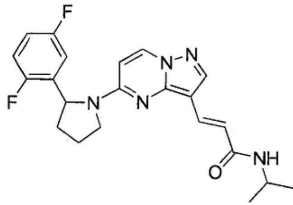
(化合物 4 1)



10

【化 4 9】

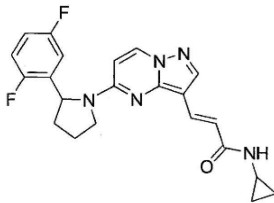
(化合物 4 2)



20

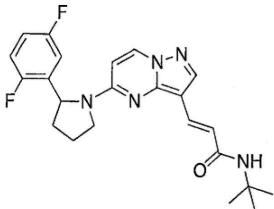
【化 5 0】

(化合物 4 3)



【化 5 1】

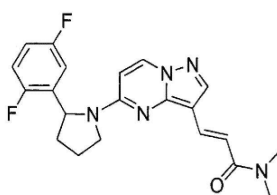
(化合物 4 4)



30

【化 5 2】

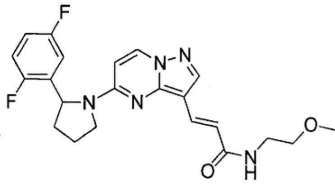
(化合物 4 5)



40

【化 5 3】

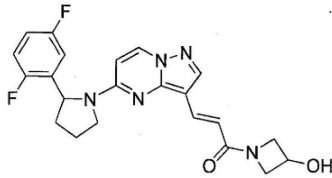
(化合物 4 6)



10

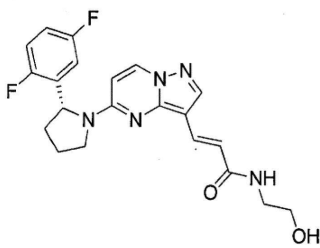
【化 5 4】

(化合物 4 7)



【化 5 5】

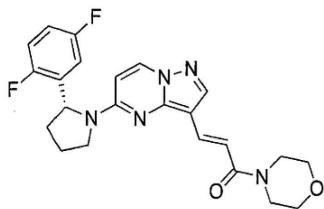
(化合物 4 8)



20

【化 5 6】

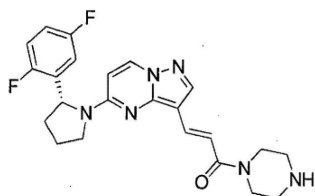
(化合物 4 9)



30

【化 5 7】

(化合物 5 0)



40

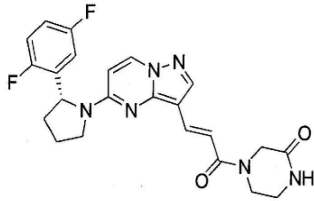
【請求項 1 5】

50

化学式 I の前記化合物は、化合物 5 1 ~ 6 1 からなる群より選択された、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

【化 5 8】

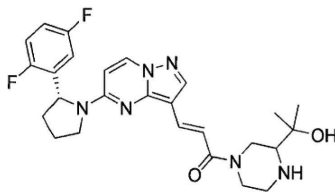
(化合物 5 1)



10

【化 5 9】

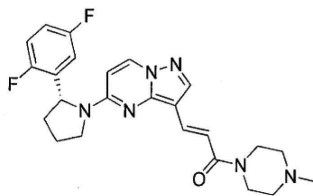
(化合物 5 2)



20

【化 6 0】

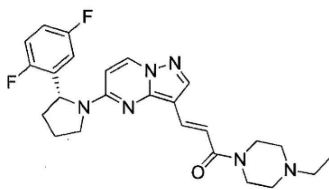
(化合物 5 3)



30

【化 6 1】

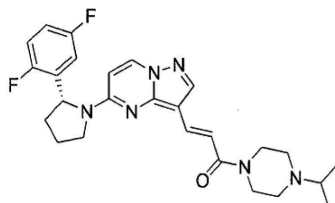
(化合物 5 4)



40

【化 6 2】

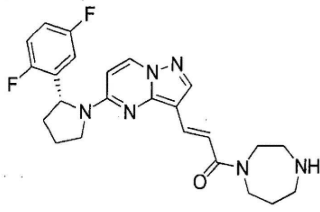
(化合物 5 5)



50

【化 6 3】

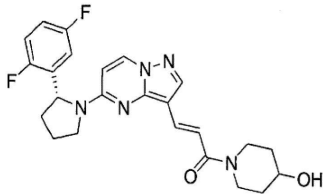
(化合物 5 6)



【化 6 4】

10

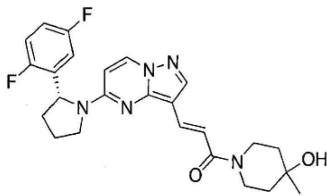
(化合物 5 7)



【化 6 5】

20

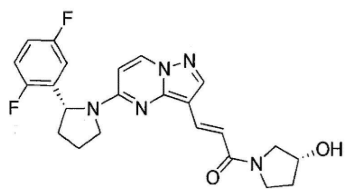
(化合物 5 8)



【化 6 6】

30

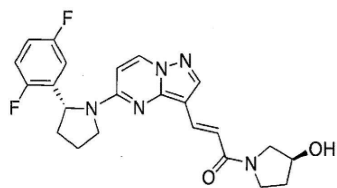
(化合物 5 9)



【化 6 7】

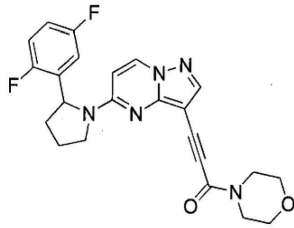
40

(化合物 6 0)



【化 6 8】

(化合物 6 1)



10

【請求項 1 6】

前記塩は、アセテート、ベンゾエート、ベシレート、ピタルタレート、プロマイド、カーボネート、クロライド、エデテート、エジシレート、エストレート、フマレート、グルセプテート、グルコネート、ヒドロプロマイド、ヒドロクロライド、ヨージド、ラクテート、ラクトビオネート、マレート、マレエート、マンデレート、メシレート、メチルプロマイド、メチルスルファート、ムケート、ナブシレート、ニトレート、オキサレート、パモエート、ホスファイト、ジホスファイト、サリチレート、ジサリチレート、ステアレート、サクシネート、スルファート、タルトレート、トシレート、トリエチオダイド、トリフルオロアセテート及びバレレートからなる群より選択される、請求項 1 に記載の化学式 I の化合物またはその塩。

20

【請求項 1 7】

TRK 媒介疾患を治療または予防する方法において使用するための薬学的組成物であって、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

前記方法が、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の薬学的に効果的な量を、甲状腺乳頭癌、膵臓癌、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、疼痛、悪液質、皮膚炎及び喘息からなる群より選択された TRK 媒介疾患の治療が必要な個体に投与する段階を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 8】

TRK 酵素を抑制する方法において使用するための薬学的組成物であって、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含み、

前記方法が、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の薬学的に効果的な量を、TRK 酵素の抑制が必要な個体に投与する段階を含む、薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化学物質 (new chemical entity) 及び TRK 抑制剤としての用途に関する。

【背景技術】

【0002】

Trk とは、ニューロトロフィン (Neurotrophins; NT) によって活性化され、高親和性のチロシンキナーゼ受容体である。Trk 受容体ファミリーとしては TrkA、TrkB 及び TrkC の 3 つが知られている。ニューロトロフィンには、TrkA を活性化させる溶解性成長因子神経成長因子 (NGF)、TrkB を活性化させる NT-4/5 及び脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)、そして TrkC を活性化させるニューロトロフィン-3 (Neurotrophin-3; NT3) などがある。Trk は神経組織で広く発現され、神経細胞の維持、信号伝達及び生存に参与する (Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280)。

40

50

【 0 0 0 3 】

T r k /ニューロトロフィン経路の抑制剤は、多数の疼痛の前臨床動物モデルで効果があることが証明された。拮抗的なN G F及びT r k A抗体は、炎症性及び神経因性疼痛動物モデル及びヒト臨床試験で効果があることが示されている (Woolf, C.J. et al. *Neuroscience* 1994、62、327-331; Zahn, P.K. et al. *J. Pain* 2004、5、157-163; McMahon, S.B. et al. *Nat. Med.* 1995、1、774-780; Ma, Q.P. and Woolf, C. J. *Neuroreport* 1997、8、807-810; Shelton, D.L. et al. *Pain* 2005、116、8-16; Delafoy, L. et al. *Pain* 2003、105、489-497; Lamb, K. et al. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003、15、355-361; Jaggar, S.I. et al. *Br. J. Anaesth.*1999、83、442-448)。

【 0 0 0 4 】

腫瘍細胞から分泌されるN G F及び腫瘍侵入大食細胞は、末梢疼痛線維に位置するT r k Aを直接的に刺激することが示されている。マウス及びラットで多様な腫瘍モデルを用いて、単一クローン抗体でN G Fを中和することが、モルヒネの最高耐性用量と類似またはより良好な程度で癌関連疼痛を抑制することを証明した。B D N F / T r k B経路の活性化は、炎症性疼痛 (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005、569:685-695)、神経因性疼痛 (Thompson, S. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999、96:7714-7718) 及び術後疼痛 (L i, C.-Q. et al. *Molecular Pain*, 2008、4(28)、1-11) を含む多くの種類の疼痛の調節因子として多様に研究されている。T r k A及びT r k BキナーゼはN G F由来生物学的反応の調節因子としての役割を果たせるため、T r k A及び/または他のT r k キナーゼの抑制剤は慢性疼痛状態の効果的な治療に提供可能である。

【 0 0 0 5 】

T r k キナーゼの過剰発現、活性化、増幅及び/または突然変異と、神経芽細胞腫 (B r odeur, G.M. *Nat. Rev. Cancer* 2003、3、203-216)、卵巣癌 (Kruettgen et al. *Brain Pathology* 2006、16:304-310)、前立腺癌 (Dionne et al. *Clin. Cancer Res.*1998、4(8)、1887-1898)、膵臓癌 (Dang et al. *J of Gastroenterology and Hepatology* 2006、21(5)、850-858)、大細胞神経内分泌腫瘍 (Marchetti et al. *Human Mutation* 2008、29(5)、609-616) 及び大腸癌 (Bardelli, A. *Science* 2003、300、949) に対する研究結果物から見られる、幾つかの癌との関連性は、効果的なT r k 抑制剤の治療への示唆が疼痛治療法を大幅に拡張できるという推論を裏付ける。癌の前臨床モデルにおいて、T r k A、B及びCの非選択的な小分子抑制剤は、腫瘍の成長を抑制し、腫瘍転移を中断させるのに効果的であった (Nakagawara, A. *Cancer Letters* 2001、169:107-114; Meyer, J. et al. *Leukemia* 2007、1-10; Pierottia, M.A. and Greco A. *Cancer Letters*, 2006、232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* 2008、68(2)、346-351)。

【 0 0 0 6 】

また、ニューロトロフィン / T r k 経路の抑制は、喘息 (Freund-Michel, V. et al. *Pharmacology & Therapeutics* 2008、117(1)、52-76) を含む炎症性肺疾患、間質性膀胱炎 (Hu Vivian Y, et al. *The Journal of Urology* 2005、173(3)、1016-1021)、潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む炎症性腸疾患 (Di Mola, F.F, et al. *Gut* 2000、46(5)、670-678)、そしてアトピー性皮膚炎 (Dou, Y.C. et al. *Archives of Dermatologica l Research* 2006、298(1)、31-37)、湿疹及び乾癬 (Raychaudhuri, S.P. et al. *J. In vestigative Dermatology* 2004、122(3)、812-819) のような炎症性皮膚疾患の治療に効果的であることが示されている。

【 0 0 0 7 】

また、ニューロトロフィン / T r k 経路の調節は、多発性硬化症、パーキンソン病及びアルツハイマー病を含む神経退行性疾患に効果的であることが示されている (Sohrabji, F. e t al. *Neuroendocrinology* 2006、27(4)、404-414)。

【 0 0 0 8 】

最近の文献では、高親和性の神経成長因子受容体 - T r k Aタンパク質を暗号化するN T R K 1遺伝子のキナーゼドメインを含む肺癌患者から新たな遺伝子融合を確認した (V a ishnavi, A. et al. *Nature Medicine* 2013、19(11)、1469-1472)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

上記の情報は本発明の特徴を理解するための背景知識として提供されるものであって、先行技術の承認を構成するものではない。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

本出願は新規化合物を開示する。このような新規化合物は、Trk抑制剤としての役割を果たし、炎症性疼痛、神経因性疼痛及び癌、手術、骨折関連の疼痛を含み、且つ、これらに限定されない、多様な種類の急性及び慢性疼痛の治療に有用であると考えられる。また、前記化合物は、癌、炎症、神経退行性疾患及び特定感染性疾患に有用であると考えられる。

10

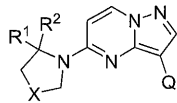
【 0 0 1 1 】

本発明の一態様は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体 (t a u t o m e r) またはプロドラッグ (p r o d r u g) を提供する。

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】

(化学式 I)



20

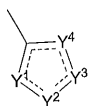
【 0 0 1 3 】

一部実施例において、化学式 I の R¹ は 1 つ以上の置換基で随意に置換されたフェニル環または 1 つ以上の置換基で随意に置換された 5 - 6 員ヘテロアリアル環であり、ここで、前記 1 つ以上の置換基は、独立して、ハロゲン、- C F₃、- C H F₂、N H₂、ヒドロキシル、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、直鎖 C 1 - C 4 アルコキシ及び分岐 C 1 - C 4 アルコキシからなる群より選択される。さらに、化学式 I において、R² はハロゲン、直鎖 C 1 - C 4 アルキル及び直鎖枝状 C 1 - C 4 アルキルからなる群より選択される。さらに、化学式 I において、X は - C H₂ -、- C H₂ C H₂ -、- C H₂ O -、- C H₂ N H -、- C H₂ N (C 1 - C 4 アルキル) -、- C H (F) -、- C F₂ -、- C H (C l) -、- C H (O H) -、- C H (O C H₃) -、- C H (N H₂) - または - C (C H₃)₂ - からなる群より選択される。さらに、化学式 I において、Q は - C H = C R³ C (O) N R⁴ R⁵、- C H = C R³ N R⁴ C (O) R⁵、- C H = C R³ N R⁴ C (O) N R⁴ R⁵、- C H = C R³ R⁵、- C C C (O) N R⁴ R⁵、- C C C R⁵ 及び

30

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



40

【 0 0 1 5 】

からなる群より選択される。

【 0 0 1 6 】

化学式 I の Q において、R³ は水素、ハロゲン、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択される。化学式 I の Q において、- N R⁴ R⁵ は 4 - 7 員複素環を形成するか又は環構造を形成せず、前記複素環はヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル環である。- N R⁴ R⁵ が 4 - 7 員複素環を形成する場合、前記 4 - 7 員複素環は - N R⁴ R⁵ の窒素に加えて任意の第 2 ヘテロ原子を含み、直鎖 C 1 - C 6 ア

50

ルキル、分岐 C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸及び分岐 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で随意に置換される。- N R⁴ R⁵ が環構造を形成しない場合、R⁴ は水素、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択され、R⁵ は水素、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された直鎖 C 1 - C 6 アルキル、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された分岐 C 1 - C 6 アルキル、及び少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された C 1 - C 6 シクロアルキルからなる群より選択される。さらに、化学式 I の Q において、Y¹、Y²、Y³ 及び Y⁴ は、それぞれ独立して、- CH、N、O、S、- C R⁶、- N R⁶ からなる群より選択され、ここで、R⁶ は水素、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、5 - 6 員アリアル環、5 - 6 員ヘテロアリアル環、3 - 7 員ヘテロシクロアルキル環、3 - 7 員シクロアルキル環、- N H C O - (アリアル環) 及び - C H₂ C O - (C 3 - C 6 員複素環) からなる群より選択される。

10

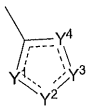
【0017】

他の実施例において、化学式 I の R¹ はハロゲン、ヒドロキシル、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、直鎖 C 1 - C 4 アルコキシ及び分岐 C 1 - C 4 アルコキシからなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で随意に置換された 6 員アリアルまたはヘテロアリアル環である。さらに、化学式 I において、R² は水素、直鎖 C 1 - C 4 アルキルまたは直鎖枝状 C 1 - C 4 アルキルであり；X は - C H₂ -、- C H₂ C H₂ -、- C H₂ O - 又は - C H (Z) - であり、ここで、Z はハロゲンであり、Q は - C H = C R³ C (O) N R⁴ R⁵、- C C C (O) N R⁴ R⁵ または

20

【0018】

【化 3】



【0019】

である。

【0020】

さらに、化学式 I の Q において、R³ は水素またはハロゲンである。さらに、化学式 I の Q において、- N R⁴ R⁵ は 4 - 7 員複素環を形成するか又は環を形成せず、前記複素環はヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル環である。- N R⁴ R⁵ が 4 - 7 員複素環を形成する場合、前記 4 - 7 員複素環は - N R⁴ R⁵ の窒素に加えて任意の第 2 ヘテロ原子を含み、直鎖 C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸及び分岐 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で随意に置換される。- N R⁴ R⁵ が環構造を形成しない場合、R⁴ は水素、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択され、R⁵ は水素、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された直鎖 C 1 - C 6 アルキル、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された分岐 C 1 - C 6 アルキル、及び少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された C 1 - C 6 シクロアルキルからなる群より選択される。化学式 I の Q において、Y¹、Y²、Y³ 及び Y⁴ は、それぞれ独立して、- CH、N、O、S、- C R⁶ 及び - N R⁶ からなる群より選択され、ここで、R⁶ は水素、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、5 - 6 員アリアル環、5 - 6 員ヘテロアリアル環、3 - 7 員ヘテロシクロアルキル環、3 - 7 員シクロアルキル環、- N H C O - (アリアル環) 及び - C H₂ C O - (C 3 - C 6 員複素環) からなる群より選択される。

30

40

【0021】

化学式 I の上述した化合物において、1 つ以上の置換基で置換されたフェニル環 R¹ は

50

フッ素、メトキシ及びエトキシからなる群より独立して選択でき； R^2 及び R^3 はHであり； R^5 はH、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択することができる。化学式Iの化合物において、 R^1 はフッ素及びメトキシからなる群より選択された少なくとも1つで置換されたピリジン環であり得； R^2 及び R^3 はHであり； R^5 はH、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル、メトキシエチル及びヒドロキシエチルからなる群より選択することができる。化学式Iの化合物において、 R^1 はハロゲン及びC1-C4アルキルからなる群より独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換されたピリド-2-オン-3-イルであり得る。

【0022】

10

化学式Iの化合物において、 $-NR^4R^5$ が環構造を形成しない場合、 R^4 は水素、直鎖C1-C6アルキル及び分岐C1-C6アルキルからなる群より選択され、 R^5 は直鎖C1-C6フルオロアルキル、分岐C1-C6フルオロアルキル、直鎖C1-C6ジフルオロアルキル、分岐C1-C6ジフルオロアルキル、直鎖C1-C6トリフルオロアルキル、分岐C1-C6トリフルオロアルキル、直鎖C1-C6ヒドロキシアルキル、分岐C1-C6ヒドロキシアルキル、直鎖C2-C6ジフルオロアルキル及び分岐C2-C6ジフルオロアルキルからなる群より選択される。化学式Iの化合物において、4-7員ヘテロシクロアルキル環を形成する $-NR^4R^5$ は4-7員ヘテロシクロアルキル環であり得る。化学式Iにおいて、 $-NR^4R^5$ が4-7員複素環を形成する場合、4-7員複素環内の第2ヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択することができる。

20

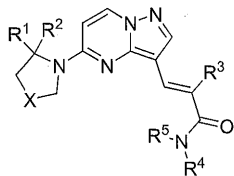
【0023】

化学式Iの前記化合物は、化学式IIの化合物である。

【0024】

【化4】

(化学式II)



30

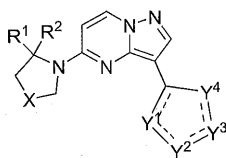
【0025】

化学式Iの前記化合物は、化学式IIIの化合物である。

【0026】

【化5】

(化学式III)



40

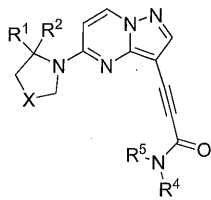
【0027】

化学式Iの前記化合物は、化学式IVの化合物である。

【0028】

【化6】

(化学式IV)



【0029】

化学式 I の化合物の塩は、アセテート、ベンゾエート、ベシレート、ピタルタレート、
 プロマイド、カーボネート、クロライド、エデテート、エジシレート、エストレート、フ
 マレート、グルセプテート、グルコネート、ヒドロプロマイド、ヒドロクロライド、
 ヨーヰド (i o d i d e)、ラクテート、ラクトビオネート、マレート、マレエート、マ
 ンデレート、メシレート、メチルプロマイド、メチルスルファート、ムケート (m u c a
 t e)、ナブシレート、ニトレート、オキサレート、パモエート、ホスファイト、ジホス
 ファイト、サリチレート、ジサリチレート、ステアレート、サクシネート、スルファート
 、タルトレート、トシレート、トリエチオダイド、トリフルオロアセテート及びバレレ
 ートからなる群より選択することができる。

10

【0030】

本発明の他の態様は、甲状腺乳頭癌、膵臓癌、肺癌、結腸癌、乳癌、神経芽細胞腫、疼
 痛、悪液質 (c a c h e x i a)、皮膚炎及び喘息からなる群より選択された T R K 媒介
 疾患を治療または予防する方法を提供する。前記方法は、このような治療が必要な個体
 に前記化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に効果的な量で投与す
 ることを含む。

20

【0031】

本発明のさらに他の態様は、T R K 酵素を抑制する方法を提供する。前記方法は、この
 ような抑制が必要な個体に化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に
 効果的な量で投与することを含む。

【課題を解決するための手段】

【0032】

本発明の新規な特徴は、特に添付の特許請求の範囲に記述される。本発明の特徴及び有
 利な点についてのさらなる理解は、本発明の原理が用いられる例示的な実施例を説明する
 下記の詳細な説明を参照して得られるはずである。本発明の幾つかの実施例を図示して説
 明したが、このような実施例は単なる例として提供されたものである。ここに記載された
 本発明の実施例に対する多様な代案が本発明の実施に使用できることを理解せねばなら
 ない。また、本発明の通常の技術者であれば、本発明から逸脱しない限り、多様な変形、変
 更及び代替が可能であろう。添付の特許請求の範囲は本発明の様相の範囲を定義し、これ
 ら請求範囲内の方法及び構造とその等価物はそれによって保護されることが意図される。
 以下のセクションの見出しは単に体系化のために使用されただけで、技術的思想を制限す
 ると解釈されてはならない。これらに制限されないが、特許、特許出願、記事、書籍、マ
 ニュアル及び論文など、本出願に引用された全ての文献または文献の一部は目的に応じて
 その全体内容が参照される。

30

40

【0033】

定義

特に定義されない限り、本願で使われた全ての技術的及び科学的用語は請求された技術
 的思想が属する技術分野の通常の技術者によって一般に理解される意味と同じ意味である
 。本明細書の全般にわたって言及された全ての特許、特許出願、公開された文献は、特に
 言及しない限り、全体が参考文献として引用される。ここで用語についての定義が多数存
 在する場合は、本セクションの定義が優先する。U R L または他の識別子またはアドレス
 を言及する場合、該識別子は変更され得、インターネット上の特定情報が現われてから消

50

えることがあるが、同じ情報がインターネットまたは他の適切な参照ソースを調べることで発見できるということを理解せねばならない。上述した参考文献はそのような情報の利用可能性及び大衆の普及を立証する。

【0034】

上述した一般的な説明及び後述する詳細な説明は、例示的な説明のためのものであって、請求される技術的思想を制限するものではない。本出願において、単数の使用は、特に明示しない限り、複数を含む。明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されているように、単数形態「a」、「an」及び「the」は、特に指示しない限り、複数の対象を含むと理解されねばならない。また、特に言及されない限り、「または」の使用は「及び/または」を意味すると理解されねばならない。さらに、「含む(include)」、「含まれた」及び「含まれる」のような他の形態だけでなく、用語「含む」の使用も制限的ではない。同様に、「含む(comprise)」、「含まれた」及び「含まれる」のような他の形態だけでなく、用語「含む」の使用も制限的ではない。

10

【0035】

基本的な化学用語の定義は、CarreyとSundbergの「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED」Vol. A(2000) and B(2001)、Plenum Press、New York.を含む、参考文献から検索することができる。特に指示しない限り、質量分光学、NMR、HPLC、IR及びUV/Vis分光学及び薬理学の通常の方法が通常の技術者によって使われる。特に指示しない限り、本発明に記載された分析化学、合成有機化学、そして医薬及び薬学化学の実験過程及び技術に関連して使われた命名法は当業界に公知されたものである。標準技術は化学合成、化学分析、医薬品製剤、製剤及び伝達、そして患者の治療のために使用できる。反応及び精製技術は、例えばキットのメーカーの仕様書を用いるか、当業界で通常行われるか又は本明細書の記載を用いて行われ得る。上述した技術及び過程は、当業界で周知され、本明細書を通じて引用され論議された、多様な一般的且つより具体的な参考文献に開示された従来のもつて通常行われ得る。明細書において、基(group)及びその置換基(substituents)は安定的な部分(moiety)及び化合物を提供するため、当分野の通常の技術者によって選択され得る。

20

【0036】

置換体グループが左側から右側に記載される従来の化学的公式によって定義される場合、構造を右側から左側に記載することで生成される化学的に同じ置換基を含む。非制限的な例として、 CH_2O は OCH_2 と同じである。特に言及しない限り、これらに制限されないが、「アルキル」、「アミン」、「アリール」のような、一般的な化学用語の使用は随意に置換された形態と同一である。例えば、本発明で使われた「アルキル」は随意に置換されたアルキルを含む。

30

【0037】

本願で示される化合物は、1つ以上の立体中心(stereocenter)を有し得、それぞれの中心はR配列、S配列、またはこれらの組合せで存在し得る。同様に、本願で提示される化合物は、1つ以上の二重結合を有し得、それぞれE(トランス)配列、Z(シス)配列またはこれらの組合せで存在し得る。ある特定の立体異性体(stereoisomer)、位置異性体(regioisomer)、ジアステレオマー(diastereomer)、鏡像異性体(enantiomer)またはエピマー(epimer)の提示は、可能な全ての立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体またはエピマー及びこれらの混合物を含むと理解されねばならない。したがって、本願で提示された化合物は全ての個別的な立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体及びエピマーの形態及びこれらに相応する混合物を含む。特定立体中心を変えるか又は変えない状態で残す技術、及び立体異性体の混合物を分離する技術は、当技術分野で周知され、当業界の通常の技術者が特定状況に適した方法を選択できる能力内にある。例えば、Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128を参考できる。

40

50

【0038】

用語「結合 (bond)」または「単一結合 (single bond)」は、結合によって連結された原子がより大きい下部構造の一部として見なされる場合、2つの原子または2つの部分 (moiety) 間の化学的結合を意味する。

【0039】

用語「任意 (随意)」または「任意 (随意) に」は、後述される事件または状況が発生することも発生しないこともあり得ることを意味し、その説明は該事件または状況が発生する場合及び発生しない場合が含まれることを意味する。例えば、「随意に置換されたアルキル」は、以下に定義するように、「アルキル」または「置換されたアルキル」を全て意味する。さらに、選択的に置換された基は、非置換されたもの (例えば、 CH_2CH_3)、完全置換されたもの (例えば、 CF_2CF_3)、一置換されたもの (例えば、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、または完全置換されたものと一置換されたものとの間で任意の位置で置換されたもの (例えば、 CH_2CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CFHCHF_2 など) であり得る。1つ以上の置換基を含む任意の基に関して、通常の技術者には、その基が立体的に実現不可能であるか及び/又は合成不可能な、任意の置換または置換パターン (例えば、置換されたアルキルは随意に置換されたシクロアルキル基を含み、それは次々に、潜在的に無限に、随意に置換されたアルキル基を含むと定義される) を導入しようとはしないことが理解される。したがって、記載された任意の置換基は、一般に最大分子量が約 1,000 ダルトン以上、より一般には 500 ダルトン以上であると理解されねばならない (例えば、ポリペプチド、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、DNA、RNA など)。

【0040】

本願で使われた、 $\text{C}_1 - \text{C}_n$ は $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 、... $\text{C}_1 - \text{C}_n$ を含む。一例として、「 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 」と指定された基は部分 (moiety) 内に 1 ~ 4 個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子または 4 個の炭素原子を含む基だけでなく、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 範囲までも含む基を示す。したがって、一例として、「 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル」はアルキル基の内に 1 ~ 4 個の炭素原子があることを示し、すなわち、前記アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び *t*-ブチルから選択される。ここに記載されるとき、「1 - 10」のような数字範囲は所与の範囲の各整数を示し、例えば、「1 ~ 10 個の炭素原子」は前記基が 1 個の炭素原子、2 個の炭素原子、3 個の炭素原子、4 個の炭素原子、5 個の炭素原子、6 個の炭素原子、7 個の炭素原子、8 個の炭素原子、9 個の炭素原子または 10 個の炭素原子を有し得ることを意味する。

【0041】

本願で使われた用語「ヘテロ原子 (heteroatom)」または「ヘテロ (hetero)」は単独でまたは組み合わせて、炭素及び水素以外の異なる原子を指称する。ヘテロ原子は独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレンウム及びスズから選択できるが、これら原子に制限されない。2 個以上のヘテロ原子が存在するとき、2 以上のヘテロ原子が互いに同一であるか又は 2 以上のヘテロ原子の一部または全部がそれぞれ他のヘテロ原子と互いに異なり得る。

【0042】

本願で単独でまたは組み合わせて使われた用語「アルキル」は、1 個 ~ 約 10 個の炭素原子、より望ましくは 1 個 ~ 6 個の炭素原子を有する、随意に置換された直鎖または随意に置換された分枝鎖飽和炭化水素モノラジカル (monoradical) を示す。例えば、これらに制限されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、

イソペンチル、neo-ペンチル、tert-アミル及びヘキシル、そしてヘプチル、オクチルなどのような、より長いアルキル基を含む。本願において、「C₁-C₆アルキル」または「C₁₋₆アルキル」のような数値範囲は、本定義は数的範囲が指定されていない用語「アルキル」の存在を含むものの、アルキル基が1個炭素原子、2個炭素原子、3個炭素原子、4個炭素原子、5個炭素原子または6個炭素原子からなり得ることを意味する。

【0043】

本願で単独でまたは組み合わせて使われた用語「アルキレン(alkylene)」は、上に定義されたモノラジカル、アルキルから由来されたジラジカル(diradical)を示す。例としては、これらに制限されないが、メチレン(-CH₂)、エチレン(-CH₂CH₂)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂)、イソプロピレン(-CH(CH₃)CH₂)などを含む。

10

【0044】

本願で単独でまたは組み合わせて使われた用語「アルケニル(alkenyl)」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合及び2個~約10個の炭素原子、より望ましくは2個~約6個の炭素原子を有する、随意に置換された直鎖または随意に置換された分枝鎖炭化水素モノラジカルを示す。前記基は二重結合に関するシスまたはトランス構造のうち1つであり得、2つの異性体を全て含むと理解されねばならない。例えば、これらに制限されないが、エテニル(CH=CH₂)、1-プロベニル(CH₂CH=CH₂)、イソプロベニル[C(CH₃)=CH₂]、ブテニル(butenyl)、1,3-ブタジエニル(1,3-butadienyl)などが含まれる。本願で「C₂-C₆アルケニル」または「C₂₋₆アルケニル」のような数値範囲は、本定義は数値範囲が指定されていない用語「アルケニル」の存在も含むものの、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなり得ることを意味する。

20

【0045】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「アルキニル(alkynyl)」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有し、2個~約10個の炭素原子、より望ましくは2個~約6個の炭素原子を有する、随意に置換された直鎖または随意に置換された分枝鎖炭化水素モノラジカルを示す。例として、ここに制限されないが、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジニル(1,3-butadiynyl)などを含む。本願において、「C₂-C₆アルキニル」または「C₂₋₆アルキニル」のような数値範囲は、本定義は数値範囲が指定されていない用語「アルキニル」の存在を含むものの、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなり得ることを意味する。

30

【0046】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「脂肪族(aliphatic)」は、随意に置換された直鎖または分枝鎖、非環状、飽和、部分不飽和または完全不飽和された非芳香族炭化水素を示す。したがって、用語は総括的にアルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む。

40

【0047】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「ヘテロアルキル(heteroalkyl)」、「ヘテロアルケニル(heteroalkenyl)」及び「ヘテロアルキニル(heteroalkynyl)」は、それぞれ上に定義されたような、随意に置換されたアルキル、アルケニル及びアルキニル構造を指称し、1つ以上の骨格鎖炭素原子(及び適切な位置にある関連水素原子)は、それぞれ独立して、ヘテロ原子(すなわち、これらに制限されないが、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン、スズまたはこれらの組合せのような、炭素でない原子)に代替される。

【0048】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「ハロアルキル(haloalkyl)」、「ハロアルケニル(haloalkenyl)」及び「ハロアルキニル(haloalk

50

nyl)」は、それぞれ上に定義されたような、随意に置換されたアルキル、アルケニル及びアルキニル基を示し、1つ以上の水素原子がフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子またはこれらの組合せに代替される。2以上の水素原子が相互同じハロゲン原子で置換され得る場合(例えば、ジフルオロメチル)。2以上の水素原子が互いに同じでないハロゲン原子で置換され得る場合(例えば、1-クロロ-1-フルオロ-1-ヨードエチル)。ハロアルキル基の非制限的な例は、フルオロメチル及びプロモエチルである。ハロアルケニル基の非制限的な例は、プロモエテニルである。ハロアルキニル基の非制限的な例は、クロロエチニルである。

【0049】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「サイクル(cycle)」、「サイクリック(cyclic)」、「環(ring)」及び「員環(membered ring)」は、本願に記載された、脂環式(alicyclic)、複素環式、芳香環式、複素芳香環式及び多環式の縮合または非縮合環システムを含む、任意の共有結合された閉鎖構造を示す。前記用語「員(membered)」は、環を構成する骨格原子の数を意味する。したがって、例えば、シクロヘキサン、ピリジン、ピラン及びピリミジンは6員環であり、シクロペンタン、ピロール、テトラヒドロフラン及びチオフェンは5員環である。

10

【0050】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「縮合(fused)」は、2以上の環が1つ以上の結合を共有するサイクリック構造を示す。

【0051】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「シクロアルキル(cycloalkyl)」は、3個~約15個の環炭素原子、または3個~約10個の環炭素原子を含み、随意に置換された飽和、炭化水素モノラジカルを示すが、追加的に非環炭素原子を置換基として(例えば、メチルシクロプロピル)含み得る。

20

【0052】

「シクロアルキル」の非制限的な例は、アジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプチル、3H-インドリル及びキノリジニルなどを含む。また、前記用語は、単糖類、二糖類及びオリゴ糖類を含み、これらに制限されない、炭水化物のあらゆる環形態を含み得る。

30

【0053】

本願で使われた用語「芳香族(aromatic)」は、 $4n+2n$ 電子を含む、非局在化された電子システムを有する、平面の、環式または多環式の環部分(moiety)を示し、ここでnは整数である。芳香族環は5個、6個、7個、8個、9個または9個以上の原子から形成され得る。芳香族は随意に置換され得、単環式であるかまたは縮合環多環式であり得る。用語「芳香族」は、環を含む炭素(例えば、フェニル)及び1つ以上のヘテロ原子を含むそれらの環(例えば、ピリジン)を全て含む。

40

【0054】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「アリール(aryl)」は、随意に置換された6個~約12個の環炭素原子からなる芳香族炭化水素ラジカルを示し、縮合されたアリール環及び縮合されていないアリール環が含まれる。縮合されたアリール環ラジカルは、2個~4個の縮合環を含み、ここで付着された環はアリール環であり、他のそれぞれの環は脂環、複素環、芳香環、複素芳香環またはこれらの任意の組合せであり得る。さらに、用語「アリール」は、6個~約10個の環炭素原子だけでなく、6個~約12個の環炭素原子を含む、縮合された及び縮合されていない環を含む。単一環アリール基の非制限的な例は、フェニルを含む。縮合環アリール基は、ナフチル(naphthyl)、フェナ

50

ントレニル (phenanthrenyl)、アントラセニル (anthracenyl)、アズレニル (azulenyl) を含む。そして、非縮合されたビアリアル基はピフェニルを含む。

【0055】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「ヘテロアリアル (heteroaryl)」は、随意に置換された芳香族モノラジカルを示し、これは約5個～約20個の骨格環原子を含む。ここで、1つ以上の環原子はヘテロ原子であり、独立して、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレンウム及びスズから選択されるが、これら原子に制限されない。ただし、前記基の環は2個の隣接したOまたはS原子を含まない。2以上のヘテロ原子が環内に存在する場合、前記2以上のヘテロ原子は互いに同じであり得、または前記2以上のヘテロ原子の一部または全部は互いに異なり得る。前記用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を有する、随意に置換された縮合及び非縮合のヘテロアリアルラジカルを含む。また、前記用語「ヘテロアリアル」は、5個～約12個の骨格環原子を有するだけでなく、5個～約10個の骨格環原子を有する縮合及び非縮合のヘテロアリアルを含む。ヘテロアリアル基への結合は炭素原子またはヘテロ原子を介して行われ得る。したがって、非制限的な例として、イミダゾール基は、その炭素原子 (イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル) またはその窒素原子 (イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル) を介して親分子に付着され得る。同様に、ヘテロアリアル基は、その炭素原子のうち任意の1つまたは全部を介してさらに置換され得、及び/またはそのヘテロ原子のうち任意の1つまたは全部を介してさらに置換され得る。縮合されたヘテロアリアルラジカルは、2個～4個の縮合環を含み得、ここで付着物 (attachment) の環は複素芳香環であり、他の個別的な環は脂環、複素環、芳香環、複素芳香環またはこれらの任意の組合せであり得る。単一環ヘテロアリアル基の非制限的な例としてピリジルを含み；縮合環ヘテロアリアル基は、ベンズイミダゾリル、キノリニル、アクリジニルを含み；そして非縮合ビヘテロアリアル基は、ビピリジニルを含む。ヘテロアリアルの他の例は、これらに制限されないが、フラニル、チエニル、オキサゾリル、アクリジニル、フェナジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、インドリジニル、イソチアゾリル、イソインドリルオキサジアゾリル、インダゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、プリニル、フタラジニル、プテリジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、トリアジニル、チアジアゾリルなど、及びこれらの酸化物、例えばピリジル-N-オキサイドなどを含む。

【0056】

本願で単独でまたは組合せで使われた用語「ヘテロシクリル (heterocyclic)」は、総括的にヘテロアリシクリル及びヘテロアリアル基を示す。ここで、ヘテロ環内の炭素原子の数が記載されるとき (例えば、 $C_1 - C_6$ ヘテロ環)、少なくとも1つの非炭素原子 (ヘテロ原子) は必ず環内に存在する。「 $C_1 - C_6$ ヘテロ環」のような指定は専ら環内にある炭素数を示し、環にある全体原子数を示すものではない。「4-6員ヘテロ環」のような指定は環内に含まれる原子の全体数を示す (すなわち、少なくとも1つの原子は炭素原子、少なくとも1つの原子はヘテロ原子であり、残りの2～4個の原子は炭素原子であるか又はヘテロ原子である4、5または6員環)。2以上のヘテロ原子を有するヘテロ環の場合、2以上のヘテロ原子は同じであるか又は異なり得る。ヘテロ環は随意に置換され得る。非芳香族ヘテロ環基は環内に原子を3個のみ有する基を含む一方、芳香族ヘテロ環基は必ず環内に少なくとも5個の原子を有する。ヘテロ環への結合 (すなわち、親分子に付着されるか又はさらに置換される) はヘテロ原子または炭素原子を介して行われ得る。単独でまたは組合せで本願に使われた用語「アルコキシ (alkoxy)」は、O-脂肪族 (aliphatic) 及びO-炭素環 (carbocyclic) を含む、アルキルエーテルラジカル、O-アルキルを示し、前記アルキル、脂肪族及び炭素環基

10

20

30

40

50

は随意に置換され得、ここで、用語「アルキル」、「脂肪族」及び「炭素環」は本願で定義された通りである。アルコキシラジカルの非制限的な例は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどを含む。

【0057】

本願で使われた用語「薬学的組成物」は、これらに制限されないが、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び/または賦形剤のような少なくとも1つの薬学的に許容可能な化学的成分と任意に混合された、生物学的に活性の化合物を示す。

【0058】

本願で使われた用語「溶媒和物 (*solvate*)」は、溶媒和によって形成された、溶媒分子と本発明の化合物との組合せを示す。一部の状況において、溶媒和物は水和物を示し、すなわち、溶媒分子は水分子であり、本発明の化合物と水との組合せは水和物を形成する。

【0059】

本願で使われた用語「薬学的に許容可能な塩」は、特定化合物の遊離酸及び塩基の生物学的有効性を有し、生物学的にまたはその他望ましくないものではない塩を指称する。本願で記載された化合物は酸性または塩基性基を有し得、そして任意の多数の無機または有機塩基、及び無機または有機酸と反応して薬学的に許容可能な塩を形成することができる。このような塩は、本発明の化合物の最終分離及び精製中にイン-シチュ (*in-situ*) 製造するか、又は、遊離塩基形態の精製された化合物を好適な有機または無機酸と別に反応させて形成された塩を分離することで製造することができる。薬学的に許容可能な塩の例としては、本願に記載された化合物とミネラルまたは有機酸または無機塩と反応して製造された塩、例えばアセテート、アクリレート、アジペート、アルジネート、アスパテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルファート、ビスルフィット、ブロマイド、ブチレート、ブチン-1,4-ジオエート、カンファレート (*camphorate*)、カンファスルホネート、カプリレート、クロロベンゾエート、クロライド、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、デカノエート、ジグルコネート、ジハイドロゲンホスファイト、ジニトロベンゾエート、ドデシルスルファート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスファイト、グリコレート、ヘミスルファート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、ヒドロキシベンゾエート、ヒドロキシブチレート、ヒドロクロライド、ヒドロブロマイド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ヨージド、イソブチレート、ラクテート、マレート、マロネート、メタンスルホネート、マンデレート、メタホスファイト、メトキシベンゾエート、メチルベンゾエート、モノハイドロゲンホスファイト、1-ナフタレンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、パルモエート、ペクチネート、ペルスルファート、3-フェニルプロピオネート、ホスファイト、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ピロスルファート、ピロホスファイト、プロピオレート、フタレート、フェニルアセテート、フェニルブチレート、プロパンスルホネート、サリチレート、サクシネート、スルファート、スルフィット、スペレート、セバケート、スルホネート、タルトレート、チオシアネート、トシレート、ウンデコネート及びキシレンスルホネートのような塩を含む。シュウ酸のような他の酸は薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容可能な酸付加塩の収得において、中間体として有用な塩の製造に用いられ得る (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19. 例示参照)。また、遊離酸基を含み得る本願に記載された化合物は、薬学的に許容可能な金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩のような適切な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容可能な有機1級、2級または3級アミンと反応することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩などを含む。塩基の例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $IV'(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ などを含む。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミ

10

20

30

40

50

ン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。また、本願に記載された化合物は、これらが含み得る任意の塩基性窒素 - 含有基の四級化 (quaternization) を含むことを理解すべきである。水溶性、油溶性または分散性産物は四級化によって得られ、例えば、Bergeetal.、supra. を参照できる。

【0060】

本願で使われた用語「多形体 (polymorph)」または「多形性 (polymorphism)」は、本発明の化合物が相異なる結晶格子形態で存在することを示す。

【0061】

本願で使われた用語「エステル (ester)」は、これらのうち1つは本発明の化合物に存在し得る、オキソ酸 (oxoacid) 基及びヒドロキシ基から由来された本発明の化合物の誘導体を示す。

10

【0062】

本願で使われた用語「互変異性体 (tautomer)」は、例えば、水素原子または陽子の移動によって本発明の化合物から容易に相互変化される異性体を示す。

【0063】

本願で使われた用語「薬学的に許容可能な誘導体またはプロドラッグ」は、受容者に投与時、直接または間接的に、本発明の化合物またはその薬学的に活性な代謝産物または残基を提供できる、任意の本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩、エステル、本発明の化合物のエステルの塩または他の誘導体を示す。特に好まれる誘導体またはプロドラッグは、本発明の化合物が患者に投与されるとき、本発明の化合物の生体利用率を増加させるか (例えば、経口投与された化合物を血液により容易に吸収させることで) 又は親化合物の生物学的障壁 (例えば、脳またはリンパ系) への運びを増加できるものなどである。

20

【0064】

本願に記載された化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグは、これらに制限されないが、エステル、カーボネート、チオカーボネート、N - アシル誘導体、N - アシルオキシアルキル誘導体、3級アミンの4級誘導体、N - マンニヒ塩基、シッフ (Schiff) 塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、金属塩及びスルホン酸エステルを含む。プロドラッグの多様な形態は当業界に周知されている。例えば、Design of Prodrugs、Bundgaard、A. Ed.、Elsevier、1985 and Method in Enzymology、Widder、K. et al.、Ed. ; Academic、1985、vol. 42、p. 309-396 ; Bundgaard、H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development、Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard、Ed.、1991、Chapter 5、p. 113-191 ; 及びBundgaard、H.、Advanced Drug Delivery Review、1992、8、1-38を参照でき、これらそれぞれは本願に参照として引用される。本願に記載されたプロドラッグは、これらに制限されず、次の基及びこれら基の組合せを含む ; アミン由来プロドラッグ : ヒドロキシプロドラッグは、制限されないが、アシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、及びジスルフィド含有エステルを含む。

