

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6600365号
(P6600365)

(45) 発行日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(24) 登録日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	CSP
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	146
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 487/04	145
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 417/14	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 43/00	111

請求項の数 9 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-556667 (P2017-556667)	(73) 特許権者	517255603
(86) (22) 出願日	平成28年4月26日 (2016.4.26)		无▲錫▼福祈制▲薬▼有限公司
(65) 公表番号	特表2018-514551 (P2018-514551A)		WUXI FORTUNE PHARMA CEUTICAL CO., LTD
(43) 公表日	平成30年6月7日 (2018.6.7)		中華人民共和国 江▲蘇▼省无▲錫▼市▲ 錫▼山▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼ 区蓉洋一路2号
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/080208		No. 2 Rongyang 1st R oad, Xishan Economic Zone, Wuxi, Jiangsu 214191, China
(87) 国際公開番号	W02016/173484	(74) 代理人	100137095
(87) 国際公開日	平成28年11月3日 (2016.11.3)		弁理士 江部 武史
審査請求日	平成29年12月25日 (2017.12.25)	(74) 代理人	100091627
(31) 優先権主張番号	201510213187.8		弁理士 朝比 一夫
(32) 優先日	平成27年4月29日 (2015.4.29)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		最終頁に続く

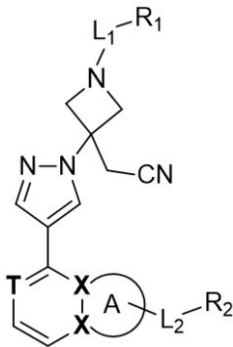
(54) 【発明の名称】 JAK阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

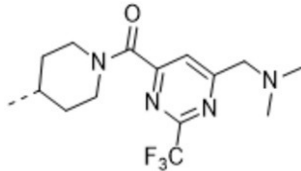
【化1】



(I)

(式中、 R_1 は、H、又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換された： C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヘテロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、3~7員のヘテロシクロアルキル基、5~6員のアリール基、若しくは5~6員のヘテロアリール基、

【化2】



から選択され、

L_1 、 L_2 は、それぞれ独立に、単結合、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NHC(=O)-$ から選択され、

前記 R_2 は、H、又は任意に 1、2、3 若しくは 4 個の R に置換された： NH_2 、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヘテロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、3～7 員のヘテロシクロアルキル基、5～6 員のアリール基、5～6 員のヘテロアリール基から選択され、

環 A は、5～6 員のヘテロアリール基から選択され、

X は、それぞれ独立に、N、C から選択され、

T は、N 又は C (R) から選択され、

R は、H、ハロゲン、 NH_2 、CN、OH、又は任意に 1、2、3 若しくは 4 個の R' に置換された： C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ヘテロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3～6 員のヘテロシクロアルキル基、5～6 員のアリール基、5～6 員のヘテロアリール基から選択され、

R' は、ハロゲン、OH、CN、 NH_2 から選択され、

前記「ヘテロ」は、ヘテロ原子又はヘテロ原子基を表し、それぞれ独立に、O、S、N、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、又は $S(=O)_2$ から選択され、

ヘテロ原子又はヘテロ原子基の数は、それぞれ独立に、1、2、3、又は 4 から選択される。)

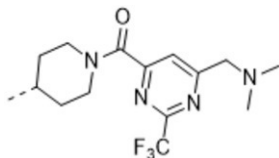
【請求項2】

前記 R は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、OH、 NH_2 、CN、又は任意に 1、2、3 若しくは 4 個の R' に置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

前記 R_1 は、H 又は任意に 1、2、3 若しくは 4 個の R に置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル基、 C_{1-3} アルキル基 - O - C_{1-3} アルキル基 -、 C_{1-3} アルキル基 - S - C_{1-3} アルキル基 -、 C_{1-3} アルキル基 - NH - C_{1-3} アルキル基 -、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、

【化3】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

前記 $R_1 - L_1 -$ は、H 又は任意に R に置換された

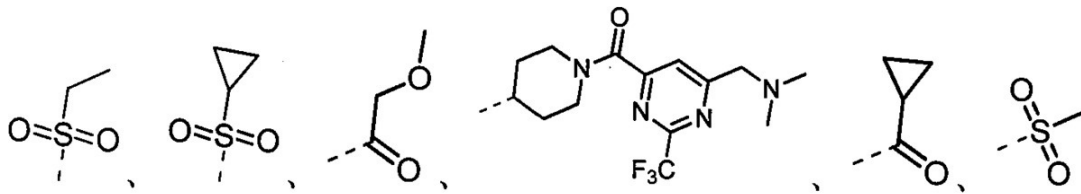
10

20

30

40

【化4】



から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項5】

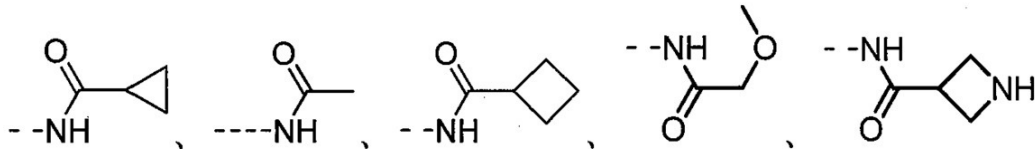
前記R₂は、H、NH₂、又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換されたC₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~6員のヘテロシクロアルキル基、C₁₋₃アルキル基-O-C₁₋₃アルキル基-、C₁₋₃アルキル基-S-C₁₋₃アルキル基-、C₁₋₃アルキル基-NH-C₁₋₃アルキル基-、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記R₂-L₂-は、H又は任意にR'に置換されたNH₂、