30

【0065】

本願で使われた用語「Trk抑制剤」は、本願に一般に記載されたpan - Trkキナーゼで測定するとき、Trk活性に対してIC₅₀が約100 μM以下の活性、約50 μM以下の活性を呈する。「IC₅₀」は酵素 (例えば、Trk) の活性を最大の半分水準に減少できる抑制剤の濃度を意味する。本願に記載された化合物はTrkに対する抑制を示すことが見つかった。本発明の化合物は、本願に記載されたTrkキナーゼアセイで測定するとき、Trkに対して約10 μM以下、望ましくは5 μM以下、より望ましくは1 μM以下、最も望ましくは200 nM以下のIC₅₀を示す。

40

【0066】

本願で使われた用語「選択的」、「選択的に」または「選択性」は、任意の他の酵素と比べて、Trk酵素に対してより低いIC₅₀値を有する (例えば、少なくとも2、5、10またはそれ以上の倍) 本発明の化合物を示す。

【0067】

50

障害、疾患を患う個体に関して、本願で使われた用語「個体 (s u b j e c t)」、「患者 (p a t i e n t)」、「個人 (i n d i v i d u a l)」は、哺乳類及び非哺乳類動物を含む。例えば、哺乳類は、これらに制限されないが、任意の哺乳類階級の構成員：ヒト、そしてチンパンジー、他の類人猿、猿種のような非人類霊長類；牛、馬、羊、山羊、豚のような農場家畜；うさぎ、犬及び猫のような家畜；ラット、マウス及びモルモットなどのようなげっ歯類を含む実験用動物を含む。例えば、非哺乳類は、これらに制限されないが、鳥、魚などを含む。本願で提供される方法及び組成物の一実施例において、前記哺乳類はヒトである。

【 0 0 6 8 】

本願で使われた用語「治療する」、「治療する」または「治療 (t r e a t m e n t)」及び他の文法的等価物は、疾病または症状の軽減、緩和または改善、追加的な症状の予防、症状の根本的な代謝原因の改善または予防、疾病または疾患の抑制、すなわち、疾病または疾患の進行中断、疾病または疾患の緩和、疾病または疾患減少の誘発、疾病または疾患によって引き起こされる状態の緩和、若しくは疾病または疾患症状の遮断を含み、これらは予防を含むと理解される。さらに、前記用語は、治療的効果及び/または予防的効果を達成できることを含む。治療的効果は治療される根本的な疾患の撲滅または改善を意味する。また、治療的効果は根本的な疾患と関連する1つ以上の生理的症状の撲滅または改善を達成し、それにより依然として患者は根本的な疾患で苦しむ恐れがあるにもかかわらず、患者から改善が観察される。予防的な効果のため、たとえこれら疾病の診断が行われなかったとしても、組成物は特定疾病に進行する危険のある患者に投与されるか又は疾病に対して1つ以上の生理的症状を見せる患者に投与され得る。

【 0 0 6 9 】

本願で使われた用語「効果的な量」、「治療的に効果的な量」または「薬学的に効果的な量」は、治療される疾病または疾患の1つ以上の症状をある程度緩和できるほど投与される少なくとも1つの薬物 (a g e n t) または化合物の十分な量を示す。その結果、疾患の兆候、症状または原因が減少及び/または緩和できるか又は生物学的システムが望ましく変更され得る。例えば、治療的用途のための「効果的な量」は、臨床的に疾病を明らかに減少させるために要求される、本願に記載された化合物を含む組成物の量である。ある個人の好適な「効果的な」量は、用量漸増試験 (d o s e e s c a l a t i o n s t u d y) のような技術を用いて決定することができる。

【 0 0 7 0 】

本願で使われた用語「投与する」、「投与する」、「投与」及びそれと類似の用語は、生物学的作用が望まれるところに化合物または組成物を運搬可能に使用される方法を示す。このような方法としては、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射 (静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または点滴を含む)、局所及び直腸投与を含むことができるが、これらに制限されない。通常の技術者には、例えば Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed. ; Pergamon ; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. に記載されたように、本願に記載された化合物及び方法で使用可能な投与技術が周知されている。望ましい実施例において、本願に記載された化合物と組成物は経口投与される。

【 0 0 7 1 】

製剤、組成物または成分に関連し、本願で使われた用語「許容可能な」は、治療対象の一般的な健康に持続的な有害な影響を与えないことを意味する。

【 0 0 7 2 】

本願で使われた用語「薬学的に許容可能な」は、本願に記載された化合物の生物学的活性または特性を排除せず、相対的に毒性のない担体または希釈剤のような物質を示し、すなわち、前記物質は望ましくない生物学的効果を起こさないか又はそれが含まれた組成物の任意の成分と有害な方式で相互作用せず個体に投与され得る。

【 0 0 7 3 】

本願で使われた用語「担体」は、細胞または組織内への化合物の混入を促進する相対的

10

20

30

40

50

に非毒性の化学的化合物または物質を示す。

【0074】

本願で使われた用語「作用物質 (agonist)」は、他の分子の活性または受容体部位の活性を向上させる化合物、薬物、酵素活性剤またはホルモン調節因子のような分子を示す。

【0075】

本願で使われた用語「拮抗物質 (antagonist)」は、他の分子の作用または受容体部位の活性を弱体化させるか又は防止する化合物、薬物、酵素抑制剤またはホルモン調節因子のような分子を示す。

【0076】

本願で使われた用語「調節する」は、ターゲットの活性を変化させるために直接または間接にターゲットと相互作用することを意味し、例えばターゲットの活性を向上させるか、ターゲットの活性を抑制するか、ターゲットの活性を制限するか、又はターゲットの活性を拡大することを含む。

【0077】

本願で使われた用語「調節因子」は、ターゲットと直接または間接に相互作用する分子を示す。前記相互作用は作用物質及び拮抗物質と相互作用することを含むが、ここに制限されない。

【0078】

本願で使われた用語「向上させる」または「向上」は、目的とする効果の効能 (potency) または持続 (duration) を増加させるか又は延長させることを意味する。したがって、治療的成分の効果増加と関連して、用語「向上」は、効能または持続の一方を身体上他の治療的成分の効果を増加させるか又は延長させる能力を示す。

【0079】

本願で使われた「向上に効果的な量」は、目的とする身体に他の治療的成分の効果を上させるのに適切な量を示す。

【0080】

本願で使われた用語「薬学的組合せ」、「付加療法投与」、「付加治療成分投与」などは、1つ以上の活性成分を混合または組み合わせ得られる薬学的療法を示し、活性成分の固定及び非固定された組合せを全て含む。用語「固定された組合せ」は、本願に記載された少なくとも1つの化合物と少なくとも1つの共同成分 (co-agent) とが単一体 (entity) または単一用量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「非固定された組合せ」は、本願に記載された少なくとも1つの化合物と少なくとも1つの共同成分とが可変的な時間制限を有して一斉に、同時に、または順次に、独立した物質として患者に投与されることを意味し、ここで前記投与は患者の身体内に2以上の化合物の効果的な水準を提供する。これらは、また、例えば3以上の活性成分を投与するカクテル療法に適用される。

【0081】

本願で使われた用語「併用投与された」、「組み合わせ投与された」及びこれらの文法的等価物は、単一患者に選択された治療的成分の投与を含むことを意味し、前記成分が同一であるか又は相異なる投与経路、若しくは、同一であるか又は相異なる時間に投与される療法を含むと意図される。一部実施例において、本願に記載された前記化合物は他の成分と併用投与され得る。該用語は、2つ以上の成分を動物に投与して、2つの薬剤及び/またはこれらの代謝産物を動物に同時に存在させることを含む。これらは別途の組成物で同時投与、別途の組成物で相異なる時間に投与、及び/または2つの成分が存在する組成物で投与を含む。したがって、一部実施例において、本発明の組成物及び他の成分は、単一組成物で投与される。

【0082】

本願で使われた用語「代謝産物」は、化合物の代謝時に作られる化合物の誘導体を示す。

10

20

30

40

50

【0083】

本願で使われた用語「活性代謝産物」は、化合物の代謝時に作られる化合物の生物学的に活性の誘導体を示す。

【0084】

本願で使われた用語「代謝された」は、有機体によって特定物質が変化する全体過程（加水分解反応及び酵素によって触媒される反応を含むが、ここに制限されない）を意味する。したがって、酵素は化合物に特定構造的変形を起こし得る。例えば、シトクロムP450は、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼが活性化されたグルクロン酸分子から芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルフィドリル（free sulphdryl）基への転移を触媒する間、多様な酸化及び還元反応を触媒する。代謝についてのさらなる情報は、The Pharmacological Basis of The rapeutics、9th Edition、McGraw-Hill(1996)から得られる。

10

【0085】

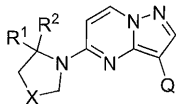
（新規化合物）

本発明の実施例によれば、新規の化学的化合物は、化学式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む。

【0086】

【化7】

（化学式I）



20

【0087】

一部実施例において、化学式IのR¹は1つ以上の置換基で随意に置換されたフェニル環または1つ以上の置換基で随意に置換された5-6員ヘテロアリアル環であり、ここで、前記1つ以上の置換基は、独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、NH₂、ヒドロキシル、直鎖C1-C4アルキル、分岐C1-C4アルキル、直鎖C1-C4アルコキシ及び分岐C1-C4アルコキシからなる群より選択される。

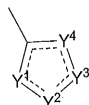
【0088】

一部実施例において、R²はハロゲン、直鎖C1-C4アルキル及び直鎖枝状C1-C4アルキルからなる群より選択される。さらに、化学式Iにおいて、Xは-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-、-CH₂NH-、-CH₂N(C1-C4アルキル)-、-CH(F)-、-CF₂-、-CH(Cl)-、-CH(OH)-、-CH(OCH₃)-、-CH(NH₂)-または-C(CH₃)₂-からなる群より選択される。さらに、化学式Iにおいて、Qは-CH=CR³C(O)NR⁴R⁵、-CH=CR³NR⁴C(O)R⁵、-CH=CR³NR⁴C(O)NR⁴R⁵、-CH=CR³R⁵、-CC(O)NR⁴R⁵、-C CCR⁵及び

30

【0089】

【化8】



40

【0090】

からなる群より選択される。

【0091】

一部実施例において、R³は水素、ハロゲン、直鎖C1-C6アルキル及び分岐C1-C6アルキルからなる群より選択される。

【0092】

50

一部実施例において、 $-NR^4R^5$ は 4 - 7 員複素環を形成するか又は環構造を形成せず、前記複素環はヘテロアールまたはヘテロシクロアルキル環である。

【0093】

$-NR^4R^5$ が 4 - 7 員複素環を形成する場合の実施例において、前記 4 - 7 員複素環は $-NR^4R^5$ の窒素に加えて任意の第 2 ヘテロ原子を含み、直鎖 C 1 - C 6 アルキル、分岐 C 1 - C 6 アルキル、ヒドロキシル、カルボン酸、直鎖 C 1 - C 4 アルキルカルボン酸及び分岐 C 1 - C 6 アルキルカルボン酸枝からなる群より独立して選択された 1 つ以上の置換基で随意に置換される。

【0094】

$-NR^4R^5$ が環構造を形成しない場合の実施例において、 R^4 は水素、直鎖 C 1 - C 6 アルキル及び分岐 C 1 - C 6 アルキルからなる群より選択され、 R^5 は水素、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された直鎖 C 1 - C 6 アルキル、少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された分岐 C 1 - C 6 アルキル、及び少なくとも 1 つのフッ素又は少なくとも 1 つの水酸基で随意に置換された C 1 - C 6 シクロアルキルからなる群より選択される。

10

【0095】

一部実施例において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、 $-CH$ 、 N 、 O 、 S 、 $-CR^6$ 、 $-NR^6$ からなる群より選択され、ここで、 R^6 は水素、直鎖 C 1 - C 4 アルキル、分岐 C 1 - C 4 アルキル、5 - 6 員アール環、5 - 6 員ヘテロアール環、3 - 7 員ヘテロシクロアルキル環、3 - 7 員シクロアルキル環、 $-NHCO-$ (アール環) 及び $-CH_2CO-$ (C 3 - C 6 員複素環) からなる群より選択される。

20

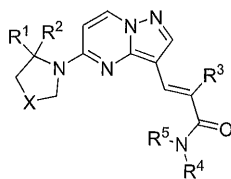
【0096】

一部実施例において、化学式 I の化合物は、化学式 II、III または IV の化合物である。

【0097】

【化 9】

(化学式 II)

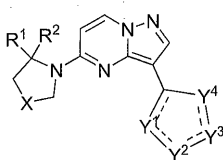


30

【0098】

【化 10】

(化学式 III)

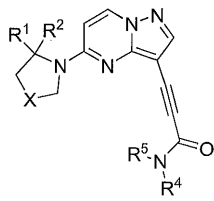


40

【0099】

【化11】

(化学式IV)



【0100】

10

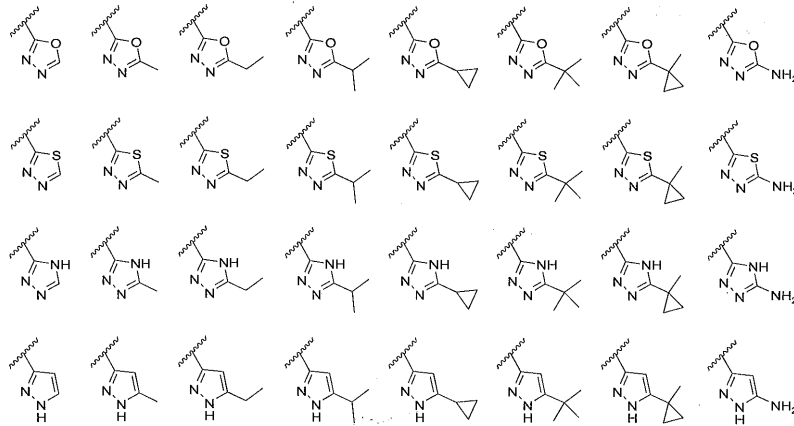
一部実施例において、化学式Iの一部化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはそのプロドラッグは、以下のような構造を有する。

【0101】

Qは、以下の構造を含む5 - 6員ヘテロアリアル環であるが、これらに制限されず、また、これらの互変異性体を含む。

【0102】

【化12】



20

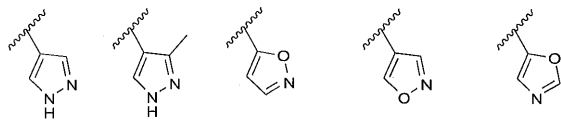
30

【0103】

Qの追加的な例には、次の構造が含まれる。

【0104】

【化13】



【0105】

40

特定実施例において、R⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、-C(CH₃)₂CH₂F、-CHCF₂、CH₂CHF₂、CF₃、CH₂CF₃及びCH(CH₃)CF₃から選択される。

【0106】

特定実施例において、R⁵は-(C1-C6)ヒドロキシアルキルまたは[(C1-C6)アルコキシ](C1-C6)アルキル-である。例えば、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂OH、-CH(CH₂OH)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CH₂OH、-CH(CH₂OH)C(CH₃)₃、-CH₂CH

50

${}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ を含む。特に、実施例は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0107】

一実施例において、 R^5 は $-(\text{C}1 - \text{C}6)$ ヒドロキシアシルまたは $[(\text{C}1 - \text{C}6)$ アルコキシ] $(\text{C}1 - \text{C}6)$ アシル - であり、 R^4 は $-(\text{C}1 - \text{C}6)$ アシルである。

10

【0108】

一実施例において、 R^5 は $-(\text{C}1 - \text{C}6)$ ヒドロキシアシルまたは $[(\text{C}1 - \text{C}6)$ アルコキシ] $(\text{C}1 - \text{C}6)$ アシル - であり、 R^4 は水素である。

【0109】

特定実施例において、 R^5 は $-(\text{C}2 - \text{C}6)$ ジヒドロキシアシルである。例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 及び $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHOHCH}_3)$ を含む。特定実施例において、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ を含む。一実施例において、 R^5 は $-(\text{C}2 - \text{C}6)$ ジヒドロキシアシルであり、 R^4 は水素である。一実施例において、 R^5 は $-(\text{C}2 - \text{C}6)$ ジヒドロキシアシルであり、 R^4 は $-(\text{C}1 - \text{C}6)$ アシルである。

20

【0110】

特定実施例において、 R^5 は OH または $(\text{C}1 - \text{C}4)$ アルコキシで随意に置換された $-\text{O}(\text{C}1 - \text{C}6)$ アシルであり、 R^4 は水素である。 R^5 の例は、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及び $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ を含む。

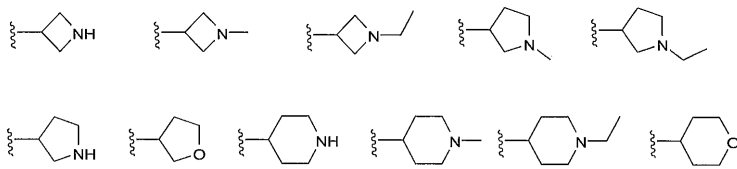
【0111】

特定実施例において、 R^5 は次のようである。

【0112】

30

【化14】



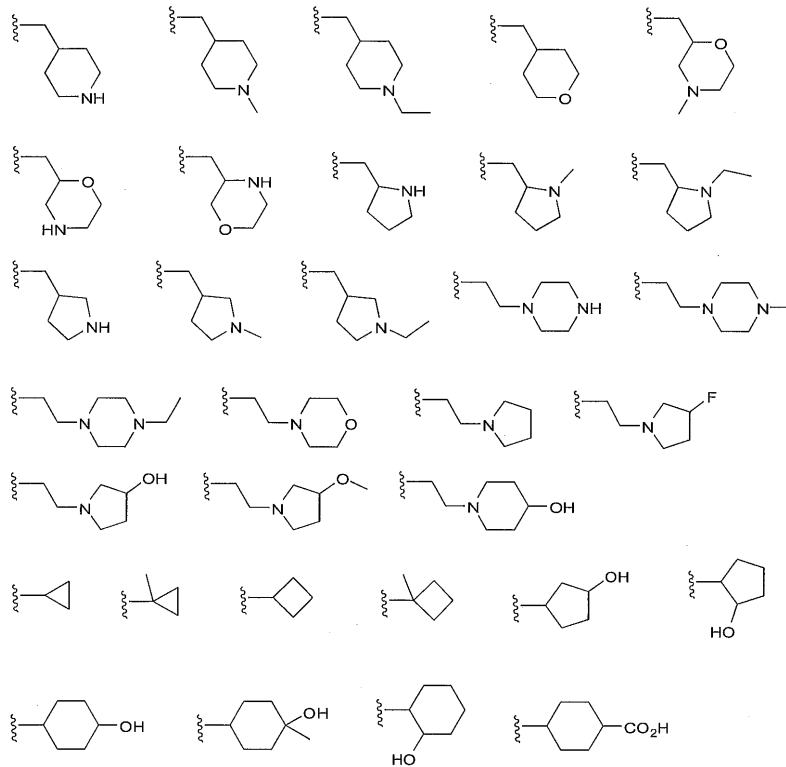
【0113】

特定実施例において、 R^5 は次のようである。

【0114】

40

【化15】



10

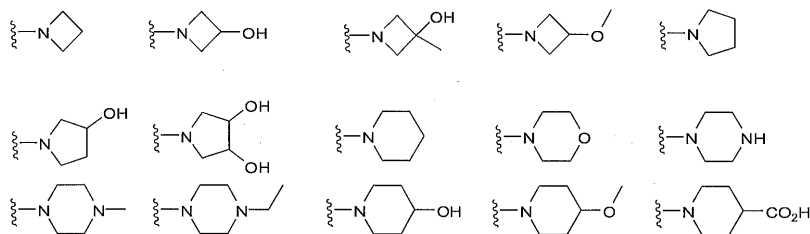
20

【0115】

特定実施例において、 NR^4R^5 は環窒素原子を有し、N及びOから任意に選択された第2環ヘテロ原子を有する4-7員複素環を形成し、ここで、前記環は(C1-C6)アルキル、OH、COOH及び(C1-C3アルキル)COOHから独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換される。特定実施例において、前記複素環は1つまたは2つの前記置換基で随意に置換される。特定例は次の構造を含むが、これらに制限されない。

【0116】

【化16】



30

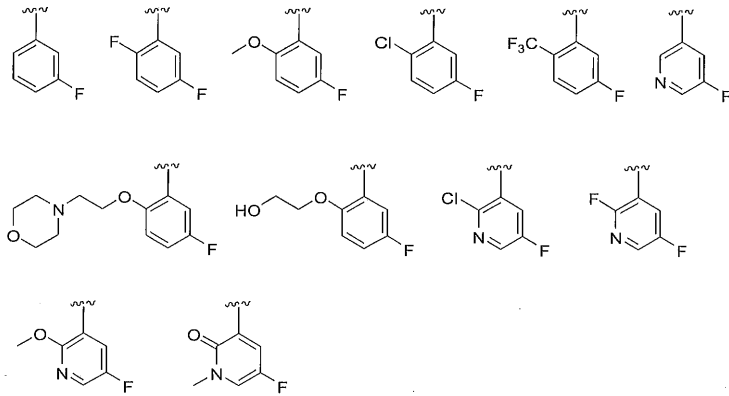
【0117】

一部実施例において、 R^1 はハロゲン、(C1-C4)アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-O(C1-C4)$ アルキル)、 $-(C1-C4)$ アルキル及び NH_2 から独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換されたフェニル、または、N及びSから選択された環ヘテロ原子を有する5-6員ヘテロアリアル環であり、ここで、前記ヘテロアリアル環はハロゲン、 $-O(C1-C4)$ アルキル)、(C1-C4)アルキル及び NH_2 から独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換されるか、又は、ハロゲン及び(C1-C4)アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で随意に置換されたピリド-2-オン-3-イル環である。特定例は次の構造を含むが、これらに制限されない。

40

【0118】

【化17】



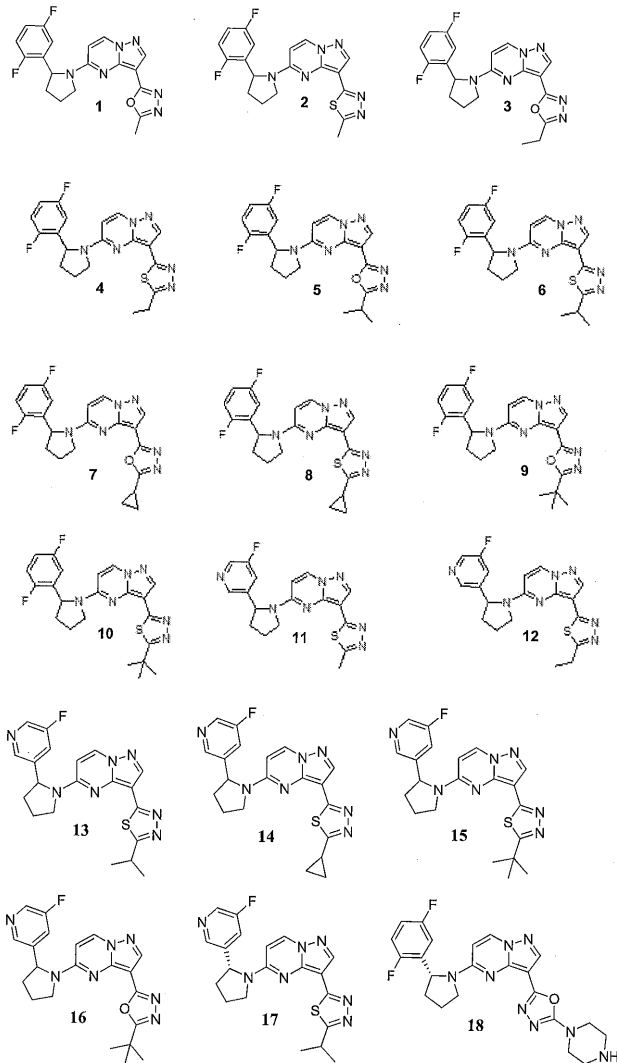
10

【0119】

実施例において、化学式 I、II、III 及び IV は、以下の化合物を含む。

【0120】

【化18】



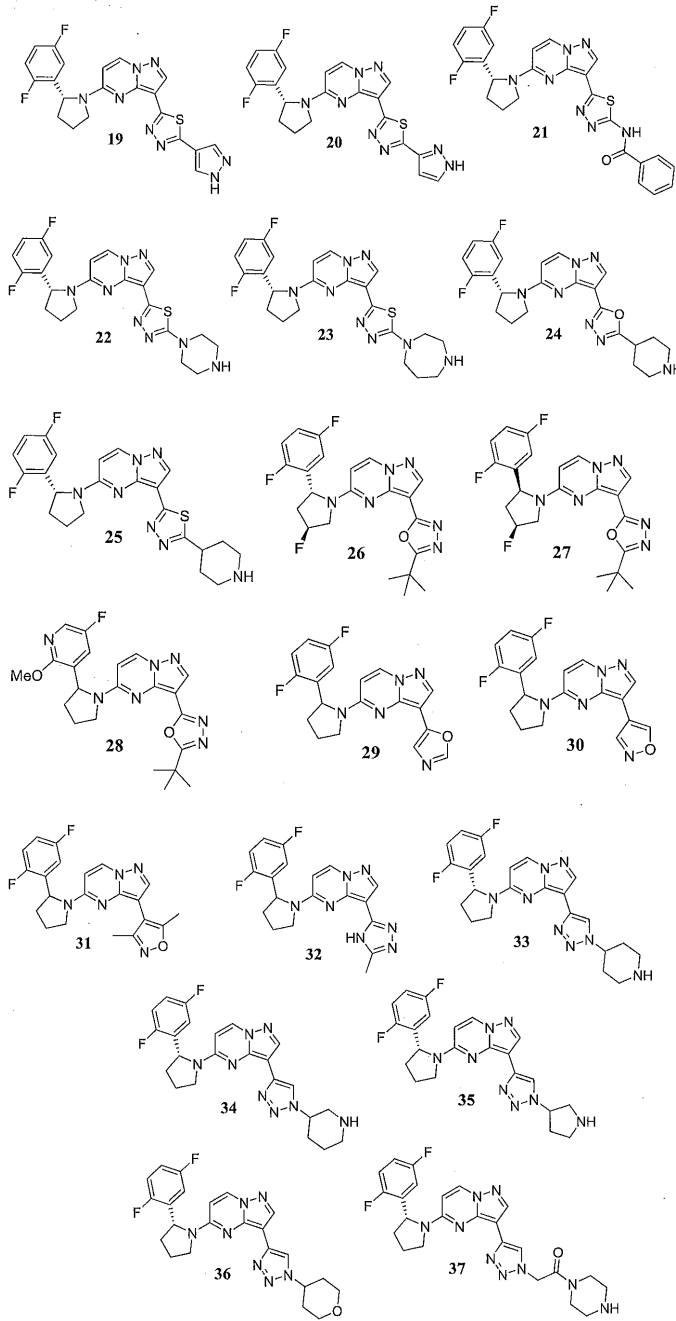
20

30

40

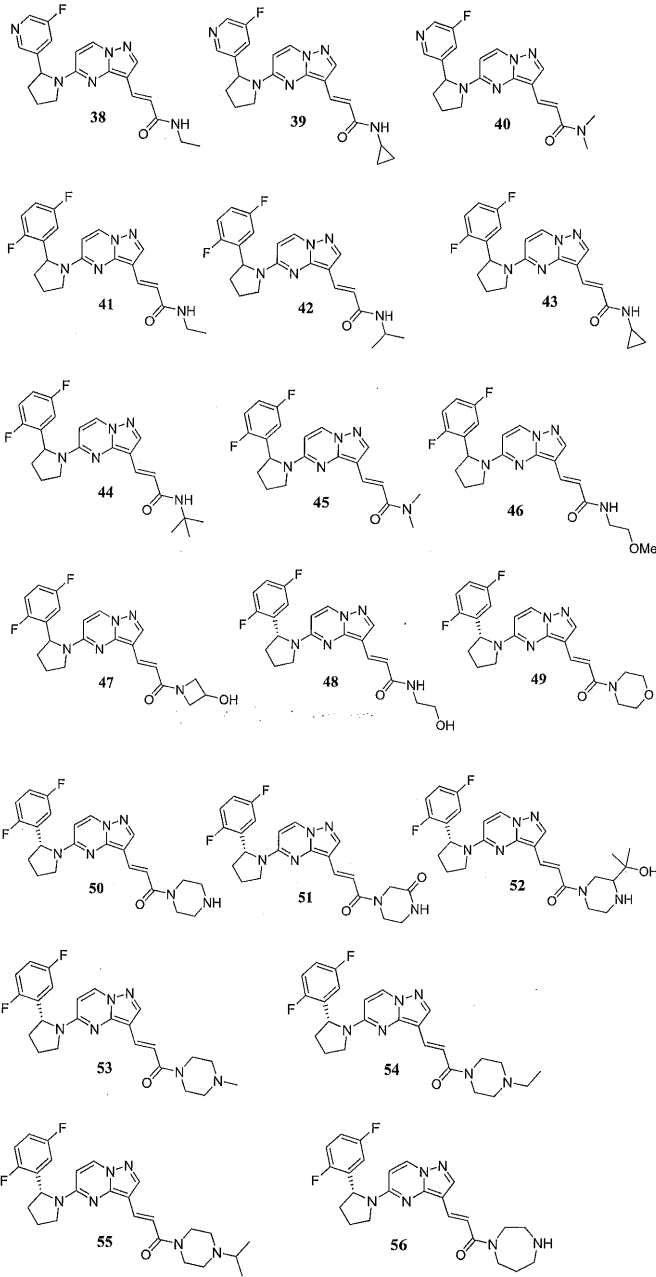
【0121】

【化 19】



【 0 1 2 2 】

【化 2 0】



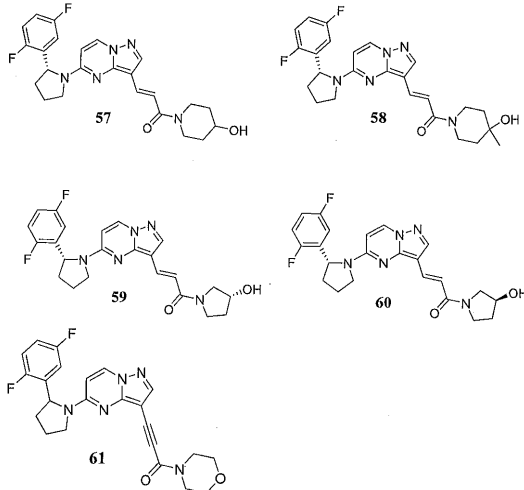
10

20

30

【 0 1 2 3】

【化 2 1】



10

【 0 1 2 4】

本願に開示された化合物が少なくとも1つのキラル中心 (chiral center) を有する場合、これらは個別的に鏡像異性体及びジアステレオマー、または、ラセミ体を含む異性体の混合物として存在し得る。個別的な異性体の分離または個別的な異性体の選択的な合成は、当業界の通常技術者に周知された多様な方法を適用して行われ得る。特に言及しない限り、これらの全ての異性体とこれらの混合物は、本願に開示された化合物の範囲内に含まれる。さらに、本願に開示された化合物は1つ以上の結晶質体または非結晶質体の形態で存在し得る。特に言及しない限り、そのような全ての形態は任意の多形体を含む、本願に開示された化合物の範囲内に含まれる。また、本願に開示された化合物の一部は水と溶媒和物を形成でき(すなわち、水和物)、または通常有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。特に言及しない限り、そのような溶媒和物は本願に開示された化合物の範囲に含まれる。

20

【 0 1 2 5】

通常技術者であれば、本願に記載された一部構造が他の化学的構造で表され得る化合物の共鳴形態または互変異性体であり得ることを認識でき、動力学なときでさえ、その構造がそのような化合物のサンプルのごく一部のみを表すという点を認識できるはずである。そのような化合物は、共鳴形態または互変異性体が本願に示されていないなくても、表された構造の範囲内であると考慮される。

30

【 0 1 2 6】

同位元素 (isotope) は記載された化合物内に存在し得る。化合物構造で表されたそれぞれの化学元素は前記元素の任意の同位元素を含み得る。例えば、化合物構造において、水素原子が化合物に存在すると明示されるか又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置で、水素原子はこれらに制限されないが、水素-1 (プロチウム) 及び水素-2 (ジューテリウム) を含む水素の同位元素であり得る。したがって、本明細書における化合物についての言及は、特に明示しない限り、全ての潜在的な同位元素の形態を含む。

40

【 0 1 2 7】

薬学的組成物、治療疾病、投与

上述された新規化合物は、Trk A、Trk B 及び / または Trk C の抑制剤であり、疼痛、癌及び他の過剰増殖性疾患の治療に有用である。一態様において、本発明は、1つ以上の化学式 I の化学的化合物またはこれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む癌性疼痛及び他の過剰増殖性疾患治療用の薬学的組成物を提供する。

【 0 1 2 8】

実施例において、前記薬学的組成物は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能

50

な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはそのプロドラッグの効果的な量を含む。さらに、前記薬学的組成物は、薬学的に許容可能な担体、アジュバント (a d j u v a n t) 及び/または賦形剤をさらに含む。一部実施例において、そのような組成物は少なくとも1つの防腐剤、吸収遅延用薬物、充填剤、結合剤、吸着剤、緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、及び不活性成分として他の担体、アジュバント及び/または賦形剤を含むことができる。前記組成物は、当業界に周知された方法で製剤化され得る。

【 0 1 2 9 】

一部実施例において、前記薬学的組成物は経口投与用に好適な形態である。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、徐放性製剤、液剤及び懸濁液の形態である。一部実施例において、薬学的組成物は滅菌溶液、懸濁液またはエマルションのような非経口注射に好適な形態であり；軟膏またはクリームのような局所投与に好適な形態、若しくは坐剤のような直腸投与用として好適な形態である。

10

【 0 1 3 0 】

一部実施例において、化学式 I の化合物を含む組成物は、経口、十二指腸内、非経口 (静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む)、局所または直腸投与で投与される。一部実施例において、前記薬学的組成物は、経口投与に好適な形態である。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は、経口投与用、滅菌溶液、懸濁液またはエマルションのような非経口注射用、軟膏またはクリームのような局所投与用、または坐剤のような直腸投与用精製、カプセル、丸薬、粉末、徐放性製剤、液剤及び懸濁液の形態である。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は、正確な用量の単一投与に好適な単位剤形である。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は薬学的担体、賦形剤及び/またはアジュバントをさらに含む。

20

【 0 1 3 1 】

他の態様において、本発明は、ヒトを含む哺乳類内の T r k カスケード (T r k c a s c a d e) によって調節される疼痛、炎症、神経退行性疾患、特定感染性疾患、癌、他の過剰増殖性疾患または疾病の治療のため、個体に前記薬学的組成物の治療的に効果的な量を投与する方法を提供する。

【 0 1 3 2 】

他の態様において、本発明は、T r k 酵素を抑制する方法を提供する。前記方法は、前記酵素を抑制するのに十分な量の化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物を前記 T r k 酵素と接触させる段階を含む。一部実施例において、本発明は、T r k 酵素を選択的に抑制する方法に関する。

30

【 0 1 3 3 】

他の態様において、本発明は、T r k 酵素抑制のための薬学的組成物の製造において、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【 0 1 3 4 】

実施例において、前記 T r k 酵素は、T r k キナーゼである。一部実施例において、前記 T r k 酵素は T r k A である。一部実施例において、前記 T r k 酵素は T r k B である。一部実施例において、前記 T r k 酵素は T r k C である。

40

【 0 1 3 5 】

一部実施例において、化学式 I の化合物は選択的に T r k A 酵素、T r k B 酵素、または T r k C 酵素を抑制することができる。一部他の実施例において、化学式 I の化合物は T r k A 酵素、T r k B 酵素及び T r k C 酵素からの選択性を有しないこともある。

【 0 1 3 6 】

一部実施例において、前記接触は細胞内で起きる。さらに他の実施例において、前記細胞は哺乳類細胞である。さらに他の実施例において、前記哺乳類細胞はヒト細胞である。さらに他の実施例において、前記 T r k 酵素は化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物で抑制される。

50

【0137】

一部実施例において、本発明は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量を前記個体に投与する段階を含む、前記疾患を患う個体で T r k 媒介疾患を治療する方法に関する。

【0138】

一部実施例において、本発明は、T r k 媒介疾患治療用薬学的組成物の製造において、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【0139】

さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は、正確な用量の単一投与のための単位剤形である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.001 ~ 約 1000 mg / kg 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.5 ~ 約 50 mg / kg 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.001 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.002 ~ 約 6 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.005 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.01 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.02 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は 0.05 ~ 約 2.5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は 0.1 ~ 約 1 g / 日である。

【0140】

さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い投与量水準が求められる。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 2 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 3 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回以上投与される。一部実施例において、薬学的組成物は哺乳類投与用である。

【0141】

さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は少なくとも 1 つの治療的成分をさらに含む。さらに他の実施例において、治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤からなる群より選択される。

【0142】

さらに他の実施例において、抗腫瘍剤は、アルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体 (platinum coordination complexes)、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン / 抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。さらに他の実施例において、治療的成分はタキソール (taxol) 及び / 又はボルテゾミブ (bortezomib) である。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は追加的な治療法と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、追加的な治療法は放射線治療法、抗癌化学療法またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、前記薬学的組成物は化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。

【0143】

さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約 1 % 抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約 2 % 抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約 3 % 抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約 4 % 抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約 5 % 抑制される

10

20

30

40

50

。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約10%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約20%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約25%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約30%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約40%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約50%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約60%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約70%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約75%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約80%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は少なくとも約90%抑制される。さらに他の実施例において、前記酵素は実質的に完全に抑制される。

10

【0144】

さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約1000mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.5~約50mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.01~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.02~約5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.05~約2.5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.1~約1g/日である。

【0145】

さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い投与量水準が求められ得る。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日1回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日1回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日2回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日3回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日4回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日4回以上投与される。

20

【0146】

一部実施例において、Trk媒介疾患を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。一部実施例において、前記薬学的組成物は追加的な治療法と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、追加的な治療法は放射線治療法、抗癌化学療法またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、前記化学式Iの化合物を含む組成物は、少なくとも1つの治療的成分と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤からなる群より選択される。

30

【0147】

さらに他の実施例において、抗腫瘍剤は、アルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン/抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。

40

【0148】

さらに他の実施例において、治療的成分はタキソール及び/又はボルテゾミブである。一部実施例において、Trk媒介疾患は、炎症性疾患、感染、自己免疫疾患、脳卒中、局所貧血、心臓疾患、神経障害、線維形成障害、増殖性疾患、過剰増殖性疾患、非癌過剰増殖性疾患、腫瘍、白血病、新生物(neoplasm)、癌、癌腫(carcinomas)、代謝疾患、悪性疾患、血管再狭窄、乾癬、アテローム性動脈硬化症、リウマチ性関節炎、退行性骨関節炎、心臓異常、慢性疼痛、神経因性疼痛、眼球乾燥、閉塞角緑内障及び開放角緑内障からなる群より選択される。

【0149】

50

さらに他の実施例において、T r k 媒介疾病は炎症性疾患である。さらに他の実施例において、T r k 媒介疾病は過剰増殖性疾患である。さらに他の実施例において、T r k 媒介疾病は腫瘍、白血病、新生物、癌、癌腫及び悪性疾患からなる群より選択される。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、大腸癌または白血病である。さらに他の実施例において、線維形成障害は強皮症、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、肝硬変、ケロイド形成、間質性腎炎または肺線維症である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

【 0 1 5 0 】

一部実施例において、本発明は、癌細胞の分解、癌細胞の成長抑制または癌細胞の死滅に効果的な量の組成物を前記細胞と接触させる段階を含む癌細胞の分解、成長抑制または死滅方法に関し、前記組成物は化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む。

10

【 0 1 5 1 】

一部実施例において、本発明は、癌細胞の分解及び/または成長抑制、または、死滅のための薬学的組成物の製造において、化学式 I の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【 0 1 5 2 】

一部実施例において、前記癌細胞は、脳、乳房、肺、卵巣、膵臓、前立腺、腎臓または大腸癌細胞を含む。さらに他の実施例において、前記組成物は少なくとも1つの治療的成分とともに投与される。さらに他の実施例において、前記治療的成分は、タキソール及び/またはボルテゾミブである。さらに他の実施例において、前記治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤からなる群より選択される。さらに他の実施例において、抗腫瘍剤はアルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン/抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。

20

【 0 1 5 3 】

一部実施例において、前記癌細胞が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の1%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の2%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の3%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の4%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の5%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の10%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の20%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の25%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の30%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の40%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の50%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の60%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の70%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の75%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の80%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の90%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の100%が分解される。さらに他の実施例において、前記癌細胞は実質的に全部分解される。

30

40

【 0 1 5 4 】

一部実施例において、前記癌細胞が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の1%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の2%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の3%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の4%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の5%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の10%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の20%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の25%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の30%が死滅される。さ

50

らに他の実施例において、前記癌細胞の40%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の50%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の60%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の70%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の75%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の80%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の90%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞の100%が死滅される。さらに他の実施例において、前記癌細胞は実質的に全部死滅される。

【0155】

さらに他の実施例において、癌細胞の成長が抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約1%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約2%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約3%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約4%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約5%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約10%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約20%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約25%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約30%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約40%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約50%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約60%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約70%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約75%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約80%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約90%抑制される。さらに他の実施例において、癌細胞の成長が約100%抑制される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物が使用される。

【0156】

一部実施例において、本発明は、個体内の増殖性疾患を治療または予防するための方法に関し、化学式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量を個体に投与する段階を含む。

【0157】

一部実施例において、本発明は、増殖性疾患の治療または予防のための薬学的組成物の製造において、化学式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【0158】

一部実施例において、前記増殖性疾患は癌、乾癬、再狭窄、自己免疫疾患またはアテローム性動脈硬化症である。さらに他の実施例において、前記増殖性疾患は過剰増殖性疾患である。さらに他の実施例において、前記増殖性疾患は腫瘍、白血病、新生物、癌、癌腫及び悪性疾患からなる群より選択される。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、大腸癌または白血病である。さらに他の実施例において、線維形成障害は強皮症、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、肝硬変、ケロイド形成、間質性腎炎または肺線維症である。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、大腸癌または白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌または副腎皮質癌(adrenocortical carcinoma)である。さらに他の実施例において、前記癌は乳癌である。さらに他の実施例において、前記癌は子宮癌である。さらに他の実施例において、前記癌は膵臓癌である。さらに他の実施例において、前記癌は前立腺癌である。さらに他の実施例において、前記癌は腎癌である。さらに他の実施例において、前記癌は大腸癌である。さらに他の実施例において、前記癌は骨髄性白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は膠芽細胞腫である。さらに他の実施例において、前記癌は濾胞性リンパ腫である。さらに他の実施例において、前記癌はプレ-B急性白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は慢性リンパ性B-白血病である。さらに他の実施

10

20

30

40

50

例において、前記癌は中皮腫である。さらに他の実施例において、前記癌は小細胞癌である。

【0159】

一部実施例において、前記化学式 I の化合物を含む組成物は追加的な療法と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、前記追加的な療法は放射線療法、抗癌化学療法またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、前記化学式 I の化合物を含む組成物は少なくとも 1 つの治療的成分とともに組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、前記治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤からなる群より選択される。さらに他の実施例において、抗腫瘍剤はアルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン/抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。さらに他の実施例において、治療的成分はタキソール及び/またはボルテゾミブである。一部実施例において、前記組成物は、経口、十二指腸内、非経口（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む）、局所または直腸投与で投与される。

10

【0160】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.001 ~ 約 1000 mg / kg 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.5 ~ 約 50 mg / kg 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.001 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.01 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.02 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.05 ~ 約 2.5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0.1 ~ 約 1 g / 日である。さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い水準の投与量が求められ得る。

20

【0161】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 2 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 3 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回以上投与される。一部実施例において、前記増殖性疾患を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

30

【0162】

一部実施例において、本発明は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量を前記個体に投与する段階を含む、個体内の炎症性疾患の治療または予防のための方法に関する。

40

【0163】

一部実施例において、本発明は、炎症性疾患の治療または予防のための薬学的組成物の製造において、化学式 I またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【0164】

さらに他の実施例において、前記炎症性疾患は、慢性炎症性疾患、リウマチ性関節炎、脊椎関節症、痛風性関節炎、退行性骨関節炎、若年性関節炎 (juvenile arthritis)、急性リウマチ性関節炎、腸炎性関節炎、神経因性関節炎、乾癬性関節炎、化膿性関節炎、アテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、潰瘍性大腸炎、逆流性食道炎、クローン病、胃炎、喘息、アレルギー、

50

呼吸困難症候群、膵臓炎、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、乾癬、湿疹または強皮症から選択される。一部実施例において、化学式の化合物を含む前記組成物は追加的な療法と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、化学式の化合物を含む組成物は少なくとも1つの治療的成分と組み合わせられて投与される。一部実施例において、前記組成物は、経口、十二指腸内、非経口（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む）、局所または直腸投与で投与される。