【化5】

20



から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

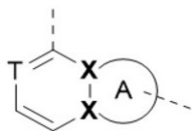
前記環Aは、1,3,4-トリアゾール基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項8】

前記構造単位

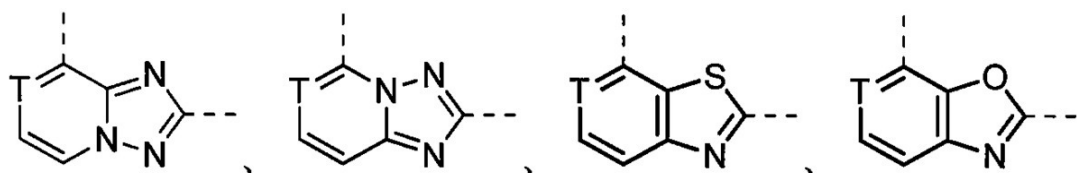
【化6】



は、

40

【化7】



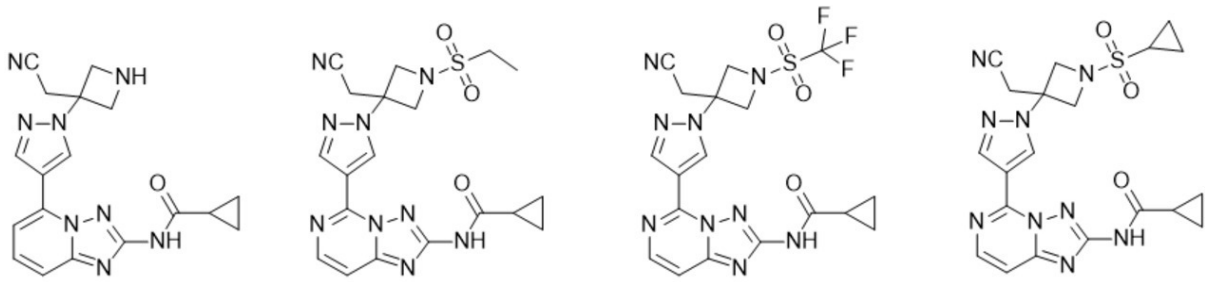
から選択される、請求項1又は7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

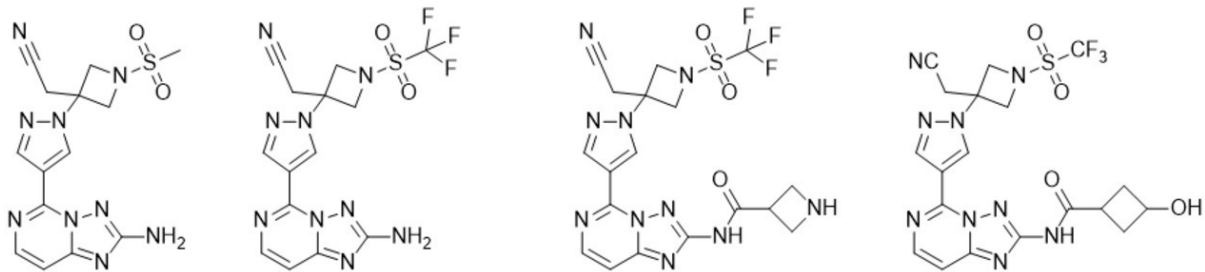
【請求項 9】

前記化合物は、

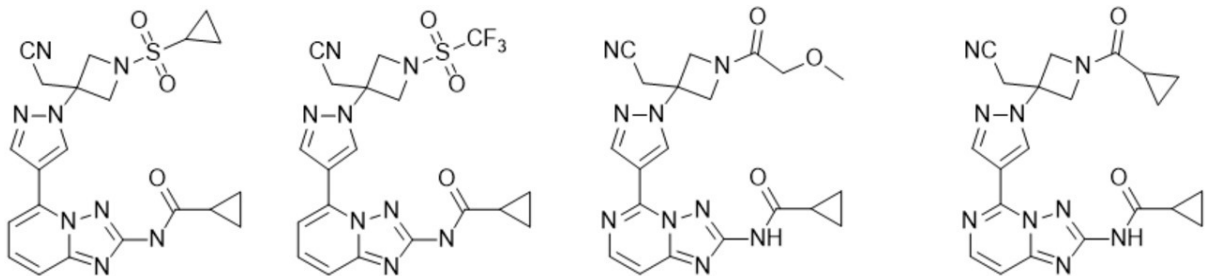
【化 8】



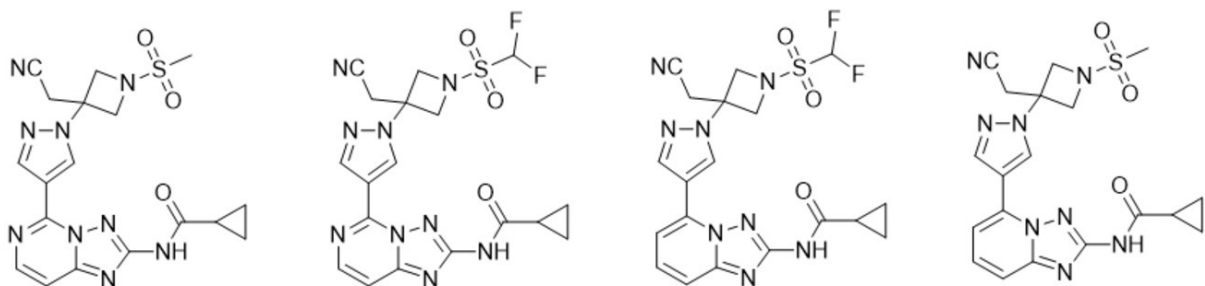
10



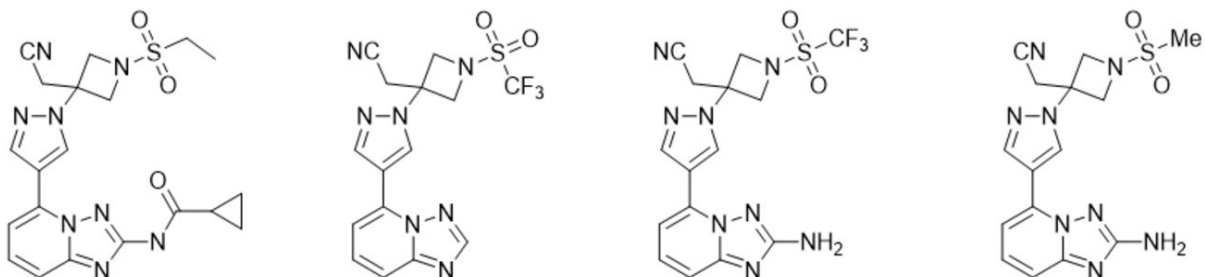
20

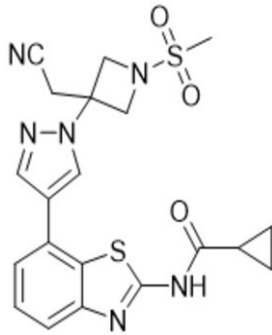
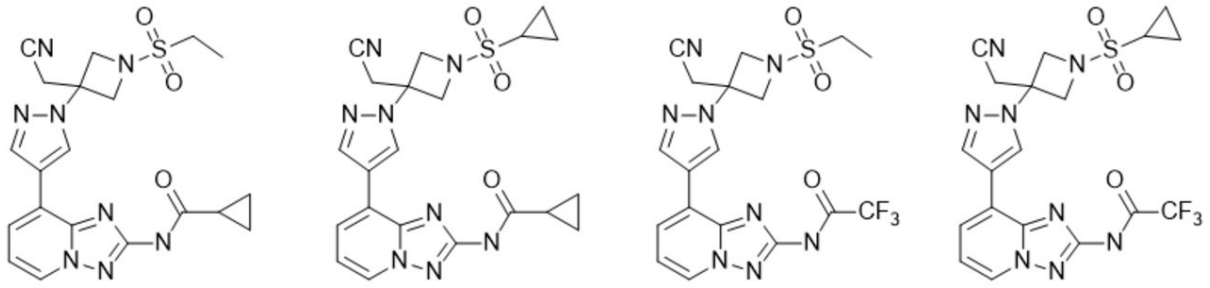


30

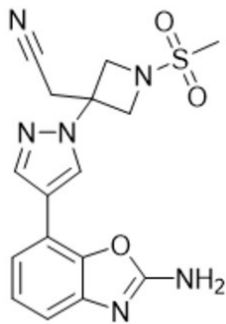


40

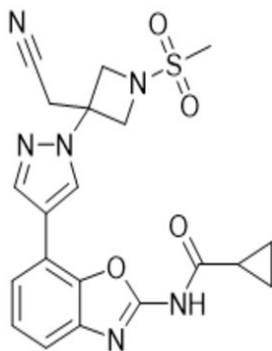




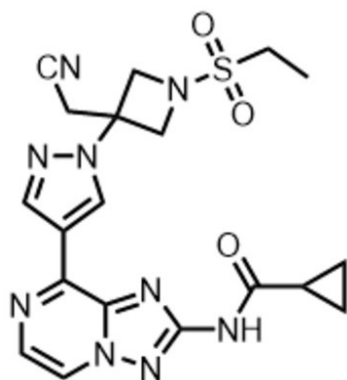
10



20

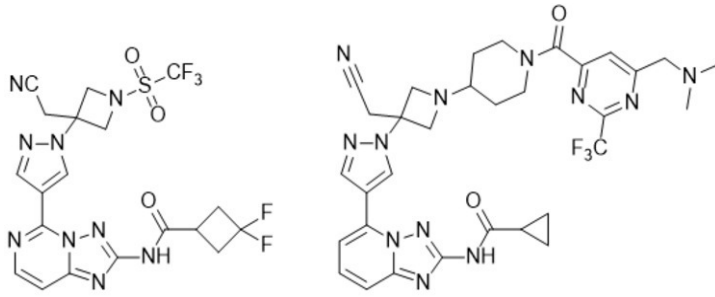


30

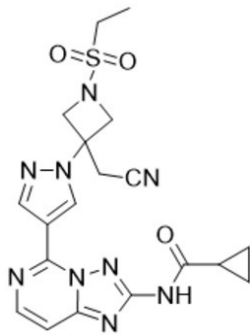


40

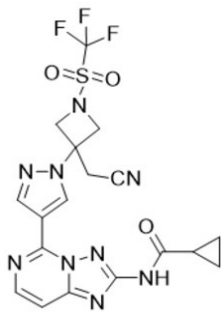
50



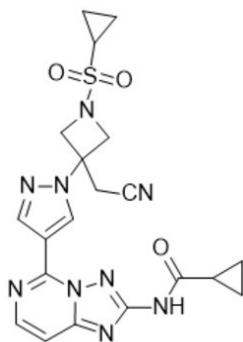
10



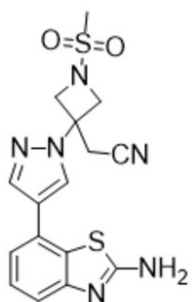
20



30



40



から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連のJAK阻害剤に関し、具体的に、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