【0165】

さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約1000mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.5~約50mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.01~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.02~約5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.05~約2.5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.1~約1g/日である。さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い水準の投与量が求められ得る。

【0166】

さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日1回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日1回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日2回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日3回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日4回投与される。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物は1日4回以上投与される。一部実施例において、前記炎症性疾患を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

【0167】

一部実施例において、本発明は、化学式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量を前記個体に投与する段階を含む、個体内の癌の治療または予防のための方法に関する。一部実施例において、本発明は、癌の治療または予防のための薬学的組成物の製造において、化学式Iまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【0168】

さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、大腸癌または白血病である。さらに他の実施例において、前記線維形成障害は、強皮症、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、肝硬変、ケロイド形成、間質性腎炎または肺線維症である。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、大腸癌または白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は、脳癌または副腎皮質癌である。さらに他の実施例において、前記癌は乳癌である。さらに他の実施例において、前記癌は子宮癌である。さらに他の実施例において、前記癌は膵臓癌である。さらに他の実施例において、前記癌は前立腺癌である。さらに他の実施例において、前記癌は腎癌である。さらに他の実施例において、前記癌は大腸癌である。さらに他の実施例において、前記癌は骨髄性白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は膠芽細胞腫である。さらに他の実施例において、前記癌は濾胞性リンパ腫である。さらに他の実施例において、前記癌はプレ-B急性白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は慢性リンパ性B-白血病である。さらに他の実施例において、前記癌は中皮腫である。さらに他の実施例において、前記癌は小細胞癌である。

【0169】

一部実施例において、化学式 I の化合物を含む組成物は追加的な療法と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、前記追加的な療法は放射線療法、抗癌化学療法またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物を含む組成物は、少なくとも 1 つの治療的成分と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、前記治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤からなる群より選択される。さらに他の実施例において、抗腫瘍剤はアルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン/抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。さらに他の実施例において、治療的成分はタキソール及び/またはボルテゾミブである。一部実施例において、前記組成物は、経口、

10

【 0 1 7 0 】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 0 m g / k g 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 5 ~ 約 5 0 m g / k g 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 0 1 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 1 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 2 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 5 ~ 約 2 . 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 1 ~ 約 1 g / 日である。さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い水準の投与量が求められ得る。

20

【 0 1 7 1 】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 2 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 3 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回以上投与される。一部実施例において、前記癌を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

30

【 0 1 7 2 】

一部実施例において、本発明は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量を前記個体に投与することを含む、個体内で腫瘍のサイズを減少させる方法、腫瘍のサイズ増加を抑制する方法、腫瘍増殖を減少させる方法、または腫瘍増殖を予防する方法に関する。

【 0 1 7 3 】

一部実施例において、本発明は、腫瘍サイズ減少用、腫瘍サイズ増加抑制用、腫瘍増殖減少用、または腫瘍増殖予防用薬学的組成物の製造において、化学式 I またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

40

【 0 1 7 4 】

一部実施例において、腫瘍のサイズは減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 1 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 2 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 3 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 4 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 5 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも 1 0 % 減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくと

50

も20%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも25%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも30%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも40%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも50%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも60%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも70%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも75%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも80%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも85%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも90%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍のサイズは少なくとも95%減少する。さらに他の実施例において、前記腫瘍は完全に除去される。一部実施例において、腫瘍のサイズは増加しない。

10

【0175】

一部実施例において、腫瘍の増殖は減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも1%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも2%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも3%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも4%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも5%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも10%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも20%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも25%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも30%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも40%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも50%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも60%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも70%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも75%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも80%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも85%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも90%減少する。さらに他の実施例において、腫瘍の増殖は少なくとも95%減少する。一部実施例において、腫瘍の増殖は阻止される。

20

【0176】

一部実施例において、化学式Iの化合物を含む組成物は追加的な療法とともに投与される。さらに他の実施例において、前記追加的な療法は放射線療法、抗癌化学療法、またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物を含む組成物は、少なくとも1つの治療的成分と組み合わせられて投与される。さらに他の実施例において、治療的成分は細胞毒性剤、抗血管新生剤及び抗腫瘍剤から選択される。

30

【0177】

さらに他の実施例において、抗腫瘍剤はアルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン；抗腫瘍酵素、トポイソメラーゼ抑制剤、プロカルバジン、ミトキサントロン、白金配位複合体、生体反応調節因子及び成長抑制剤、ホルモン/抗ホルモン治療剤、そして造血成長因子からなる群より選択される。さらに他の実施例において、治療的成分はタキソール及び/またはボルテゾミブである。一部実施例において、前記組成物は、経口、十二指腸内、非経口（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む）、局所または直腸投与で投与される。

40

【0178】

さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約1000mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.5~約50mg/kg体重/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.001~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.01~約7g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.02~約5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0.05~約2.5g/日である。さらに他の実施例において、化学式Iの化合物の量は約0

50

． 1 ~ 約 1 g / 日である。さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い水準の投与量が求められ得る。

【 0 1 7 9 】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 2 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 3 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回以上投与される。一部実施例において、前記癌を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

10

【 0 1 8 0 】

一部実施例において、本発明は、患者に化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを含む組成物の効果的な量の投与を含む、患者において効果を上げるための方法に関し、ここで前記効果は、多様な癌、免疫学的疾患及び炎症性疾患の抑制からなる群より選択される。一部実施例において、前記効果は多様な癌の抑制である。さらに他の実施例において、前記効果は免疫学的疾患の抑制である。さらに他の実施例において、前記効果は炎症性疾患の抑制である。

20

【 0 1 8 1 】

一部実施例において、本発明は、多様な癌、免疫学的疾患及び / または炎症性疾患を抑制するための薬学的組成物の製造において、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグの用途に関する。

【 0 1 8 2 】

一部実施例において、化学式 I の化合物を含む組成物は追加的な療法とともに投与される。さらに他の実施例において、前記追加的な療法は放射線療法、抗癌化学的療法、またはこれらの組合せである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物を含む組成物は、少なくとも 1 つの治療的成分と組み合わせられて投与される。一部実施例において、前記組成物は、経口、十二指腸内、非経口（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または樹液を含む）、局所または直腸投与で投与される。

30

【 0 1 8 3 】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 0 m g / k g 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 5 ~ 約 5 0 m g / k g 体重 / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 0 1 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 1 ~ 約 7 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 2 ~ 約 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 0 5 ~ 約 2 . 5 g / 日である。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の量は約 0 . 1 ~ 約 1 g / 日である。さらに他の実施例において、上述した範囲の下限値より低い投与量水準で十分であり得る。さらに他の実施例において、上述した範囲の上限値より高い水準の投与量が求められ得る。

40

【 0 1 8 4 】

さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回、単回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 1 回以上、反復投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 2 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 3 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回投与される。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物は 1 日 4 回以上投与される。一部実施例において、前記癌を患う個体は哺乳類である。さらに他の実施例において、前記個体はヒトである。さらに他の実施例において、化学式 I の化合物の薬学的に許

50

容可能な塩を含む組成物の効果的な量が投与される。

【0185】

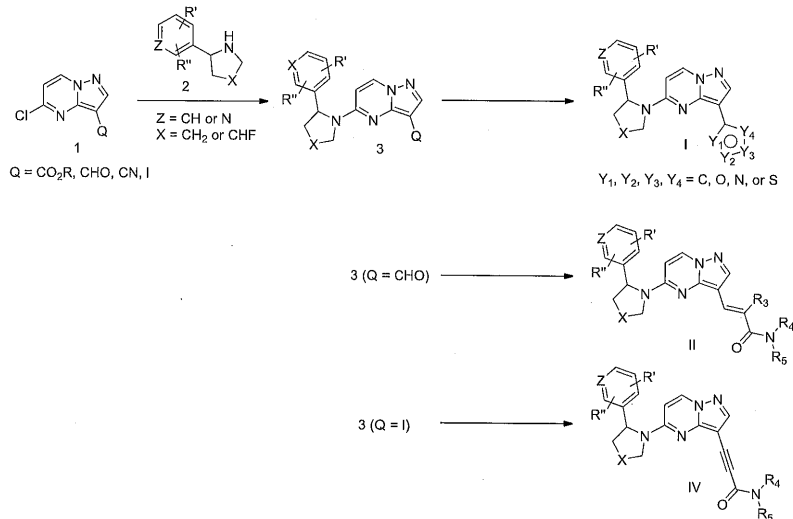
一部実施例において、本発明は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、エステル、互変異性体またはプロドラッグを製造する工程に関する。

【0186】

化学式 I の化合物の製造

【0187】

【化22】



10

20

【0188】

上記図式は化学式 I、II 及び IV の化合物に対する一般的な合成経路を提供する。主要中間化合物 3 は、多様な官能基 Q を含む複素二環化合物 1 と環状アミン化合物とのカップリング反応を通じて取得できる。前記化学式 I の化合物内の多様な 5 員複素環部分 (moiety) は、化合物 3 からカップリング反応、縮合反応または環化反応を通じて導入される。化学式 II の化合物は、HEW 反応、加水分解に続くアミドカップリング反応を通じて、アルデヒド部分を含む化合物 3 から製造できる。化学式 IV の場合、ヨード化合物 3 と菌頭 (Sonogashira) 反応させて、目的とする化合物を取得した。

30

【発明を実施するための形態】

【0189】

実験過程

NMR スペクトルは、30、5 mm O.D. チューブ (Norell 社製、507-HP) で CDCl₃ 及び DMSO-d₆ 溶液で記録し、¹H 400 MHz で Varian VNMR S-400 で収集した。化学シフト () は、テトラメチルシラン (TMS = 0.00 ppm) を基準として ppm で表現した。LC/MS は、ESI (+) イオン化モードで作動する FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX、Agilent LC 1200 シリーズのイオントラップ質量分光計で行われた。流速 = 1.0 mL / 分。移動相 = 水または CH₃CN 中の 0.01 % ヘプタフルオロ酪酸 (HFBA) 及び 1.0 % イソプロピルアルコール (IPA) 。

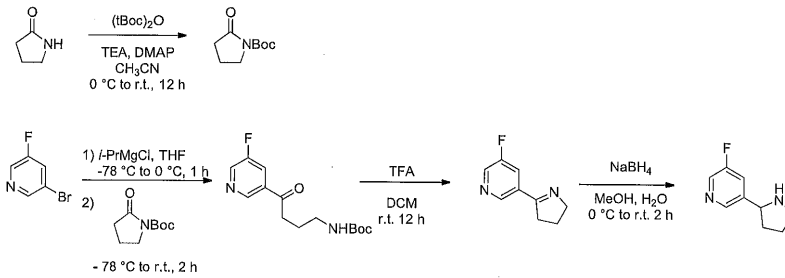
40

【0190】

実施例 1 : 中間化合物 1 の製造

【0191】

【化23】



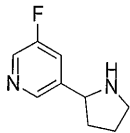
【0192】

中間化合物1：3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン

10

【0193】

【化24】



【0194】

段階A：tert-ブチル2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩

20

【0195】

【化25】



【0196】

CH₃CN (118 mL) 中のピロリジン-2-オン (10.0 g、118 mmol) の溶液に、0 で TEA (19.6 mL、141 mmol)、DMAP (7.18 g、58.8 mmol) 及び (t-Boc)₂O (32.7 mL、141 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、EtOAc と水で分配した。分離された有機層を、1N HCl 水溶液、1N NaOH 水溶液及び塩水 (brine) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空下で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1) で精製し、淡黄色油状の tert-ブチル 2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩 (21.0 g、96%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.53 (9H, s)、2.00 (2H, quint, J = 8.0 Hz)、2.52 (2H, t, J = 8.0 Hz)、3.75 (2H, t, J = 7.6 Hz)。

30

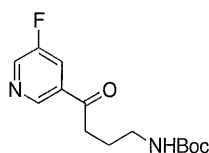
【0197】

段階B：tert-ブチル 4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4-オキソピロリジンカルバミン酸塩

40

【0198】

【化26】



【0199】

無水 THF (25 mL) 中の 3-プロモ-5-フルオロピリジン (4.26 g、24.0 mmol)

50

2 mmol) 溶液に、 -78°C でイソプロピルマグネシウムクロライド (THF 中に 2.0 M、14.5 mL、29.0 mmol) を添加した。前記混合物を 0°C まで徐々に加温し、 0°C で 1 時間攪拌した後、 -78°C に冷却した。 -78°C で無水 THF (10 mL) 中の tert-ブチル 2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩 (5.38 g、29.0 mmol) 溶液を添加した後、反応混合物を室温まで加温し、2 時間室温で攪拌して NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。前記混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、真空下で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、黄色油状の tert-ブチル 4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4-オキソピロリジンカルバミン酸塩 (4.73 g、69%) を収得した。

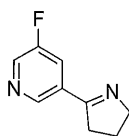
10

【0200】

段階 C : 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-イル)-5-フルオロピリジン

【0201】

【化27】



20

【0202】

DCM (17 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4-オキソピロリジンカルバミン酸塩 (4.73 g、16.7 mmol) 溶液に、 0°C で TFA (6.45 mL、84 mmol) を添加した。前記反応混合物を 12 時間室温で攪拌して、真空下で濃縮した。前記残留物を EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、黄色固体状の 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-イル)-5-フルオロピリジン (1.83 g、66.5%) を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 2.10 (2H, quint, $J = 8.0\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s)。

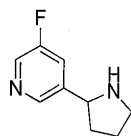
30

【0203】

段階 D : 3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン

【0204】

【化28】



40

【0205】

MeOH (16 mL) 及び水 (4.0 mL) 中の 3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-5-イル)-5-フルオロピリジン (1.83 g、11.1 mmol) 溶液に、 0°C で水素化ホウ素ナトリウム (0.843 g、22.3 mmol) を少しずつ添加した。前記反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、2 N HCl 水溶液でクエンチした。MeOH を蒸発させた後、残留物を 1 N NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。混合された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、黄色油状の 3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン (1.62 g、87%) を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 1.60 - 1.69 (1H, m), 1.81 - 1.98 (3H, m), 2.20 - 2.29 (1H, m), 3.03 -

50

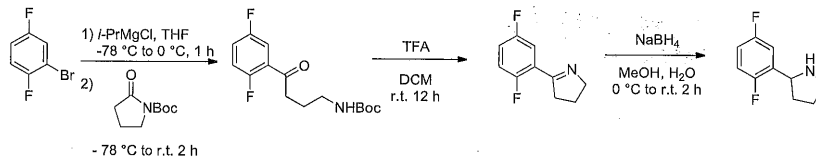
3.10 (1H, m)、3.15 - 3.20 (1H, m)、4.22 (1H, t, J = 7.6 Hz)、7.49 (1H, d, J = 10.0 Hz)、8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz)、8.40 (1H, s)。

【0206】

実施例2：中間化合物2の製造

【0207】

【化29】



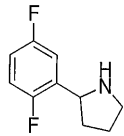
10

【0208】

中間化合物2：2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

【0209】

【化30】



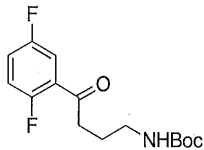
20

【0210】

段階A：tert-ブチル4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-オキシブチルカルバミン酸塩

【0211】

【化31】



30

【0212】

無水THF (50 mL) 中の2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (5.81 mL、51.8 mmol) 溶液に、イソプロピルマグネシウムクロライド (THF中に2.0 M、31.1 mL、62.2 mmol) を -78 °C で添加した。反応混合物をゆっくり0 °C まで加温し、該温度で1時間攪拌した後、-78 °C に再び冷却した。 -78 °C で無水THF (20 mL) 中のtert-ブチル2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩 (11.5 g、62.2 mmol) 溶液を添加した後、反応混合物を2時間攪拌して室温まで加温し、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、薄緑色油状のtert-ブチル4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-オキシブチルカルバミン酸塩 (15.5 g、100%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。

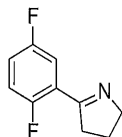
40

【0213】

段階B：5-(2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール

【0214】

【化32】



【0215】

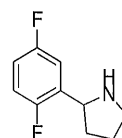
DCM (52 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソブチルカルバミン酸塩 (15 . 5 g , 51 . 8 mmol) 溶液に、TFA (19 . 9 mL , 259 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 12 時間室温で攪拌した後、
10
真空で濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、濾過して真空で濃縮して、赤褐色油状の 5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (6 . 17 g , 65 . 8 %) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 400 MHz) : 2 . 00 - 2 . 08 (2 H , m) , 2 . 97 - 3 . 02 (2 H , m) , 3 . 99 - 4 . 04 (2 H , m) , 7 . 04 - 7 . 08 (2 H , m) , 7 . 64 - 7 . 68 (1 H , m) 。

【0216】

段階 C : 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン

【0217】

【化33】



【0218】

MeOH (60 mL) 及び水 (15 mL) 中の 5 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール (6 . 17 g , 34 . 1 mmol) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2 . 58 g , 68 . 1 mmol) を 0 で少しずつ添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、2 N HCl 水溶液でクエンチした。MeOH を蒸発させた後、
30
残留物を 1 N NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、黄色油状の 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン (5 . 94 g , 95 %) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 400 MHz) : 1 . 56 - 1 . 65 (1 H , m) , 1 . 78 - 1 . 94 (3 H , m) , 2 . 21 - 2 . 30 (1 H , m) , 3 . 01 - 3 . 08 (1 H , m) , 3 . 13 - 3 . 18 (1 H , m) , 4 . 40 (1 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 6 . 82 - 6 . 88 (1 H , m) , 6 . 91 - 6 . 97 (1 H , m) , 7 . 22 - 7 . 26 (1 H , m) 。

【0219】

実施例 3 : 中間化合物 3 の製造

【0220】

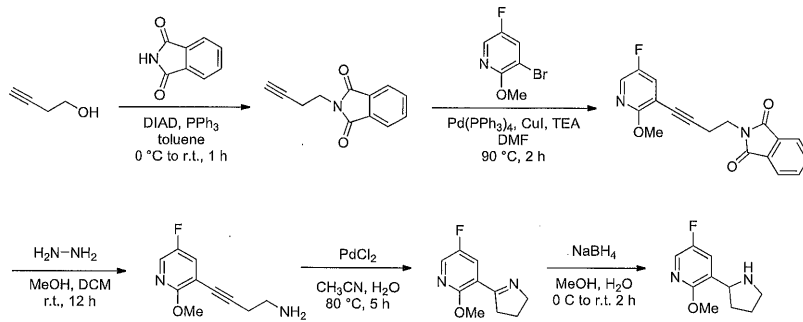
10

20

30

40

【化34】



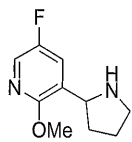
10

【0221】

中間化合物 3 : 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 2 - イル)ピリジン

【0222】

【化35】



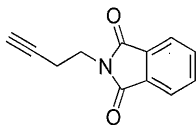
【0223】

段階 A : 2 - (ブト - 3 - イニル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン

20

【0224】

【化36】



【0225】

トルエン (136 mL) 中のフタルイミド (10.0 g、68.0 mmol)、ブト - 3 - イン - 1 - オール (5.24 g、74.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (19.6 g、74.8 mmol) の溶液に、DIAD (15.8 mL、82.0 mmol) を 0 で 10 分間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を 1 時間室温で撹拌した。MeOH (50 mL) を添加した後、混合物を 30 分間撹拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、MeOH で洗浄した。濾過物を真空で濃縮し、残留物を MeOH で粉碎して濾過し、白色固体状の 2 - (ブト - 3 - イニル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (10.9 g、81%) を収集した。¹H-NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 2.52 (2H, dt, J = 7.2, 2.4 Hz)、2.78 - 2.80 (1H, m)、3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz)、7.80 - 7.86 (4H, m)。

30

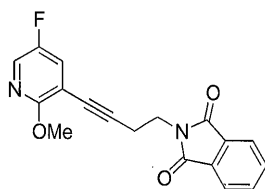
【0226】

段階 B : 2 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル)ブト - 3 - イニル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン

40

【0227】

【化37】



【0228】

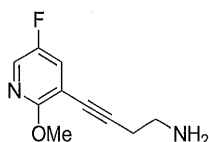
DMF (40 mL) 中の 3 - プロモ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン (4.00 g、19.4 mmol)、2 - (ブト - 3 - イニル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (3.87 g、19.4 mmol) 及び TEA (10.8 mL、78 mmol) の溶液をアルゴンで脱気した。Pd(PPh₃)₄ (1.12 g、0.971 mmol) 及び CuI (0.370 g、1.94 mmol) を添加した後、反応混合物を 90 ° で 2 時間加熱し、室温に冷却した。MeOH を添加した後、沈殿した固体を濾過して収集した。固体を MeOH で洗浄し、真空下で乾燥して白色綿毛状の 2 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ブト - 3 - イニル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (5.80 g、92%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz)、3.85 (3H, s)、3.99 (2H, t, J = 6.8 Hz)、7.34 (1H, dd, J = 7.6、2.4 Hz)、7.73 - 7.75 (2H, m)、7.87 - 7.89 (3H, m)。

【0229】

段階 C : 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 1 - アミン

【0230】

【化38】



【0231】

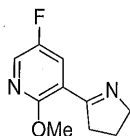
MeOH (20 mL) 及び DCM (100 mL) 中の 2 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ブト - 3 - イニル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (6.44 g、19.8 mmol) 溶液に、ヒドラジン (1.39 mL、29.8 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 12 時間室温で攪拌し、不溶性の固体を観察した。固体を濾過し、DCM で洗浄した。濾過物を水で洗浄した。水性層を DCM で抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空下で濃縮し、黄色固体状の 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ブト - 3 - イン - 1 - アミン (3.86 g、100%) を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.41 (2H, br. s)、2.61 (2H, t, J = 6.4 Hz)、2.95 (2H, t, J = 6.4 Hz)、3.97 (3H, s)、7.40 (1H, dd, J = 8.0、2.8 Hz)、7.92 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

【0232】

段階 D : 3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 5 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン

【0233】

【化39】



【0234】

CH₃CN (50 mL) 及び水 (17 mL) 中の 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) プト - 3 - イン - 1 - アミン (3.86 g、19.8 mmol) 及び PdCl₂ (35.0 mg、0.199 mmol) の混合物を 5 時間 80 で加熱し、室温に冷却した。真空で濃縮した後、残留物を DCM と水で分配した。水性層を DCM で抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空下で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製し、黄色固体状の 3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 5 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン (2.10 g、54%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.01 (2H, quint, J = 7.6 Hz)、3.01 (2H, t, J = 7.6 Hz)、3.97 (3H, s)、3.99 (2H, t, J = 7.6 Hz)、7.92 (1H, dd, J = 8.4、2.8 Hz)、8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz)。

10

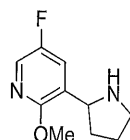
【0235】

段階 E : 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン

20

【0236】

【化40】



【0237】

MeOH (10 mL) 及び水 (2.5 mL) 中の 3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 5 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン (500 mg、2.57 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (195 mg、5.15 mmol) を 0 で少しずつ添加した。反応混合物を 2 時間室温で撹拌した後、2 N HCl 水溶液でクエンチした。MeOH を蒸発させた後、混合物を 1 N NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮し、黄色油状の 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン (437 mg、87%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.50 - 1.59 (1H, m)、1.79 - 1.87 (2H, m)、1.93 (1H, br. s)、2.20 - 2.28 (1H, m)、3.01 - 3.15 (2H, m)、3.93 (3H, s)、4.29 (1H, t, J = 7.6 Hz)、7.57 (1H, dd, J = 8.8、3.2 Hz)、7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz)。

30

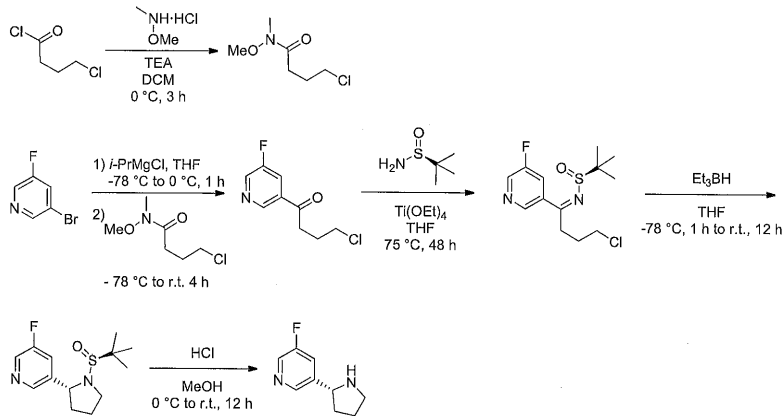
40

【0238】

実施例 4 : 中間化合物 4 の製造

【0239】

【化 4 1】



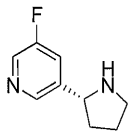
10

【 0 2 4 0】

中間化合物 4 : (R) - 3 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン

【 0 2 4 1】

【化 4 2】



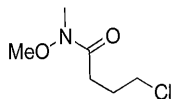
20

【 0 2 4 2】

段階 A : 4 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルブタンアミド

【 0 2 4 3】

【化 4 3】



30

【 0 2 4 4】

DCM (7 0 9 m L) 中の 4 - クロロブタンイルクロライド (5 0 . 0 g 、 3 5 5 m m o l) 及び N - MeO - N - メチルアミン HCl (3 4 . 6 g 、 3 5 5 m m o l) の溶液に、TEA (1 0 9 m L 、 7 8 0 m m o l) を 0 で 3 0 分間ゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌した後、水 (2 5 0 m L) で処理した。分離された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮して、黄色油状の 4 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルブタンアミド (5 5 . 0 g 、 9 4 %) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 4 0 0 M H z) : 2 . 1 2 (2 H , q u i n t , J = 6 . 4 H z) 、 2 . 6 3 (2 H , t , J = 7 . 2 H z) 、 3 . 1 9 (3 H , s) 、 3 . 6 4 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) 、 3 . 7 1 (3 H , s) 。

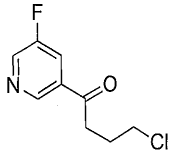
40

【 0 2 4 5】

段階 B : 4 - クロロ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ブタン - 1 - オン

【 0 2 4 6】

【化44】



【0247】

無水THF (170 mL)中の3-ブromo-5-フルオロピリジン (30.0 g、170 mmol) 溶液に、イソプロピルマグネシウムクロライド (THF中に2.0 M、102 mL、205 mmol) を -78 °C で添加した。混合物を0 °C まで徐々に加温し、該温度で1時間攪拌した後、再び -78 °C に冷却した。無水THF (100 mL)中の4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (31.1 g、188 mmol) 溶液を添加した後、反応混合物を4時間攪拌しながら室温まで加温し、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 7 : 1 ~ 6 : 1) で精製し、黄色油状の4-クロロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ブタン-1-オン (25.1 g、125 mmol、73%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.27 (2H, quint, J = 6.4 Hz)、3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz)、3.70 (2H, t, J = 6.4 Hz)、7.93 - 7.97 (1H, m)、8.68 (1H, d, J = 3.2 Hz)、9.03 (1H, t, J = 1.6 Hz)。

10

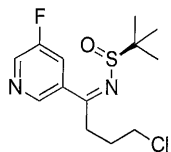
20

【0248】

段階C : (S, Z) - N - (4-クロロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ブチリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィン-アミド

【0249】

【化45】



30

【0250】

THF (249 mL)中の4-クロロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ブタン-1-オン (25.1 g、125 mmol)、(S) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (22.6 g、187 mmol) 及びテトラエトキシチタン (42.6 g、187 mmol) の溶液を、48時間75 °C で加熱し、室温に冷却した。EtOAc (100 mL) 及び塩水 (100 mL) を添加した後、結果混合物を1時間室温で攪拌した。沈殿した固体を濾過分離し、EtOAcで洗浄した。濾過物は2回水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、黄色油状の(S, Z) - N - (4-クロロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ブチリデン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (30.0 g、79%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.35 (9H, s)、2.09 - 2.26 (2H, m)、3.31 - 3.38 (1H, m)、3.44 - 3.51 (1H, m)、3.62 - 3.71 (2H, m)、7.87 (1H, d, J = 9.2 Hz)、8.59 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.92 (1H, s)。

40

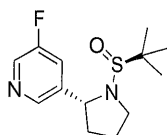
【0251】

段階D : 3 - ((R) - 1 - ((S) - tert-メチルスルフィニル) - ピロリジン - 2-イル) - 5-フルオロピリジン

50

【0252】

【化46】



【0253】

無水THF (131 mL)中の(S, Z)-N-(4-クロロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(10.0 g、32.8 mmol)溶液に、スーパーヒドリド(THF中に1 M、36.1 mL、36.1 mmol)を-78 で添加した。反応混合物を-78 で1時間攪拌し、室温まで加温し、室温で12時間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1~1:2~1:3~EtOAc)で精製して、黄色油状の3-((R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-ピロリジン-2-イル)-5-フルオロピリジン(3.73 g、42%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.13 (9H, s)、1.75 - 1.79 (1H, m)、1.79 - 2.04 (2H, m)、2.28 - 2.36 (1H, m)、2.97 - 3.03 (1H, m)、3.90 - 3.95 (1H, m)、4.71 (1H, t, J = 7.2 Hz)、7.33 - 7.36 (1H, m)、8.38 - 8.39 (2H, m)。

10

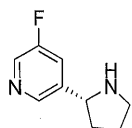
20

【0254】

段階E: (R)-3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン

【0255】

【化47】



30

【0256】

MeOH (55 mL)中の3-((R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-ピロリジン-2-イル)-5-フルオロピリジン(7.47 g、27.6 mmol)溶液に、HCl(ジオキサン中に4 M、34.5 mL、138 mmol)を0 で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を水(100 mL)に溶解し、EtOAc(100 mL)で洗浄した。分離された水性層を1 N NaOH水溶液(150 mL)で中和し、DCM(100 mL x 3)で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、精製して真空で濃縮して、赤褐色油状の(R)-3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン(4.35 g、95%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.60 - 1.69 (1H, m)、1.83 - 1.97 (3H, m)、2.20 - 2.29 (1H, m)、3.04 - 3.10 (1H, m)、3.15 - 3.21 (1H, m)、4.23 (1H, t, J = 7.6 Hz)、7.47 - 7.51 (1H, m)、8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.40 (1H, s)。

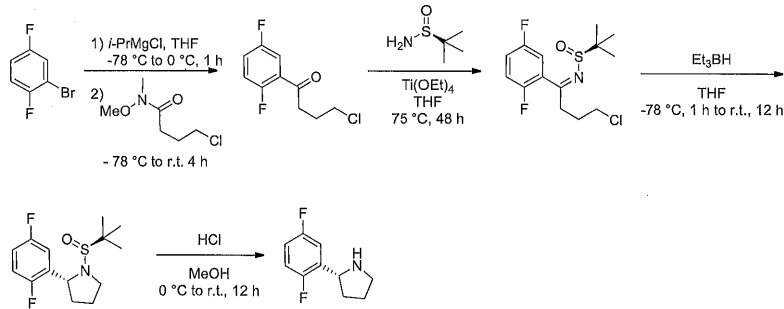
40

【0257】

実施例5: 中間化合物5の製造

【0258】

【化48】



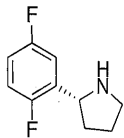
10

【0259】

中間化合物5：(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

【0260】

【化49】



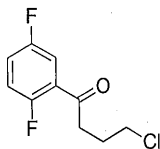
20

【0261】

段階A：4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン

【0262】

【化50】



30

【0263】

無水THF (155 mL)中の2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン(30.0 g、155 mmol)溶液に、イソプロピルマグネシウムクロライド (THF中に2 M、93.0 mL、187 mmol)を -78°C で添加した。混合物を 0°C までゆっくり加温し、該温度で1時間攪拌した後、再び -78°C に冷却した。THF (100 mL)中の4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド(28.3 g、171 mmol)溶液を添加した後、反応混合物を4時間攪拌しながら室温まで加温し、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、精製して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 7 : 1 ~ 6 : 1)で精製して、淡黄色油状の4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン(13.3 g、39%)を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz) : 2.22 (2H, quint, $J = 6.8\text{ Hz}$)、3.16 - 3.20 (2H, m)、3.67 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$)、7.11 - 7.17 (1H, m)、7.20 - 7.26 (1H, m)、7.55 - 7.59 (1H, m)。

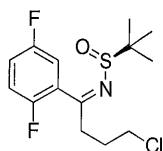
40

【0264】

段階B：(S,Z)-N-(4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド

【0265】

【化51】



【0266】

THF (150 mL) 中の 4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン (16.4 g、75.0 mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (13.6 g、113 mmol) 及びテトラエトキシチタン (25.7 g、113 mmol) の溶液を、48時間75 で加熱し、室温に冷却した。EtOAc (50 mL) 及び塩水 (50 mL) を添加した後、結果混合物を室温で1時間激しく攪拌した。沈殿した固体を濾過分離し、EtOAcで洗浄した。濾過物を水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc = 3:1 ~ 2:1) で精製して、黄色油状の(S,Z)-N-(4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (16.3 g、67%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.15 and 1.21 (9H, s and s)、1.86-2.12 (2H, m)、2.78-3.30 (2H, m)、3.60-3.76 (2H, m)、7.20-7.60 (3H, m)。

10

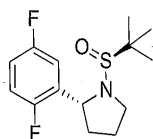
20

【0267】

段階C: (R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

【0268】

【化52】



30

【0269】

無水THF (203 mL) 中の(S,Z)-N-(4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (16.3 g、50.7 mmol) 溶液に、スーパーヒドリド (THF中に1M sol、55.7 mL、55.7 mmol) を-78 で添加した。反応混合物を1時間-78 で攪拌し、室温まで加温し、12時間室温で攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。分離された有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、精製して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc = 6:1 ~ 5:1 ~ 4:1) で精製して、黄色油状の(R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (8.60 g、59%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.15 (9H, s)、1.75-1.80 (1H, m)、1.82-1.98 (2H, m)、2.24-2.32 (1H, m)、2.95-3.01 (1H, m)、3.87-3.93 (1H, m)、4.96 (1H, t, J = 7.2 Hz)、6.87-6.93 (1H, m)、6.95-7.06 (2H, m)。

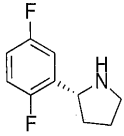
40

【0270】

段階D: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

【0271】

【化53】



【0272】

MeOH (60 mL) 中の (R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン溶液に、HCl (ジオキサン中に 4 M、37.4 mL、150 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留物を水 (100 mL) に溶解し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。分離された水性層を 1 N NaOH 水溶液 (150 mL) で中和し、DCM (100 mL × 3) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、赤褐色油状の (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (5.06 g、92%) を取得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.56 - 1.65 (1H, m)、1.78 - 1.93 (3H, m)、2.21 - 2.30 (1H, m)、3.01 - 3.08 (1H, m)、3.13 - 3.18 (1H, m)、4.39 (1H, t, J = 7.6 Hz)、6.82 - 6.88 (1H, m)、6.91 - 6.97 (1H, m)、7.22 - 7.26 (1H, m)。

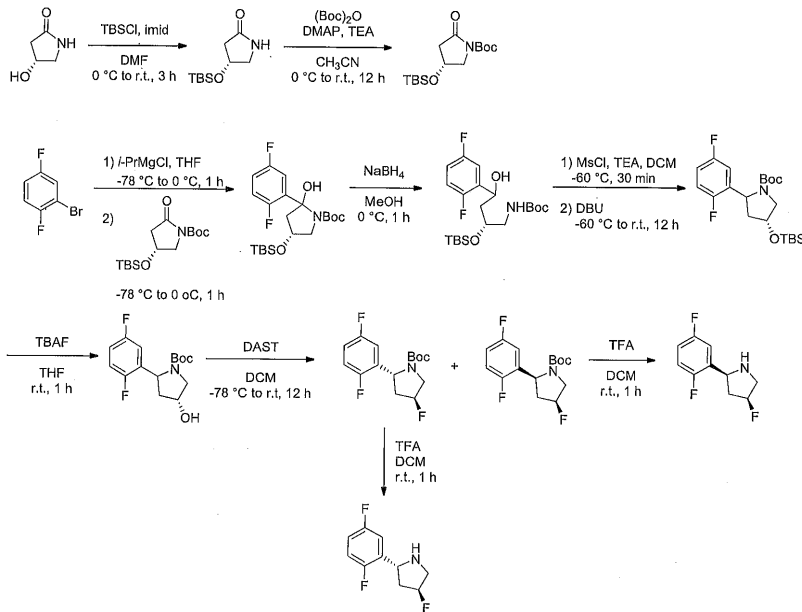
10

【0273】

実施例 6：中間化合物の 6 及び 7 の製造

【0274】

【化54】



30

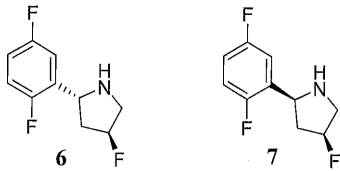
【0275】

中間化合物 6 及び 7：(2R, 4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン (6) 及び (2S, 4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン (7)

【0276】

40

【化55】



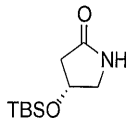
【0277】

段階A：(R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オン

10

【0278】

【化56】



【0279】

DMF (24 mL) 中の (R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-オン (5.00 g、49.5 mmol) 溶液に、TBSCl (7.83 g、51.9 mmol) 及びイミダゾール (5.05 g、74.2 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、氷水に注いだ。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の (R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オン (9.64 g、91%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 0.07 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.27 及び 2.54 (2H, ABq, J_{AB} = 16.8 Hz), 3.24 及び 3.59 (2H, ABq, J_{AB} = 9.8 Hz), 4.53 - 4.58 (1H, m), 6.25 (1H, s)。

20

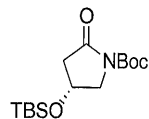
【0280】

段階B：(R)-tert-ブチル 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩

30

【0281】

【化57】



【0282】

CH₃CN (90 mL) 中の (R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-2-オン (9.64 g、44.8 mmol) 溶液に、TEA (7.49 mL、53.7 mmol)、DMA P (5.47 g、44.8 mmol) 及び (t-Boc)₂O (12.5 mL、53.7 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、EtOAc と水で分配した。分離された有機層を NH₄Cl 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 3 : 1) で精製して、薄茶色固体状の (R)-tert-ブチル 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩 (13.4 g、95%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 0.077 (3H, s), 0.082 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.53 (9H, s), 2.47 及び 2.71 (2H, ABq, J_{AB} = 17.4 Hz), 3.62 及び 3.86 (2H, ABq, J_{AB} = 11.5

40

50

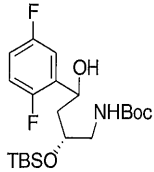
3 Hz)、4.37 - 4.41 (1H, m)。

【0283】

段階C: tert-ブチル(2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-ブチルカルバミン酸塩

【0284】

【化58】



10

【0285】

無水THF(118 mL)中の2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン(3.97 mL、35.4 mmol)溶液に、イソプロピルマグネシウムクロライド(THF中に2.0 M、21.2 mL、42.5 mmol)を-78℃で添加した。混合物を0℃までゆっくり加温し、該温度で1時間攪拌した後、再び-78℃に冷却した。-78℃で無水THF(40 mL)中の(R)-tert-ブチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-カルボン酸塩(13.4 g、42.5 mmol)溶液を添加した後、反応混合物を1時間攪拌しながら0℃まで加温した。0℃でMeOH(118 mL)に続いてNaBH₄(2.01 g、53.1 mmol)を添加した後、結果混合物を1時間攪拌した後、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=6:1)で精製して、白色固体状のtert-ブチル(2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチルカルバミン酸塩(10.2 g、67%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 0.09 - 0.14 (6H, m)、0.91 - 0.93 (9H, m)、1.44 (9H, s)、1.73 - 1.93 (2H, m)、3.22 - 3.44 (2H, m)、3.66 - 3.83 (1H, m)、4.06 - 4.15 (1H, m)、4.81 (1H, s)、5.15 - 5.21 (1H, m)、6.87 - 6.97 (2H, m)、7.22 - 7.29 (1H, m)。

20

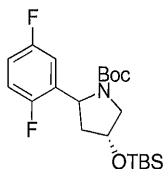
30

【0286】

段階D: (4R)-tert-ブチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩

【0287】

【化59】



40

【0288】

DCM(116 mL)中の(2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチルカルバミン酸塩(10.0 g、23.2 mmol)溶液に、TEA(9.69 mL、69.5 mmol)及びMsCl(1.99 mL、25.5 mmol)を-60℃で添加した。混合物を-60℃で30分間攪拌した。-60℃でDBU(5.24 mL、34.8 mmol)を添加した後、反応混合物をゆっくり室温まで加温し、一晚攪拌した。水で処理した後、混合物をDCM

50

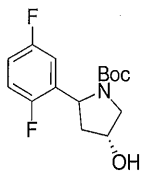
で2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=8:1)で精製して、無色油状の(4R)-tert-ブチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400MHz): 0.00-0.34(6H, m)、0.86-1.08(9H, m)、1.36-1.62(9H, m)、2.04-2.67(2H, m)、3.60-3.93(2H, m)、4.50-4.55(1H, m)、5.17-5.49(1H, m)、6.98-7.33(3H, m)。

【0289】

段階E:(4R)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸塩

【0290】

【化60】



【0291】

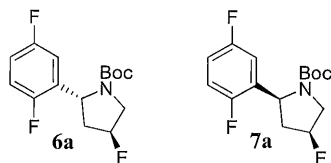
THF(35.0mL)中の(4R)-tert-ブチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸塩(7.23g、17.5mmol)溶液に、TBAF(THF中に1.0M、22.7mL、22.7mmol)を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=2:1)で精製して、白色固体状の(4R)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸塩(3.81g、73%)を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400MHz): 1.20-1.46(9H, m)、1.94-2.13(2H, m)、2.42-2.59(1H, m)、3.56-3.81(2H, m)、4.49-4.50(1H, m)、5.06-5.30(1H, m)、6.88-7.08(3H, m)。

【0292】

段階F:(2R,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(6a)及び(2S,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(7a)

【0293】

【化61】



【0294】

DCM(11mL)中の(4R)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸塩(1.00g、3.34mmol)溶液に、DAST(0.883mL、6.68mmol)を-78で添加した。-78

10

20

30

40

50

で2時間攪拌した後、反応混合物をゆっくり室温まで加温し、一晚攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液をゆっくり添加してクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=10:1)で精製して、無色油状の(2R,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(6a)(383mg、38%)及び(2S,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(7a)(252mg、25%)を収得した。

【0295】

(それぞれの異性体の立体化学は参考文献(WO2012/034095A1)と比べて提案された。)

(2R,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(6a)に対し、¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.21-1.46(9H, m)、1.94-2.10(1H, m)、2.71-2.79(1H, m)、3.62-3.75(1H, m)、3.98-4.14(1H, m)、5.09-5.48(2H, m)、6.92-7.01(3H, m)

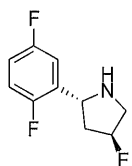
(2S,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(7a)に対し、¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.20-1.49(9H, s)、2.25-2.35(1H, m)、2.48-2.60(1H, m)、3.71-4.03(1H, m)、5.19-5.33(2H, m)、6.88-6.99(3H, m)。

【0296】

段階G:(2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン(6)

【0297】

【化62】



【0298】

DCM(2.5mL)中の(2R,4S)-tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩(383mg、1.27mmol)溶液に、TFA(1.96mL、25.4mmol)を室温で添加した。1時間室温で攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をNaHCO₃飽和水溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、黄色固体状の(2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン(100mg、39%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.66-1.83(1H, m)、1.91(1H, s)、2.58-2.69(1H, m)、3.16-3.40(2H, m)、4.71-4.75(1H, m)、5.20-5.35(1H, m)、6.84-6.90(1H, m)、6.93-6.99(1H, m)、7.28-7.31(1H, m)。

【0299】

段階H:(2S,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン(7)

【0300】

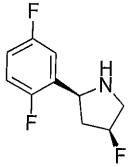
10

20

30

40

【化63】



【0301】

DCM (1.67 mL) 中の (2S,4S)-tert-ブチル 2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩 (252 mg、0.836 mmol) 溶液に、TFA (1.29 mL、16.7 mmol) を室温で添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を NaHCO₃ 飽和水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮して、黄色固体状の (2S,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン (117 mg、70%) を取得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.90-2.05 (2H, m)、2.53-2.68 (1H, m)、2.98-3.11 (1H, m)、3.44-3.52 (1H, m)、4.42 (1H, t, J = 7.8 Hz)、5.28 (1H, dt, J = 52.4、4.8 Hz)、6.87-6.92 (1H, m)、6.93-7.00 (1H, m)、7.28-7.31 (1H, m)。

10

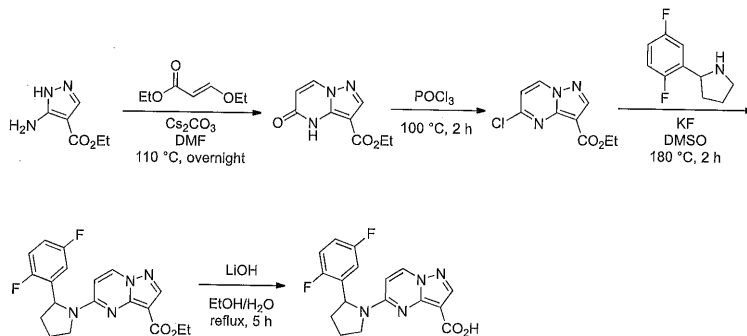
20

【0302】

実施例7：中間化合物8の製造

【0303】

【化64】



30

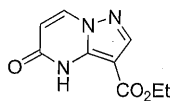
【0304】

中間化合物8：5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

段階A：エチル 5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩

【0305】

【化65】



【0306】

DMF (322 mL) 中のエチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩 (20.0 g、129 mmol)、(E)-エチル 3-エトキシアクリレート (22.4 mL、155 mmol) 及びセシウムカーボネート (63.0 g、193 mmol) の混