JAKは、炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶、軟骨代謝回転(turnover)の異常に関連する疾病、先天性軟骨形成異常及び/又はIL-6の分泌過剰に関連する疾患に關与するチロシンキナーゼファミリーに属する。本発明は、前記化合物、前記化合物を含有する医薬組成物の製造方法、並びに本発明の化合物を投与することによる、炎症性疾患、自己免疫疾患、増殖性疾患、移植拒絶、軟骨代謝回転の異常に関連する疾病、先天性軟骨形成異常及び/又はIL-6の分泌過剰に関連する疾患の予防及び/又は治療の方法も提供する。

10

【背景技術】

【0003】

Janusキナーゼ(JAK)は、膜受容体からSTAT転写因子へサイトカインシグナルを伝達する細胞質チロシンキナーゼシグナルである。先行技術には、JAKのファミリーメンバーとしてJAK1、JAK2、JAK3、及びTYK2の4種が記載されている。サイトカインはその受容体に結合すると、JAKファミリーメンバーが自己リン酸化及び/又は互いにトランスリン酸化され、続いてSTATsがリン酸化され、その後、細胞核内に移行し、転写が調節される。JAK-STAT細胞内シグナル伝達は、インターフェロン、多数のインターロイキン、並びに、例えば、EPO、TPO、GH、OSM、LIF、CNTF、GM-CSF、及びPRL等の種々のサイトカイン及び内分泌因子に適する(非特許文献1)。

20

【0004】

遺伝的モデルと小分子JAK阻害剤との組合せに対する研究では、幾つかのJAKsの潜在的な治療機能が明らかにされた。遺伝子突然変異研究は、近年来、血液疾患に関する突破的な研究の一つである。先行技術において、真性赤血球増加症(polycythemia vera, PV)、本態性血小板血症(essential thrombocythemia, ET)、及び特発性骨髄線維症(idiopathic myelofibrosis, IMF)を含む造血幹細胞の突然変異による悪性疾患群である骨髄増殖性疾患(myeloproliferative diseases, MPD)が開示された。2005年に、研究者は、本疾患群でJAK2点突然変異(JAK2V617F)が存在すると見出して、MPDの診断治療を新しい段階に入れさせた。JAK2V617Fは第14エクソンのV617位置において発生した点突然変異で、バリン(valine, V)がフェニルアラニン(phenylalanine, F)に置換されたものである。JAK2の構造において、JH1はキナーゼドメインで、Val617がJH1と隣接するJH2位置にあって、JH2が偽キナーゼドメインで、JH1と結合してその活性化を抑制する。V617Fの突然変異によって、JH1のキナーゼ活性化に対するJH2の抑制作用を失わせて、JAK2の継続的な活性化をもたらすことで、細胞の活性増殖の過剰産生を引き起こした(非特許文献2)。JAK2V617F突然変異は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症及び特発性骨髄線維症患者において高い発症率が存在する。アレル特異的ポリメラーゼ連鎖反応(Allele Specific-PCR)によって、真性赤血球増加症患者におけるJAK2V617F突然変異の発生率が約90%、本態性血小板血症及び特発性骨髄線維症患者におけるJAK2V617F突然変異の発生率が50%~60%であることが測定された(非特許文献3)。JAK2突然変異を発現していないV617F突然変異患者において、これらの疾患の分子的基礎は不明瞭であった。2007年では、JAK2V617F突然変異陰性であるMPD患者において、第12エクソンの突然変異を発現して、当該変異は同様に、JHキナーゼ活性化に対するJH2の抑制作用の喪失を引き起こすため、JAK2V617F突然変異陰性である骨髄増殖性疾患患者に対して、分子マーカー及び遺伝機構を提供したことが研究された(非特許文献4)。

30

40

50

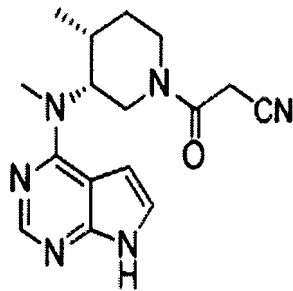
【0004】正常な生理状況において、JAK2はエリスロポエチン(EPO)、トロポポエチン(TPO)、顆粒球単球コロニー刺激因子、インターロイキン-3、及び成長因子を含む多様なシグナル伝達を媒介し、細胞増殖を調節し促進する。JAK2遺伝子は造血調節において重要な役割を果たして、その下流にあるSTATファミリーは、DNAと結合可能なタンパクファミリーであり、JAKリン酸化シグナル通路(JAK-STATシグナル通路)とカップリングして、転写調節の役割を果たす。JAK-STATは、細胞外シグナルを遺伝子発現制御と結合して、遺伝子の転写及び表現を応答し、エリスロポエチン受容体(EPOR)及びトロポポエチン受容体(MPL/TPOR)等のサイトカイン受容体により媒介されるシグナル伝達過程を完成して、細胞増殖効果を生じた。