50

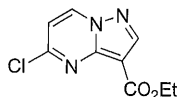
合物を 110 で一晩攪拌した。0 に冷却した後、反応混合物を 2 N H C l 水溶液で酸性化した。沈殿した固体を濾過して収集し、水と E t O A c で洗浄して、淡黄色固体状のエチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩を収得した。¹ H - N M R (D M S O - d ₆ , V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) 、 4 . 8 0 (2 H , q , J = 6 . 8 H z) 、 6 . 1 6 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 、 8 . 1 4 (1 H , s) 、 8 . 5 8 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 、 1 1 . 7 (1 H , b r . s) 。

段階 B : エチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩

【 0 3 0 7 】

【 化 6 6 】

10



【 0 3 0 8 】

エチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (2 4 . 7 g 、 1 1 9 m m o l) 及び P O C l ₃ (1 1 1 m L 、 1 . 1 9 m o l) の混合物を 2 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を真空で濃縮した。残留物を S i O ₂ 上でカラムクロマトグラフィー (H e x : E t O A c : D C M = 3 : 1 : 1 ~ 2 : 1 : 1) で精製して、白色固体状のエチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 5 . 6 g 、 5 8 %) を収得した。¹ H - N M R (C D C l ₃ , V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) 、 4 . 4 2 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) 、 7 . 0 0 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) 、 8 . 6 4 (1 H , s) 、 8 . 6 4 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) 。

20

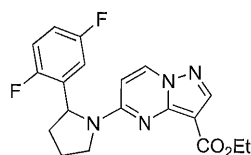
【 0 3 0 9 】

段階 C : エチル 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩

【 0 3 1 0 】

【 化 6 7 】

30



【 0 3 1 1 】

D M S O (1 4 m L) 中のエチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 0 0 g 、 4 . 4 3 m m o l) 、 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン (中間化合物 2 、 8 5 3 m g 、 4 . 6 5 m m o l) 及び K F (1 . 2 8 g 、 2 2 . 1 m m o l) 混合物を 1 8 0 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物を 3 0 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、黄色固体状のエチル 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 5 1 g 、 9 1 %) を収得した。¹ H - N M R (C D C l ₃ , V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 3 0 - 1 . 4 9 (3 H , m) 、 1 . 9 8 - 2 . 1 8 (3 H , m) 、 2 . 4 3 - 2 . 5 8 (1 H , m) 、 3 . 9 5 - 4 . 2 0 (2 H , m) 、 4 . 2 5 - 4 . 4 8 (2 H , m) 、 5 . 1 8 - 5 . 2 3 (1 H , m) 、 5 . 8 2 - 5 . 9 4 (1 H , m) 、 6 . 6 8 - 6 . 8 0 (1 H , m) 、 6 . 8 6 - 6 . 9 8 (1 H , m) 、 7 . 0 0 - 7 . 1 2 (1 H , m) 、 8 . 0 8 - 8 . 2 2 (1 H , m) 、 8 . 2 9 (1 H , s) 。

40

【 0 3 1 2 】

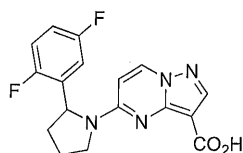
段階 D : 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ

50

[1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【 0 3 1 3 】

【 化 6 8 】



【 0 3 1 4 】

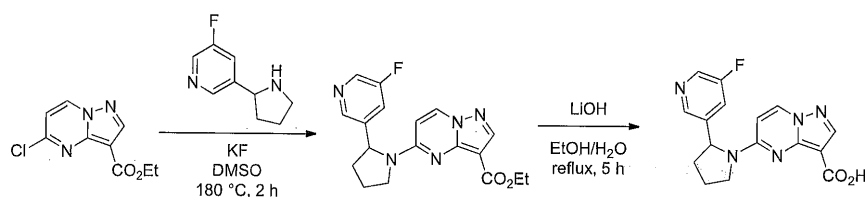
EtOH (15 mL) 及び水 (5.0 mL) 中のエチル 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 5 1 g , 4 . 0 6 mmol) 溶液に、LiOH (2 9 1 mg , 1 2 . 1 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 5 時間還流し、室温に冷却した。EtOH を蒸発させた後、残留物を pH 5 ~ 6 になるまで 2 N HCl 水溶液で酸性化し、その後 EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、淡黄色固体状の 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (1 . 3 3 g , 9 5 %) を取得した。¹H-NMR (DMSO - d₆ , Varian , 4 0 0 MHz) : 1 . 8 0 - 2 . 1 2 (3 H , m) , 2 . 3 5 - 2 . 4 6 (1 H , m) , 3 . 5 8 - 3 . 8 5 (1 H , m) , 3 . 9 4 - 4 . 0 6 (1 H , m) , 5 . 3 1 及び 5 . 5 3 (1 H , s + s) , 6 . 0 7 及び 6 . 6 7 (1 H , s + s) , 6 . 9 0 - 7 . 4 2 (3 H , m) , 8 . 1 0 - 8 . 2 4 (1 H , m) , 8 . 5 8 及び 8 . 7 1 (1 H , s + s) , 1 1 . 4 (1 H , br . s) 。

【 0 3 1 5 】

実施例 8 : 中間化合物 9 の製造

【 0 3 1 6 】

【 化 6 9 】

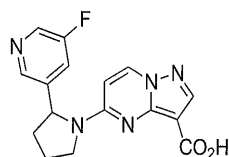


【 0 3 1 7 】

中間化合物 9 : 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【 0 3 1 8 】

【 化 7 0 】

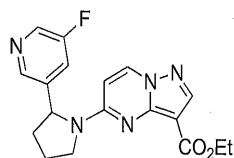


【 0 3 1 9 】

段階 A : エチル 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩

【 0 3 2 0 】

【化71】



【0321】

DMSO (15 mL) 中のエチル5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 0 5 g 、 4 . 6 5 m m o l) 、 2 3 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 2 - イル) ピリジン (中間化合物 1 、 8 1 2 m g 、 4 . 8 9 m m o l) 及び K F (1 . 3 5 g 、 2 3 . 3 m m o l) 混合物を 1 8 0 ° で 2 時間 攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物を 3 0 分間 攪拌した。沈殿した固体を濾過し収集して、真空下で乾燥して、黄色固体状のエチル 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 5 3 g 、 9 3 %) を 収得した。¹H - NMR (C D C l ₃ , V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 2 2 - 1 . 4 8 (3 H , m) 、 2 . 0 1 - 2 . 2 8 (3 H , m) 、 2 . 2 4 - 2 . 6 1 (1 H , m) 、 3 . 5 1 - 4 . 2 0 (2 H , m) 、 4 . 2 1 - 4 . 4 0 (2 H , m) 、 5 . 0 2 及び 5 . 6 2 (1 H , s + s) 、 5 . 9 0 及び 6 . 3 1 (1 H , s + s) 、 7 . 2 0 - 7 . 5 0 (1 H , m) 、 8 . 1 0 - 8 . 4 5 (4 H , m) 。

10

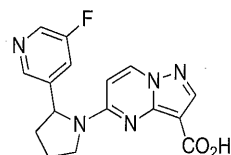
20

【0322】

段階 B : 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【0323】

【化72】



30

【0324】

E t O H (3 2 m L) 及び水 (1 0 m L) 中のエチル 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 5 3 g 、 4 . 3 1 m m o l) 溶液に、LiOH (3 0 9 m g 、 1 2 . 9 m m o l) を 0 ° で 添加した。反応混合物を 5 時間 還流し、室温に冷却した。EtOH を 蒸発させた後、残留物を pH 5 ~ 6 になるまで 2 N H C l 水溶液で酸性化し、その後 EtOAc で 2 回 抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、淡黄色固体状の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (1 . 2 3 g 、 8 7 %) を 収得した。¹H - NMR (D M S O - d ₆ , V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 9 - 2 . 2 0 (3 H , m) 、 2 . 4 0 - 2 . 5 0 (1 H , m) 、 3 . 6 0 - 3 . 8 2 (1 H , m) 、 4 . 0 0 - 4 . 0 8 (1 H , m) 、 5 . 2 5 - 5 . 4 8 (1 H , m) 、 6 . 1 2 及び 6 . 6 5 (1 H , s + s) 、 7 . 6 6 - 7 . 8 0 (1 H , m) 、 8 . 1 0 - 8 . 2 6 (1 H , m) 、 8 . 4 0 - 8 . 8 0 (3 H , m) 、 1 1 . 6 (1 H , b r . s) 。

40

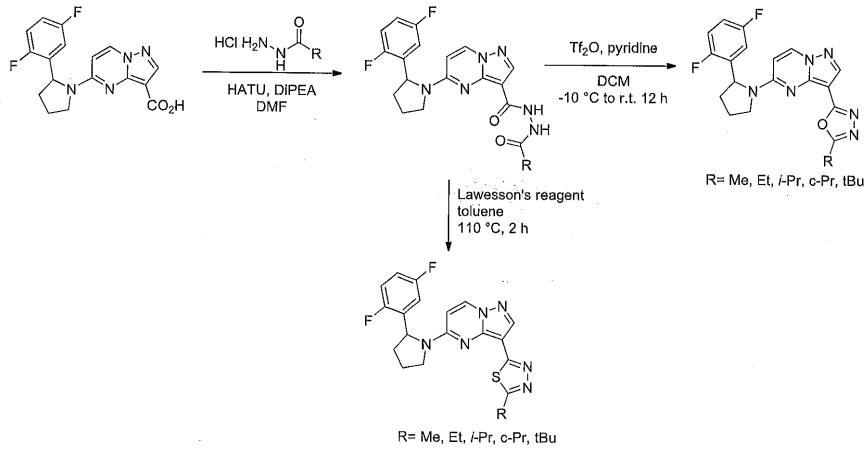
【0325】

化合物 1 - 1 0 の製造

【0326】

50

【化73】



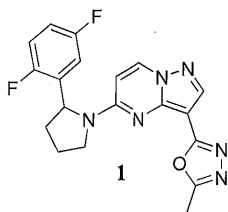
10

【0327】

実施例9：化合物1の製造：2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

【0328】

【化74】



20

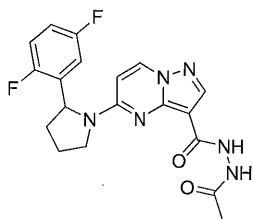
【0329】

段階A：N'-アセチル-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

30

【0330】

【化75】



40

【0331】

DMF (2.0 mL) 中の 5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (中間化合物 8、100 mg、0.290 mmol) 溶液に、アセトヒドラジド (43.0 mg、0.581 mmol)、DIPEA (0.152 mL、0.871 mmol)、HATU (166 mg、0.436 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の N'-アセチル-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-

50

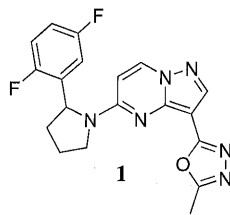
3 - カルボヒドラジド (72.0 mg、62%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.80 - 1.92 (2H, m)、1.90 - 1.98 (1H, m)、2.10 - 2.16 (2H, m)、2.38 - 2.48 (1H, m)、3.66 - 3.78 (1H, m)、5.35 - 5.37 (1H, m)、6.26 - 6.27 及び 6.69 - 6.71 (1H, m)、7.02 - 7.34 (3H, m)、8.14 - 8.28 (1H, m)、8.61 - 8.68 (1H, m)、8.82 - 8.93 (1H, m)、9.78 及び 10.0 (1H, s + s)。*NHNHで2個の陽子は観察されなかった。

【0332】

段階B : 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール。

【0333】

【化76】



【0334】

DCM (0.6 mL) 中の N' - アセチル - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (40.0 mg、0.100 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0180 mL、0.220 mmol) を 0 で添加した。混合物を -10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (triflic anhydride) (0.0350 mL、0.210 mmol) を滴加した。反応混合物を 1 時間 -10 で撹拌した後、1 時間 0 で撹拌した。水でクエンチした後、混合物を DCM で 2 回抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 3 ~ 1 : 7) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (15.0 mg、40%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.04 - 2.25 (3H, m)、2.43 - 2.56 (3H, m)、4.05 - 4.30 (2H, m)、5.20 及び 5.70 (1H, s + s)、5.93 及び 6.37 (1H, s + s)、6.74 - 6.83 (1H, m)、6.85 - 7.20 (2H, m)、7.52 - 7.54 及び 7.67 - 7.71 (1H, m + m)、8.19 - 8.56 (2H, m)。MS : 383.3 [MH⁺]。

【0335】

実施例 10 : 化合物 2 の製造 : 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0336】

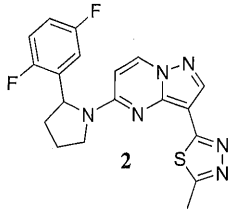
10

20

30

40

【化77】



【0337】

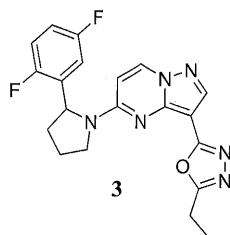
トルエン(3.0 mL)中のN'-アセチル-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド(63.0 mg、0.157 mmol)溶液に、ローソン試薬(Lawesson's reagent、70.0 mg、0.173 mmol)を室温で添加した。反応混合物を2時間110 で攪拌し、室温に冷却して、水とEtOAcで分配した。分離された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM単独~DCM:MeOH=10:1)で精製して、白色固体状の2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(63.0 mg、100%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 2.04-2.30(3H, m)、2.40-2.60(1H, m)、2.32-2.94(2H, m)、3.60-4.40(3H, m)、5.22及び5.66(1H, s+s)、5.91及び6.39(1H, s+s)、6.65-7.18(3H, m)、8.20-8.37(1H, m)、8.50-8.60(1H, m)。MS: 399.3 [MH⁺]。

【0338】

実施例11: 化合物3の製造: 2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール

【0339】

【化78】

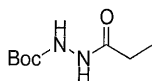


【0340】

段階A: tert-ブチル2-プロピオニルヒドラジンカルボン酸塩

【0341】

【化79】



【0342】

DCM(51 mL)中のtert-ブチルヒドラジンカルボン酸塩(3.00 g、22.7 mmol)、TEA(6.33 mL、45.4 mmol)の溶液に、DCM(10 mL)中のプロピオニルクロライド(3.00 mL、34.0 mmol)溶液を0 で添加した。反応混合物を2時間0 で攪拌し、水でクエンチした。混合物をDCMで抽出し、1N HCl水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した

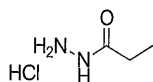
。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、白色固体状の tert - ブチル 2 - プロピオニルヒドラジンカルボン酸塩 (2.03 g、47%) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz) : 1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$)、1.47 (9H, s)、2.26 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$)、6.66 (1H, br. s)、7.67 (1H, br. s)。

【0343】

段階 B : プロピオノヒドラジド塩酸塩

【0344】

【化80】



【0345】

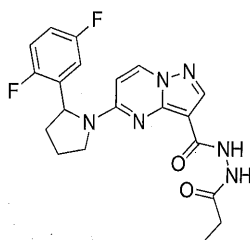
ジオキサン (11 mL) 中の tert - ブチル 2 - プロピオニルヒドラジンカルボン酸塩 (615 mg、3.27 mmol) 溶液に、HCl (ジオキサン中に 4 N、6.53 mL、26.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。残留物をエーテルで処理した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状のプロピオノヒドラジド塩酸塩 (272 mg、66%) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , Varian, 400 MHz) : 1.00 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$)、2.20 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$)、10.4 (3H, br. s)、11.0 (1H, br. s)。

【0346】

段階 C : 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - プロピオニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0347】

【化81】



【0348】

DMF (4.0 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 8、200 mg、0.581 mmol) 溶液に、プロピオノヒドラジド塩酸塩 (145 mg、1.16 mmol)、DIPEA (0.406 mL、2.32 mmol)、HATU (331 mg、0.871 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を水と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - プロピオニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (177 mg、73%) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz) : 1.27 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$)、2.04 - 2.28 (3H, m)、2.32 - 2.48 (2H, m)、2.48 - 2.51 (1H, m)、3.70 - 4.24 (2H, m)、5.22 (0.7H, d, $J = 7.2$

10

20

30

40

50

Hz)、5.50 - 5.56 (0.3 H, m)、5.92 (0.7 H, d, J = 7.2 Hz)、6.30 - 6.38 (0.3 H, m)、6.72 - 7.09 (3 H, m)、8.02 - 8.12 (0.3 H, m)、8.16 (0.7 H, d, J = 7.2 Hz)、8.27 - 8.40 (1 H, m)、9.13 (0.7 H, d, J = 6.8 Hz)、9.44 - 9.52 (0.3 H, m)、10.9 (1 H, d, J = 6.8 Hz)。

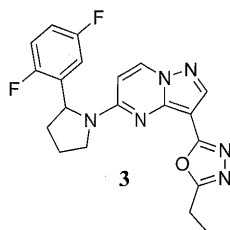
【0349】

段階D: 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0350】

【化82】

10



【0351】

DCM (1.0 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - プロピオニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg, 0.121 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0220 mL, 0.278 mmol) を 0 で添加した。混合物を -10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.0430 mL, 0.253 mmol) を滴加した。反応混合物を -10 で1時間攪拌した後、0 で1時間攪拌した。水でクエンチした後、反応混合物を DCM で2回抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 2 ~ 1 : 3) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (22.1 mg, 46%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.30 - 1.50 (3 H, m)、2.00 - 2.18 (3 H, m)、2.40 - 2.62 (1 H, m)、2.80 - 3.04 (2 H, m)、3.66 - 4.26 (2 H, m)、5.21 及び 5.74 (1 H, s + s)、5.93 及び 6.39 (1 H, s + s)、6.72 - 7.6.80 (1 H, m)、6.82 - 7.13 (2 H, m)、8.10 - 8.40 (2 H, m)。MS: 397.3 [MH⁺]。

20

【0352】

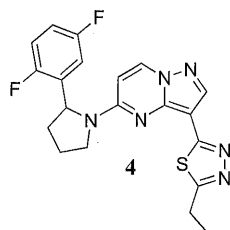
実施例12: 化合物4の製造: 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

30

40

【0353】

【化83】



【0354】

10

トルエン (2.5 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - プロピオニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg, 0.121 mmol) 溶液に、ローソン試薬 (54.0 mg, 0.133 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 110 で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM 単独 ~ DCM : MeOH = 50 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - エチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (32.8 mg, 65%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.37 - 1.52 (3H, m)、2.00 - 2.21 (3H, m)、2.42 - 2.64 (1H, m)、3.31 - 3.22 (2H, m)、3.36 - 4.20 (2H, m)、5.21 及び 5.69 (1H, s + s)、5.90 及び 6.26 (1H, s + s)、6.65 - 6.70 (1H, m)、6.88 - 7.05 (2H, m)、8.20 - 8.38 (1H, m)、8.52 - 8.63 (1H, m)。MS : 413.3 [MH⁺]。

20

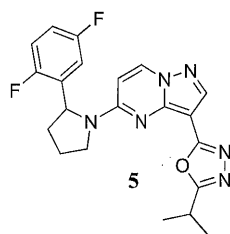
【0355】

実施例 13 : 化合物 5 の製造 : 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0356】

30

【化84】



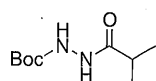
【0357】

40

段階 A : tert - ブチル 2 - イソブチリルヒドラジンカルボン酸塩

【0358】

【化85】



【0359】

DCM (170 mL) 中の tert - ブチルヒドラジンカルボン酸塩 (10.0 g, 76.0 mmol)、TEA (21.1 mL, 151 mmol) の混合物に、DCM (34

50

mL)中のイソブチリルクロライド(12.1g、113mmol)溶液を0で添加した。反応混合物を1時間0で攪拌し、水でクエンチした。混合物をDCMで抽出し、1NHCl及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=2:1~1:1)で精製して、白色固体状のtert-ブチル2-イソブチリルヒドラジンカルボン酸塩(14.0g、91%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.20(6H, d, J=6.8Hz)、1.47(9H, s)、2.41-2.47(1H, m)、6.63(1H, br.s)、7.57(1H, br.s)。

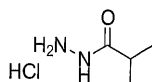
【0360】

段階B: イソブチロヒドラジド塩酸塩

10

【0361】

【化86】



【0362】

ジオキサン(230mL)中のtert-ブチル2-イソブチリルヒドラジンカルボン酸塩溶液に、HCl(ジオキサン中に4N、104mL、415mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。残留物をエーテルで処理した。沈殿した固体を精製して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状のイソブチロヒドラジド塩酸塩(8.78g、92%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400MHz): 1.06(6H, d, J=6.8Hz)、2.52-2.59(1H, m)、10.4(3H, br.s)、11.1(1H, br.s)。

20

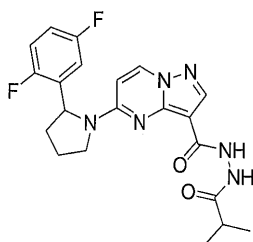
【0363】

段階C: 5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N'-イソブチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

【0364】

【化87】

30



【0365】

DMF(4.0mL)中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(中間化合物8、200mg、0.581mmol)溶液に、イソブチロヒドラジド塩酸塩(161mg、1.16mmol)、DIPEA(0.406mL、2.32mmol)、HATU(331mg、0.871mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、淡黄色固体状の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N'-イソブチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド(186mg、75%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.28(6H, d, J=6.0Hz)、2.52-2.19(3H, m)、2.50-2.61(2H, m)、3.71-4.2

40

50

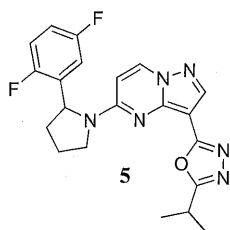
5 (2 H, m)、5.22 (0.7 H, d, J = 7.6 Hz)、5.58 - 5.62 (0.3 H, m)、5.92 (0.7 H, d, J = 7.2 Hz)、6.30 - 6.38 (0.3 H, m)、6.72 - 7.09 (3 H, m)、8.02 - 8.12 (0.3 H, m)、8.19 (0.7 H, d, J = 7.6 Hz)、8.28 - 8.37 (1 H, m)、9.02 (0.7 H, d, J = 6.0 Hz)、9.52 - 9.60 (0.3 H, m)、10.9 (1 H, d, J = 7.2 Hz)。

【0366】

段階D：2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール。

【0367】

【化88】



【0368】

DCM (1.0 mL) 中の5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - イソブチリルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (70.0 mg, 0.163 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0300 mL, 0.376 mmol) を0 で添加した。混合物を -10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.0580 mL, 0.343 mmol) を滴加した。反応混合物を1時間 -10 で攪拌した後、1時間0 で攪拌した。水でクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 2 ~ 1 : 3) で精製して、白色固体状の2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (39.0 mg, 58%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.28 - 1.52 (6 H, m)、2.00 - 2.21 (2 H, m)、2.40 - 2.60 (1 H, m)、3.10 - 3.30 (1 H, m)、3.50 - 4.18 (3 H, m)、5.22 及び 5.80 (1 H, s + s)、5.91 及び 6.39 (1 H, s + s)、6.69 - 6.80 (1 H, m)、6.85 - 7.12 (2 H, m)、8.12 - 8.42 (2 H, m)。MS : 411.3 [MH⁺]。

【0369】

実施例14：化合物6の製造：2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0370】

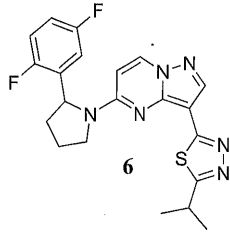
10

20

30

40

【化 8 9】



【 0 3 7 1】

10

トルエン (4 . 6 m L) 中の 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N ' - イソブチリルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (1 0 0 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) 溶液に、ローソン試薬 (1 0 4 m g , 0 . 2 3 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 1 1 0 で攪拌し、室温に冷却して、水と E t O A c で分配した。分離された有機層を $N a _ 2 S O _ 4$ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を $S i O _ 2$ 上でカラムクロマトグラフィー (H e x : E t O A c = 1 : 2 ~ E t O A c 単独) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (6 1 . 0 m g , 6 1 %) を収得した。¹H - NMR ($C D C l _ 3$, V a r i a n , 4 0 0 M H z) : 1 . 3 8 - 1 . 5 8 (6 H , m) , 2 . 0 1 - 2 . 2 8 (3 H , m) , 2 . 4 7 - 2 . 6 0 (1 H , m) , 3 . 4 2 - 3 . 7 5 (2 H , m) , 3 . 8 5 - 4 . 2 0 (2 H , m) , 5 . 2 2 及び 5 . 7 2 (1 H , s + s) , 5 . 9 0 及び 6 . 3 8 (1 H , s + s) , 6 . 6 2 - 6 . 8 0 (1 H , m) , 6 . 8 1 - 7 . 0 2 (2 H , m) , 8 . 2 0 - 8 . 3 7 (1 H , m) , 8 . 5 0 - 8 . 6 1 (1 H , m) 。 M S : 4 2 7 . 3 [M H ⁺]

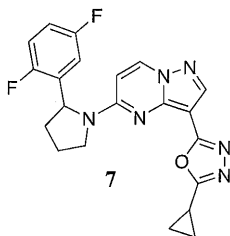
20

実施例 1 5 : 化合物 7 の製造 : 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

【 0 3 7 2】

【化 9 0】

30



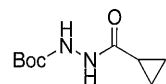
【 0 3 7 3】

段階 A : t e r t - ブチル 2 - (シクロプロパンカルボニル) ヒドラジンカルボン酸塩

40

【 0 3 7 4】

【化 9 1】



【 0 3 7 5】

D C M (5 1 m L) 中の t e r t - ブチルヒドラジンカルボン酸塩 (3 . 0 0 g , 2 2 . 7 m m o l) 、 T E A (6 . 3 3 m L , 4 5 . 4 m m o l) の混合物に、D C M (1 0 m L) 中のシクロプロパンカルボニルクロライド (3 . 1 0 m L , 3 4 . 0 m m o l) 溶

50

液を0 で添加した。反応混合物を1時間0 で攪拌し、水でクエンチした。混合物をDCMで抽出し、1N HCl水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc = 2:1~1:1)で精製して、白色固体状のtert-ブチル2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボン酸塩(2.16g、47%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 0.81-0.84(2H, m)、1.02-1.04(2H, m)、1.45-1.52(10H, m)、6.65(1H, br.s)、7.95(1H, br.s)。

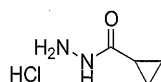
【0376】

段階B: シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩

10

【0377】

【化92】



【0378】

ジオキサン(36mL)中のtert-ブチル2-(シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボン酸塩(2.16g、10.8mmol)溶液に、HCl(ジオキサン中に4N、6.53mL、26.1mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。残留物をエーテルで処理した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状のシクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩(1.38g、94%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400MHz): 0.77-0.88(4H, m)、1.73-1.79(1H, m)、10.5(3H, br.s)、11.3(1H, br.s)。

20

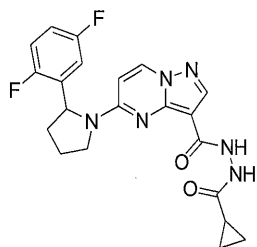
【0379】

段階C: N'-(シクロプロパンカルボニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

【0380】

30

【化93】



【0381】

40

DMF(4.0mL)中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(中間化合物8、200mg、0.581mmol)溶液に、シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩(159mg、1.16mmol)、DIPEA(0.406mL、2.32mmol)及びHATU(331mg、0.871mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH = 100:1~20:1)で精製して、白色固体状のN'-(シクロプロパンカルボニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド(215mg、87%)を収得した。¹H-N

50

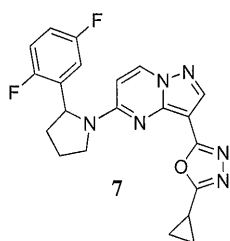
MR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 0.84 - 0.90 (2H, m)、1.09 - 0.15 (2H, m)、2.00 - 2.25 (3H, m)、2.48 - 2.61 (1H, m)、3.71 - 4.17 (3H, m)、5.22 (0.7H, d, J = 8.4 Hz)、5.50 - 5.58 (0.3H, m)、5.91 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、6.30 - 6.38 (0.3H, m)、6.71 - 7.09 (2H, m)、8.18 (0.7H, d, J = 7.2 Hz)、8.52 - 8.62 (0.3H, m)、8.25 - 8.37 (2H, m)、9.04 - 9.46 (1H, m)、10.65 - 10.75 (1H, m)。

【0382】

段階D: 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0383】

【化94】



【0384】

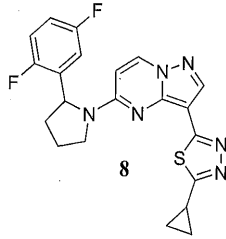
DCM (1.5 mL) 中の N' - (シクロプロパンカルボニル) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (100 mg、0.235 mmol) 溶液に、ピリジン (0.044 mL、0.539 mmol) を 0 で添加した。混合物を -10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.083 mL、0.492 mmol) を滴加した。反応混合物を -10 で1時間攪拌した後、0 で1時間攪拌した。水でクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 1:3 ~ 1:7) で精製して、白色固体状の2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (49.0 mg、51%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.00 - 1.18 (4H, m)、2.01 - 2.18 (4H, m)、2.32 - 2.61 (1H, m)、3.61 - 4.20 (2H, m)、5.20 及び 5.77 (1H, s + s)、5.92 及び 6.39 (1H, s + s)、6.70 - 6.80 (1H, m)、6.82 - 7.12 (2H, m)、8.12 - 8.37 (2H, m)。MS: 409.3 [MH⁺]。

【0385】

実施例16: 化合物8の製造: 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0386】

【化95】



【0387】

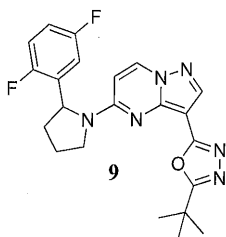
トルエン (3.5 mL) 中の N' - (シクロプロパンカルボニル) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (80.0 mg, 0.188 mmol) 溶液に、ローソン試薬 (76.0 mg, 0.188 mmol) を室温で追加した。反応混合物を 2 時間 110 で攪拌し、室温に冷却し、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 10 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (23.0 mg, 29%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 0.88 - 0.95 (2H, m)、1.10 - 1.30 (2H, m)、2.01 - 2.25 (3H, m)、2.40 - 2.61 (2H, m)、3.61 - 3.67 (1H, m)、3.82 - 4.10 (1H, m)、5.21 及び 5.68 (1H, s + s)、5.90 及び 6.37 (1H, s + s)、6.62 - 6.80 (1H, m)、6.83 - 7.02 (1H, m)、7.04 - 7.12 (1H, m)、8.15 - 8.42 (1H, m)、8.50 - 8.61 (1H, m)。MS : 425.3 [MH⁺]。

【0388】

実施例 17 : 化合物 9 の製造 : 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0389】

【化96】

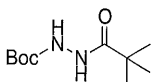


【0390】

段階 A : tert - ブチル 2 - ピバロイルヒドラジンカルボン酸塩

【0391】

【化97】



【0392】

DCM (85 mL) 中の tert - ブチルヒドラジンカルボン酸塩 (5.00 g, 37.8 mmol)、TEA (10.6 mL, 76.0 mmol) の溶液に、DCM (85 m

10

20

30

40

50

L) 中の塩化ピバロイル (6.98 mL、56.7 mmol) 溶液を 0 で添加した。反応混合物を 1 時間 0 で攪拌し、水でクエンチした。混合物を DCM で抽出し、1 N HCl 水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1) で精製して、白色固体状の tert - ブチル 2 - ピバロイルヒドラジンカルボン酸塩 (7.65 g、93%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.25 (9H, s)、1.47 (9H, s)、6.48 (1H, br. s)、7.39 (1H, br. s)。

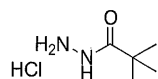
【0393】

段階 B : ピバロヒドラジド塩酸塩

10

【0394】

【化98】



【0395】

ジオキサソ (118 mL) 中の tert - ブチル 2 - ピバロイルヒドラジンカルボン酸塩 (7.65 g、35.4 mmol) 溶液に、HCl (ジオキサソ中に 4 N、70 mL、283 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。残留物をエーテルで処理した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状のピバロヒドラジド塩酸塩 (5.06 g、94%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.17 (9H, s)、10.3 (3H, br. s)、10.8 (1H, br. s)。

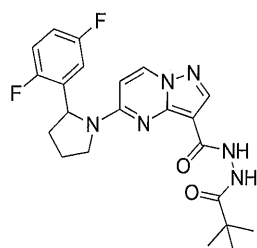
20

【0396】

段階 C : 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0397】

【化99】



30

【0398】

DMF (8.5 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 8、441 mg、1.28 mmol) 溶液に、ピバロヒドラジド塩酸塩 (391 mg、2.56 mmol)、DIPEA (0.895 mL、5.12 mmol)、HATU (730 mg、1.92 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注ぎ、室温でさらに 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (454 mg、80%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.19 (9H, s)、1.81 - 2.15 (3H, m)、2.45 - 2.50 (1H, m)、3.65 - 3.72 (1H, m)、4.00 - 4.08 (1H, m)、5.36 - 5.42 (1H, m)、6.70 (1H, d, J = 8.0 Hz)、6.95 - 7.11 (3H,

40

50

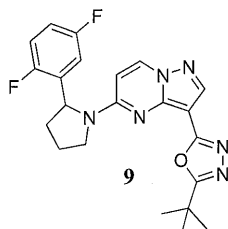
m)、8.23 (1H, s)、8.55 (1H, s)、8.83 (1H, d, J = 8.0 Hz)、9.53 (1H, s)。

【0399】

段階D：2-tert-ブチル-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

【0400】

【化100】



10

【0401】

DCM (10 mL) 中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N'-ピバロイルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド (651 mg、1.47 mmol) 溶液に、ピリジン (0.274 mL、3.38 mmol) を0 で添加した。混合物を-10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.522 mL、3.09 mmol) を滴加した。反応混合物を1時間-10 で攪拌した後、1時間0 で攪拌した。水でクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 3 ~ 1 : 4) で精製して、白色固体状の2-tert-ブチル-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (402 mg、64%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.27 及び 1.44 (9H, s + s)、1.82 - 2.18 (3H, m)、2.32 - 2.44 (1H, m)、3.54 - 3.90 (1H, m)、4.00 - 4.08 (1H, m)、5.32 - 5.38 (0.3H, m)、5.67 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、6.06 - 6.12 (0.3H, m)、6.71 (0.7H, d, J = 8.0 Hz)、6.88 - 7.38 (3H, m)、8.32 - 8.42 (1H, m)、8.58 - 8.65 (0.3H, m)、8.84 (0.7H, d, J = 8.0 Hz)。MS : 425.3 [MH⁺]。

20

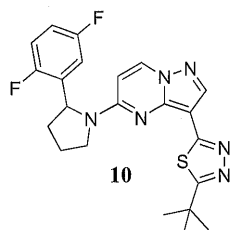
30

【0402】

実施例18：化合物10の製造：2-tert-ブチル-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0403】

【化101】



40

50

【0404】

ジグリム (2.2 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg, 0.113 mmol) 溶液に、 P_4S_{10} (100 mg, 0.226 mmol) 及び Na_2CO_3 (48.0 mg, 0.452 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 90 で攪拌し、室温に冷却し、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 10 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - tert - プチル - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (30.0 mg, 60%) を収得した。MS : 441.4 [MH⁺]

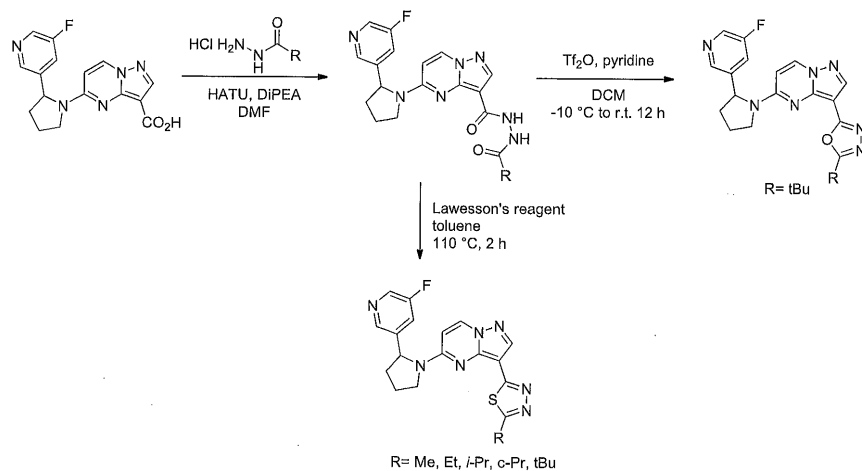
10

【0405】

化合物 11 - 15 の製造

【0406】

【化102】



20

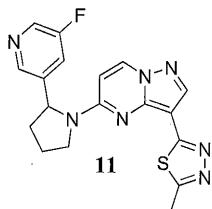
【0407】

実施例 19 : 化合物 11 の製造 : 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

30

【0408】

【化103】



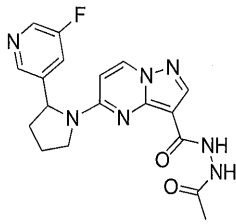
40

【0409】

段階 A : N' - アセチル - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0410】

【化104】



【0411】

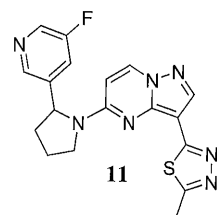
DMF (4.0 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 9、200 mg、0.611 mmol) 溶液に、アセトヒドラジド (91.0 mg、1.22 mmol)、DIPEA (0.320 mL、2.83 mmol) 及び HATU (349 mg、0.917 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の N' - アセチル - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (168 mg、71%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.00 - 2.15 (5H, m)、2.50 - 2.63 (1H, m)、3.68 - 4.30 (2H, m)、5.06 及び 5.30 (1H, s + s)、5.68 及び 6.39 (1H, s + s)、7.10 - 7.40 (1H, m)、8.20 - 9.04 (4H, m)、9.84 及び 10.8 (1H, s + s)。*NHNH で 2 個の陽子は観察されなかった。

【0412】

段階 B : 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

【0413】

【化105】



【0414】

ジグリム (2.6 mL) 中の N' - アセチル - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg、0.130 mmol) 溶液に、P₄S₁₀ (116 mg、0.261 mmol) 及び Na₂CO₃ (55.0 mg、0.522 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 90 °で一晩攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 100 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (36.0 mg、72%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.00 - 2.30 (3H, m)、2.50 - 2.80 (4H, m)、3.62 - 4.12 (2H, m)、5.01 及び 5.49 (1H, s + s)、5.90 及び 6.68 (1H, s + s)、7.20 - 2.26 (1H, m)、8.29 - 8

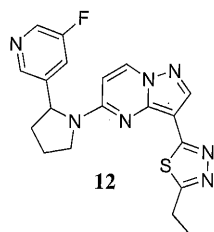
. 62 (4H, m)。MS: 382.3 [MH⁺]。

【0415】

実施例20: 化合物12の製造: 2-エチル-5-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0416】

【化106】



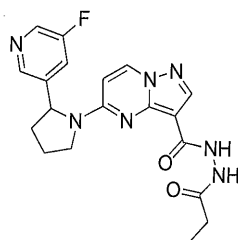
10

【0417】

段階A: N'-アセチル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

【0418】

【化107】



20

【0419】

DMF (4.0 mL) 中の 5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (中間化合物9、200 mg、0.611 mmol) 溶液に、プロピオノヒドラジド塩酸塩 (152 mg、1.22 mmol)、DIPEA (0.320 mL、2.83 mmol) 及び HATU (349 mg、0.917 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を30分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の N'-アセチル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド (168 mg、71%) を取得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz)、2.00 - 2.28 (3H, m)、2.32 - 2.45 (3H, m)、2.50 - 2.67 (1H, m)、3.73 - 4.26 (2H, m)、5.07 及び 5.72 (1H, s + s)、5.71 及び 5.90 (1H, s + s)、7.21 - 7.40 (1H, m)、8.19 - 9.04 (4H, m)、9.96 及び 10.84 (1H, s + s)。

30

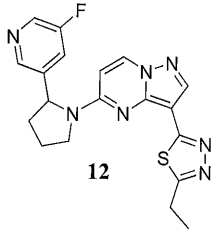
40

【0420】

段階B: 2-エチル-5-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0421】

【化108】



【0422】

ジグリム (2.6 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - プロピオニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg、0.126 mmol) 溶液に、 P_4S_{10} (112 mg、0.252 mmol) 及び Na_2CO_3 (53.0 mg、0.503 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 90 で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - エチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (36.0 mg、72%) を収得した。 1H -NMR ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz) : 1.40 - 1.52 (3H, m)、2.00 - 2.23 (3H, m)、2.52 - 2.65 (1H, m)、3.05 - 3.20 (2H, m)、3.60 - 3.80 (2H, m)、5.08 及び 5.52 (1H, s + s)、5.88 及び 6.38 (1H, s + s)、7.24 - 7.26 (1H, m)、8.30 - 8.60 (4H, m)。MS : 396.3 [MH^+]。

10

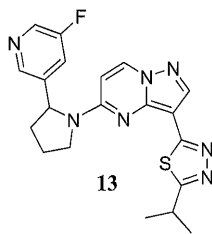
20

【0423】

実施例 21 : 化合物 13 の製造 : 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0424】

【化109】



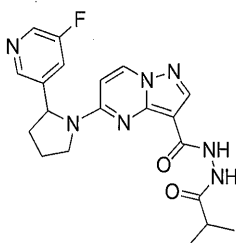
【0425】

段階 A : 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - イソブチリルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

40

【0426】

【化110】



50

【0427】

DMF (4.0 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 9、200 mg、0.611 mmol) 溶液に、イソブチロヒドラジド塩酸塩 (161 mg、1.22 mmol)、DIPEA (0.427 mL、2.44 mmol) 及び HATU (349 mg、0.917 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - イソブチリルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (208 mg、83%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.26 - 1.39 (6H, m)、2.00 - 2.26 (3H, m)、2.50 - 2.62 (2H, m)、3.70 - 4.26 (2H, m)、5.06 及び 5.32 (1H, s + s)、5.76 (0.3H, s)、6.39 (0.7H, d, J = 8.0 Hz)、7.26 - 7.52 (1H, m)、8.24 - 8.90 (5H, m)、10.06 及び 10.85 (1H, s + s)。

10

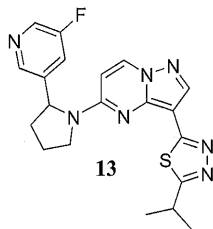
【0428】

段階 B: 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0429】

【化111】

20



【0430】

ジグリム (2.6 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - イソブチリルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg、0.122 mmol) 溶液に、P₄S₁₀ (108 mg、0.243 mmol) 及び Na₂CO₃ (52.0 mg、0.486 mmol) を室温で添加した。反応混合物を一晩中 90 °C で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (37.0 mg、74%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.35 - 1.70 (7H, m)、2.00 - 2.28 (3H, m)、2.52 - 2.67 (1H, m)、3.38 - 3.57 (1H, m)、3.61 - 3.80 (1H, m)、3.87 - 4.17 (1H, m)、5.08 及び 5.51 (1H, s + s)、5.84 及び 6.38 (1H, s + s)、7.22 - 7.26 (1H, m)、8.29 - 8.40 (1H, m)、8.42 (1H, s)、8.55 (1H, s)。MS: 410.3 [MH⁺]。

30

40

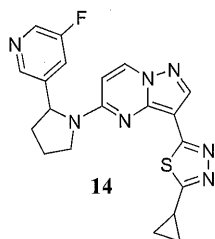
【0431】

実施例 22: 化合物 14 の製造: 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0432】

50

【化 1 1 2】



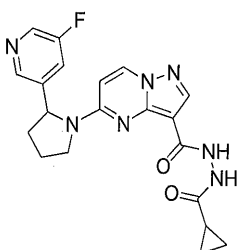
【0 4 3 3】

段階 A : N' - (シクロプロパンカルボニル) - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

10

【0 4 3 4】

【化 1 1 3】



20

【0 4 3 5】

DMF (4 . 0 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 9、 2 0 0 mg、 0 . 6 1 1 mmol) 溶液に、シクロプロパンカルボヒドラジド塩酸塩 (1 6 7 mg、 1 . 2 2 mmol)、DIPEA (0 . 4 2 7 mL、 2 . 4 4 mmol) 及び HATU (3 4 9 mg、 0 . 9 1 7 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を 3 0 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の N' - (シクロプロパンカルボニル) - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (1 9 6 mg、 7 8 %) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 4 0 0 MHz) : 0 . 8 0 - 0 . 9 8 (2 H, m)、1 . 1 5 - 1 . 2 8 (2 H, m)、1 . 5 0 - 1 . 5 5 (1 H, m)、1 . 9 7 - 2 . 2 7 (3 H, m)、2 . 4 7 - 2 . 6 1 (1 H, m)、3 . 6 0 - 4 . 3 0 (2 H, m)、5 . 0 6 及び 5 . 6 6 (1 H, s + s)、5 . 8 8 及び 6 . 3 9 (1 H, s + s)、7 . 0 2 - 7 . 3 3 (1 H, m)、8 . 2 4 - 8 . 3 6 (4 H, m)、8 . 7 4 及び 9 . 2 1 (1 H, s + s)、9 . 9 4 及び 1 0 . 7 1 (1 H, s + s)。

30

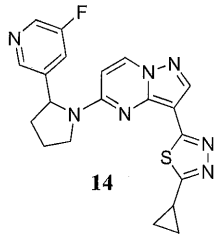
【0 4 3 6】

段階 B : 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

40

【0 4 3 7】

【化114】



【0438】

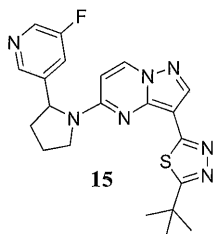
ジグリム (2.6 mL) 中の N' - (シクロプロパンカルボニル) - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (50.0 mg、0.122 mmol) 溶液に、P₄S₁₀ (109 mg、0.244 mmol) 及び Na₂CO₃ (52.0 mg、0.488 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 90 で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - シクロプロピル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル) - 1,3,4 - チアジアゾール (33.0 mg、66%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 0.94 - 1.17 (2H, m)、1.17 - 1.31 (2H, m)、2.04 - 2.28 (3H, m)、2.37 - 2.48 (1H, m)、2.52 - 2.68 (1H, m)、3.50 - 4.17 (3H, m)、5.07 及び 5.58 (1H, s + s)、5.90 及び 6.37 (1H, s + s)、7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz)、8.30 - 8.40 (1H, m)、8.43 (1H, s)、8.48 - 5.56 (1H, m)。MS : 408.3 [MH⁺]。

【0439】

実施例 23 : 化合物 15 の製造 : 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル) - 1,3,4 - チアジアゾール

【0440】

【化115】



【0441】

段階 A : 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0442】

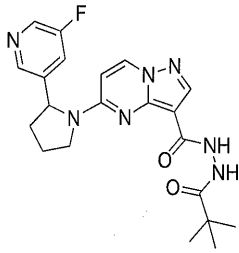
10

20

30

40

【化 1 1 6】



10

【 0 4 4 3】

DMF (6.4 mL) 中の 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 9、316 mg、0.965 mmol) 溶液に、ピバロヒドラジド塩酸塩 (442 mg、290 mmol)、DIPEA (0.674 mL、3.86 mmol) 及び HATU (551 mg、1.45 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (362 mg、88%) を収得した。¹H-NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.20 (9H, s)、1.80 - 2.10 (3H, m)、2.40 - 2.50 (1H, m)、3.62 - 3.82 (1H, m)、4.00 - 4.10 (1H, m)、5.36 (0.7H, d, J = 8.0 Hz)、6.17 (0.3H, d, J = 8.4 Hz)、6.71 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、7.65 (0.3H, d, J = 8.0 Hz)、7.51 (1H, d, J = 7.4 Hz)、8.13 及び 8.22 (1H, s + s)、8.28 及び 8.43 (1H, s + s)、8.36 及び 8.50 (1H, s + s)、8.64 (0.3H, d, J = 7.2 Hz)、8.83 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、8.79 (1H, s)、9.55 及び 9.80 (1H, s + s)。

20

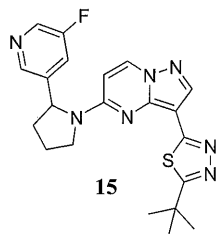
【 0 4 4 4】

段階 B : 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

30

【 0 4 4 5】

【化 1 1 7】



40

【 0 4 4 6】

ジグリム (4.7 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (100 mg、0.235 mmol) 溶液に、P₄S₁₀ (209 mg、0.470 mmol) 及び Na₂CO₃ (100 mg、0.940 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 4 時間 90 ° で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) で精製して、白色固体状

50

の 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (34 . 0 mg , 34 %) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆ , Varian , 400 MHz) : 1 . 42 及び 1 . 48 (9 H , s + s) , 1 . 90 - 2 . 07 (3 H , m) , 2 . 40 - 2 . 50 (1 H , m) , 3 . 69 (1 H , q , J = 8 . 8 Hz) , 4 . 00 - 4 . 18 (1 H , m) , 5 . 35 (0 . 2 H , s) , 5 . 46 (0 . 8 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 6 . 18 (0 . 2 H , s) , 6 . 71 (0 . 8 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 69 (1 H , d , J = 10 . 0 Hz) , 8 . 38 - 8 . 40 (2 H , m) , 8 . 48 (1 H , s) , 8 . 83 (1 H , d , J = 7 . 6 Hz) 。 MS : 424 . 4 [MH⁺] 。

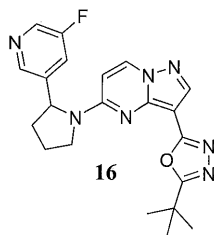
10

【0447】

実施例 24 : 化合物 16 の製造 : 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

【0448】

【化118】



20

【0449】

5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (60 . 0 mg , 0 . 141 mmol) 及び POCl₃ (0 . 394 mL , 4 . 23 mmol) の混合物を 2 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水と DCM で分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物は SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 30 : 1) で精製して、白色固体状の 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (38 . 0 mg , 66 %) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆ , Varian , 400 MHz) : 1 . 27 及び 1 . 44 (9 H , s + s) , 1 . 89 - 2 . 21 (3 H , m) , 2 . 40 - 2 . 50 (1 H , m) , 3 . 61 - 3 . 88 (1 H , m) , 3 . 93 - 4 . 11 (1 H , m) , 5 . 32 (0 . 3 H , s) , 5 . 55 (0 . 7 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 6 . 18 (0 . 3 H , s) , 6 . 70 (0 . 7 H , d , J = 7 . 6 Hz) , 7 . 65 (1 H , d , J = 9 . 2 Hz) , 8 . 34 - 8 . 45 (3 H , m) , 8 . 64 - 8 . 83 (1 H , m) 。 MS : 408 . 4 [MH⁺] 。

30

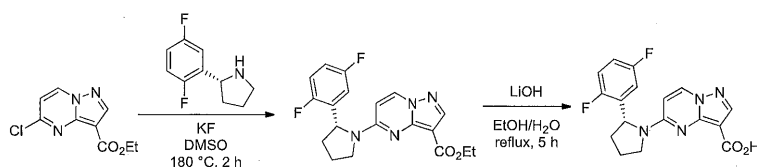
40

【0450】

実施例 25 : 中間化合物 10 の製造

【0451】

【化119】



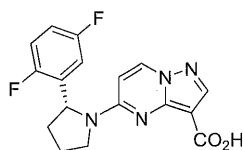
50

【0452】

中間化合物10：(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【0453】

【化120】



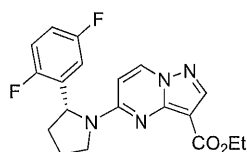
10

【0454】

段階A：エチル(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩

【0455】

【化121】



20

【0456】

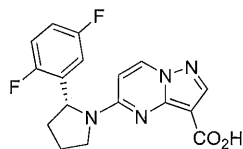
DMSO(19 mL)中のエチル5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩(1.30 g、5.76 mmol)、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン(中間化合物5、1.13 g、6.6 mmol)及びKF(1.67 g、28.8 mmol)の混合物を2時間180 で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水とEtOAcで分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1)で精製して、黄色固体状のエチル(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩(2.11 g、98%)を収得した。MS:372.90[MH⁺]

30

段階B：(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【0457】

【化122】



40

【0458】

EtOH(42 mL)及び水(14 mL)中の(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩(2.11 g、5.68 mmol)溶液に、LiOH(408 mg、17.0 mmol)を0 で添加した。反応混合物を5時間90 で攪拌し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、残留物をpH5~6になるまで2N HCl水溶液で酸性化した後、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、淡黄色固体状の(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(1.92 g、98%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400 M

50

H z) : 1 . 9 2 - 2 . 0 4 (3 H , m) 、 2 . 3 3 - 2 . 6 0 (1 H , b r . s) 、
3 . 6 4 (0 . 5 H , b r . s) 、 3 . 7 7 (0 . 5 H , b r . s) 、 4 . 0 0 (1 H ,
b r . s) 、 5 . 3 2 (0 . 5 H , s) 、 5 . 5 3 (0 . 5 H , s) 、 6 . 0 7 (0 . 5
H , s) 、 6 . 6 7 (0 . 5 H , s) 、 6 . 9 9 - 7 . 3 3 (3 H , m) 、 8 . 1 5 - 8
. 1 9 (1 H , m) 、 8 . 5 9 及 び 8 . 7 7 (1 H , s + s) 、 1 1 . 4 5 (1 H , s)

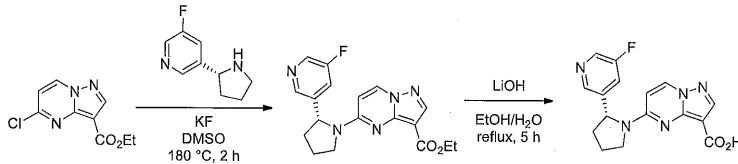
【 0 4 5 9 】

実施例 2 6 : 中間化合物 1 1 の製造

【 0 4 6 0 】

【 化 1 2 3 】

10



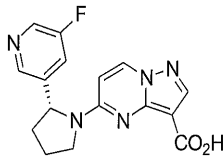
【 0 4 6 1 】

中間化合物 1 1 : (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン
- 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【 0 4 6 2 】

【 化 1 2 4 】

20



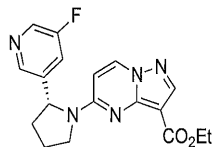
【 0 4 6 3 】

段階 A : (R) - エチル 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン -
1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩

【 0 4 6 4 】

【 化 1 2 5 】

30



【 0 4 6 5 】

DMSO (1 5 m L) 中のエチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 -
カルボン酸塩 (5 . 7 0 g 、 2 5 . 3 m m o l) 、 (R) - 3 - フルオロ - 5 - (ピロリ
ジン - 2 - イル) ピリジン (中間化合物 4 、 4 . 3 7 g 、 2 6 . 3 m m o l) 及び K F (
7 . 3 4 g 、 1 2 6 m m o l) の混合物を 2 時間 1 8 0 で攪拌した。室温に冷却した後
、反応混合物を水と E t O A c で分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、 N a
2 S O 4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を S i O 2 上でカラムクロマトグラ
フィー (H e x : E t O A c = 1 : 3 ~ 1 : 4) で精製して、淡黄色固体状の (R) - エ
チル 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [
1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (6 . 4 2 g 、 7 1 %) を収得した。 ¹ H -
NMR (DMSO - d 6 , V a r i a n , 4 0 0 M H z : 1 . 1 7 - 1 . 3 0 (3 H ,
m) 、 1 . 9 1 - 2 . 0 9 (3 H , m) 、 2 . 4 0 - 2 . 5 0 (1 H , m) 、 3 . 6 1 -
3 . 8 2 (1 H , m) 、 3 . 9 4 - 4 . 0 8 (1 H , m) 、 4 . 0 9 - 4 . 2 9 (2 H ,

40

50

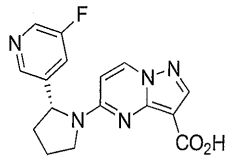
m)、5.24 - 5.34 (0.3 H, m)、5.35 - 5.48 (0.7 H, m)、6.10 - 6.19 (0.3 H, m)、6.65 - 6.71 (0.7 H, m)、7.60 - 7.74 (1 H, m)、8.12 - 8.24 (1 H, m)、8.36 - 8.54 (2 H, m)、8.55 - 8.65 (0.3 H, m)、8.70 - 8.81 (0.7 H, m)。

【0466】

段階B：(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【0467】

【化126】



10

【0468】

EtOH (70 mL) 及び水 (23 mL) 中の (R)-エチル5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩 (6.56 g、18.4 mmol) 溶液に、LiOH (1.33 g、55.4 mmol) を0 で添加した。反応混合物を2時間90 で攪拌し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、残留物をpH 5~6になるまで2N HCl水溶液で酸性化した後、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、淡黄色固体状の(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (5.80 g、96%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.89 - 2.20 (3 H, m)、2.40 - 2.50 (1 H, m)、3.61 - 3.82 (1 H, m)、3.92 - 4.08 (1 H, m)、5.24 - 5.48 (1 H, m)、6.12 及び 6.63 (1 H, s + s)、7.56 - 7.78 (1 H, m)、8.46 (1 H, s)、8.32 - 8.78 (3 H, m)、11.54 (1 H, s)。

20

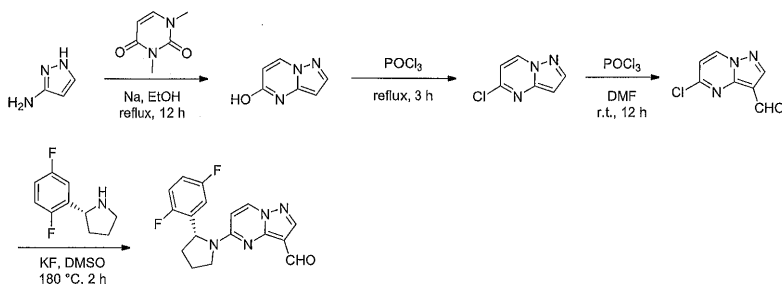
30

【0469】

実施例27：中間化合物12の製造

【0470】

【化127】



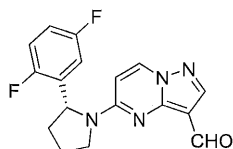
40

【0471】

中間化合物12：(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0472】

【化128】



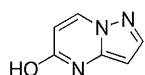
【0473】

段階A：ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-オール

【0474】

10

【化129】



【0475】

EtOH (344 mL) 中のナトリウム金属 (11.1 g、481 mmol) 溶液に、1H-ピラゾール-3-アミン (20.0 g、241 mmol) 及び1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (35.4 g、253 mmol) を室温で追加した。反応混合物を一晩還流し、室温に冷却した。沈殿した固体を精製して収集し、冷たいEtOHで洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体状のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-オール (36.0 g、>99%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 5.35 (1H, d, J = 1.6 Hz)、5.63 (1H, d, J = 7.2 Hz)、7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz)、7.97 (1H, d, J = 7.2 Hz)。*OHで陽子は観察されなかった。

20

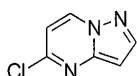
【0476】

段階B：5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0477】

【化130】

30



【0478】

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-オール (32.0 g、237 mmol) 及びPOCl₃ (177 mL、1.89 mol) の混合物を3時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を真空で濃縮した。残留物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) で精製して、黄色固体状の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (14.1 g、38%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 6.73 (1H, dd, J = 2.0、0.8 Hz)、7.14 (1H, d, J = 7.2 Hz)、8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz)、9.19 (1H, dd, J = 7.2、0.8 Hz)。

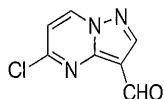
40

【0479】

段階C：5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0480】

【化131】



【0481】

DMF (184 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (14.1 g、92.0 mmol) 溶液に、POCl₃ (21.4 mL、230 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、氷でクエンチした。混合物を1 N NaOH水溶液で中和した。沈殿した黄色固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (15.1 g、90%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 7.50 (1H, d, J = 7.2 Hz)、8.76 (1H, s)、9.40 (1H, d, J = 7.2 Hz)、10.09 (1H, s)。

10

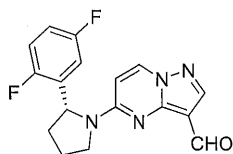
【0482】

段階D : (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0483】

【化132】

20



【0484】

DMSO (86 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (4.70 g、25.9 mmol)、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (中間化合物5、5.07 g、27.7 mmol) 及びKF (7.52 g、129 mmol) の混合物を2時間180 °Cで加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc単独ないしDCM:MeOH = 20:1) で精製して、黄色固体状の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (8.50 g、100%) を取得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.90 - 2.28 (3H, m)、2.38 - 2.60 (1H, m)、3.60 - 4.18 (2H, m)、5.14 - 5.28 (0.6H, m)、5.54 - 5.72 (0.4H, m)、5.84 - 6.02 (0.6H, m)、6.35 - 6.46 (0.4H, m)、6.68 - 6.78 (1H, m)、6.82 - 7.20 (2H, m)、8.10 - 8.36 (2H, m)、9.77及び10.11 (1H, s + s)。

30

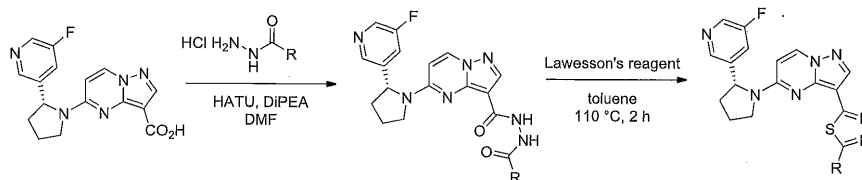
40

【0485】

実施例28 : 化合物17の製造

【0486】

【化133】



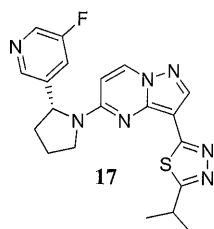
【0487】

化合物17：(R)-2-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール

10

【0488】

【化134】



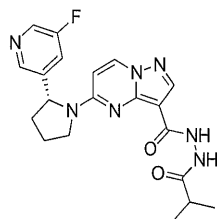
20

【0489】

段階A：(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N'-イソブチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

【0490】

【化135】



30

【0491】

DMF (115 mL) 中の (R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (中間化合物11、5.65 g、17.3 mmol) 溶液に、イソブチロヒドラジド塩酸塩 (4.78 g、34.5 mmol)、DIPEA (12.1 mL、69.0 mmol) 及び HATU (13.1 mg、34.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 20 : 1) で精製して、白色固体状の (R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N'-イソブチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド (6.14 g、86%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.03 - 1.42 (6 H, m)、1.80 - 2.10 (3 H, m)、3.66 - 3.81 (1 H, m)、4.00 - 4.15 (1 H, m)、5.36 (0.3 H, d, J = 7.2 Hz)、5.43 (0.7 H, d, J = 6.8 Hz)、6.17 (0.3 H, d, J = 7.6 Hz)、6.71 (0.7 H, d, J = 7.6 Hz)、7.53 (0.7 H, d, J = 9.6 Hz)、7.65 (0.3 H, d, J = 10.0 Hz)、8.14 及び 8.23 (1 H, s + s)、8.29 及び 8.43 (1 H, s + s)、8.36 及び 8.50 (1 H, s + s)、8.64

40

50

(0.3 H, d, J = 7.2 Hz)、8.83 (0.7 H, d, J = 8.0 Hz)、9.08 (0.7 H, d, J = 2.8 Hz)、9.92 (0.3 H, s)、10.10 (0.7 H, d, J = 3.6 Hz)、10.44 (0.3 H, s)。*NHNHで2個の陽子は観察されなかった。

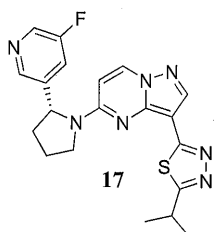
【0492】

段階B：(R)-2-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール

【0493】

【化136】

10



【0494】

THF (250 mL) 中の (R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N'-イソブチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド (5.20 g, 12.6 mmol) 溶液に、ローソン試薬 (10.2 g, 25.3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1) で精製して、白色固体状の (R)-2-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール (1.88 g, 36%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.34 - 1.38 (6 H, m)、1.87 - 2.10 (3 H, m)、3.35 - 3.85 (1 H, m)、3.66 - 3.75 (1 H, m)、4.03 - 4.12 (1 H, m)、5.35 (0.2 H, d, J = 6.4 Hz)、5.44 (0.8 H, d, J = 6.8 Hz)、6.17 (0.2 H, s)、6.71 (0.8 H, d, J = 7.6 Hz)、7.70 (1 H, d, J = 9.2 Hz)、8.35 - 8.44 (2 H, m)、8.45 - 5.57 (2 H, m)、8.64 (0.2 H, s)、8.83 (0.8 H, d, J = 8.0 Hz)。MS : 410.4 [MH⁺]。

20

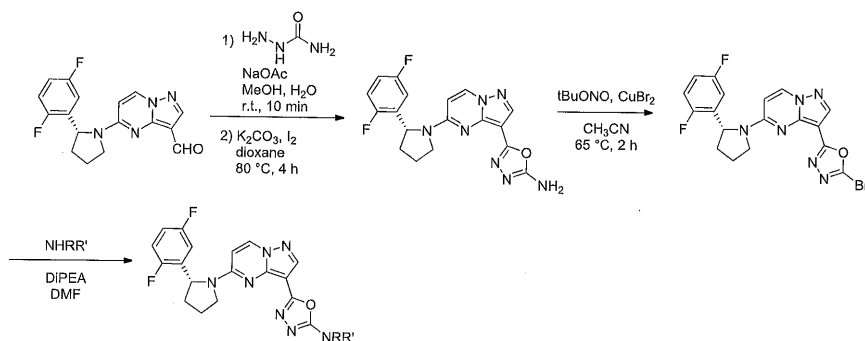
30

実施例 29 : 化合物 18 の製造

【0495】

【化137】

40



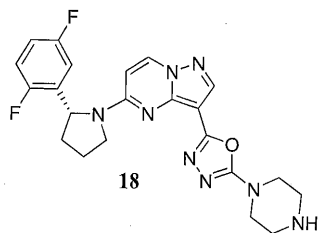
【0496】

50

化合物 18 : (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0497】

【化138】



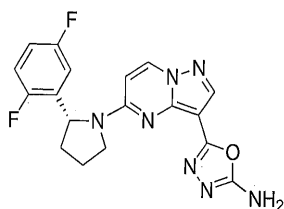
10

【0498】

段階 A : (R) - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン

【0499】

【化139】



20

【0500】

水 (1.5 mL) 中のヒドラジンカルボキサミド塩酸塩 (hydrazinecarboxamide hydrochloride) (85.0 mg、0.761 mmol) 及び酢酸ナトリウム (62.0 mg、0.761 mmol) の溶液に、MeOH (1.5 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルバルデヒド (中間化合物 12, 250 mg、0.761 mmol) の溶液を室温で添加した。反応混合物を 10 分間室温で攪拌し、真空で濃縮した。残留物をジオキサン (7.7 mL) に溶解させた。K₂CO₃ (316 mg、2.28 mmol) に続いてヨード (232 mg、0.914 mmol) を添加し、反応混合物を 80 で 4 時間攪拌した後、室温に冷却し、5% Na₂S₂O₃ 水溶液でクエンチした。混合物を DCM / MeOH (10 : 1、10 mL x 4) で抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH = 50 : 1 ~ 25 : 1) で精製して、黄色固体状の (R) - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン (179 mg、61%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.80 - 2.05 (3H, m)、2.35 - 2.55 (1H, m)、3.50 - 3.80 (1H, m)、3.90 - 4.05 (1H, m)、5.30 及び 5.54 (1H, s + s)、6.05 - 6.67 (1H, m)、6.68 - 7.38 (4H, m)、8.00 - 8.18 (1H, m)、8.50 - 8.80 (1H, m)。

30

40

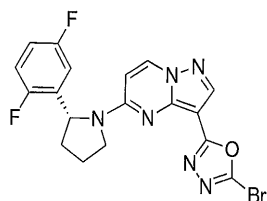
【0501】

段階 B : (R) - 2 - ブロモ - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

50

【 0 5 0 2 】

【 化 1 4 0 】



【 0 5 0 3 】

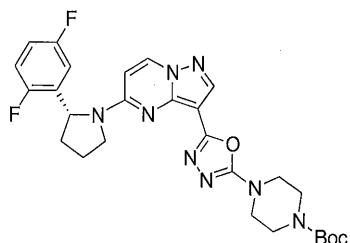
CH₃CN (1.9 mL) 中の臭化銅 (II) (125 mg、0.560 mmol) 及び亜硝酸 tert-ブチル (0.0670 mL、0.560 mmol) 溶液に、CH₃CN (3.8 mL) 中の (R)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (179 mg、0.467 mmol) 溶液を室温で添加した。反応混合物を2時間65 で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水とEtOAcで分配した。分離された水性層をEtOAcで抽出した。混合された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、淡黄色固体状の (R)-2-ブロモ-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (72.0 mg、34%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.80 - 2.05 (3H, m)、2.35 - 2.50 (1H, m)、3.60 - 3.88 (1H, m)、3.96 - 4.08 (1H, m)、5.36 及び 5.53 (1H, s+s)、6.12 及び 6.69 (1H, s+s)、6.90 - 7.40 (3H, m)、8.33 - 8.40 (1H, m)、8.62 - 8.82 (1H, m)。

【 0 5 0 4 】

段階C : (R)-tert-ブチル4-(5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸塩

【 0 5 0 5 】

【 化 1 4 1 】



【 0 5 0 6 】

DMF (2.0 mL) 中の (R)-2-ブロモ-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (72.0 mg、0.161 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボン酸塩 (60.0 mg、0.322 mmol) の溶液に、DIPEA (0.0840 mL、0.483 mmol) 及び DMAP (20.0 mg、0.161 mmol) を室温で添加した。反応混合物を7時間80 で攪拌し、水に注いだ。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を水と塩水で洗浄し、乾燥して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 3 ~ 1 : 9) で精製して、淡黄色固体状の (R)-tert-ブチル4-(5-(5-

10

20

30

40

50

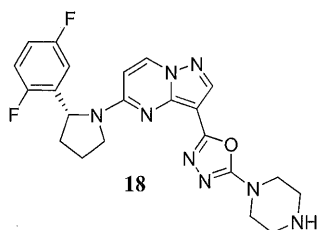
- (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (58.0 mg, 65%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.45 (9H, s)、1.80 - 2.10 (3H, m)、2.30 - 2.45 (1H, m)、2.95 - 3.08 (1H, m)、3.20 - 3.63 (4H, m)、3.40 - 3.51 (3H, m)、3.52 - 3.88 (1H, m)、3.98 - 4.08 (1H, m)、5.39 及び 5.69 (1H, s + s)、6.14 及び 6.66 (1H, s + s)、6.82 - 7.40 (3H, m)、8.20 - 8.30 (1H, m)、8.55 - 8.88 (1H, m)。

【0507】

段階 D : (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0508】

【化142】



【0509】

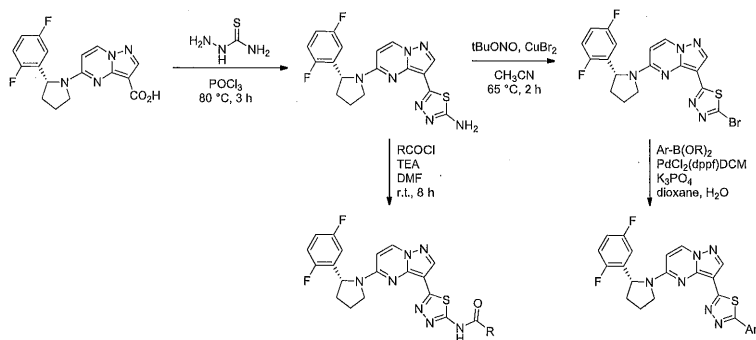
DCM (0.70 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (58.0 mg, 0.105 mmol) 溶液に、TFA (0.162 mL, 2.10 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基性化し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 30 : 1 ~ 4 : 1) で精製して、淡黄色固体状の (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (29.0 mg, 61%) を取得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.82 - 2.08 (4H, m)、2.30 - 2.45 (1H, m)、2.74 - 2.90 (4H, m)、3.10 - 3.28 (3H, m)、3.36 - 3.45 (1H, m)、3.52 - 3.84 (1H, m)、3.96 - 4.06 (1H, m)、5.29 及び 5.61 (1H, s + s)、6.06 及び 6.66 (1H, s + s)、6.90 - 7.40 (3H, m)、8.20 - 8.30 (1H, m)、8.55 - 8.80 (1H, m)。MS : 453.2 [MH⁺]。

【0510】

実施例 30 : 化合物 19 の製造

【0511】

【化143】



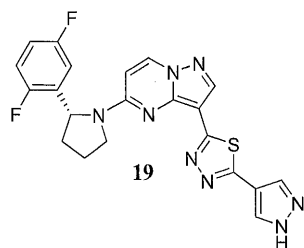
10

【0512】

化合物19：(R)-2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0513】

【化144】



20

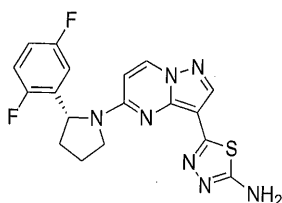
【0514】

段階A：(R)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン

30

【0515】

【化145】



【0516】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(中間化合物10、1.00g、2.90mmol)及びヒドラジンカルボチオアミド(265mg、2.90mmol)の混合物に、 POCl_3 (1.08mL、11.6mmol)を0で添加した。毎時間所定の圧力を加えながら、反応混合物を密封チューブ内で80で3時間攪拌した。0に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物を30分間激しく攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、水で洗浄し、真空で乾燥して、淡黄色固体状の(R)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(1.16g、>99%)を得た。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400MHz): 1.85-2.20(3H, m)、2.45-2.5

40

50

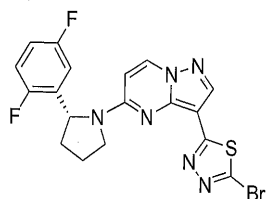
5 (1H, m)、3.50 - 3.75 (4H, m)、5.38 (0.5H, d, J = 8.0 Hz)、5.50 (0.5H, d, J = 7.6 Hz)、6.15 (0.5H, d, J = 7.6 Hz)、6.73 (0.5H, d, J = 7.6 Hz)、6.95 - 7.30 (2H, m)、7.33 - 7.39 (1H, m)、8.37 及び 8.49 (1H, s + s)、8.72 (0.5H, d, J = 6.0 Hz)、8.92 (0.5H, d, J = 7.6 Hz)、9.36 (1H, br. s)。

【0517】

段階B：(R)-2-ブromo-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

【0518】

【化146】



【0519】

CH₃CN (9.6 mL) 中の CuBr₂ (777 mg、3.48 mmol) 及び亜硝酸 tert-ブチル (4.14 mL、3.48 mmol) の溶液に、CH₃CN (19 mL) 中の (R)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (1.15 g、2.90 mmol) の溶液を室温で添加した。反応混合物を2時間65 で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水と EtOAc で分配した。分離された水性層を EtOAc で抽出した。混合された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 2:1 ~ 1:2) で精製して、淡黄色固体状の (R)-2-ブromo-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール (586 mg、43%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.14 - 2.18 (3H, m)、2.46 - 2.56 (1H, m)、3.63 - 3.82 (1H, m)、4.03 - 4.07 (1H, m)、5.36 (0.3H, d, J = 8.4 H)、5.46 (0.7H, d, J = 8.4)、6.37 (0.3H, d, J = 7.2 Hz)、6.72 (0.7H, d, J = 8.0 Hz)、6.95 - 7.40 (3H, m)、8.40 及び 8.50 (1H, s + s)、8.66 (0.3H, d, J = 7.2 Hz)、8.85 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)。

【0520】

段階C：(R)-2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0521】

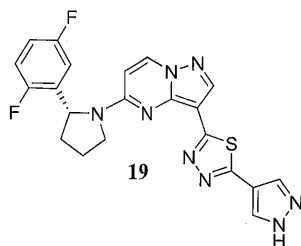
10

20

30

40

【化147】



【0522】

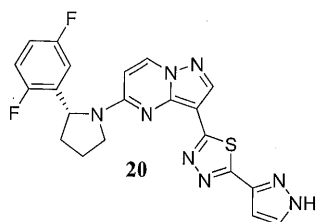
ジオキサン(1.9 mL)及び水(0.21 mL)中の(R)-2-プロモ-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール(100 mg、0.216 mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸塩(127 mg、0.432 mmol)、 K_3PO_4 (137 mg、0.648 mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂添加物(35.0 mg、0.043 mmol)の混合物をN₂ガスで脱気した。反応混合物を密封チューブ内で15時間100 で攪拌した。真空で濃縮した後、残留物をEtOAcで希釈し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾過物を真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=50:1~15:1)で精製して、白色固体状の(R)-2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール(14.0 mg、14%)を収得した。MS:451.2[MH⁺]。

【0523】

実施例31:化合物20の製造:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0524】

【化148】



【0525】

ジオキサン(1.9 mL)及び水(0.21 mL)中の(R)-2-プロモ-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール(100 mg、0.216 mmol)、1H-ピラゾール-3-イルボロン酸(48.0 mg、0.432 mmol)、 K_3PO_4 (137 mg、0.648 mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂添加物(35.0 mg、0.043 mmol)の混合物をN₂ガスで脱気した。反応混合物を密封チューブ内で100 で15時間攪拌した。真空で濃縮した後、残留物をEtOAcで希釈し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾過物を真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=50:1~15:1)で精製して、白色固体状の(R)-2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-(1H-ピ

10

20

30

40

50

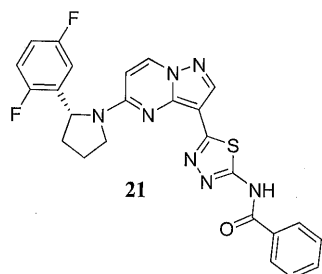
ラゾール - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール (16.0 mg、16%) を取得した。MS: 451.2 [MH⁺]

【0526】

実施例 32: 化合物 21 の製造: (R) - N - (5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンズアミド

【0527】

【化149】



10

【0528】

DMF (0.20 mL) 中の (R) - 5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (50.0 mg、0.125 mmol) 溶液に、TEA (0.0130 mL) に続いて塩化ベンゾイル (0.0150 mL、0.125 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 8 時間攪拌し、水で処理した。沈殿した固体を濾過して収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥した。固体を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 1:4 ~ 1:5) で精製して、淡黄色固体状の (R) - N - (5 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (23.0 mg、36%) を取得した。MS: 504.3 [MH⁺]

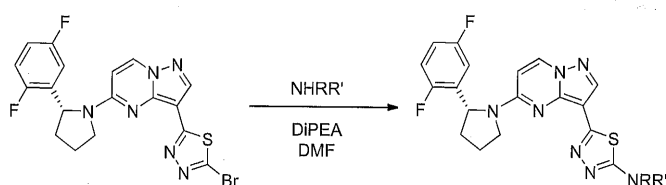
20

【0529】

実施例 33: 化合物 22 の製造

【0530】

【化150】



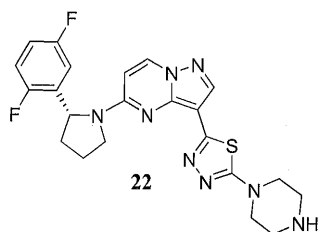
【0531】

化合物 22: (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

40

【0532】

【化151】



50

【0533】

DMF (2.4 mL) 中の (R)-2-ブromo-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール (89.0 mg、0.192 mmol) 及びピペラジン (41.0 mg、0.480 mmol) の溶液に、DIPEA (0.0840 mL、0.480 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 70 °C で 16 時間 70 °C で攪拌し、室温に冷却して、水に注いだ。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1 ~ MeOH 単独) で精製して、黄色固体状の (R)-2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)-1,3,4-チアジアゾール (12.0 mg、13%) を取得した。MS : 469.3 [MH⁺]。

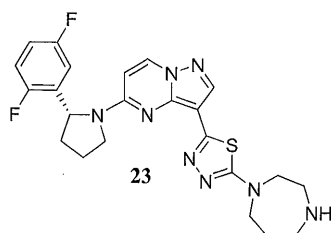
10

【0534】

実施例 34 : 化合物 23 の製造 : (R)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0535】

【化152】



20

【0536】

DMF (2.7 mL) 内の (R)-2-ブromo-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール (100 mg、0.216 mmol) 及び 1,4-ジアゼパン (43.0 mg、0.432 mmol) の溶液に、DIPEA (0.113 mL、0.648 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷却して、水に注いだ。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1 ~ MeOH 単独) で精製して、黄色固体状の (R)-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール (16.0 mg、15%) を取得した。MS : 483.3 [MH⁺]。

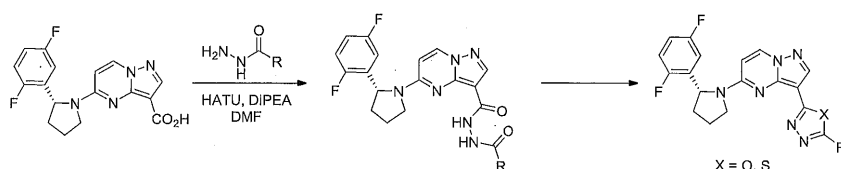
30

【0537】

実施例 35 : 化合物 24 の製造

【0538】

【化153】



40

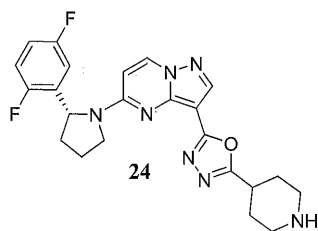
【0539】

50

化合物 24 : (R) - 2 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

【 0 5 4 0 】

【 化 1 5 4 】



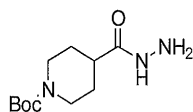
10

【 0 5 4 1 】

段階 A : tert - ブチル 4 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【 0 5 4 2 】

【 化 1 5 5 】



20

【 0 5 4 3 】

EtOH (26 mL) 中の 1 - tert - ブチル 4 - エチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸塩 (2.00 g , 7.77 mmol) 溶液に、ヒドラジン水和物 (5.84 g , 117 mmol) を室温で添加した。反応混合物を一晩還流し、室温に冷却して、真空で濃縮した。残留物を DCM に溶解し、水で 3 回及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の tert - ブチル 4 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (985 mg , 52 %) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 400 MHz) : 1.46 (9H , s) , 1.58 - 1.70 (2H , m) , 1.73 - 1.85 (2H , m) , 2.19 - 2.26 (1H , m) , 2.27 (2H , br. s) , 3.90 (2H , s) , 4.15 (2H , br. s) , 6.99 (1H , s) 。

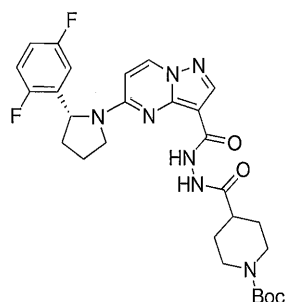
30

【 0 5 4 4 】

段階 B : (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【 0 5 4 5 】

【 化 1 5 6 】



40

【 0 5 4 6 】

50

DMF (3.8 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (中間化合物 10、200 mg、0.581 mmol) 溶液に、tert - ブチル 4 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (212 mg、0.871 mmol)、DIPEA (0.304 mL、1.74 mmol)、HATU (331 mg、0.871 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 18 時間室温で攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (265 mg、80%) を収得した。MS : 569.90 [MH⁺]。

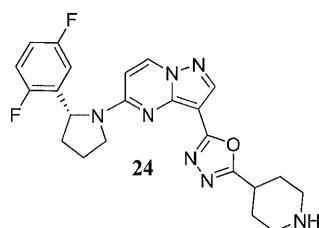
10

【0547】

(R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0548】

【化157】



20

【0549】

DCM (1.0 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (90.0 mg、0.158 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0290 mL、0.363 mmol) を 0 で添加した。混合物を -10 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.0560 mL、0.332 mmol) を滴加した。反応混合物を -10 で 1 時間攪拌した後、1 時間 0 で攪拌した。水でクエンチした後、混合物を DCM で 2 回抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、黄色固体状の (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (31.0 mg、43%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.80 - 2.28 (4H, m)、2.30 - 2.62 (4H, m)、3.13 - 3.33 (2H, m)、3.35 - 3.74 (4H, m)、3.82 - 4.22 (2H, m)、5.21 及び 5.76 (1H, s + s)、5.93 及び 6.42 (1H, s + s)、6.65 - 6.80 (1H, m)、6.58 - 7.15 (2H, m)、8.19 - 8.38 (2H, m)。

30

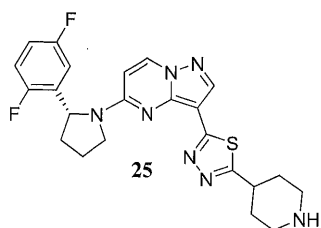
40

【0550】

実施例 36 : 化合物 25 の製造 : (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール

【0551】

【化158】



【0552】

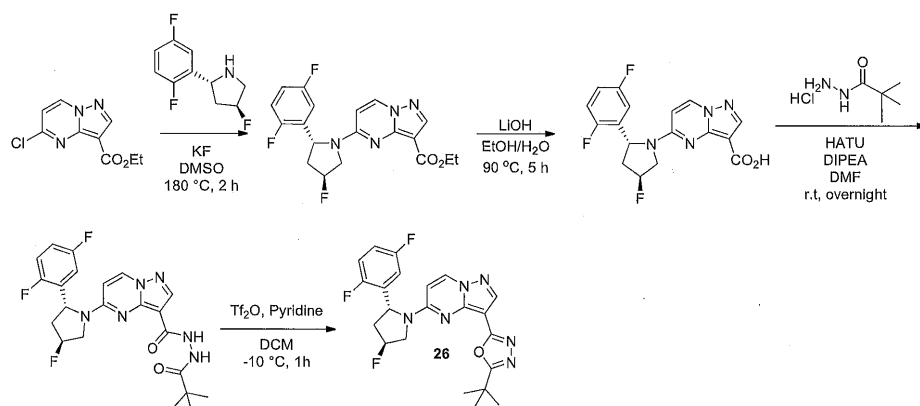
ジグリム (3.1 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニル) ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (90.0 mg、0.158 mmol) 溶液に、 P_4S_{10} (140 mg、0.316 mmol) 及び Na_2CO_3 (67.0 mg、0.632 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間 90 で攪拌し、室温に冷却して、水と EtOAc で分配した。分離された有機層を Na_2SO_4 で乾燥して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 10 : 1) で精製して、黄色固体状の (R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - チアゾール (49.0 mg、66%) を取得した。MS : 468.2 [MH⁺]。 10

【0553】

実施例 37 : 化合物 26 の製造

【0554】

【化159】

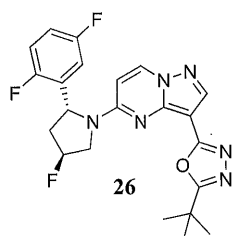


【0555】

化合物 26 : 2 - tert - ブチル - 5 - (5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール 40

【0556】

【化160】

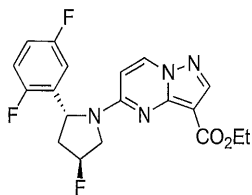


【0557】

段階A：(R)-エチル5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩

【0558】

【化161】



10

【0559】

DMSO (1.5 mL) 中のエチル5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩 (100 mg、0.443 mmol)、(2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン (中間化合物6、94.0 mg、0.465 mmol) 及びKF (129 mg、2.21 mmol) の混合物を180 °Cで2時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水とEtOAcで分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1) で精製して、淡黄色固体状の(R)-エチル5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩 (161 mg、93%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.16 - 1.30 (3H, m)、2.10 - 2.34 (1H, m)、2.73 - 2.95 (1H, m)、4.00 - 4.30 (3H, m)、4.52 及び 5.47 (1H, s + s)、5.49 - 5.67 (2H, m)、6.11 及び 6.74 (1H, s + s)、7.12 - 7.40 (3H, m)、8.15 - 8.30 (1H, m)、8.60 - 8.82 (1H, m)。

20

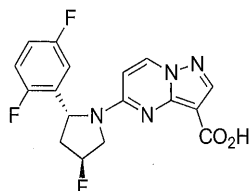
【0560】

段階B：5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

30

【0561】

【化162】



【0562】

EtOH (3.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中のエチル5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩 (161 mg、0.412 mmol) 溶液に、LiOH (30.0 mg、1.24 mmol) を0 °Cで添加した。反応混合物を5時間90 °Cで加熱し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、残留物をpH 5~6になるまで2N HCl水溶液で酸性化した後、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮して、白色固体状の5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (107 mg、72%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 2.93 - 2.