【0005】

トファシチニブ(Tofacitinib)は、pan jak阻害剤で、高特異性ではないJAK2阻害剤で、その式は以下のように示される。

【0006】

【化1】



Tofacitinib

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Vainchenker W. et al (2008)

【非特許文献2】Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. Leukemia. 2008; 22(10): 1813-7

【非特許文献3】Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Lancet. 2005; 365(9464): 1054-61

【非特許文献4】Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007; 356: 459-68

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

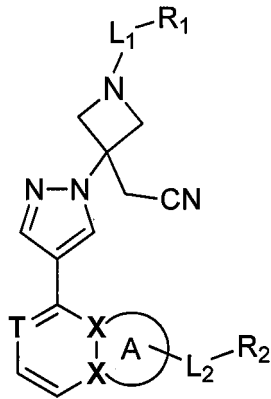
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の目的は、式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

。

【化2】



(I)

10

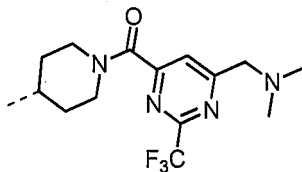
【0010】

式中、

R₁ は、H、又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換された：C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヘテロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、3~7員のヘテロシクロアルキル基、5~6員のアリール基、若しくは5~6員のヘテロアリール基、

20

【化3】



から選択され、

30

L₁、L₂ は、それぞれ独立に、単結合、-S(=O)₂-、-S(=O)-、-C(=O)-、-NH C(=O)-から選択され、

前記R₂ は、H、又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換された：NH₂、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₆ヘテロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、3~7員のヘテロシクロアルキル基、5~6員のアリール基、5~6員のヘテロアリール基から選択され、

環Aは、5~6員のヘテロアリール基から選択され、

Xは、それぞれ独立に、N、Cから選択され、

Tは、N又はC(R)から選択され、

Rは、H、ハロゲン、NH₂、CN、OH、又は任意に1、2、3若しくは4個のR'に置換された：C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ヘテロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、3~6員のヘテロシクロアルキル基、5~6員のアリール基、5~6員のヘテロアリール基から選択され、

40

R'は、ハロゲン、OH、CN、NH₂から選択され、

前記「ヘテロ」は、ヘテロ原子又はヘテロ原子基を表し、それぞれ独立に、O、S、N、C(=O)、S(=O)、又はS(=O)₂から選択され、

ヘテロ原子又はヘテロ原子基の数は、それぞれ独立に、0、1、2、3、又は4から選択される。

【0011】

本発明の一態様によれば、前記Rは、それぞれ独立に、H、ハロゲン、OH、NH₂、

50

CN、又は任意に1、2、3若しくは4個のR'に置換されたC₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、C₁₋₃アルキルアミノ基から選択される。

【0012】

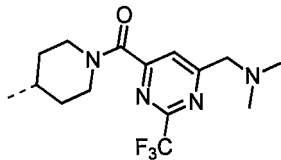
本発明の一態様によれば、前記Rは、H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、Me、Et、N(CH₃)₂、NH(CH₃)から選択される。

【0013】

前記R₁は、H又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換されたC₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆ヘテロシクロアルキル基、C₁₋₃アルキル基-O-C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキル基-S-C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキル基-NH-C₁₋₃アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、

10

【化4】



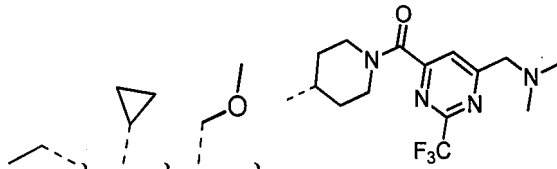
から選択される。

20

【0014】

本発明の一態様によれば、前記R₁は、H又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換されたMe、

【化5】



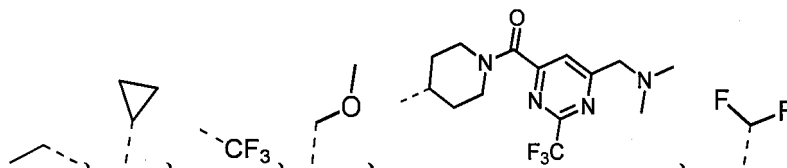
30

から選択される。

【0015】

本発明の一態様によれば、前記R₁は、H、Me、

【化6】



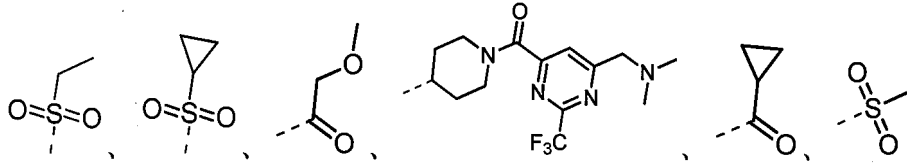
40

から選択される。

【0016】

本発明の一態様によれば、前記R₁-L₁-は、H又は任意にRに置換された

【化7】

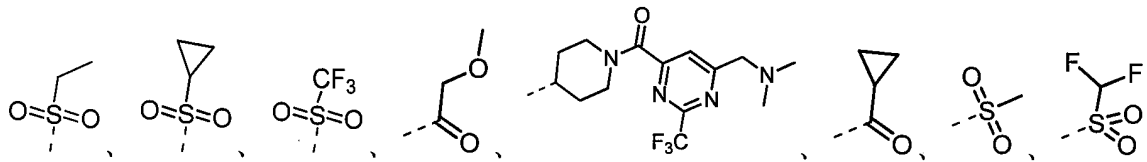


から選択される。

【0017】

本発明の一態様によれば、具体的に、前記 $R_1 - L_1 -$ は、H、

【化8】



から選択される。

【0018】

本発明の一態様によれば、前記 R_2 は、H、 NH_2 、又は任意に1、2、3若しくは4個のRに置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、3~6員のヘテロシクロアルキル基、 C_{1-3} アルキル基-O- C_{1-3} アルキル基-、 C_{1-3} アルキル基-S- C_{1-3} アルキル基-、 C_{1-3} アルキル基-NH- C_{1-3} アルキル基-、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される。