40

50

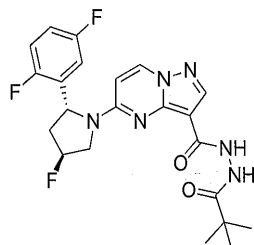
3.7 (1H, m)、2.70 - 2.95 (1H, m)、3.94 - 4.60 (2H, m)、5.35 - 5.68 (2H, m)、6.11 及び 6.71 (1H, s + s)、7.00 - 7.40 (3H, m)、8.17 (1H, s)、8.60 - 6.82 (1H, m)、11.60 (1H, br. s)。

【0563】

段階C：5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0564】

【化163】



10

【0565】

DMF (2.0 mL) 中の 5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (107 mg, 0.295 mmol) 溶液に、ピバロヒドラジド塩酸塩 (135 mg, 0.886 mmol)、DIPEA (0.206 mL, 1.18 mmol) 及び HATU (168 mg, 0.443 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の 5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (101 mg, 74%) を収得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.17 - 1.26 (9H, m)、2.10 - 2.30 (1H, m)、2.78 - 2.95 (1H, m)、4.10 - 4.38 (2H, m)、5.35 - 5.67 (2H, m)、6.14 (0.3H, s)、6.76 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、7.02 - 7.40 (3H, m)、8.15 及び 8.24 (1H, s + s)、8.39 及び 8.71 (1H, s + s)、8.86 (1H, d, J = 7.2 Hz)、9.48 及び 9.83 (1H, s + s)。

20

30

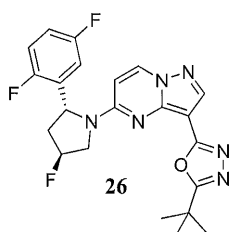
【0566】

段階D：2 - tert - ブチル - 5 - (5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0567】

【化164】

40



【0568】

DCM (1.5 mL) 中の 5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)

50

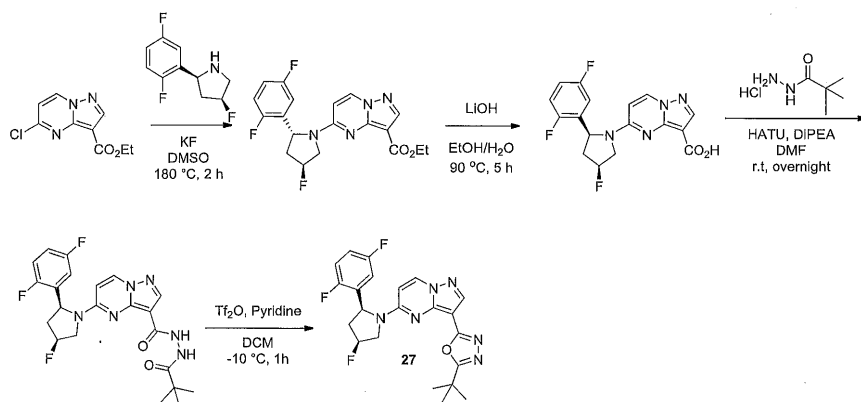
) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (101 mg、0.219 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0410 mL、0.505 mmol) を 0 で添加した。混合物を -10 に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.0780 mL、0.461 mmol) を滴加した。反応混合物を -10 で1時間攪拌した後、1時間0 で攪拌した。水でクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 1:1) で精製して、白色固体状の2-tert-ブチル-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (68.0 mg、70%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.23 - 1.44 (9H, m)、2.10 - 2.38 (1H, m)、2.80 - 3.00 (1H, m)、4.00 - 4.60 (2H, m)、5.35 - 5.51 (1H, m)、5.52 - 5.71 (1H, m)、6.14 及び 6.81 (1H, s + s)、7.02 - 7.40 (3H, m)、8.38 (1H, s)、8.71 - 8.87 (1H, m)。MS: 443.4 [MH⁺]。

【0569】

実施例38: 化合物27の製造

【0570】

【化165】

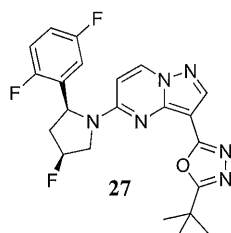


【0571】

化合物27: 5-((2S,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボヒドラジド

【0572】

【化166】



【0573】

段階A: 5-((2S,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩

【0574】

10

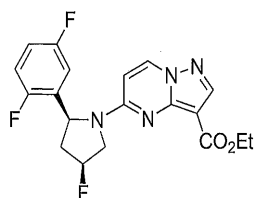
20

30

40

50

【化167】



【0575】

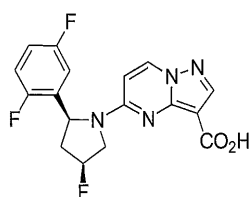
DMSO (1.6 mL) 中のエチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (112 mg、0.496 mmol)、(2 S , 4 S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン (中間化合物 7、105 mg、0.521 mmol) 及び KF (114 mg、2.48 mmol) の混合物を 180 で 2 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物を 30 分間撹拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状のエチル 5 - ((2 S , 4 S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (171 mg、88%) を収得した。¹H - NMR (DMSO - d₆ , Varian , 400 MHz) : 1.04 - 1.38 (3 H , m)、2.17 - 2.40 (1 H , m)、2.62 - 2.98 (1 H , m)、3.85 - 4.39 (4 H , m)、5.45 - 5.53 (1 H , m)、5.61 及び 5.75 (1 H , s + s)、6.17 及び 6.71 (1 H , s + s)、6.87 - 6.95 (1 H , m)、7.05 - 7.40 (2 H , m)、8.18 - 8.29 (1 H , m)、8.60 - 8.90 (1 H , m)。

【0576】

段階 B : 5 - ((2 S , 4 S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【0577】

【化168】



【0578】

EtOH (3.3 mL) 及び水 (1.1 mL) 中のエチル 5 - ((2 S , 4 S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸塩 (171 mg、0.438 mmol) 溶液に、LiOH (31.0 mg、1.31 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 5 時間 90 で加熱し、室温に冷却した。EtOH を蒸発させた後、残留物を pH 5 ~ 6 になるまで 2 N HCl 水溶液で酸性化して、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、黄色固体状の 5 - ((2 S , 4 S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (150 mg、95%) を収得した。¹H - NMR (DMSO - d₆ , Varian , 400 MHz) : 2.26 - 2.34 (1 H , m)、2.70 - 2.95 (1 H , m)、3.92 - 4.18 (1 H , m)、4.20 - 4.38 (1 H , m)、5.46 - 6.17 (3 H , m)、6.84 - 6.92 (1 H , m)、7.09 - 7.19 (1 H , m)、7.25 - 7.28 (1 H , m)、8.18 (1 H , s)、8.60 - 8.75 (1 H , m)。* CO₂H で陽子は観察され

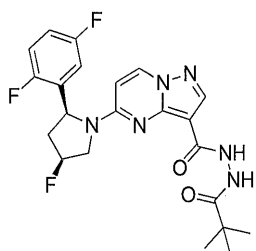
なかった。

【0579】

段階C：5 - ((2S, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0580】

【化169】



10

【0581】

DMF (2.7 mL) 中の 5 - ((2S, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (150 mg, 0.414 mmol) 溶液に、ピバロヒドラジド塩酸塩 (190 mg, 1.24 mmol)、DIPEA (0.289 mL, 1.65 mmol) 及び HATU (236 mg, 0.621 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の 5 - ((2S, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (102 mg, 53%) を収得した。¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.47 (9H, s)、2.15 - 2.40 (1H, m)、2.70 - 2.98 (1H, m)、3.88 - 4.18 (1H, m)、4.20 - 4.45 (1H, m)、5.40 - 5.60 (2H, m)、6.75 (1H, d, J = 7.6 Hz)、6.85 - 7.40 (3H, m)、8.17 及び 8.27 (1H, s + s)、8.53 及び 8.71 (1H, s + s)、8.91 (1H, d, J = 7.6 Hz)、9.39 及び 9.55 (1H, s + s)。

20

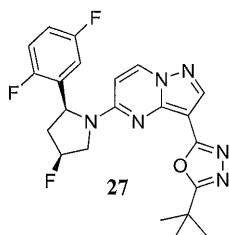
30

【0582】

段階D：2 - tert - ブチル - 5 - (5 - ((2S, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【0583】

【化170】



40

【0584】

DCM (1.5 mL) 中の 5 - ((2S, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N' - ピバロイルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (102 mg, 0.222 mmol) 溶液に、ピリジン (0.0410 mL, 0.509 mmol) を 0 で添加した。-10 に冷却した後、

50

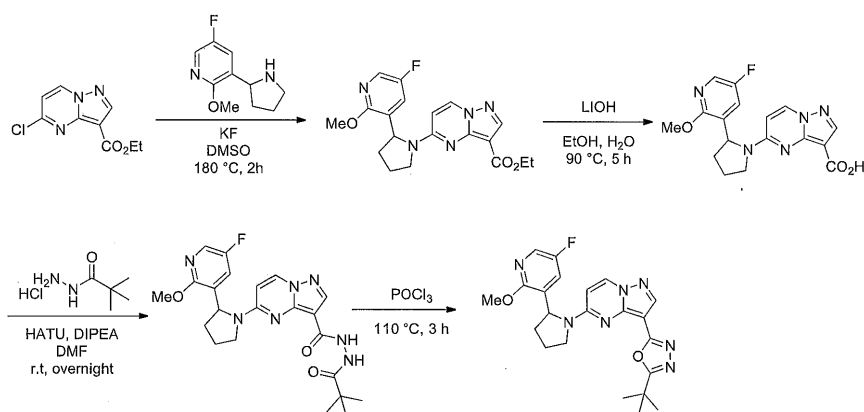
トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.0790 mL, 0.465 mmol) を滴加した。反応混合物を -10 で1時間攪拌した後、1時間0 で攪拌した。水でクエンチした後、混合物をDCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 3) で精製して、白色固体状の2-tert-ブチル-5-(5-(2S,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (28.0 mg, 26%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.15 - 1.52 (9H, m)、2.20 - 2.40 (1H, m)、2.65 - 2.81 (1H, m)、3.88 - 4.38 (2H, m)、5.40 - 5.85 (2H, m)、6.19 - 6.75 (1H, m)、6.85 - 7.40 (3H, m)、8.34 (1H, s)、8.70 - 8.70 (1H, m)。MS : 443.4 [MH⁺]。

【0585】

実施例39 : 化合物28の製造

【0586】

【化171】



20

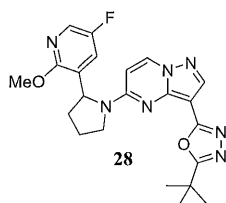
30

【0587】

化合物28 : 2-tert-ブチル-5-(5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール

【0588】

【化172】



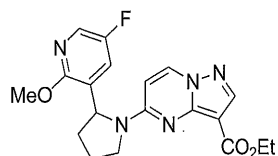
40

【0589】

段階A : エチル5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩

【0590】

【化173】



【0591】

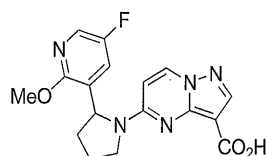
DMSO (3.0 mL) 中のエチル 5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-
 -カルボン酸塩 (200 mg、0.886 mmol)、5-フルオロ-2-メトキシ-3
 - (ピロリジン-2-イル)ピリジン (中間化合物 3、186 mg、0.948 mmol)
) 及び KF (257 mg、4.43 mmol) の混合物を 180 °C で 2 時間攪拌した。室
 温に冷却した後、反応混合物を水と EtOAc で分配した。分離された有機層を水と塩水
 で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラ
 ムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1) で精製して、白色泡状のエチル 5-
 (2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]
 ピリミジン-3-カルボン酸塩 (225 mg、74%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆,
 Varian, 400 MHz) : 1.25 - 1.30 (3H, m)、1.88 - 2.08 (3H, m)、2.23 - 2.37 (1H, m)、
 3.48 - 3.85 (1H, m)、3.90 - 4.09 (5H, m)、4.15 - 4.30 (1H, m)、5.14 (0.3H, m)、
 5.48 (0.7H, d, J = 7.6 Hz)、5.98 (0.3H, m)、6.65 (0.7H, d, J = 6.8 Hz)、
 7.22 - 7.41 (1H, m)、7.93 - 8.11 (1H, m)、8.12 - 8.30 (1H, m)、8.53 (0.3H, s)、
 8.76 (0.7H, d, J = 7.2 Hz)。

【0592】

段階 B : 5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸

【0593】

【化174】



【0594】

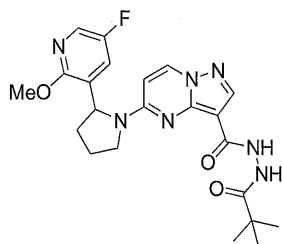
EtOH (5.0 mL) 及び水 (1.6 mL) 中のエチル 5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)シクロペンチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸塩 (255 mg、0.663 mmol) 溶液に、LiOH (48.0 mg、1.99 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を 5 時間 90 °C で加熱し、室温に冷却した。EtOH を蒸発させた後、残留物を pH 5 ~ 6 になるまで 2N HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の 5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (170 mg、72%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.82 - 2.08 (3H, m)、2.26 - 2.48 (1H, m)、3.45 - 3.80 (2H, m)、3.88 - 4.08 (3H, m)、5.15 及び 5.46 (1H, s + s)、6.64 及び 7.34 (1H, s + s)、7.34 (1H, s)、7.92 - 8.18 (2H, m)、8.42 - 8.85 (1H, m)。* CO₂H で陽子は観察されなかった。

【0595】

段階C：5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N ' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド

【0596】

【化175】



10

【0597】

DMF (3 . 1 mL) 中の 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (170 mg、0 . 476 mmol) 溶液に、ピバロヒドラジド塩酸塩 (218 mg、0 . 143 mmol)、DIPEA (0 . 332 mL、1 . 90 mmol) 及び HATU (271 mg、0 . 714 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌して、水に注いだ。混合物を 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N ' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (164 mg、76%) を取得した。¹H-NMR (DMSO - d₆ , Varian , 400 MHz) : 1 . 10 - 1 . 23 (9 H , m)、1 . 77 - 2 . 10 (3 H , m)、2 . 20 - 2 . 48 (1 H , m)、3 . 57 - 3 . 78 (1 H , m)、3 . 88 - 3 . 99 (3 H , m)、4 . 00 - 4 . 10 (1 H , m)、5 . 19 (0 . 3 H , d , J = 7 . 2 Hz)、5 . 31 (0 . 7 H , d , J = 8 . 8 Hz)、6 . 01 (0 . 3 H , d , J = 8 . 4 Hz)、6 . 69 (0 . 7 H , d , J = 7 . 6 Hz)、7 . 3 - 7 . 42 (1 H , m)、7 . 89 - 7 . 98 (1 H , m)、8 . 05 - 8 . 18 (1 H , m)、8 . 19 - 8 . 32 (1 H , m)、8 . 60 (0 . 3 H , d , J = 8 . 0 Hz)、8 . 83 (0 . 7 H , d , J = 7 . 6 Hz)、9 . 29 及び 9 . 54 (1 H , s + s)。

20

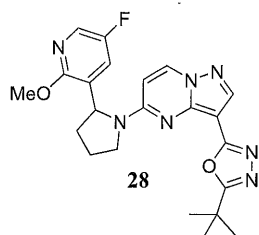
30

【0598】

段階D：2 - tert - ブチル - 5 - (5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

【0599】

【化176】



40

【0600】

5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N ' - ピバロイルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボヒドラジド (11

50

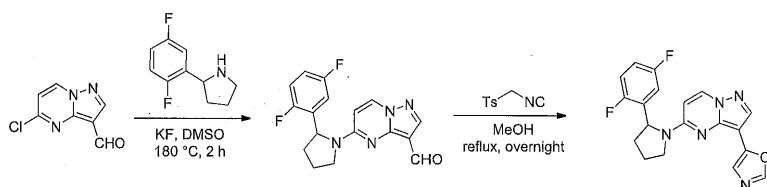
0 mg、2.42 mmol) 及び POCl_3 (0.675 mL、7.25 mmol) の混合物を2時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水とDCMで分配した。分離された有機層を水と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ~ 1 : 4) で精製して、白色固体状の2-tert-ブチル-5-(5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール (61.0 mg、58%) を収得した。¹H-NMR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz) : 1.22 及び 1.44 (9H, s + s)、1.70 - 2.10 (3H, m)、2.20 - 2.40 (1H, m)、3.52 - 3.85 (1H, m)、3.95 - 4.12 (4H, m)、5.15 (0.3H, d, $J = 7.6$ Hz)、5.50 (0.7H, d, $J = 7.6$ Hz)、6.00 (0.3H, d, $J = 7.2$ Hz)、6.70 (0.7H, d, $J = 8.0$ Hz)、7.23 - 7.42 (1H, m)、7.95 - 8.15 (1H, m)、8.30 - 8.42 (1H, m)、8.60 (0.3H, d, $J = 7.2$ Hz)、8.83 (0.7H, d, $J = 7.2$ Hz)。MS : 438.4 [MH^+]。

【0601】

実施例40：化合物29の製造

【0602】

【化177】

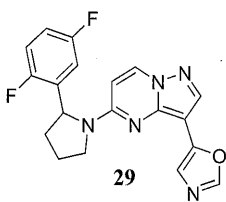


【0603】

化合物29：5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)オキサゾール

【0604】

【化178】

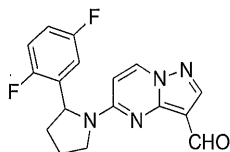


【0605】

段階A：5-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0606】

【化179】



【0607】

DMSO (5.5 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カル

10

20

30

40

50

バルデヒド (300 mg、1.65 mmol)、2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (中間化合物2、324 mg、1.77 mmol) 及びKF (480 mg、8.26 mmol) の混合物を180 °Cで2時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1) で精製して、黄色固体状の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (540 mg、100%) を取得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.90-2.28 (3H, m)、2.38-2.60 (1H, m)、3.60-4.18 (2H, m)、5.14-5.28 (0.6H, m)、5.54-5.72 (0.4H, m)、5.84-6.02 (0.6H, m)、6.35-6.46 (0.4H, m)、6.68-6.78 (1H, m)、6.82-7.20 (2H, m)、8.10-8.36 (2H, m)、9.77及び10.11 (1H, s+s)。

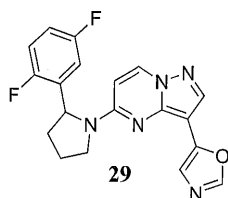
10

【0608】

段階B: 5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)オキサゾール

【0609】

【化180】



20

【0610】

MeOH (9.2 mL) 中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (300 mg、0.914 mmol) 溶液に、1-(イソシアノメチルスルホニル)-4-メチルベンゼン (178 mg、0.914 mmol) 及びK₂CO₃ (126 mg、0.914 mmol) を室温で添加した。反応混合物を4時間還流し、室温に冷却した。MeOHを蒸発させた後、残留物をDCMと水で分配した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc=1:1) で精製して、黄色固体状の5-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)オキサゾール (46.0 mg、13%) を取得した。¹H-NMR (MeOH-d₄, Varian, 400 MHz): 1.95-2.25 (3H, m)、2.40-2.50 (1H, m)、3.50-3.88 (2H, m)、3.89-4.10 (1H, m)、5.20-5.70 (1H, m)、6.56-6.77 (1H, m)、6.80-7.20 (3H, m)、7.07-7.20 (1H, m)、7.92-8.20 (1H, m)、8.22-8.55 (1H, m)。MS: 368.2 [MH⁺]。

30

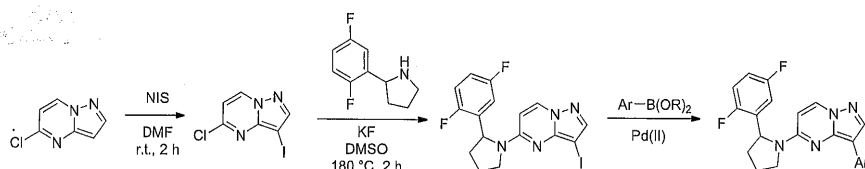
40

【0611】

実施例41: 化合物30の製造

【0612】

【化181】



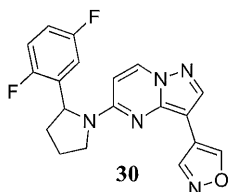
【0613】

化合物30：4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)イソオキサゾール

【0614】

10

【化182】



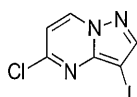
【0615】

段階A：5-クロロ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0616】

20

【化183】



【0617】

DMF (13 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.00 g、6.51 mmol) 溶液に、N-ヨードスクシニアミド (1.61 g、7.16 mmol) を室温で少しずつ添加した。反応混合物を2時間室温で撹拌した。水を添加した後、混合物を室温でさらに30分間撹拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の5-クロロ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.74 g、96%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz)、8.34 (1H, s)、9.17 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

30

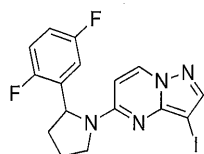
【0618】

段階B：5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0619】

【化184】

40



【0620】

DMSO (7.4 mL) 中の5-クロロ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (621 mg、2.22 mmol)、2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (中間化合物2、407 mg、2.22 mmol) 及びKF (645 mg、11.1 mmol) の溶液を180 で2時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し

50

た。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=5:1~3:1~2:1)で精製して、淡黄色固体状の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(819mg、86%)を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , Varian, 400MHz): 1.80-2.15(3H, m)、2.38-2.50(1H, m)、3.50-3.80(1H, m)、3.95-3.99(1H, m)、5.21-5.51(1H, m)、5.99及び6.53(1H, s+s)、6.97(1H, s)、7.11-7.26(1H, m)、7.95(1H, m)、8.44-8.64(1H, m)。

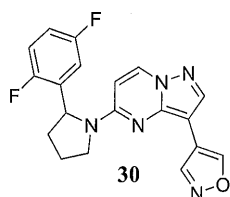
10

【0621】

段階C: 4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)イソオキサゾール

【0622】

【化185】



20

【0623】

ジオキサン(0.90mL)及び水(0.10mL)中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(40.0mg、0.0940mmol)、 K_3PO_4 (60.0mg、0.282mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 添加物(7.66mg、9.39 μmol)及びイソオキサゾール-4-イルボロン酸(21.0mg、0.188mmol)の混合物を N_2 ガスで脱気した。反応混合物を密封ビン内で15時間100で加熱し、室温に冷却した。真空で濃縮した後、残留物をEtOAcで希釈し、シリカゲルパッドを通して濾過した。濾過物を真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:3~1:4)で精製して、茶色油状の4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)イソオキサゾール(5.90mg、17%)を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , Varian, 400MHz): 1.95-2.20(3H, m)、2.40-2.60(1H, m)、3.50-4.12(3H, m)、5.12-5.70(1H, m)、5.80-6.40(1H, m)、6.74(1H, s)、6.92(1H, s)、7.00-7.18(1H, m)、8.00(1H, s)、8.10-8.50(2H, m)。MS: 368.2[MH $^+$]。

30

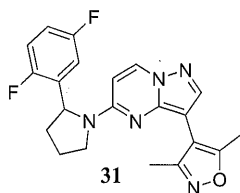
【0624】

実施例42: 化合物31の製造: 4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール

40

【0625】

【化186】



【0626】

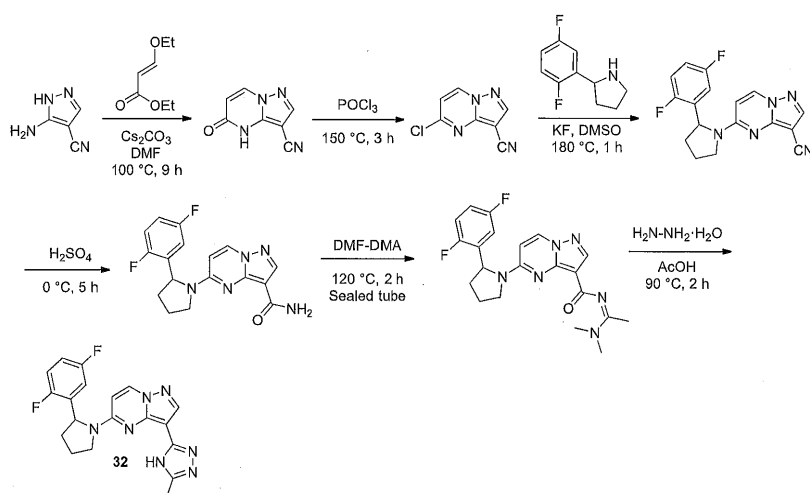
ジオキササン(1.9 mL)及び水(0.21 mL)中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(90.0 mg、0.211 mmol)、 K_3PO_4 (134 mg、0.634 mmol)、 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 添加物(17.0 mg、0.0210 mmol)及び3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルボロン酸(60.0 mg、0.422 mmol)の混合物を N_2 ガスで脱気した。反応混合物を密封チューブ内で約100で15時間加熱し、室温に冷却し、EtOAcと水で分配した。分離された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:3~1:4)で精製して、黄色固体状の4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(13.0 mg、15%)を収得した。 $^1H-NMR(CDCl_3, Varian, 400 MHz)$: 1.95-2.63(10H, m)、3.70(1H, s)、3.91(1H, s)、5.08-5.55(1H, m)、5.70-6.38(1H, m)、6.84(1H, m)、6.91(1H, m)、7.00-7.10(1H, m)、7.84(1H, s)、8.27(1H, m)。MS: 369.2 [MH⁺]。

【0627】

実施例43: 化合物32の製造

【0628】

【化187】

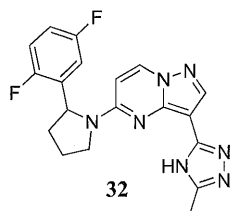


【0629】

化合物32: 5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0630】

【化188】

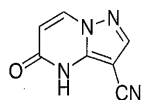


【0631】

段階A：5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル 10

【0632】

【化189】



【0633】

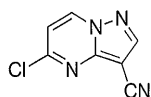
DMF (18 mL) 中の 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (1 . 00 g、9 . 25 mmol)、エチル 3 - エトキシアクリレート (2 . 00 mL、13 . 8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (4 . 52 g、13 . 88 mmol) の混合物を 100 で 9 時間加熱した。反応混合物を 0 に冷却した後、 $pH = 2 - 3$ になるまで 2 N HCl 水溶液で酸性化した。沈殿した固体を濾過して収集し、水の後、EtOAc で洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体状の 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル (1 . 33 g、90%) を収得した。 $^1H - NMR$ (DMF- d_6 , Varian, 400 MHz) : 6 . 24 (1 H, d, $J = 8 . 0$ Hz)、8 . 31 (1 H, s)、8 . 63 (1 H, d, $J = 7 . 6$ Hz)、13 . 24 (1 H, br . s)。 20

【0634】

段階B：5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル 30

【0635】

【化190】



【0636】

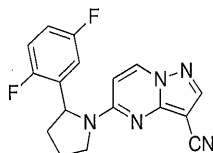
5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - カルボニトリル (1 . 33 g、8 . 31 mmol) 及び $POCl_3$ (7 . 74 mL、83 mmol) の混合物を 150 で 3 時間加熱し、室温に冷却した。真空で濃縮した後、残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 2 : 1) で精製して、白色固体状の 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル (343 mg、23%) を収得した。 $^1H - NMR$ ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz) : 7 . 09 (1 H, d, $J = 7 . 6$ Hz)、8 . 39 (1 H, s)、8 . 68 (1 H, d, $J = 7 . 2$ Hz)。 40

【0637】

段階C：5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル

【0638】

【化191】



【0639】

DMSO (10 mL) 中の 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル (343 mg、1.92 mmol) 及び 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン (中間化合物 2、343 mg、1.87 mmol) の混合物を 1 時間 180 で加熱し、室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、象牙色固体状の 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル (611 mg、98%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 400 MHz) : 2.05 - 2.11 (3H , m)、2.47 - 2.55 (1H , m)、3.67 - 4.10 (2H , m)、5.20 (0.7H , s)、5.65 (0.3H , s)、5.96 (0.7H , s)、6.43 (0.3H , s)、6.69 - 6.73 (1H , m)、6.96 - 7.09 (2H , m)、8.01 - 8.31 (3H , m)。

10

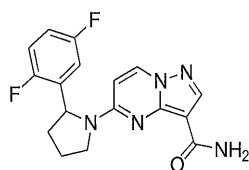
20

【0640】

段階 D : 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0641】

【化192】



30

【0642】

5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボニトリル (230 mg、0.707 mmol) 及び濃縮 H₂SO₄ (1.13 mL、21.2 mmol) の混合物を 5 時間 0 で撹拌した。氷水を追加した後、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (172 mg、71%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃ , Varian , 400 MHz) : 2.05 - 1.11 (2H , m)、2.47 - 2.55 (1H , m)、3.67 - 4.10 (2H , m)、5.12 - 5.32 (1H , m)、5.52 (0.6H , sz)、5.74 (0.4H , s)、5.90 (0.4H , s)、6.32 (0.6H , sz)、6.69 - 6.74 (1H , m)、6.96 - 7.09 (2H , m)、7.80 (0.5H , s)、8.20 (0.5H , s)、8.25 - 8.40 (1H , m)。* NH₂ NH₂ の 2 個の陽子は観察されなかった。

40

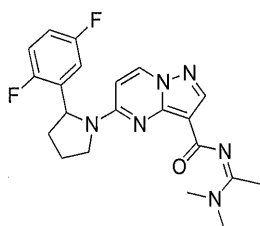
【0643】

段階 E : (Z) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (ジメチルアミノ) エチリデン) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

50

【0644】

【化193】



【0645】

10

5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (100 mg、0.291 mmol) 及び 1, 1 - ジメトキシ - N, N - ジメチルエタンアミン (1.06 mL、7.28 mmol) の混合物を密封チューブ内で 2 時間 120 で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮して、粗 (Z) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (ジメチルアミノ)エチリデン)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (160 mg、99%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。

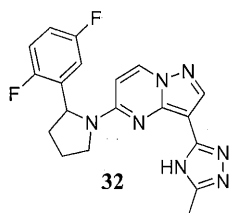
【0646】

段階 F: 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン

20

【0647】

【化194】



32

30

【0648】

AcOH (1.0 mL) 中の粗 (Z) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (1 - (ジメチルアミノ)エチリデン)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (160 mg、0.291 mmol) 溶液に、ヒドラジン水和物 (22.0 mg、0.437 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間 90 で加熱した後、真空で濃縮した。残留物を水で処理して、固体を沈殿させた。固体を濾過して収集し、水及びヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、白色固体状の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (5 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (58.0 mg、52%) を取得した。¹H - NMR (MeOH - d₄, Varian, 400 MHz) : 1.92 - 2.26 (3H, m)、2.34 (3H, m)、2.44 - 2.60 (2H, m)、3.67 - 4.22 (2H, m)、5.17 (0.4H, s)、5.68 (0.6H, sz)、6.11 (0.4H, s)、6.65 (0.6H, sz)、6.80 - 7.20 (2H, m)、7.20 - 7.43 (1H, m)、8.20 - 8.60 (2H, m)。MS : 382.3 [MH⁺]。

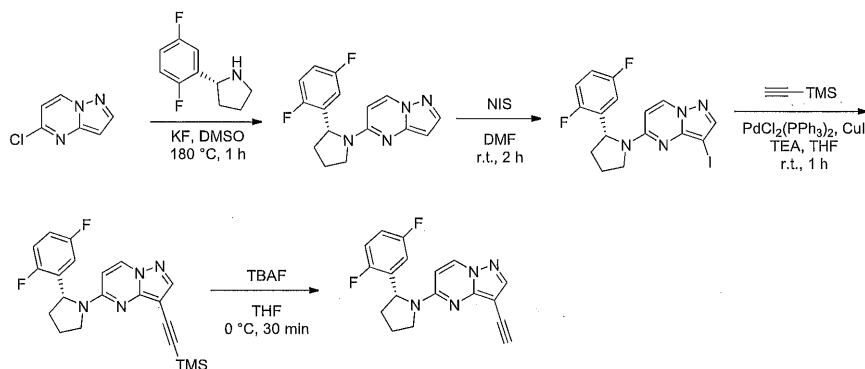
40

【0649】

実施例 44 : 中間化合物 13 の製造

【0650】

【化195】



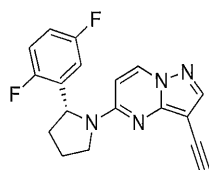
10

【0651】

中間化合物13: *tert*-ブチル3-(4-(5-((*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0652】

【化196】



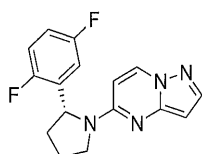
20

【0653】

段階A: (*R*)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0654】

【化197】



30

【0655】

DMSO (2.6 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.18 g、7.68 mmol)、(*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (1.51 g、8.22 mmol) 及びKF (2.32 g、39.1 mmol) の混合物を180 °C で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して水に注いだ。混合物を30分間室温でさらに攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、黄色固体状の(*R*)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.70 g、74%) を取得した。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): 1.88 - 2.06 (3H, m)、2.33 - 2.45 (1H, m)、3.56 - 3.70 (1H, m)、3.90 - 4.00 (1H, m)、5.38 (1H, s)、5.98 (1H, s)、6.10 - 6.50 (1H, m)、6.85 - 6.91 (1H, m)、7.10 - 7.15 (1H, m)、7.26 - 7.32 (1H, m)、7.81 (1H, d, *J* = 1.6 Hz)、8.60 (1H, s)。

40

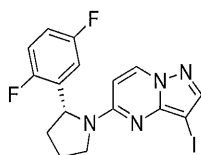
【0656】

段階B: (*R*)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

50

【0657】

【化198】



【0658】

DMF (6.5 mL) 中の (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (975 mg、3.25 mmol) 溶液に、NIS (804 mg、3.57 mmol) を室温で少しずつ添加した。反応混合物を2時間攪拌して水に注いだ。混合物を30分間さらに攪拌した。沈殿した固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (1.19 g、86%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.80-2.15 (3H, m)、2.38-2.50 (1H, m)、3.50-3.80 (1H, m)、3.95-3.99 (1H, m)、5.21-5.51 (1H, m)、5.99 及び 6.53 (1H, s + s)、6.97 (1H, s)、7.11-7.26 (1H, m)、7.95 (1H, m)、8.44-8.64 (1H, m)。

10

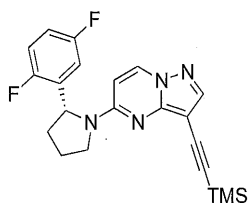
20

【0659】

段階C: (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラゾロ-[1,5-a]ピリミジン

【0660】

【化199】



30

【0661】

THF (10 mL) 及び TEA (10 mL) 中の (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]-ピリミジン (1.19 g、2.79 mmol) 溶液に、CuI (53.0 mg、0.279 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (196 mg、0.279 mmol) 及びエチニルトリメチルシラン (0.596 mL、4.19 mmol) を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。EtOAc で洗浄しながらセライト (Celite) パッドを通して濾過した後、濾過物を真空で濃縮した。残留物を EtOAc で希釈し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 2:1 ~ 1:1) で精製して、粘性のある黄色油状の (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (832 mg、75%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 0.260 (9H, s)、2.03-2.20 (3H, m)、2.49 (1H, br. s)、3.63-4.15 (2H, m)、5.17 及び 6.25 (1H, br. s + br. s)、5.83 (1H, br. s)、6.73-6.77 (1H, m)、6.91 (1H, br. s)、7.04 (1H, br. s)、7.93 (1H, s)、8.11 (1H, br. s)。

40

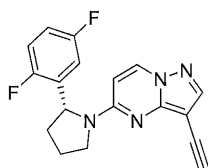
【0662】

50

段階 D : (R) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル)
- 3 - エチニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 0 6 6 3 】

【 化 2 0 0 】



10

【 0 6 6 4 】

THF (1 0 m L) 中の (R) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (8 3 2 m g , 2 . 1 0 m m o l) 溶液に、T B A F (T H F 中に 1 M 溶液、 2 . 5 2 m L , 2 . 5 2 m m o l) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチした後、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 3 : 2 ~ 1 : 1) で精製して、粘性のある黄色油状の (R) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - エチニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (6 5 9 m g , 9 7 %) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃ , Varian , 4 0 0 M H z) : 1 . 9 8 - 2 . 1 8 (3 H , m) , 2 . 5 0 (1 H , br . s) , 3 . 2 4 (1 H , s) , 3 . 9 3 (1 H , br . s) , 4 . 0 6 (1 H , br . s) , 5 . 1 9 (1 H , br . s) , 5 . 8 7 (1 H , br . s) , 6 . 7 5 (1 H , br . s) , 6 . 9 2 (1 H , br . s) , 7 . 0 5 (1 H , br . s) , 7 . 9 6 (1 H , s) , 8 . 1 4 (1 H , br . s) 。

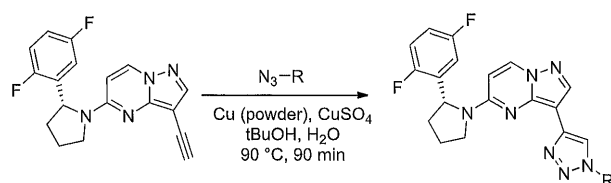
20

【 0 6 6 5 】

実施例 4 5 : 化合物 3 3 の製造

【 0 6 6 6 】

【 化 2 0 1 】



30

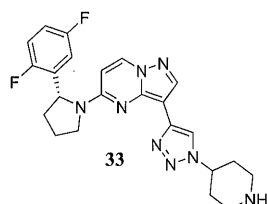
【 0 6 6 7 】

化合物 3 3 : (R) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

40

【 0 6 6 8 】

【 化 2 0 2 】



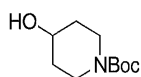
50

【0669】

段階A: tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸塩

【0670】

【化203】



【0671】

MeOH (16 mL) 中の tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.00 g、5.02 mmol) 溶液に、NaBH₄ (285 mg、7.53 mmol) を0 で添加した。反応混合物を0 で1時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留物を EtOAc と水で分配した。分離された水性層を EtOAc で抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、粘性のある淡黄色油状の tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.01 g、100%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.46 (9H, s)、1.48 - 1.50 (2H, m)、1.84 - 1.87 (2H, m)、2.99 - 3.06 (2H, m)、3.81 - 3.87 (3H, m)。*OHは観察されなかった。

10

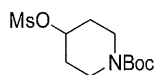
【0672】

段階B: tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸塩

20

【0673】

【化204】



【0674】

DCM (16 mL) 中の tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.01 g、5.02 mmol) 溶液に、TEA (0.909 mL、6.52 mmol) 及び DMAP (61.0 mg、0.502 mmol) に続いて MsCl (0.469 mL、6.02 mmol) を0 で添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水、2N HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水の順に連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.40 g、100%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.46 (9H, s)、1.78 - 1.86 (2H, m)、1.94 - 1.99 (2H, m)、3.04 (3H, s)、3.27 - 3.34 (2H, m)、3.68 - 3.72 (2H, m)、4.86 - 4.91 (1H, m)。

30

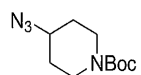
40

【0675】

段階C: tert-ブチル4-アジドピペリジン-1-カルボン酸塩

【0676】

【化205】



【0677】

DMF (25 mL) 中の tert-ブチル4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.40 g、5.02 mmol) 溶液に、アジ化ナトリウム (97

50

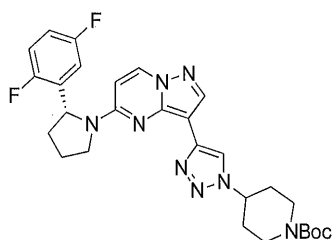
9 mg、15.0 mmol) を添加した。反応混合物を100 で12時間加熱して、白色固体を形成した。真空で濃縮した後、残留物をEtOAcと水で分配した。水性層をEtOAcで抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc = 5:1)で精製して、無色油状のtert-ブチル4-アジドピペリジン-1-カルボン酸塩(948 mg、83%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.46 (9H, s)、1.53 - 1.57 (2H, m)、1.85 - 1.88 (2H, m)、3.05 - 3.12 (2H, m)、3.54 - 3.60 (1H, m)、3.81 - 3.84 (1H, m)。

【0678】

段階D: (R)-tert-ブチル4-(4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩

【0679】

【化206】



【0680】

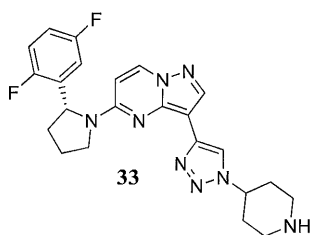
tBuOH (2.0 mL) 中の (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (中間化合物13、144 mg、0.444 mmol) 及び tert-ブチル4-アジドピペリジン-1-カルボン酸塩 (111 mg、0.488 mmol) の溶液に、銅粉 (23.0 mg、0.355 mmol) に続いて水 (1.0 mL) 及び 1M 硫酸銅水溶液 (0.089 mL、0.089 mmol) を添加した。反応混合物を90 で90分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。濃縮NH₄OH (2.0 mL) に続いて水 (2.0 mL) を添加した後、混合物を30分間激しく攪拌し、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(EtOAc単独ないしDCM:MeOH = 30:1)で精製して、黄色泡状の(R)-tert-ブチル-4-(4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩 (177 mg、72%) を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.49 (9H, s)、1.83 - 2.22 (7H, m)、2.48 (1H, br. s)、2.97 (2H, s)、3.66 (1H, br. s)、3.91 (1H, br. s)、4.35 (2H, br. s)、4.67 (1H, br. s)、5.70 (1H, br. s)、6.34 (1H, br. s)、6.75 (1H, br. s)、6.91 (1H, br. s)、7.13 (1H, br. s)、7.52 (1H, s)、8.35 (1H, br. s)、8.48 (1H, s)。

【0681】

段階E: (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0682】

【化207】



【0683】

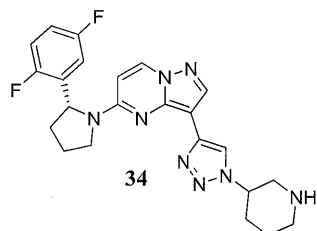
DCM (1.6 mL) 中の (R) - tert - ブチル - 4 - (4 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (177 mg、0.321 mmol) 溶液に、TFA (0.867 mL、11.2 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1 ~ 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、黄色泡状の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (100 mg、69%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.83 - 2.30 (8H, m)、2.50 (1H, br. s)、2.85 (2H, t, J = 11.2 Hz)、3.30 - 3.33 (2H, m)、3.69 (1H, br. s)、3.93 (1H, br. s)、4.58 (1H, br. s)、5.24 及び 5.68 (1H, br. s + br. s)、5.87 及び 6.30 (1H, br. s + br. s)、6.75 (1H, br. s)、6.90 (1H, br. s)、7.12 (1H, br. s)、7.57 (1H, s)、8.30 (1H, br. s)、8.48 (1H, s)。MS : 451.1 [MH⁺]。

【0684】

実施例 46 : 化合物 34 の製造 : 5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0685】

【化208】

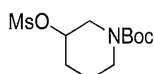


【0686】

段階 A : tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【0687】

【化209】



【0688】

DCM (16 mL) 中の tert - ブチル 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (1.00 g、4.97 mmol) 溶液に、TEA (0.895 mL、6.46 mmol) に続いて MsCl (0.465 mL、5.96 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水、2 N HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水の順に連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、無色油状の tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (1.39 g、100%) を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.47 (9H, s)、1.55 (1H, br. s)、1.78 - 2.01 (3H, m)、3.06 (3H, s)、3.28 - 3.38 (1H, m)、3.42 - 3.48 (1H, m)、3.54 - 3.68 (2H, m)、4.72 (1H, br. s)。

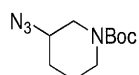
10

【0689】

段階 B: tert - ブチル 3 - アジドピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【0690】

【化210】



【0691】

20

DMF (24 mL) 中の tert - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (1.39 g、4.98 mmol) 溶液に、アジ化ナトリウム (970 mg、14.9 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌しながら 100 で 4 時間加熱して、白色固体を形成した。真空で濃縮した後、残留物を EtOAc と水で分配した。水性層を EtOAc で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 20:1 ~ 10:1 ~ 5:1) で精製して、無色油状の tert - ブチル 3 - アジドピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (840 mg、74%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.47 (9H, s)、1.49 - 1.62 (2H, m)、1.77 (1H, br. s)、1.96 (1H, br. s)、2.90 - 3.30 (2H, m)、3.44 - 3.50 (1H, m)、3.52 - 3.90 (2H, m)。

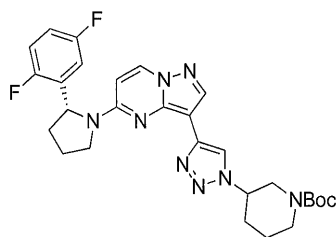
30

【0692】

段階 C: tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【0693】

【化211】



40

【0694】

tBuOH (1.4 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - エチニルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (中間化合物 13、92.0 mg、0.284 mmol) 及び tert - ブチル 3 - アジドピペリジン -

50

1 - カルボン酸塩 (71.0 mg、0.312 mmol) の溶液に、銅粉 (14.0 mg、0.227 mmol) に続いて水 (1.0 mL) 及び 1 M 硫酸銅水溶液 (0.057 mL、0.057 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 90 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、EtOAc で希釈した。濃縮 NH₄OH (2.0 mL) に続いて水 (2.0 mL) を添加した後、混合物を 30 分間激しく攪拌し、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 30 : 1) で精製して、黄色油状の tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (123 mg、79%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.48 (9H, s)、1.63 - 1.76 (2H, m)、1.90 - 1.94 (1H, m)、2.04 (1H, br. s)、2.16 (2H, br. s)、2.29 (1H, br. s)、2.40 - 2.58 (1H, m)、2.80 - 3.50 (2H, m)、3.68 (1H, br. s)、3.92 (1H, br. s)、4.18 (1H, br. s)、4.30 - 4.60 (2H, m)、5.23 及び 5.66 (1H, br. s + br. s)、5.86 及び 6.31 (1H, br. s + br. s)、6.75 - 6.77 (1H, m)、6.91 (1H, br. s)、7.04 (1H, br. s)、7.56 (1H, s)、8.31 (1H, br. s)、8.47 (1H, s)。

10

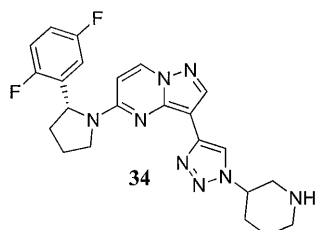
【0695】

20

段階 D : 5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0696】

【化212】



30

【0697】

DCM (1.1 mL) 中の tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (123 mg、0.223 mmol) 溶液に、TFA (0.602 mL、7.82 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 2 時間室温で攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1 ~ 3 : 1) で精製して、黄色泡状の 5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (70.0 mg、69%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.92 - 1.95 (1H, m)、1.89 - 2.14 (8H, m)、2.28 (1H, br. s)、2.49 (1H, br. s)、2.77 (1H, t, J = 10.8 Hz) 2.85 - 3.18 (2H, m)、3.40 (1H, br. s)、3.66 (1H, br. s)、3.91 (1H, br. s)、4.50 (1H, br. s)、5.30 及び 5.67 (1H, br. s + br. s)、5.85 及び 6.29 (1H, br. s + br. s)。

40

50

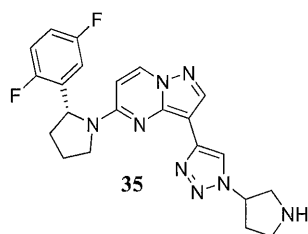
s)、6.75 (1H, s)、6.90 (1H, s)、7.00 - 7.10 (1H, m)、7.57 (1H, s)、8.31 (1H, br. s)、8.47 (1H, s)。MS: 451.1 [MH⁺]

【0698】

実施例47: 化合物35の製造: 5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-(1-(ピロリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

【0699】

【化213】



10

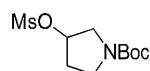
【0700】

段階A: tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸塩

20

【0701】

【化214】



【0702】

DCM (17 mL) 中の tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸塩 (1.00 g、5.34 mmol) 溶液に、TEA (0.962 mL、6.94 mmol) に続いて MsCl (0.499 mL、6.41 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水、2N HCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及び塩水の順に連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、無色油状の tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸塩 (1.42 g、100%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.47 (9H, s)、2.06 - 2.20 (1H, m)、2.21 - 2.36 (1H, m)、3.05 (3H, s)、3.44 - 3.54 (1H, m)、3.54 - 3.72 (3H, m)、5.27 (1H, br. s)。

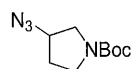
30

段階B: tert-ブチル3-アジドピロリジン-1-カルボン酸塩

【0703】

40

【化215】



【0704】

DMF (26 mL) 中の tert-ブチル3-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸塩 (1.42 g、5.35 mmol) 溶液に、アジ化ナトリウム (1.04 g、16.0 mmol) を添加した。反応混合物を 100 で4時間攪拌しながら加熱して、白色固体を形成した。真空で濃縮した後、残留物を EtOAc と水で分配した。水性層を EtOAc で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥

50

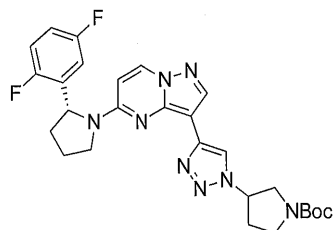
し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、無色油状の tert - ブチル 3 - アジドピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (1.07 g、94%) を収得した。 ^1H - NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz) : 1.47 (9H, s)、2.02 - 2.08 (2H, m)、3.35 - 3.54 (4H, m)、4.14 - 4.16 (1H, m)。

【0705】

段階C : tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸塩

【0706】

【化216】



【0707】

tBuOH (1.4 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - エチニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (中間化合物 13、92.0 mg、0.284 mmol) 及び tert - ブチル 3 - アジドピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (66.0 mg、0.312 mmol) の溶液に、銅粉 (14.0 mg、0.227 mmol) に続いて水 (1.0 mL) 及び 1M 硫酸銅水溶液 (0.057 mL、0.057 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 90 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、EtOAc で希釈した。濃縮 NH_4OH (2.0 mL) に続いて水 (2.0 mL) を添加した後、混合物を 30 分間激しく攪拌し、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 30 : 1) で精製して、黄色泡状の tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (127 mg、83%) を収得した。 ^1H - NMR (CDCl_3 , Varian, 400 MHz) : 1.50 (9H, s)、1.98 - 2.20 (3H, m)、2.22 - 2.63 (3H, m)、3.50 - 3.83 (4H, m)、3.83 - 4.20 (2H, m)、5.15 (1H, br. s)、5.30 及び 5.66 (1H, br. s + br. s)、5.84 及び 6.31 (1H, br. s + br. s)、6.75 (1H, br. s)、6.91 (1H, br. s)、7.00 - 7.18 (1H, m)、7.52 (1H, s)、8.32 (1H, br. s)、8.48 (1H, s)。

【0708】

段階D : 5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン

【0709】

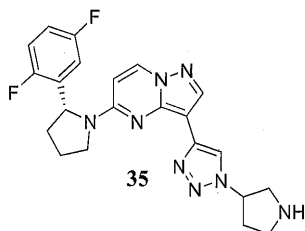
10

20

30

40

【化 2 1 7】



【0 7 1 0】

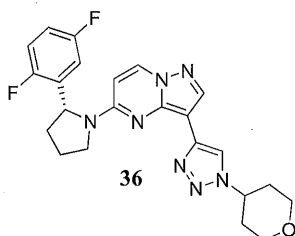
DCM (1.2 mL) 中の tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ((R) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (127 mg、0.237 mmol) 溶液に、TFA (0.638 mL、8.28 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 2 時間室温で撹拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1 ~ 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、黄色泡状の 5 - ((R) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (78.0 mg、76%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.00 - 2.20 (4H, m)、2.26 - 2.60 (3H, m)、3.11 (1H, br. s)、3.24 - 3.46 (3H, m)、3.68 (1H, br. s)、3.91 (1H, br. s)、5.02 (1H, br. s)、5.39 及び 5.64 (1H, br. s + br. s)、5.84 及び 6.30 (1H, br. s + br. s)、6.75 (1H, s)、6.90 (1H, br. s)、7.06 (1H, br. s)、7.56 (1H, s)、8.31 (1H, br. s)、8.46 (1H, s)。

【0 7 1 1】

実施例 48 : 化合物 36 の製造 : (R) - 5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【0 7 1 2】

【化 2 1 8】

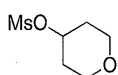


【0 7 1 3】

段階 A : テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸塩

【0 7 1 4】

【化 2 1 9】



【0 7 1 5】

DCM (16 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール (500 mg、4.90 mmol) 溶液に、TEA (0.882 mL、6.36 mmol) に続いて MsCl (0.458 mL、5.87 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 2 時間室温で攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水、2 N HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水の順に連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、無色油状のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸塩 (882 mg、100%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.84 - 1.92 (2H, m)、2.03 - 2.07 (2H, m)、3.04 (3H, s)、3.52 - 3.58 (2H, m)、3.92 - 3.97 (2H, m)、4.87 - 4.93 (1H, m)。

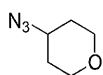
10

【0716】

段階 B: 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン

【0717】

【化220】



【0718】

DMF (16 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメタンスルホン酸塩 (0.882 g、4.89 mmol) 溶液に、アジ化ナトリウム (954 mg、14.68 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間 100 で加熱した。真空で濃縮した後、残留物を EtOAc と水で分配した。水性層を EtOAc で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 3:1) で精製して、無色油状の 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン (110 mg、17%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.60 - 1.70 (2H, m)、1.88 - 1.92 (2H, m)、3.44 - 3.50 (2H, m)、3.56 - 3.63 (1H, m)、3.92 - 3.97 (2H, m)。

20

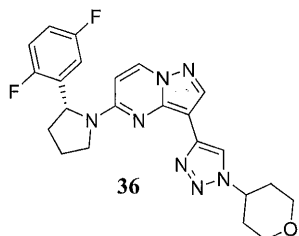
【0719】

段階 C: (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン

30

【0720】

【化221】



40

【0721】

tBuOH (1.5 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - エチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (96.0 mg、0.296 mmol) 及び 4 - アジドテトラヒドロ - 2H - ピラン (41.0 mg、0.326 mmol) の溶液に、銅粉 (15.0 mg、0.237 mmol) に続いて水 (1.0 mL) 及び 1 M 硫酸銅水溶液 (0.059 mL、0.059 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 90 分間加熱し、室温に冷却した後、EtOAc で希釈した。濃

50

縮 NH_4OH (2.0 mL) に続いて水 (2.0 mL) を添加した後、混合物を 30 分間激しく攪拌し、 EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし $\text{DCM}:\text{MeOH}=30:1$) で精製して、黄色油状の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (84.0 mg, 63%) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 2.04 - 2.30 (7H, m)、2.49 (1H, br. s)、3.61 (2H, t, $J=11.6\text{ Hz}$)、3.92 (1H, br. s)、4.18 (2H, t, $J=11.6\text{ Hz}$)、4.73 (1H, br. s)、5.19 及び 5.66 (1H, br. s + br. s)、5.88 及び 6.31 (1H, br. s + br. s)、6.73 - 6.78 (1H, m)、6.91 (1H, br. s)、7.01 - 7.16 (1H, m)、7.52 (1H, s)、8.32 (1H, br. s)、8.47 (1H, s)。MS: 452.2 [MH^+]。

10

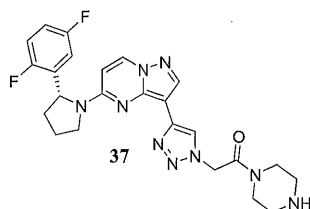
【0722】

実施例 49: 化合物 37 の製造: (R) - 2 - (4 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【0723】

20

【化222】



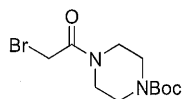
【0724】

段階 A: tert - ブチル 4 - (2 - プロモアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

30

【0725】

【化223】



【0726】

5 重量% NaHCO_3 水溶液 (36 mL) 及び DCM (36 mL) 中の tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (2.00 g, 10.7 mmol) 溶液に、2 - プロモアセチルプロマイド (1.40 mL, 16.1 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。相分離の後、有機層を水、2N HCl 水溶液、水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留固体を EtOAc 及びヘキサンから再結晶して精製し、白色固体状のブチル 4 - (2 - アジドアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (2.92 g, 89%) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 1.47 (9H, s)、3.42 - 3.44 (2H, m)、3.46 - 3.54 (4H, m)、3.58 - 3.60 (2H, m)、3.86 (2H, s)。

40

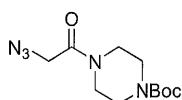
【0727】

段階 B: tert - ブチル 4 - (2 - アジドアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

50

【0728】

【化224】



【0729】

CH₃CN (47 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - アジドアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (2.92 g、9.51 mmol) 及びアジ化ナトリウム (1.54 g、23.7 mmol) の懸濁液を 1 時間還流し、室温に冷却した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を EtOAc 及びヘキサンから再結晶して精製し、白色固体状の tert - ブチル 4 - (2 - アジドアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (2.28 g、89%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.47 (9H, s)、3.33 - 3.38 (2H, m)、3.42 - 3.50 (4H, m)、3.58 - 3.66 (2H, m)、3.95 (2H, s)。

10

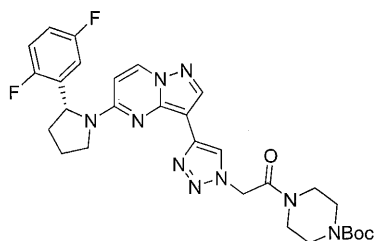
【0730】

段階 C : tert - ブチル (R) - 4 - (2 - (4 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

20

【0731】

【化225】



30

【0732】

tBuOH (1.5 mL) 中の (R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (中間化合物 13、100 mg、0.308 mmol) 及び tert - ブチル 4 - (2 - アジドアセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (91.0 mg、0.339 mmol) の溶液に、銅粉 (16.0 mg、0.247 mmol) に続いて水 (0.70 mL) 及び 1 M 硫酸銅水溶液 (0.0620 mL、0.0620 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 90 分間加熱し、室温に冷却した後、EtOAc で希釈した。濃縮 NH₄OH (2.0 mL) に続いて水 (2.0 mL) を添加した後、結果混合物を 30 分間激しく攪拌し、EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 30 : 1) で精製して、黄色泡状の (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (108 mg、59%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.47 (9H, s)、2.00 - 2.25 (3H, m)、2.42 - 2.58 (1H, m)、3.34 (4H, br. s)、3.59 (2H, br. s)、3.65 (2H, br. s)、3.92 (1H, br. s)、5.20 及び 5.52 (1H, br. s + br. s)、5.28 - 5.32 (2H, m)、5.85 及び 6.27 (1H, br. s + br. s)、6.78 (1H,

40

50

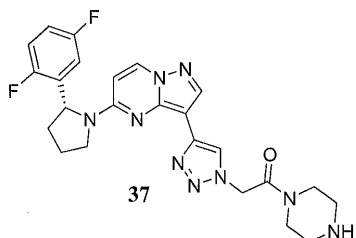
br. s)、6.90 (1H, br. s)、7.04 - 7.10 (1H, m)、7.63 (1H, s)、8.25 (1H, br. s)、8.47 (1H, s)。

【0733】

段階D：(R)-2-(4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0734】

【化226】



10

【0735】

DCM (1.0 mL) 中の (R)-tert-ブチル 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸塩 (108 mg、0.182 mmol) 溶液に、TFA (0.500 mL、6.49 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1 ~ 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製して、淡黄色泡状の (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン (78.0 mg、87%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.47 (9H, s)、2.00 - 2.25 (3H, m)、2.50 (1H, br. s)、2.85 (4H, br. s)、3.57 (2H, br. s)、3.64 (2H, br. s)、3.90 (1H, br. s)、5.26 及び 5.52 (1H, br. s + br. s)、5.26 - 5.30 (2H, m)、5.85 及び 6.26 (1H, br. s + br. s)、6.77 (1H, br. s)、6.88 (1H, br. s)、7.00 - 7.12 (1H, m)、7.62 (1H, s)、8.24 (1H, br. s)、8.46 (1H, s)。MS : 494.2 [MH⁺]。

20

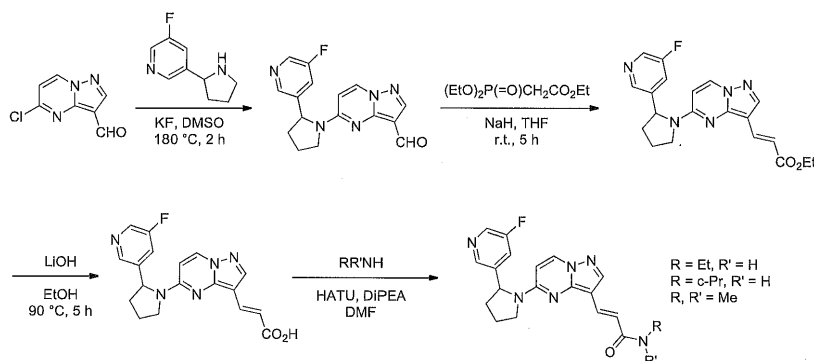
30

【0736】

実施例50：化合物38の製造

【0737】

【化227】



40

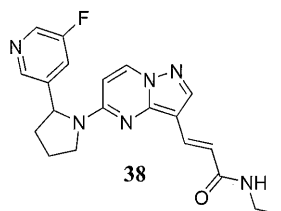
50

【0738】

化合物38：(E)-N-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド

【0739】

【化228】



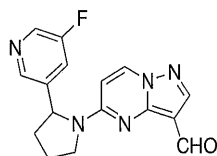
10

【0740】

段階A：5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0741】

【化229】



20

【0742】

DMSO (9.2 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (500 mg、2.75 mmol)、3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン (中間化合物1、490 mg、2.95 mmol) 及びKF (800 mg、13.8 mmol) の混合物を180 で2時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1) で精製して、黄色固体状の5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (779 mg、91%) を収得した。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.92-2.20 (3H, m)、2.40-2.50 (1H, m)、3.62-3.88 (1H, m)、3.98-4.15 (1H, m)、5.30-5.45 (1H, m)、6.22 (0.3H, m)、6.72 (0.7H, d, J=6.8 Hz)、7.60-7.75 (1H, m)、8.18-8.36 (1H, m)、8.38-8.56 (2H, m)、8.65 (0.3H, m)、8.80 (0.7H, d, J=6.0 Hz)、9.60及び9.94 (1H, s+s)。

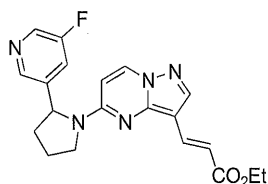
40

【0743】

段階B：(E)-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート

【0744】

【化230】



【0745】

10

無水THF(8.0mL)中のNaH(55wt%、328mg、7.51mmol)懸濁液に、無水THF中のエチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(841mg、3.75mmol)の溶液を0で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。無水THF中の5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド(0.779g、2.50mmol)の溶液を添加した後、反応混合物を室温で5時間攪拌し、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1)で精製して、黄色固体状の(E)-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート(511mg、54%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400MHz): 1.20-1.32(4H, m)、1.85-2.13(3H, m)、3.60-3.90(1H, m)、3.96-4.22(3H, m)、5.28-5.42(1H, m)、6.05-6.32(1H, m)、6.54-6.70(1H, m)、7.40-7.77(2H, m)、8.09-8.12(1H, m)、8.15-8.80(3H, m)。

20

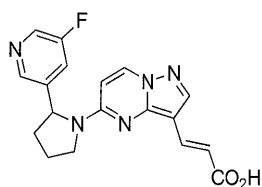
【0746】

段階C:(E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸

【0747】

30

【化231】



【0748】

EtOH(5.0mL)及び水(1.7mL)中の(E)-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート(511mg、1.340mmol)溶液に、LiOH(96.0mg、4.02mmol)を0で添加した。反応混合物を90で5時間加熱し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、残留物をpH5~6になるまで2NHCl水溶液で酸性化し、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の(E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(373mg、79%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400MHz): 1.92-2.13(3H, m)、2.40-2.50(1H, m)、3.60-3.92(1H, m)、3.93-4.12(1H, m)、5.28-5.42(1H, m)、6.05-6.32(1H, m)

40

50

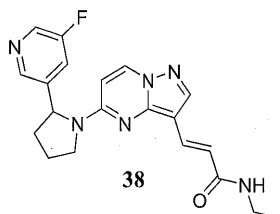
)、6.54 - 6.70 (1H, m)、7.40 - 7.77 (2H, m)、8.09 - 8.29 (1H, m)、8.32 - 8.80 (3H, m)、11.73 (1H, br. s)

【0749】

段階D：(E)-N-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド

【0750】

【化232】



10

【0751】

DMF (1.0 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (50.0 mg、0.142 mmol) 溶液に、エチルアミン (THF 中に 2.0 M、0.142 mL、0.283 mmol)、DIPEA (0.0740 mL、0.425 mmol) 及び HATU (81.0 mg、0.212 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM: MeOH = 20:1 ~ 10:1) で精製して、白色固体状の (E)-N-エチル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド (48.0 mg、89%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.10 (3H, t, J = 6.6 Hz)、1.92 - 2.20 (3H, m)、2.43 - 2.50 (1H, m)、3.10 - 3.30 (2H, m)、3.60 - 3.92 (1H, m)、4.00 - 4.15 (1H, m)、5.28 - 5.58 (1H, m)、6.05 - 6.42 (1H, m)、6.54 - 6.80 (1H, m)、7.18 - 8.10 (4H, m)、8.32 - 8.75 (3H, m)。MS: 381.1 [MH⁺]。

20

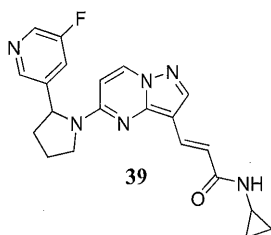
30

【0752】

実施例 51：化合物 39 の製造：(E)-N-シクロプロピル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド

【0753】

【化233】



40

【0754】

DMF (1.0 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (50.0 mg、0.142 mmol) 溶液に、シクロプロパンアミン (0.0200 m

50

L、0.283 mmol)、DIPEA(0.0740 mL、0.425 mmol)及びHATU(81.0 mg、0.212 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、白色固体状の(E)-N-シクロプロピル-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド(21.0 mg、38%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 0.40-0.60(2H, m)、0.61-0.75(2H, m)、1.86-2.17(3H, m)、2.43-2.50(1H, m)、2.72-2.80(1H, m)、3.60-3.92(1H, m)、4.00-4.15(1H, m)、5.25-5.52(1H, m)、6.05-6.38(1H, m)、6.54-6.70(1H, m)、7.28-8.12(4H, m)、8.32-8.75(3H, m)。MS: 393.1 [MH⁺]。

10

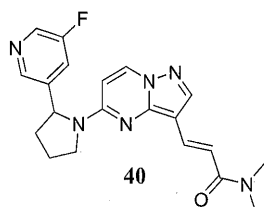
【0755】

実施例52: 化合物40の製造: (E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミド

【0756】

【化234】

20



【0757】

DMF(1.0 mL)中の(E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(50.0 mg、0.142 mmol)溶液に、ジメチルアミン塩酸塩(23.0 mg、0.283 mmol)、DIPEA(0.0740 mL、0.425 mmol)及びHATU(81.0 mg、0.212 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、白色固体状の(E)-3-(5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミド(39.0 mg、72%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.86-2.10(3H, m)、2.38-2.50(1H, m)、2.80-3.00(6H, m)、3.54-3.88(1H, m)、3.92-4.15(1H, m)、5.25-5.50(1H, m)、6.05-6.12(0.3H, m)、6.48-6.70(0.7H, m)、6.73-7.70(3H, m)、8.00-8.70(4H, m)。MS: 381.1 [MH⁺]。

30

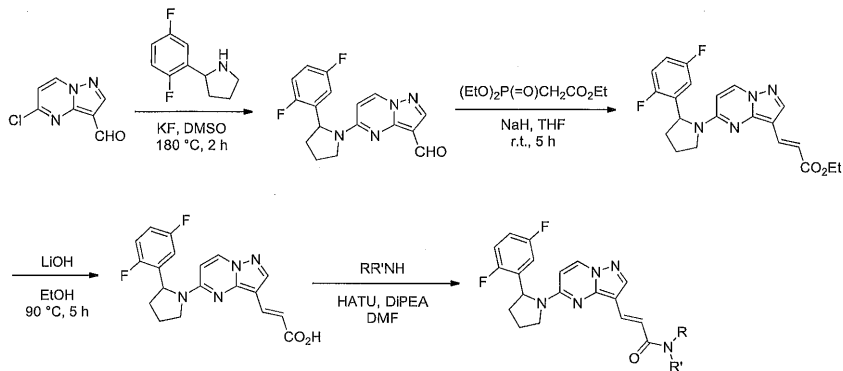
40

【0758】

実施例53: 化合物41の製造

【0759】

【化235】



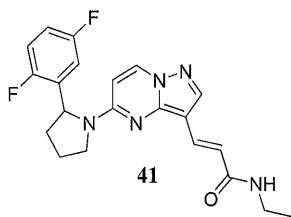
10

【0760】

化合物41：(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-エチルアクリルアミド

【0761】

【化236】



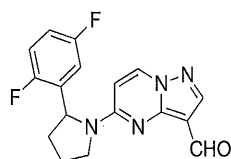
20

【0762】

段階A：5-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0763】

【化237】



30

【0764】

DMSO (5.5 mL) 中の 5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (300 mg、1.65 mmol)、2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (中間化合物2、324 mg、1.77 mmol) 及び KF (480 mg、8.26 mmol) の混合物を 180 で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注いだ。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィ (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 20 : 1) で精製して、黄色固体状の 5-(2-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (540 mg、100%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.90 - 2.28 (3H, m)、2.38 - 2.60 (1H, m)、3.60 - 4.18 (2H, m)、5.14 - 5.28 (0.6H, m)、5.54 - 5.72 (0.4H, m)、5.84 - 6.02 (0.6H, m)、6.35 - 6.46 (0.4H, m)、6.68 - 6.78 (1H, m)、6.82 - 7.20 (2H, m)、8.10 - 8.36 (2H, m)、9.77 及び 1

40

50

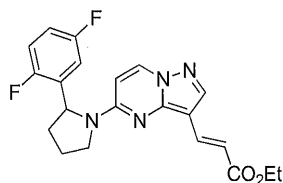
0.11 (1H, s + s)。

【0765】

段階B：(E)-エチル-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート

【0766】

【化238】



10

【0767】

無水THF(8.9 mL)中のNaH(55 wt%, 349 mg, 8.00 mmol)懸濁液に、無水THF中のエチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(896 mg, 4.00 mmol)の溶液を0 で添加した。混合物を30分間室温で撹拌した。無水THF中の5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド(875 mg, 2.67 mmol)溶液を添加した後、反応混合物を5時間撹拌し、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex: EtOAc = 1:1)で精製して、黄色固体状の(E)-エチル-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート(609 mg, 57%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.36(3H, t, J = 7.0 Hz)、1.95-2.20(3H, m)、2.45-2.60(1H, m)、3.60-4.18(2H, m)、4.20-4.43(2H, m)、5.14-5.28(0.6H, m)、5.54-5.70(0.4H, m)、5.84-5.96(0.4H, m)、6.25-6.46(0.6H, m)、6.65-6.78(2H, m)、6.82-7.00(1H, m)、7.10-7.15(1H, m)、7.50-7.85(1H, m)、7.80-8.05(1H, m)、8.12-8.35(1H, m)。

20

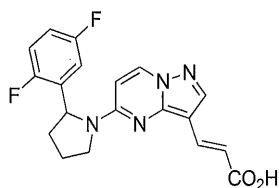
30

【0768】

段階C：(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸

【0769】

【化239】



40

【0770】

EtOH(3.3 mL)及び水(1.1 mL)中の(E)-エチル-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリレート(345 mg, 0.866 mmol)溶液に、LiOH(62.0 mg, 2.60 mmol)を0 で添加した。反応混合物を90 で5時間加熱し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、pH 5~6になるまで2N HCl水溶液で酸性化した。混合物をEtOHで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、

50

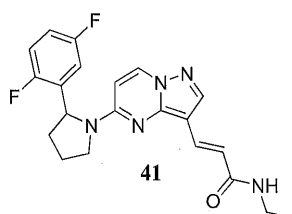
Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(297mg、93%)を収得した。¹H-NMR(DMSO-d₆, Varian, 400MHz): 1.80-2.14(3H, m)、2.38-2.50(1H, m)、3.35-3.88(1H, m)、3.98-4.18(1H, m)、5.28-5.53(1H, m)、6.00-6.20(1H, m)、6.50-6.70(1H, m)、6.90-7.00(1H, m)、7.01-7.70(3H, m)、8.05-8.20(1H, m)、8.50-8.78(1H, m)、11.95(1H, s)。

【0771】

段階D:(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-エチルアクリルアミド

【0772】

【化240】



【0773】

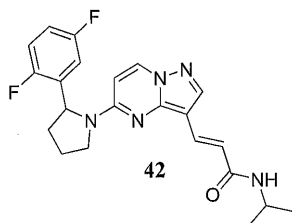
DCM(2.0mL)中の(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(75.0mg、0.203mmol)溶液に、2滴のDMFに続いて塩化オキサリル(0.0355mL、0.405mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下で濃縮して、対応塩化アシル化合物を収得した。残留する粗塩化アシル化合物をDCM(2.0mL)に溶解した後、それにエチルアミン塩酸塩(18.2mg、0.405mmol)を添加した。反応混合物を5時間室温で攪拌し、1NHCl水溶液でクエンチした。混合物を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:10~EtOAc単独)で精製して、黄色固体状の(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-エチルアクリルアミド(13.0mg、16%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400MHz): 1.15-1.32(6H, m)、1.98-2.32(3H, m)、2.42-2.60(1H, m)、3.38-3.50(2H, m)、3.61-4.05(2H, m)、5.38-5.50(1H, m)、6.23-6.60(1H, m)、6.70-6.78(1H, m)、6.86-7.13(2H, m)、7.80-9.00(1H, m)、8.10-8.36(1H, m)。MS: 398.1[MH⁺]。

【0774】

実施例54:化合物42の製造:(E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-イソプロピルアクリルアミド

【0775】

【化241】



【0776】

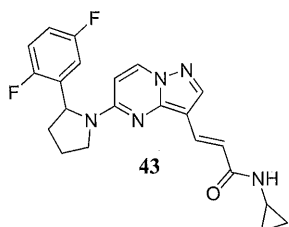
DMF (1.5 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (55.0 mg、0.149 mmol) 溶液に、HATU (73.4 mg、0.193 mmol)、DIPEA (78.0 μL、0.446 mmol) 及びイソプロピルアミン (9.66 mg、0.163 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc = 1:10 ~ EtOAc 単独) で精製して、黄色固体状の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-イソプロピルアクリルアミド (30.0 mg、49%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.13-1.32 (6H, m)、2.00-2.29 (3H, m)、2.42-2.60 (1H, m)、3.60-4.00 (2H, m)、4.20-4.30 (1H, m)、5.25-5.38 (1H, m)、5.62-5.95 (1H, m)、6.20-6.60 (2H, m)、6.70-6.77 (1H, m)、6.82-6.98 (1H, m)、7.00-7.10 (1H, m)、7.45-7.55 (1H, m)、7.82-7.99 (1H, m)、8.10-8.40 (1H, m)。MS: 412.1 [MH⁺]。

【0777】

実施例55: 化合物43の製造: (E)-N-シクロプロピル-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリルアミド

【0778】

【化242】



【0779】

DMF (1.4 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (50.0 mg、0.135 mmol) 溶液に、HATU (66.7 mg、0.176 mmol)、DIPEA (70.7 μL、0.405 mmol) 及びシクロプロピルアミン (10.5 μL、0.149 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc = 10:1 ~ EtOAc 単独) で精製して、黄色固体状の (E)-

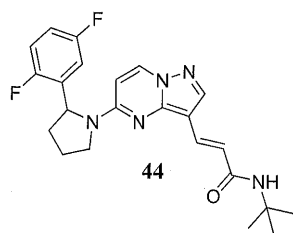
N - シクロプロピル - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリルアミド (30 . 0 mg 、 54 %) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , *Varian* , 400 MHz) : 0 . 50 - 0 . 65 (2 H , m) 、 0 . 78 - 0 . 92 (2 H , m) 、 1 . 92 - 2 . 30 (4 H , m) 、 2 . 39 - 2 . 59 (1 H , m) 、 2 . 82 - 2 . 85 (1 H , m) 、 3 . 58 - 3 . 80 (1 H , m) 、 3 . 86 - 4 . 12 (1 H , m) 、 5 . 50 - 5 . 70 (2 H , m) 、 6 . 23 - 6 . 48 (1 H , m) 、 6 . 69 - 6 . 78 (1 H , m) 、 6 . 82 - 7 . 08 (2 H , m) 、 7 . 45 - 7 . 62 (1 H , m) 、 7 . 82 - 8 . 00 (1 H , m) 、 8 . 12 - 8 . 40 (1 H , m) 。 MS : 410 . 1 [MH^+] 。

【 0780 】

実施例 56 : 化合物 44 の製造 : (E) - N - tert - ブチル - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリルアミド

【 0781 】

【 化 243 】



【 0782 】

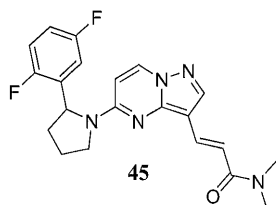
DMF (0 . 90 mL) 中の (E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリル酸 (50 . 0 mg 、 0 . 135 mmol) 溶液に、tert - ブチルアミン (20 . 0 mg 、 0 . 270 mmol) 、 DIPEA (0 . 0710 mL 、 0 . 405 mmol) 及び HATU (77 . 0 mg 、 0 . 203 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 18 時間室温で攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH_4Cl 飽和水溶液と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、白色固体状の (E) - N - tert - ブチル - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ - [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリルアミド (38 . 0 mg 、 66 %) を取得した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , *Varian* , 400 MHz) : 1 . 31 (9 H , s) 、 1 . 80 - 2 . 10 (3 H , m) 、 2 . 38 - 2 . 50 (1 H , m) 、 3 . 58 - 3 . 90 (1 H , m) 、 3 . 95 - 4 . 12 (1 H , m) 、 5 . 25 - 5 . 40 (0 . 4 H , m) 、 5 . 50 - 5 . 62 (0 . 6 H , m) 、 5 . 97 - 6 . 10 (0 . 4 H , m) 、 6 . 30 - 6 . 54 (0 . 6 H , m) 、 6 . 52 - 6 . 68 (1 H , m) 、 6 . 70 - 7 . 00 (1 H , m) 、 7 . 01 - 7 . 52 (4 H , m) 、 7 . 95 - 8 . 10 (1 H , m) 、 8 . 43 - 8 . 72 (1 H , m) 。 MS : 426 . 2 [MH^+] 。

【 0783 】

実施例 57 : 化合物 45 の製造 : (E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルアクリルアミド

【 0784 】

【化244】



【0785】

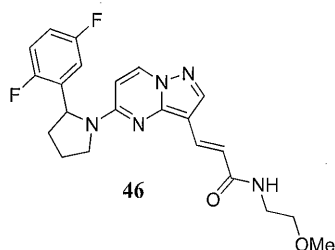
DMF (1.5 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (55.0 mg、0.149 mmol) 溶液に、HATU (73.4 mg、0.193 mmol)、DIPEA (78.0 μl、0.446 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (7.36 mg、0.163 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:10 ~ EtOAc 単独) 上でカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色固体状の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミド (38.0 mg、64%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.98 - 2.15 (3H, m)、2.35 - 2.60 (1H, m)、2.82 - 3.30 (6H, m)、3.50 - 3.78 (1H, m)、3.80 - 4.15 (2H, m)、5.64 - 6.01 (1H, m)、6.18 - 6.44 (1H, m)、6.60 - 6.78 (1H, m)、6.83 - 7.13 (2H, m)、7.55 - 7.86 (1H, m)、7.90 - 8.05 (1H, m)、8.10 - 8.43 (1H, m)。MS: 398.1 [MH⁺]

【0786】

実施例 58: 化合物 46 の製造: (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-アクリルアミド

【0787】

【化245】



【0788】

DMF (1.1 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (60.0 mg、0.162 mmol) 溶液に、2-メトキシエタンアミン (37.0 mg、0.486 mmol)、DIPEA (0.0850 mL、0.486 mmol) 及び HATU (185 mg、0.486 mmol) を室温で添加した。反応混合物を3時間室温で攪拌し、水で希釈した。30分間さらに攪拌した後、沈殿した白色固体を濾過して収集し、真空下で乾燥して、白色固体状の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-アクリルアミド (43.4 mg、63%) を収得した。¹H-N

MR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): 1.80 - 2.10 (3H, m)、2.38 - 2.50 (1H, m)、3.20 - 3.30 (3H, m)、3.33 - 3.45 (2H, m)、3.46 - 3.88 (2H, m)、3.90 - 4.15 (1H, m)、5.20 - 5.60 (1H, m)、5.88 - 6.38 (1H, m)、6.40 - 6.80 (1H, m)、6.81 - 7.55 (4H, m)、7.90 - 8.15 (2H, m)、8.40 - 8.80 (1H, m)。*NHで陽子は観察されなかった。MS: 428.2 [MH⁺]

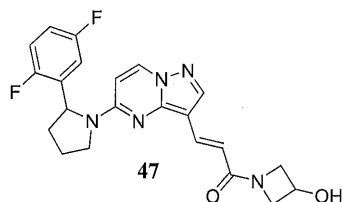
【0789】

実施例59: 化合物47の製造: (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

10

【0790】

【化246】



20

【0791】

DMF (0.90 mL) 中の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (50.0 mg、0.135 mmol) 溶液に、アゼチジン-3-オール塩酸塩 (44.0 mg、0.405 mmol)、DIPEA (0.141 mL、0.810 mmol) 及び HATU (0.103 g、0.270 mmol) を室温で添加した。反応混合物を18時間室温で攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂ (EtOAc単独ないしDCM:MeOH=20:1~10:1) 上でカラムクロマトグラフィーで精製して、白色固体状の (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン (21.0 mg、36%) を収得した。¹H-NMR (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): 1.86 - 2.10 (3H, m)、2.38 - 2.50 (1H, m)、3.56 - 3.90 (2H, m)、3.92 - 4.19 (3H, m)、4.20 - 4.58 (2H, m)、5.30 - 5.40 (0.4H, m)、5.50 - 5.62 (0.6H, m)、5.74 (1H, d, J = 5.6 Hz)、5.97 - 6.10 (0.4H, m)、6.28 - 6.40 (0.6H, m)、6.52 - 7.70 (2H, m)、7.05 - 7.52 (3H, m)、8.09 - 8.20 (1H, m)、8.50 - 8.78 (1H, m)。MS: 426.2 [MH⁺]

30

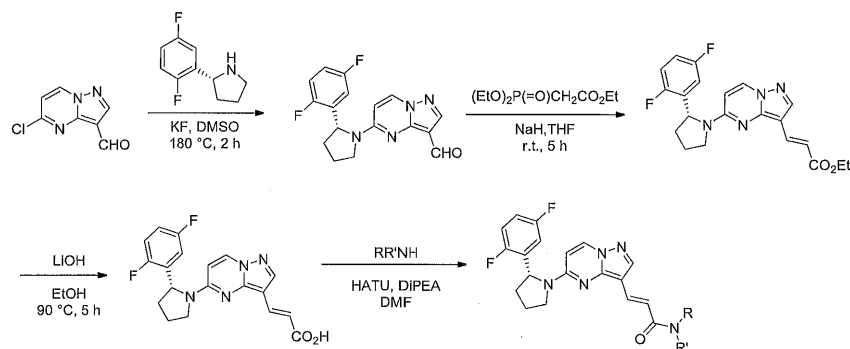
40

【0792】

実施例60: 化合物48の製造

【0793】

【化247】



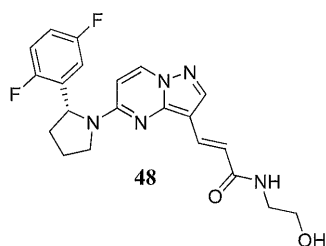
10

【0794】

化合物48：(R, E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-アクリルアミド

【0795】

【化248】



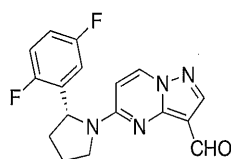
20

【0796】

段階A：(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド

【0797】

【化249】



30

【0798】

DMSO (86 mL) 中の5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (中間化合物10、4.70 g、25.9 mmol)、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン (中間化合物5、5.07 g、27.7 mmol) 及び KF (7.52 g、129 mmol) の混合物を180 °C で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈した。混合物をEtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないしDCM:MeOH=20:1) で精製して、黄色油状の(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルバルデヒド (8.50 g、100%) を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.90-2.28 (3H, m)、2.38-2.60 (1H, m)、3.60-4.18 (2H, m)、5.14-5.28 (0.6H, m)、5.54-5.72 (0.4H, m)、5.84-6.02 (0.6H, m)、6.35-6.46 (0.4H, m)、6

40

50

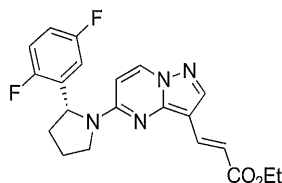
. 68 - 6.78 (1H, m)、6.82 - 7.20 (2H, m)、8.10 - 8.36 (2H, m)、9.77 及び 10.11 (1H, s + s)。

【0799】

段階B：(R, E) - エチル - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリレート

【0800】

【化250】



10

【0801】

無水THF (80 mL) 中のNaH (55 wt%、3.30 g、76 mmol) 懸濁液に、無水THF中のエチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート (8.47 g、37.8 mmol) の溶液を0 で添加した。混合物を1時間攪拌した。無水THF (40 mL) 中の(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルバルデヒド (8.27 g、25.2 mmol) 溶液を添加した後、反応混合物を室温で5時間攪拌した後、NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1) で精製して、赤褐色固体状の(R, E) - エチル - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリレート (6.00 g、60%) を取得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz)、1.95 - 2.20 (3H, m)、2.45 - 2.60 (1H, m)、3.60 - 4.18 (2H, m)、4.20 - 4.43 (2H, m)、5.14 - 5.28 (0.6H, m)、5.54 - 5.70 (0.4H, m)、5.84 - 5.96 (0.4H, m)、6.25 - 6.46 (0.6H, m)、6.65 - 6.78 (2H, m)、6.82 - 7.00 (1H, m)、7.10 - 7.15 (1H, m)、7.50 - 7.85 (1H, m)、7.80 - 8.05 (1H, m)、8.12 - 8.35 (1H, m)。

20

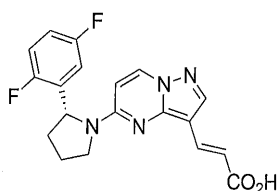
30

【0802】

段階C：(R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリル酸

【0803】

【化251】



40

【0804】

EtOH (56 mL) 及び水 (19 mL) 中の(R, E) - エチル - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリレート (6.00 g、15.1 mmol) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (1.90 g、45.2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を90 で5

50

時間加熱し、室温に冷却した。EtOHを蒸発させた後、残留物を2N HCl水溶液で酸性化し、EtOAcで希釈した。沈殿した黄色固体を濾過して収集し、EtOAcで洗浄し、真空下で乾燥して、淡黄色固体状の(R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリル酸(5.58 g、>99%)を取得した。¹H - NMR(DMSO - d₆, Varian, 400 MHz): 1.80 - 2.14(3H, m)、2.38 - 2.50(1H, m)、3.35 - 3.88(1H, m)、3.98 - 4.18(1H, m)、5.28 - 5.53(1H, m)、6.00 - 6.20(1H, m)、6.50 - 6.70(1H, m)、6.90 - 7.00(1H, m)、7.01 - 7.70(3H, m)、8.05 - 8.20(1H, m)、8.50 - 8.78(1H, m)、11.95(1H, s)。MS: 371.03[MH⁺]

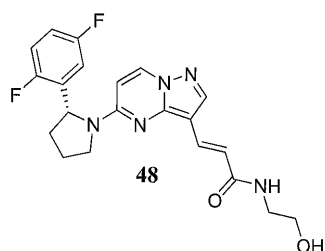
10

【0805】

段階D: (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アクリルアミド

【0806】

【化252】



20

【0807】

DMF(2.1 mL)中の(R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アクリル酸(400 mg、1.080 mmol)溶液に、HATU(616 mg、1.62 mmol)及びDIPEA(0.472 mL、2.70 mmol)を室温で添加した。混合物を1時間室温で攪拌した。室温で2 - アミノエタノール(66.0 mg、1.08 mmol)を添加した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水で2回、そして1N NaOH水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(EtOAc: MeOH = 20:1 ~ 10:1)で精製して、黄色固体状の(R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アクリルアミド(279 mg、62%)を取得した。¹H - NMR(DMSO - d₆, Varian, 400 MHz): 1.82 - 2.12(3H, m)、2.40 - 2.50(1H, m)、3.20 - 3.30(3H, m)、3.33 - 3.52(2H, m)、3.56 - 3.92(2H, m)、3.95 - 4.15(1H, m)、5.23 - 5.62(1H, m)、5.92 - 6.43(1H, m)、6.53 - 6.83(1H, m)、6.90 - 7.55(4H, m)、7.90 - 8.20(1H, m)、8.50 - 8.80(1H, m)。MS: 414.1[MH⁺]

30

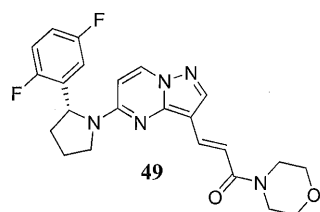
40

【0808】

実施例61: 化合物49の製造: (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - モルホリノプロップ - 2 - エン - 1 - オン

【0809】

【化253】



【0810】

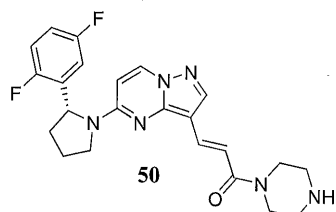
DMF (16 mL) 中の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリル酸 (3 . 0 0 g , 8 . 1 0 m m o l) 溶液に、HATU (4 . 6 2 g , 1 2 . 1 m m o l) 及び DIPEA (3 . 5 4 mL , 2 0 . 2 m m o l) を室温で添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。室温でモルホリン (1 . 0 5 mL , 1 2 . 1 m m o l) を添加した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を EtOAc で希釈し、水で 2 回、1 N NaOH 水溶液、そして塩水の順に連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独 ~ EtOAc : MeOH = 1 0 : 1) で精製して、ピンク色固体状の (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - モルホリノプロップ - 2 - エン - 1 - オン (2 . 1 3 g , 6 0 %) を取得した。¹H-NMR (DMSO - d₆ , Varian , 4 0 0 MHz) : 1 . 8 6 - 2 . 4 0 (5 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 5 0 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 7 0 (6 H , m) , 3 . 9 5 - 4 . 1 0 (1 H , m) , 5 . 2 4 - 5 . 4 0 (0 . 4 H , m) , 5 . 5 0 - 5 . 6 2 (0 . 6 H , m) , 5 . 9 5 - 6 . 1 8 (0 . 4 H , m) , 6 . 5 8 - 6 . 7 0 (0 . 6 H , m) , 6 . 7 1 - 6 . 8 5 (1 H , m) , 6 . 8 6 - 7 . 5 0 (5 H , m) , 8 . 0 5 - 8 . 3 0 (1 H , m) , 8 . 5 0 - 8 . 8 3 (1 H , m) 。 MS : 4 4 0 . 2 [M H ⁺] 。