【0019】

本発明の一態様によれば、前記 R_2 は、H、 NH_2 、又は任意にRに置換されたMe、

【化9】

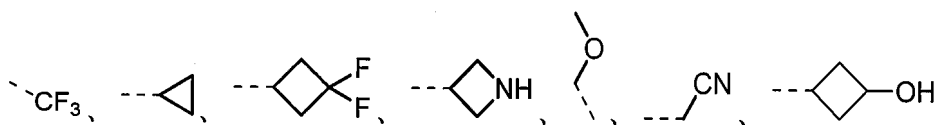


から選択される。

【0020】

本発明の一態様によれば、前記 R_2 は、H、 NH_2 、

【化10】



から選択される。

【0021】

本発明の一態様によれば、前記 $R_2 - L_2 -$ は、H又は任意に R' に置換された NH_2 、

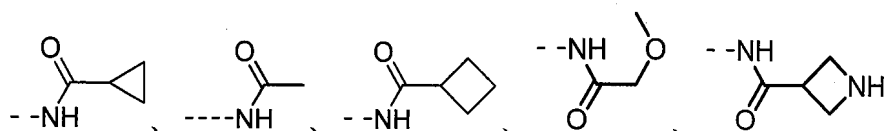
10

20

30

40

【化11】

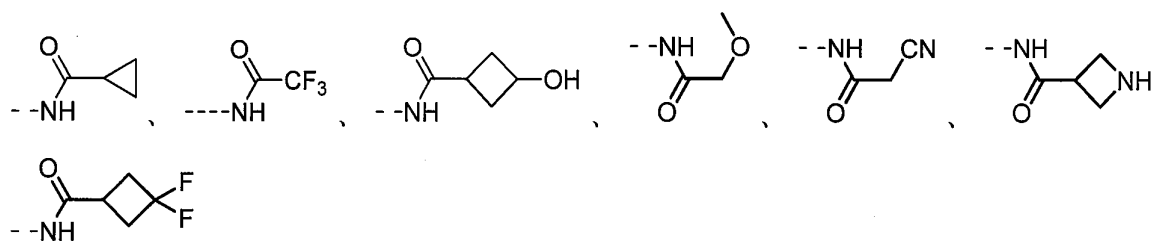


から選択される。

【0022】

本発明の一態様によれば、前記 $R_2 - L_2 -$ は、 H 、 NH_2 、

【化12】



から選択される。

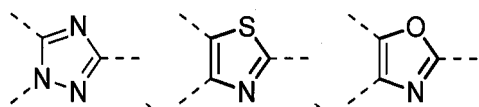
【0023】

本発明の一態様によれば、前記環Aは、1,3,4-トリアゾール基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基から選択される。

【0024】

本発明の一態様によれば、前記環Aは、

【化13】

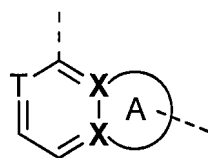


から選択される。

【0025】

本発明の一態様によれば、前記構造単位

【化14】



は、

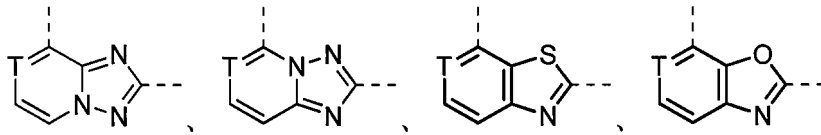
10

20

30

40

【化 1 5】



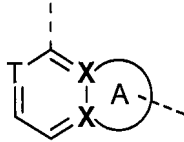
から選択される。

【 0 0 2 6 】

10

本発明の一態様によれば、前記構造単位

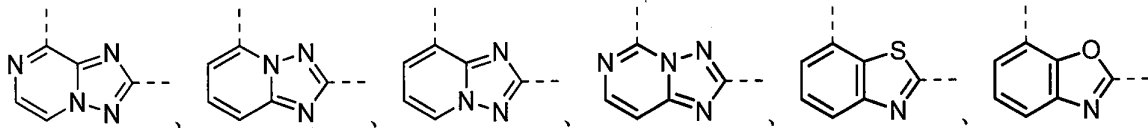
【化 1 6】



は、

【化 1 7】

20

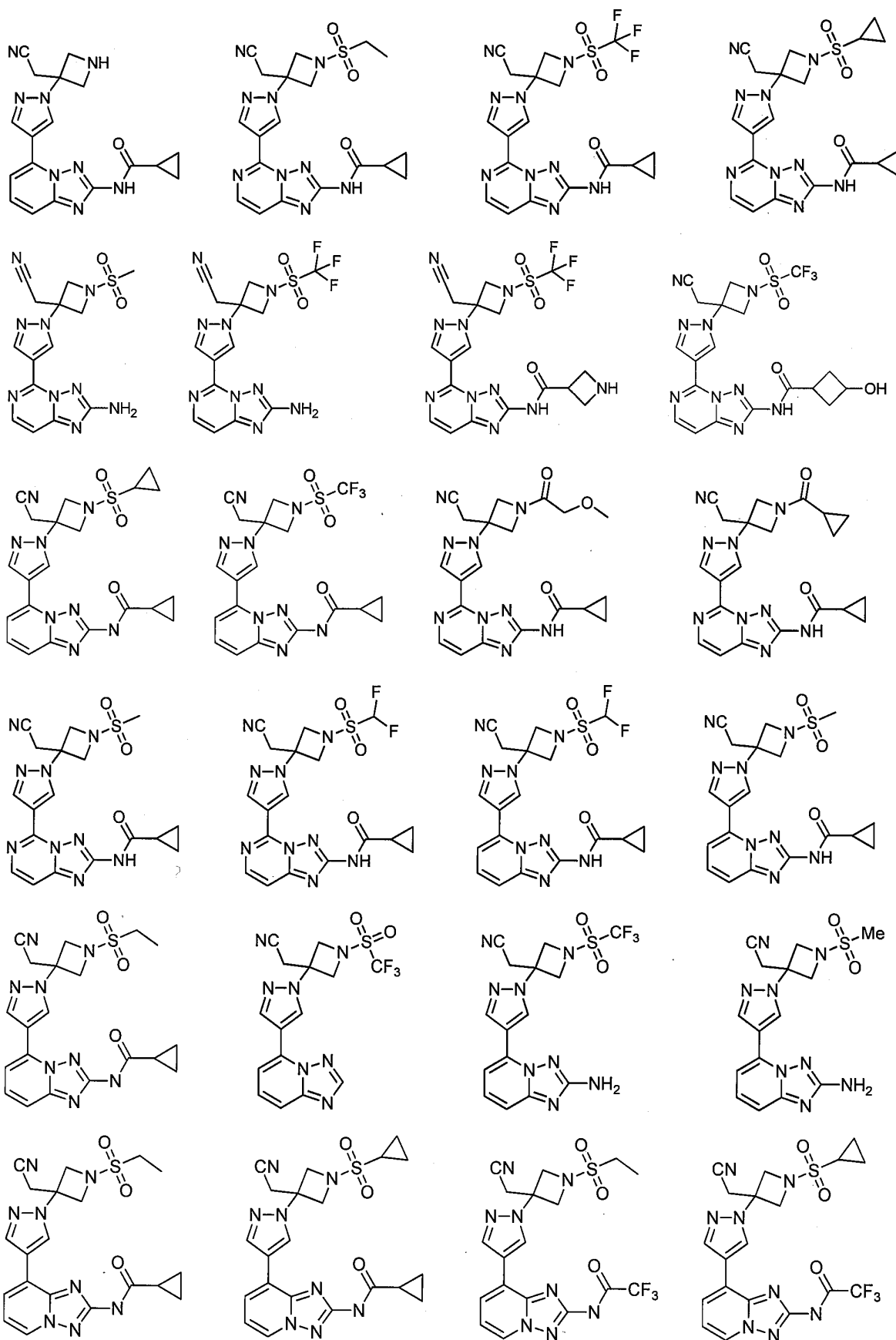


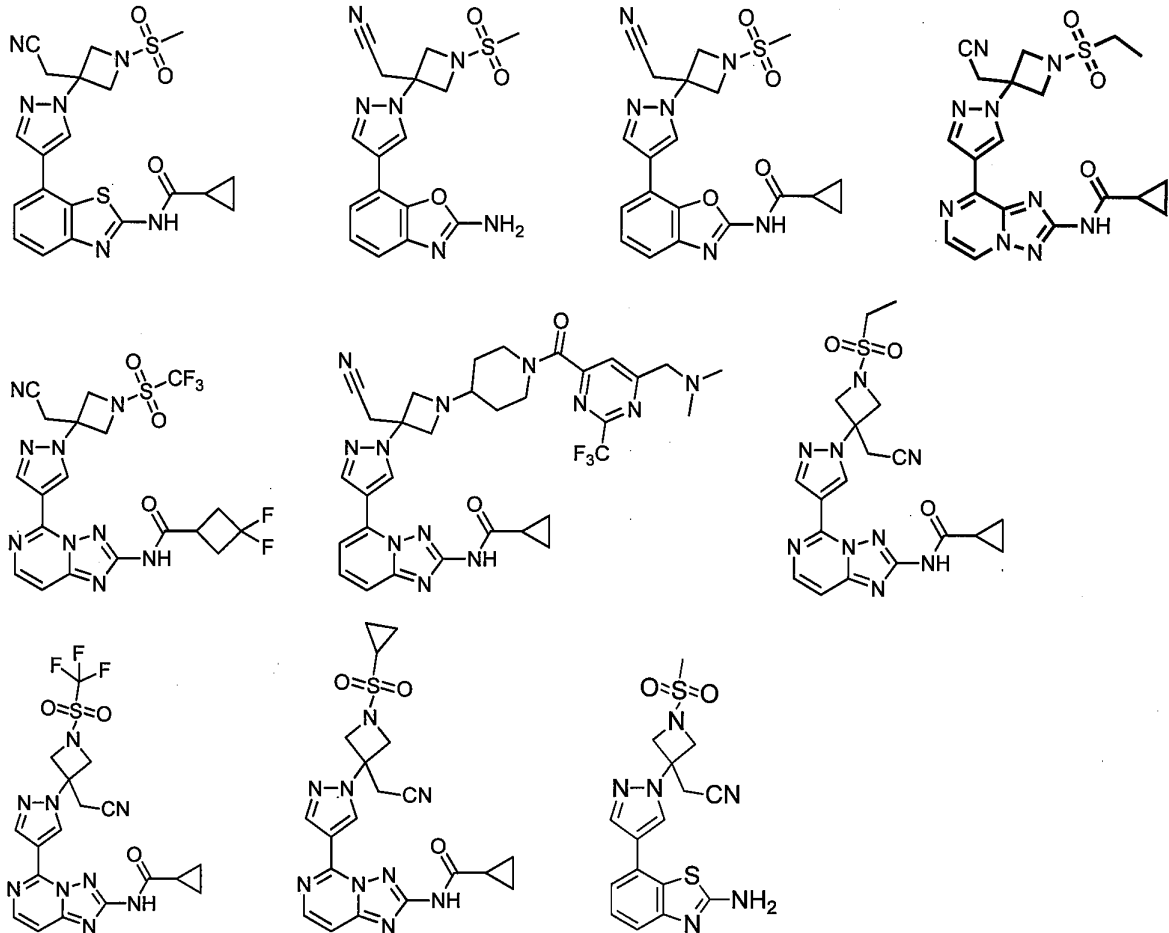
から選択される。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は、以下から選択される。