【0811】

実施例 6 2 : 化合物 5 0 の製造 : (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

【0812】

【化254】



【0813】

段階 A : (R , E) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸塩

【0814】

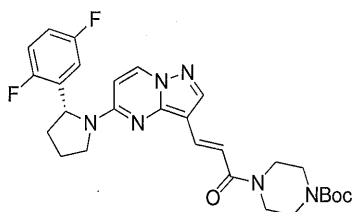
10

20

30

40

【化255】



【0815】

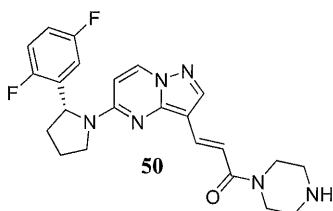
DMF (2.2 mL) 中の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリル酸 (400 mg、1.08 mmol) 溶液に、HATU (616 mg、1.62 mmol) 及び DIPEA (0.472 mL、2.70 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。室温で tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (201 mg、1.08 mmol) を添加した後、反応混合物を室温で一晩撹拌して、黄色固体を形成した。混合物を DCM で希釈し、水で2回、そして1N NaOH 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ないし DCM : EtOAc = 1 : 10) で精製して、黄色固体状の (R, E) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (413 mg、71%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 1.48 (9H, s)、1.95 - 2.09 (3H, m)、2.43 - 2.78 (1H, m)、3.20 - 4.00 (10H, m)、5.17 及び 5.75 (1H, s + s)、5.85 及び 6.34 (1H, s + s)、6.67 (1H, s)、6.91 (1H, s)、7.05 (1H, s)、7.32 (1H, s)、7.50 - 8.32 (3H, m)。

【0816】

段階 B : (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

【0817】

【化256】



【0818】

DCM (3.8 mL) 中の (R, E) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸塩 (413 mg、0.767 mmol) 溶液に、TFA (2.00 mL、26.0 mmol) を室温で添加した。反応混合物を1時間室温で撹拌した。真空中で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基性化し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、淡黄色固体状の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (220 mg、65%)

を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , Varian, 400 MHz): 1.86 - 2.40 (3H, m)、2.38 - 2.50 (1H, m)、2.64 - 2.80 (3H, m)、3.40 - 3.82 (7H, m)、3.95 - 4.10 (1H, m)、5.24 - 5.40 (0.4H, m)、5.50 - 5.62 (0.6H, m)、5.95 - 6.18 (0.4H, m)、6.58 - 6.70 (0.6H, m)、6.71 - 6.85 (1H, m)、6.86 - 7.00 (1H, m)、7.05 - 7.50 (3H, m)、8.05 - 8.25 (1H, m)、8.46 - 8.80 (1H, m)。MS: 439.2 [MH^+]。

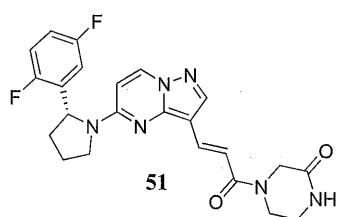
【0819】

実施例63: 化合物51の製造: (R, E)-4-(3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリロイル)ピペラジン-2-オン

10

【0820】

【化257】



20

【0821】

DMF (0.68 mL) 中の (R, E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (50.0 mg, 0.162 mmol) 溶液に、HATU (62.0 mg, 0.162 mmol) 及び DIPEA (0.0570 mL, 0.324 mmol) を室温で添加した。混合物を1時間室温で撹拌した。室温でピペラジン-2-オン (16.0 mg, 0.162 mmol) を添加した後、反応混合物を室温で一晩撹拌して、黄色固体を形成した。混合物をDCMで希釈し、水で2回、そして1N NaOH水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー (Hex: EtOAc = 1:1 ないし DCM: EtOAc = 1:10) で精製して、黄色固体状の (R, E)-4-(3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリロイル)ピペラジン-2-オン (52.0 mg, 85%) を収得した。MS: 453.1 [MH^+]。

30

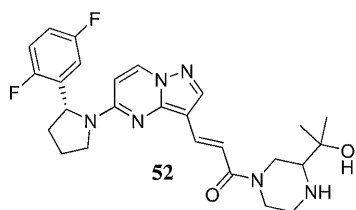
【0822】

実施例64: 化合物52の製造: (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

40

【0823】

【化258】



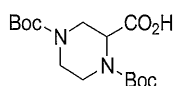
【0824】

段階A: 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸

50

【0825】

【化259】



【0826】

水(49 mL)中の1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(5.00 g、15.1 mmol)及びNa₂CO₃(5.79 g、54.7 mmol)溶液に、THF(31 mL)中の(t-Boc)₂O(7.20 mL、31.0 mmol)の溶液を室温で添加した。反応混合物を18時間室温で撹拌した。反応混合物を慎重にpH=1になるまで5N HCl水溶液で酸性化した後、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、白色固体状の1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(5.00 g、100%)を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.44及び1.48(18H, s及びs)、2.83(1H, br. s)、3.08-3.23(2H, m)、3.84(1H, dd, J=17.2、13.2 Hz)、4.01(1H, br. s)、4.52-4.60(1H, m)、4.75(1H, s)、9.56(1H, br. s)。

10

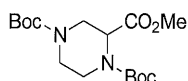
【0827】

段階B: 1,4-ジ-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸塩

20

【0828】

【化260】



【0829】

DMF(49 mL)中の1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(4.88 g、14.7 mmol)溶液に、K₂CO₃(2.65 g、19.2 mmol)を添加し、混合物を0℃に冷却した。混合物にヨウ化メチル(1.38 mL、22.1 mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を18時間室温で撹拌し、NH₄Cl飽和水溶液(100 mL)でクエンチした。混合された有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=7:1~5:1~3:1)で精製して、薄茶色粘性油状の1,4-ジ-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸塩(5.09 g、100%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.44(18H, s)、2.80(1H, br. s)、3.12-3.24(1H, m)、3.21(1H, br. s)、3.74(3H, s)、3.80-4.10(2H, m)、4.48-4.73(2H, m)。

30

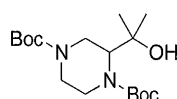
40

【0830】

段階C: 2-tert-ブチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸塩

【0831】

【化261】



【0832】

50

無水THF (49 mL)中の1,4-ジ-tert-ブチル2-メチルピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸塩(5.09 g, 14.7 mmol)溶液に、臭化メチルマグネシウム (THF及びTol中に3.0 M、31.7 mL、44.3 mmol)を0で添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液でクエンチした後、混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (Hex:EtOAc = 5:1~3:1~2:1)で精製して、粘性のある無色油状のジ-tert-ブチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸塩(2.47 g, 48%)を収得した。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.21 (3H, s)、1.31 (3H, s)、1.46 (18H, s)、3.01-3.38 (4H, m)、3.79-4.21 (4H, m)。

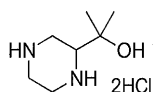
10

【0833】

段階D: 2-(ピペラジン-2-イル)プロパン-2-オール 2HCl

【0834】

【化262】



20

【0835】

MeOH (23 mL)中のジ-tert-ブチル2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸塩(2.47 g, 7.17 mmol)溶液に、HCl (ジオキサン中に4 M溶液、8.96 mL、35.9 mmol)を0で添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌して、固体を沈殿させた。真空で濃縮した後、残留する固体を真空下で乾燥して、薄茶色固体状の2-(ピペラジン-2-イル)プロパン-2-オール 2HCl (1.17 g, 75%)を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): 1.19 (3H, s)、1.25 (3H, s)、2.97 (1H, t, J = 13.6 Hz)、3.20-3.34 (3H, m)、3.34-3.48 (2H, m)、3.53-3.56 (2H, m)、9.14 (1H, br. s)、9.60 (1H, br. s)、9.89 (2H, br. s)。

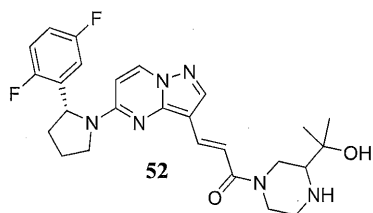
30

【0836】

段階E: (E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0837】

【化263】



40

【0838】

DMF (1.2 mL)中の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(67.0 mg, 0.181 mmol)溶液に、HATU (89.0 mg, 0.235 mmol)及びDIPEA (0.142 mL, 0.814 mmol)を0で添加した。混

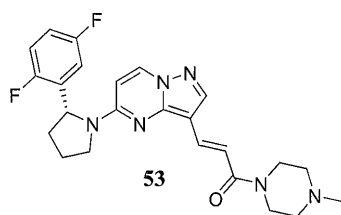
50

合物を1時間室温で攪拌し、0 に冷却した。0 で2-(ピペラジン-2-イル)プロパン-2-オール 2 HCl (47.0 mg、0.217 mmol)を添加した後、反応混合物を2時間室温で攪拌した。真空で濃縮した後、残留物をDCMで希釈し、水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、淡黄色固体状の(E)-3-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(64.0 mg、71%)を収得した。MS:468.1[MH⁺]

実施例65:化合物53の製造:(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0839】

【化264】



【0840】

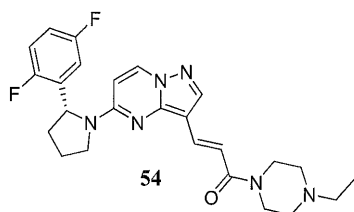
MeOH(1.1 mL)内の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(ピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(50.0 mg、0.114 mmol)及びホルムアルデヒド(水溶液37%、0.011 mL、0.148 mmol)の混合物を室温で10分間攪拌した。一部分にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.7 mg、0.171 mmol)を添加した後、反応混合物を1時間室温で攪拌し、2N NaOH水溶液(1.42 mL、2.85 mmol)でクエンチした。混合物を30分間室温で攪拌し、DCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、黄色固体状の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(44.0 mg、85%)を収得した。¹H-NMR(CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.65-1.85(4H, m)、2.34(3H, s)、2.40-2.52(5H, m)、3.40-4.20(6H, m)、5.20(0.5H, s)、5.70-5.92(1H, m)、6.38(0.5H, s)、6.69(1H, s)、6.82-7.16(2H, m)、7.60-7.82(1H, m)、7.95(1H, s)、8.10-8.40(1H, m)。MS:453.1[MH⁺]

【0841】

実施例66:化合物54の製造:(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0842】

【化265】



【0843】

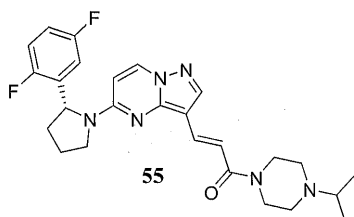
MeOH (1.1 mL) 中の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (100 mg、0.228 mmol) 及びアセトアルデヒド (129 μ L、0.228 mmol) の混合物を室温で10分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (sodium triacetoxyhydroborate、73.0 mg、0.342 mmol) に続いて酢酸 (261 μ L、4.56 mmol) を添加した後、反応混合物を1時間室温で攪拌し、2 N NaOH水溶液 (1.42 mL、2.85 mmol) でクエンチした。混合物を30分間室温で攪拌し、DCMで2回抽出した。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1 ~ 15 : 1) で精製して、黄色固体状の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (69.5 mg、63%) を収得した。¹H-NMR (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz) : 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz)、1.83 - 2.00 (2H, m)、2.02 - 2.10 (1H, m)、2.30 - 2.48 (6H, m)、3.40 - 3.70 (4H, m)、4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz)、5.35 及び 5.59 (1H, s + s)、6.01 及び 6.64 (1H, s + s)、6.76 - 6.79 (1H, m)、7.05 - 7.21 (1H, m)、7.23 - 7.48 (2H, m)、8.13 - 8.23 (1H, m)、8.54 及び 8.74 (1H, s + s)。MS : 467.1 [MH⁺]

【0844】

実施例67 : 化合物55の製造 : (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

【0845】

【化266】



【0846】

MeOH (1.1 mL) 中の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (50.0 mg、0.114 mmol) 及びアセトン (0.025 mL、0.342 mmol) の混合物を室温で10分間攪拌した。一部分にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.7 mg、0.171 mmol) を添加した後、反応混合物を30時間攪拌し、2 N NaOH水溶液 (1.4 mL、2

、85 mmol) でクエンチした。混合物を室温で30分間攪拌し、DCMで2回抽出した。混合された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO_2 上でカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1~10:1)で精製して、黄色固体状の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(46.3 mg、84%)を収得した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 1.08 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、1.95-2.36 (4H, m)、2.40-2.50 (5H, m)、2.70-2.78 (1H, m)、3.40-4.20 (6H, m)、5.18 (0.5H, s)、5.65-5.92 (1H, m)、6.34 (0.5H, s)、6.69 (1H, s)、6.82-7.20 (2H, m)、7.60-7.82 (1H, m)、7.95 (1H, s)、8.10-8.40 (1H, m)。MS: 481.1 [MH^+]。

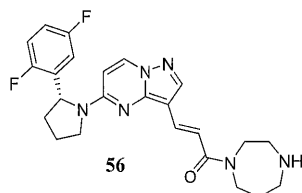
10

【0847】

実施例68: 化合物56の製造: (R,E)-1-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0848】

【化267】



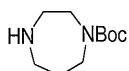
20

【0849】

段階A: tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸塩

【0850】

【化268】



30

【0851】

DCM(22 mL)中の1,4-ジアゼパン(1.00 g、9.98 mmol)溶液に、DCM(11 mL)中の(t-Boc) $_2$ O(1.08 g、4.99 mmol)溶液を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空で濃縮した。残留物を Et_2O に溶解し、10%クエン酸水溶液で抽出した。水性層をpH11になるまで固状 K_2CO_3 で塩基性化し、 EtOAc で2回抽出した。混合された有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空で濃縮して、黄色油状のtert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸塩(795 mg、88%)を収得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): 1.47 (9H, s)、1.59 (1H, br. s)、1.74-1.80 (2H, m)、2.84-2.93 (4H, m)、3.39-3.51 (4H, m)。

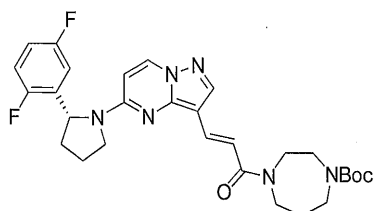
40

【0852】

段階B: (R,E)-tert-ブチル4-(3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリロイル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸塩

【0853】

【化269】



【0854】

DMF (1.8 mL) 中の (R, E) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリル酸 (100 mg、0.270 mmol) 溶液に、HATU (154 mg、0.405 mmol)、DIPEA (118 μ l、0.675 mmol) 及び tert - ブチル 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸塩 (65.0 mg、0.324 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈した。混合物を NH₄Cl 飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 4 ~ 1 : 5) で精製して、黄色固体状の (R, E) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸塩 (137 mg、92%) を収得した。

¹H - NMR (DMSO - d₆, Varian, 400 MHz) : 1.12 - 1.43 (9H, m)、1.55 - 1.80 (2H, m)、1.81 - 2.00 (3H, m)、2.32 - 2.50 (1H, m)、2.19 - 3.30 (3H, m)、3.38 - 3.88 (7H, m)、4.00 - 4.10 (1H, m)、5.32 及び 5.95 (1H, s + s)、6.11 及び 3.64 (1H, s + s)、6.67 (1H, s)、6.91 (1H, s)、7.05 (1H, s)、7.32 (1H, s)、7.50 - 8.32 (3H, m)。

10

20

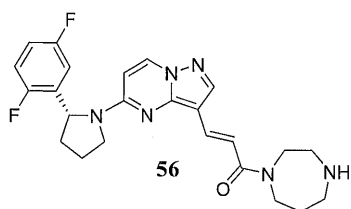
【0855】

段階 C : (R, E) - 1 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

30

【0856】

【化270】



40

【0857】

DCM (2.5 mL) 中の (R, E) - tert - ブチル 4 - (3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) アクリロイル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸塩 (137 mg、0.283 mmol) 溶液に、TFA (382 μ l、4.96 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液中で中和して、EtOAc で洗浄した。分離された有機層を DCM で 2 回抽出した。混合された有機層 (DCM 単独) を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮して、淡黄色固体状の (R, E) - 1 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]

50

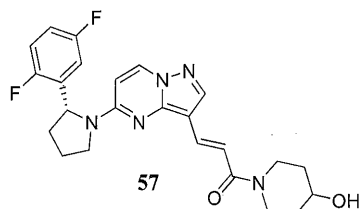
ピリミジン - 3 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (4 8 . 1 m g、 4 2 %) を取得した。MS : 4 5 3 . 1 [M H ⁺]。

【 0 8 5 8 】

実施例 6 9 : 化合物 5 7 の製造 : (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 8 5 9 】

【 化 2 7 1 】



10

【 0 8 6 0 】

DMF (1 . 3 5 m L) 中の (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) アクリル酸 (1 0 0 m g、 0 . 2 7 0 m m o l) 溶液に、HATU (0 . 1 3 3 g、 0 . 3 5 1 m m o l) 及び DIPEA (0 . 1 1 8 m L、 0 . 6 7 5 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、0 に冷却した。室温でピペリジン - 4 - オール (0 . 0 3 3 0 g、 0 . 3 2 4 m m o l) を添加した後、反応混合物を 2 時間室温で攪拌した。真空で濃縮した後、残留物を DCM で希釈し、水と NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないし DCM : MeOH = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) で精製して、黄色泡状の (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン (1 2 0 m g、 9 8 %) を取得した。MS : 4 5 4 . 1 [M H ⁺]

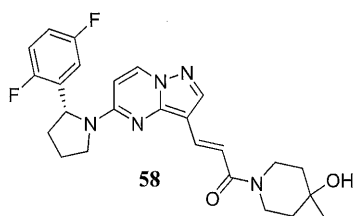
20

実施例 7 0 : 化合物 5 8 の製造 : (R , E) - 3 - (5 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロップ - 2 - エン - 1 - オン

30

【 0 8 6 1 】

【 化 2 7 2 】



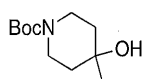
40

【 0 8 6 2 】

段階 A : tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩

【 0 8 6 3 】

【 化 2 7 3 】



【 0 8 6 4 】

50

無水THF (25 mL) 中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.00 g、5.02 mmol) 溶液に、塩化メチルマグネシウム (2.17 mL、6.52 mmol) を -78 °C で添加した。反応混合物を2時間攪拌しながらゆっくり0 °C まで加温し、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出し、混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮して、無色油状のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.08 g、>99%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。¹H-NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz): 1.27 (3H, s)、1.46 (9H, s)、1.50 - 1.58 (4H, m)、3.20 - 3.27 (2H, m)、3.64 - 3.76 (2H, m)。

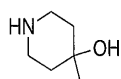
10

【0865】

段階B: 4-メチルピペリジン-4-オール

【0866】

【化274】



【0867】

DCM中のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.08 g、5.02 mmol) 溶液に、TFA (1.93 mL、25.1 mmol) を0 °C で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基性化した後、分離された有機層を真空中で濃縮した (化合物は水性層に溶解された)。残留物をMeOHで希釈した後、MeOHで洗浄しながらSiO₂ パッドを通して濾過した。濾過物を真空中で濃縮して、粘性のある油状の4-メチルピペリジン-4-オール (235 mg、40%) を取得した。これを追加的な精製なく、次の反応に用いた。

20

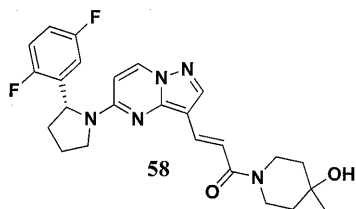
【0868】

段階C: (R, E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

30

【0869】

【化275】



【0870】

DMF (1.35 mL) 中の(R, E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸 (100 mg、0.270 mmol) 溶液に、HATU (133 mg、0.351 mmol) 及びDIPEA (0.165 mL、0.945 mmol) を0 °C で添加した。混合物を1時間室温で攪拌し、0 °C に冷却した。室温で粗4-メチルピペリジン-4-オール (0.155 g、1.35 mmol) を添加した後、反応混合物を4時間室温で攪拌した。真空中で濃縮した後、残留物をDCMで希釈し、水とNaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィー (EtOAc 単独ないしDCM: MeOH = 20:1) で精製して、淡黄色泡状の(R, E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イ

40

50

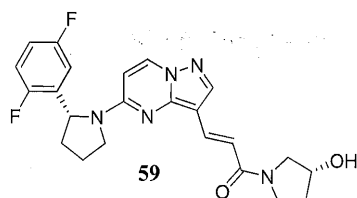
ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(126mg、100%)を収得した。MS:468.1[MH⁺]

【0871】

実施例71:化合物59の製造:(E)-3-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0872】

【化276】



【0873】

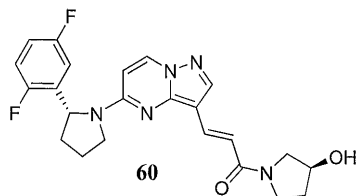
DMF(1.5mL)中の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(70.0mg、0.189mmol)溶液に、HATU(108mg、0.284mmol)、DIPEA(99.0μl、0.567mmol)及び(R)-ピロリジン-3-オール(49.0mg、0.567mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィ(EtOAc:MeOH=30:1~10:1)で精製して、黄色固体状の(E)-3-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン(15.0mg、18%)を収得した。MS:440.2[MH⁺]

【0874】

実施例72:化合物60の製造:(E)-3-(5-(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロップ-2-エン-1-オン

【0875】

【化277】



【0876】

DMF(1.5mL)中の(R,E)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アクリル酸(70.0mg、0.189mmol)溶液に、HATU(108mg、0.284mmol)、DIPEA(99.0μl、0.567mmol)及び(S)-ピロリジン-3-オール(49.0mg、0.567mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈した。混合物をNH₄Cl飽和水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過して真空で濃縮した。残留物をSiO₂上でカラムクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

-(EtOAc : MeOH = 30 : 1 ~ 10 : 1) で精製して、黄色固体状の (E) - 3 - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロップ - 2 - エン - 1 - オン (15.0 mg, 18%) を収得した。MS : 440.2 [MH⁺]

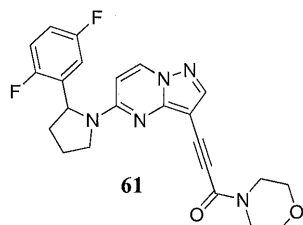
【0877】

実施例 73 : 化合物 61 の製造 : 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - モルホリノプロップ - 2 - イン - 1 - オン

【0878】

【化278】

10



【0879】

TEA (5.0 mL) 及び THF (5.0 mL) 中の 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヨードピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン (456 mg, 1.070 mmol)、1 - モルホリノプロップ - 2 - イン - 1 - オン (223 mg, 1.60 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (75.0 mg, 0.107 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (20.0 mg, 0.107 mmol) の溶液を 70 °C で 12 時間撹拌した。真空で濃縮した後、残留物を SiO₂ 上でカラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1 : 1 ~ EtOAc 単独) で精製して、オレンジ色固体状の 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1 - モルホリノプロップ - 2 - イン - 1 - オン (45.7 mg, 9.7%) を収得した。¹H - NMR (CDCl₃, Varian, 400 MHz) : 2.05 - 2.20 (3H, m)、2.24 - 2.60 (1H, m)、3.58 - 4.20 (10H, m)、5.18 及び 5.73 (1H, s + s)、5.88 及び 6.36 (1H, s + s)、6.69 (1H, br. s)、6.94 (1H, br. s)、7.13 (1H, br. s)、7.44 - 7.77 (1H, m)、8.15 - 8.50 (1H, m)。MS : 438.3 [MH⁺]

【0880】

実施例 74 : TRKA、B & C キナーゼアッセイ

ADP - Glo アッセイキットはプロメガ (Promega) 社から購入した。ポリ (Glu, Tyr)、マグネシウムスルファート、ウシ血清アルブミン (Bovine Serum Albumin; BSA) 及びジメチルスルホキシド (DMSO) はシグマアルドリッチ (Sigma - Aldrich) 社から購入した。トリス - HCl バッファは BD Gentest 社から購入した。HTRF KinEASE - TK キットはシスバイオ (Cisbio) 社から購入した。TRKA、B & C キナーゼはカルナバイオサイエンス (Carna Bioscience) 社から購入した。

【0881】

キナーゼアッセイは、発光 ADP - Glo アッセイキット (プロメガ社製) 及び HTRF KinEASE - TK アッセイキット (シスバイオ社製) を使用して 2 種の方法で化合物 1 ~ 61 に対して行った。前記発光 ADP - Glo アッセイキット (プロメガ社製) は、キナーゼ反応を通じて生成される ADP を測定する。ADP は ATP に変換された後、Ultra - Glo ルシフェラーゼによって光に変換される。HTRF KinEAS

20

30

40

50

E - TKアッセイキット（シスバイオ社製）は1つの基質と多様な検出システムを使用してチロシンキナーゼ活性を測定する。

【0882】

ADP - Gloアッセイキット（プロメガ社製）

プロテインキナーゼアッセイは、30 で化合物1～61に対して行った。レシピとして、キナーゼは0.4 ng / μ LのTrKA、0.5 ng / μ LのTrKB及び3 ng / μ LのTrKCをそれぞれ含み、1 μ g / μ Lのポリ（glu、Tyr）ストック溶液5 μ L、化合物またはアッセイバッファー5 μ L、ATP（125 μ Mストック溶液）5 μ Lを含む。

【0883】

30 で1時間、96ウェルプレートで反応混合物を培養することでアッセイを始めた。培養の後、50 μ Lのキナーゼ検出試薬を添加し、96ウェルプレートを振った後、周囲温度でさらに30分間培養した。その後、96ウェル反応プレートはEnspireプレートリーダーで読み出された。IC50値はSigmaPlotを用いてカーブフィッティング（curve fitting）を通じて導出した。

【0884】

HTRF KinEASE - TKアッセイキット（シスバイオ社製）

HTRF KinEASE - TKアッセイは、384ウェルローボリウムマイクロプレート（グライナー（Greiner）社製）で化合物1～61に対して行った。前記HTRF KinEASE - TKアッセイフォーマットは2段階を含む。第一段階は、キナーゼ反応段階である。該キナーゼ反応段階は、以下のようなアッセイ反応レシピによって室温で最終ボリウム10 μ Lに行われた：10 μ Lのキナーゼ混合物（キナーゼ（2 μ L）+ ATP（2 μ L）+ 基質（2 μ L）+ 化合物（4 μ L））。キナーゼ最終濃度は、それぞれTRKA 0.3 ng / μ L、TRKB 0.1 ng / μ L、TRKC 0.03 ng / μ Lであった。ATP最終濃度は、それぞれ14.7 μ M（TRKA）、4.77 μ M（TRKB）、25.6 μ M（TRKC）であった。TK - 基質最終濃度は、0.3 ng / μ Lであった。化合物を0～100 Nmの用量反応濃度（Dose Response Concentration；DRC）化合物に40分間露出させた。キナーゼ反応段階の間、キナーゼ反応はATPの追加によって始まった。キナーゼは基質をリン酸化する。第二段階は、検出段階である。10 μ Lの検出試薬（EDTA中の5 μ LのSa - XL665 + EDTA中の5 μ LのTK抗体 - Eu）をキナーゼ混合物に添加した。該段階は室温で1時間行われた。検出試薬はリン酸化された基質を検出する。

【0885】

最終的に、384ウェル反応プレートはFlexStation 3で読み出された。蛍光は620 nm（Cryptate）及び665 nm（XL665）で測定された。それぞれのウェルに対して（655 / 620） $\times 10^4$ で比率が測定される。IC50値はグラフパッドプリズム（GraphPad Prism）を用いてカーブフィッティングを通じて導出した。下記表1はアッセイ結果を含む。

【0886】

実施例75：細胞増殖アッセイ

ドキシソルピシンはシグマアルドリッチ（D1515）から購入した。全ての化合物はDMSO（シグマアルドリッチ社製、D2650）で希釈した。AlamarBlue（登録商標）細胞生死判定試薬はThermo Scientific（88952）から購入した。CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution細胞増殖アッセイはプロメガ社から購入した。KM12 - luc細胞はJCRB（日本、東京、国立医薬品食品衛生研究所）から確保した。これらは10%ウシ胎児血清（Gibco社製、16000 - 044）及びMEM非必須アミノ酸溶液（Thermo Scientific、11140 - 050）を添加したDMEM培地（GIB - 11965 - 118）中に維持した。TF - 1細胞はATCCから確保した。これらは10%ウシ胎児血清（Gibco社製、16000 - 044）、GM - CSF（Thermo Sci

10

20

30

40

50

entific、11140-050)及び -NGF(R&D systems)を添加したRPMI培地(GIB-A10491)中に維持した。トリプシン/EDTAはGibco社(GIB-25300-054、0.05%)から購入した。96ウェルプレートはコーニング社から購入した。

【0887】

細胞増殖アッセイ

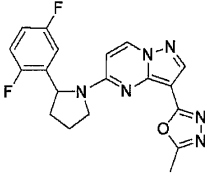
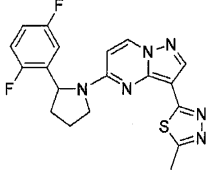
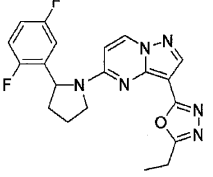
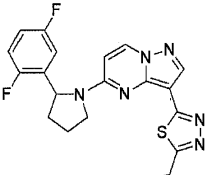
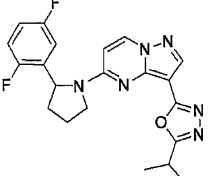
増殖アッセイは、AlamarBlue(登録商標)細胞生死判定試薬またはCell Titer 96(登録商標)Aqueous One Solution細胞増殖アッセイキットを使用して、10%FBSを添加した培地で化合物1~61に対して行った。細胞は5%CO₂の加湿培養器で37℃で培養された。化合物の抗増殖活性を測定するため、TF-1細胞を16時間GM-CSFフリー培地(RPMI、10%FBS及び1%ペニシリン-ストレプトマイシン)で調整し、培地(RPMI、10%FBS、1%ペニシリン-ストレプトマイシン及び10ng/mlヒト -NGF)を有する30,000細胞/ウェルの96ウェルプレートに接種した。KM12-lucはウェル当り10,000細胞で96ウェルプレート中に接種した。一晚培養した後、化合物の段階希釈物を3個のウェルに添加して、細胞を72時間露出させた。DMSOの最終濃度を培地で0.5%に調整した。2種類の試薬を使用して細胞増殖を定量評価した。培養液体積の10%に該当する20µLのAlamarBlue(登録商標)試薬を各ウェルに入れて、2時間5%CO₂の加湿培養器で37℃で培養した。または、20µLのCell Titer 96(登録商標)試薬を各ウェルに添加し、上述した同様の条件で培養した。データをプロットして、グラフパッドソフトウェアを使用してGI50値を計算した。下記表1はアッセイ結果を含む。

【0888】

10

20

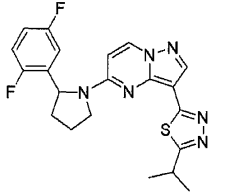
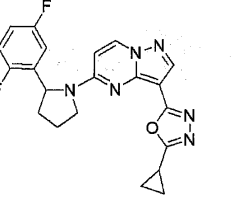
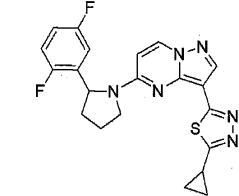
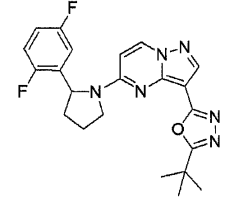
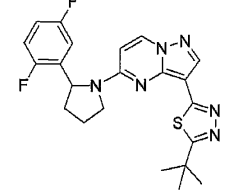
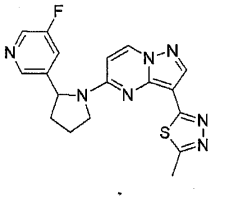
【表 1】

| 化合物 番号 | 構造 | IC ₅₀ (nM) | | |
|-----------|---|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | | 酵素的 測定法 | 細胞ベース 測定法 (TF-1) | 細胞ベース 測定法 (KM12) |
| 1 |  | <10 | <100 | <100 |
| 2 |  | <10 | <10 | <100 |
| 3 |  | <10 | <10 | <100 |
| 4 |  | <10 | <10 | <100 |
| 5 |  | <10 | <10 | <10 |

10

20

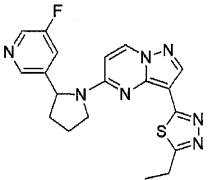
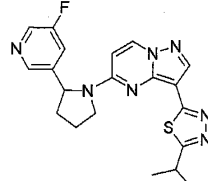
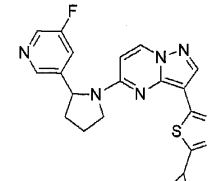
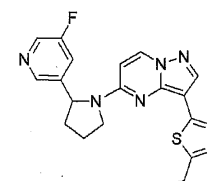
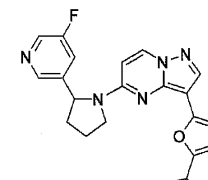
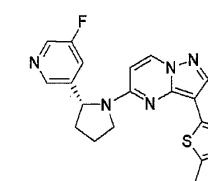
30

| | | | | |
|----|---|-----|------|------|
| 6 |  | <10 | <10 | <10 |
| 7 |  | <10 | <10 | <100 |
| 8 |  | <10 | <10 | <100 |
| 9 |  | <10 | <10 | <10 |
| 10 |  | <10 | <10 | <10 |
| 11 |  | <10 | <100 | <100 |

10

20

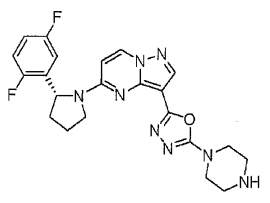
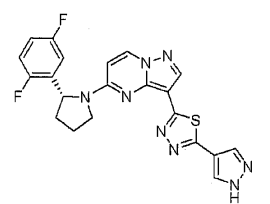
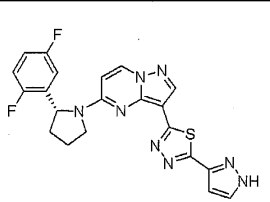
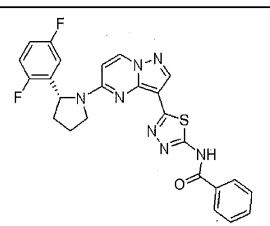
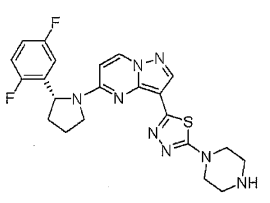
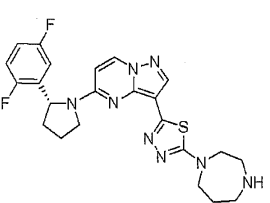
30

| | | | | |
|----|---|-----|------|------|
| 12 |  | <10 | <100 | <100 |
| 13 |  | <10 | <100 | <100 |
| 14 |  | <10 | <100 | <100 |
| 15 |  | <10 | <100 | <100 |
| 16 |  | <10 | <100 | <100 |
| 17 |  | <10 | <10 | <10 |

10

20

30

| | | | | |
|----|---|------|--|--|
| 18 |  | >100 | | |
| 19 |  | <10 | | |
| 20 |  | >100 | | |
| 21 |  | >100 | | |
| 22 |  | <10 | | |
| 23 |  | <10 | | |

10

20

30

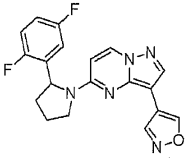
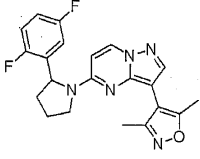
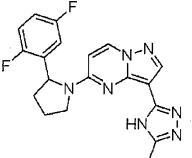
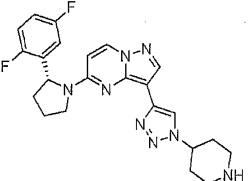
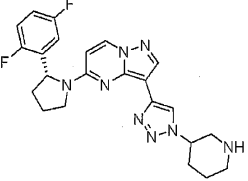
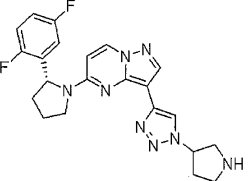
| | | | | |
|----|--|------|-------|-------|
| 24 | | <10 | | |
| 25 | | - | - | - |
| 26 | | <10 | <10 | <10 |
| 27 | | >100 | >1000 | >1000 |
| 28 | | <10 | <10 | <10 |
| 29 | | <10 | <100 | <100 |

10

20

30

40

| | | | | |
|----|---|------|-------|-------|
| 30 |  | <10 | <100 | <100 |
| 31 |  | <100 | <1000 | <1000 |
| 32 |  | <10 | <100 | <100 |
| 33 |  | <10 | | |
| 34 |  | <10 | | |
| 35 |  | <10 | | |

10

20

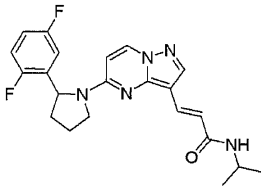
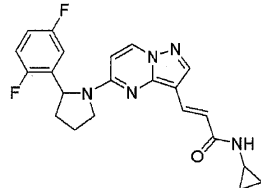
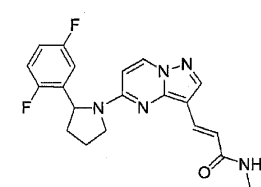
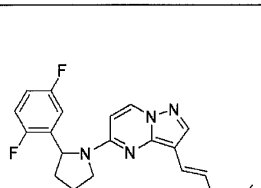
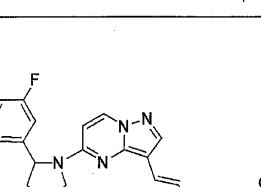
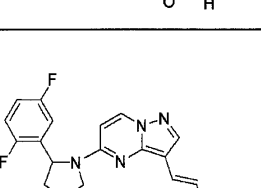
30

| | | | | |
|----|--|-----|-------|-------|
| 36 | | - | - | - |
| 37 | | <10 | | |
| 38 | | <10 | <1000 | <1000 |
| 39 | | <10 | <1000 | <1000 |
| 40 | | <10 | <100 | <1000 |
| 41 | | <10 | <100 | <100 |

10

20

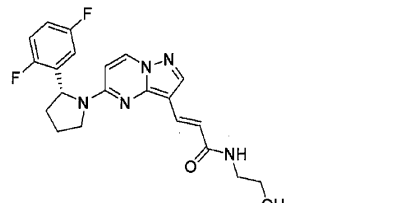
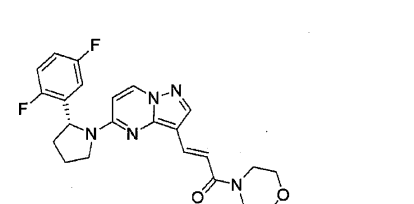
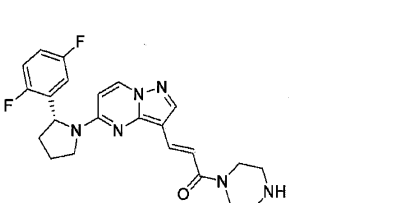
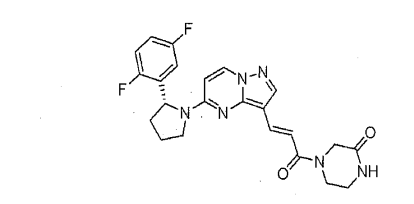
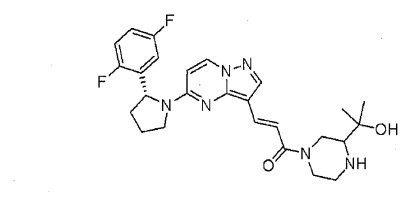
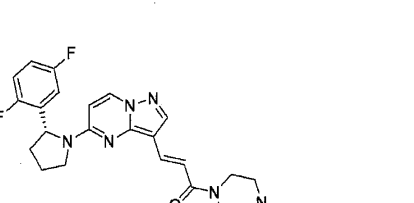
30

| | | | | |
|----|---|-----|------|------|
| 42 |  | <10 | <100 | <100 |
| 43 |  | <10 | <100 | <100 |
| 44 |  | <10 | <100 | <100 |
| 45 |  | <10 | <100 | <100 |
| 46 |  | <10 | <100 | <100 |
| 47 |  | <10 | <100 | <100 |

10

20

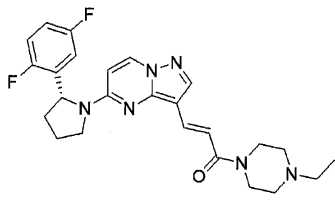
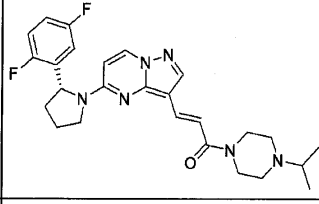
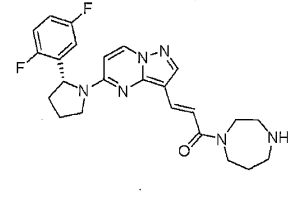
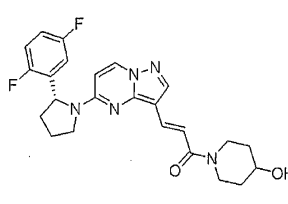
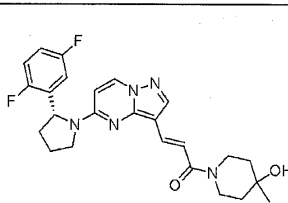
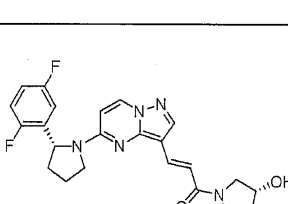
30

| | | | | |
|----|---|-----|------|------|
| 48 |  | <10 | <100 | <100 |
| 49 |  | <10 | <10 | <100 |
| 50 |  | <10 | <100 | <10 |
| 51 |  | <10 | | |
| 52 |  | <10 | | |
| 53 |  | <10 | | <100 |

10

20

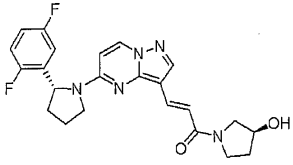
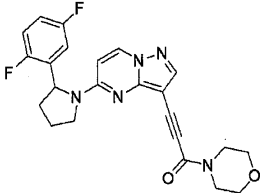
30

| | | | | |
|----|---|------|--|------|
| 54 |  | >100 | | |
| 55 |  | <10 | | <100 |
| 56 |  | >100 | | |
| 57 |  | <10 | | <100 |
| 58 |  | <10 | | <10 |
| 59 |  | <10 | | <100 |

10

20

30

| | | | | |
|----|---|-----|------|------|
| 60 |  | <10 | | <100 |
| 61 |  | <10 | <100 | <100 |

フロントページの続き

- | | | |
|---------------------------|--|-----------------|
| (51)Int.Cl. | | F I |
| A 6 1 P 7/00 (2006.01) | | A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | | A 6 1 P 7/00 |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01) | | A 6 1 K 31/519 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | | A 6 1 K 31/551 |
| | | A 6 1 K 31/5377 |
- (72)発明者 キム, ムンス
大韓民国, 130-821, ソウル, ドンデムン-グ, チョンホ-デロ 16ナ-ギル, 3, 3エフ
- (72)発明者 イ, チェウン
大韓民国, 152-854, ソウル, グロ-グ, ガマサン-ロ, 20ダ-ギル, 14-8, 302
- (72)発明者 イ, ギルナム
大韓民国, 150-849, ソウル, ヨンドンポ-グ, ドシン-ロ 68, シンギル-ドン, ウソン アパートメント 106-306
- (72)発明者 ユン, チョルフアン
大韓民国, 462-807, ギョンギ-ド, ソンナム, ジュングウォン-グ, デュンチョン-デロ 541ボン-ギル, 29
- (72)発明者 ソ, ジョンポップ
大韓民国, 463-930, ギョンギ-ド, ソンナム, ブンダン-グ, メファ-ロ, 12, ヤタップ-ドン, タップ マウル ジュゴン 8ダンジ, アパートメント 806-1004
- (72)発明者 キム, ジェイ, ハック
大韓民国, 431-758, ギョンギ-ド, アンヤン, ドンアン-グ, アンヤンチョンドン-ロ, 162, ビサン-ドン, ビサン ヒルステイト アパートメント 104-1002
- (72)発明者 イ, ミンウ
大韓民国, ギョンギ-ド, ファソン-シ, ドンタンスンファン-デロ 22-ギル, 45
- (72)発明者 ジョン, ハンキョル
大韓民国, 482-707, ギョンギ-ド, ヤンジュ-シ, ドクジョン-ドン, ジュゴン 1 ダンジ アパートメント 104-704
- (72)発明者 チェ, ヒヤン
大韓民国, ソウル, ヤンチョン-グ, モクドンソ-ロ, 280, モクドン アパートメント 804-2007
- (72)発明者 ジョン, ミョン, ウン
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-ロ 93
- (72)発明者 イ, キ, ナム
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-ロ 93
- (72)発明者 キム, ヒョン, ジョン
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-ロ 93
- (72)発明者 キム, ヘ, キョン
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-ロ 93
- (72)発明者 イ, ジェ, イル
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-ロ 93
- (72)発明者 キム, ミスン

大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-
口 93
(72)発明者 チェ, スンギョ
大韓民国, 446-850, ギョンギ-ド, ヨンイン, キフン-グ 30ボン-ギル, イヒョン-
口 93

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2012/034095(WO, A1)
特表2012-532888(JP, A)
特表2013-530142(JP, A)
国際公開第2011/029027(WO, A1)
特表2011-520887(JP, A)
特表2012-506446(JP, A)
国際公開第2013/134228(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)