【化 18】





【 0 0 2 8 】

(定義及び説明)

別途に説明しない限り、本明細書に使用される用語及び連語は、以下の意味を有する。一つの特定の用語又は連語は、特別に定義されていない場合、不確定又は不明瞭ではなく、普通の定義として理解されるべきである。本明細書に商品名が現れた場合、対応の商品又はその活性成分を指す。

30

【 0 0 2 9 】

C₁ - C₆ は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、及びC₆から選択され、C₃ - C₇ は、C₃、C₄、C₅、C₆、及びC₇から選択され、3 ~ 7員は、3員、4員、5員、6員、及び7員から選択される。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」とは、信頼性のある医学判断の範囲内でヒト組織及び動物組織との接触使用のために適することができるが、高すぎる毒性、刺激性、アレルギー反応、若しくは他の問題又は合併症を伴わず、合理的なベネフィット / リスク比を満たしている化合物、材料、組成物及び / 又は剤形に向けられる。

40

【 0 0 3 1 】

用語「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩を指し、本発明によって見出された特定の置換基を有する化合物及び比較的無毒の酸又は塩基によって製造される塩を指す。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含む場合、純粋な溶液又は適切な不活性溶媒において中性形態の該化合物と十分な量の塩基と接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミン、マグネシウム塩又は類似する塩を含む。本発明の化合物が比較的アルカリ性の官能基を含む場合、純粋な溶液又は適切な不活性溶媒において中性形態の該化合物と十分な量の酸と接触させることによって酸付加塩を得ることがで

50

きる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、無機酸の塩（前記無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸イオン、リン酸、リン酸一水素イオン、リン酸二水素イオン、硫酸、硫酸水素イオン、ヨウ化水素酸、亜リン酸などを含む）、及び有機酸の塩（前記有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、及びメタンスルホン酸などの類似の酸を含む）が挙げられ、さらにアミノ酸（例えば、アルギニンなど）の塩、及びグルクロン酸等の有機酸の塩も挙げられる（Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)を参照）。本発明の一部の特定の化合物は、アルカリ性官能基及び酸性官能基の両方を有するため、塩基付加塩又は酸付加塩のいずれにも変換される。

10

【0032】

好ましくは、通常の方法で塩を塩基又は酸と接触させ、更に母体化合物を分離することによって、化合物の中性形態を再生する。化合物の母体形態とその各種類の塩の形態との違いは、一部の物理的性質、例えば極性溶媒における溶解度が異なることにある。

【0033】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の誘導体に属し、酸と塩を形成すること又は塩基と塩を形成することによって前記母体化合物を修飾する。薬学的に許容される塩の実例は、アミンのようなアルカリ性基の無機酸塩又は有機酸塩、カルボン酸のような酸性基のアルカリ金属塩又は有機塩などを含むが、これらに限られない。薬学的に許容される塩は、通常は無毒性の塩又は母体化合物の第四級アンモニウム塩、例えば、無毒の無機酸又は有機酸で形成する塩を含む。通常は無毒性の塩は、無機酸及び有機酸から誘導される塩を含むが、これらに限られない。前記の無機酸又は有機酸は、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、炭酸水素イオン、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシ基、ナフトール、イセチオン酸、乳酸、乳糖、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、フォルイン酸、コハク酸、アミノスルホン酸、p-アミノベンゼンスルホン酸、硫酸、タンニン、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸から選択される。

20

30

【0034】

本発明の薬学的に許容される塩は、酸性基又はアルカリ性基を含む母体化合物から通常の方法で合成することができる。一般的に、上記塩の製造方法は、水若しくは有機溶媒又は両者の混合物において、遊離酸又は塩基の形態の上記化合物と化学量論量の適切な塩基又は酸とを反応させることを含む。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリル等の非水媒体が好ましい。

【0035】

塩の形態以外に、本発明によって提供される化合物には、プロドラッグの形態も存在する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理条件下での化学的变化を通じて本発明の化合物に転化しやすい。また、プロドラッグは、*in vivo*環境で化学的方法又は生化学的方法によって本発明の化合物に転換される。

40

【0036】

本発明の一部の化合物は、非溶媒和物の形態又は溶媒和物の形態、例えば水和物の形態で存在してもよい。一般的に、溶媒和物の形態は非溶媒和物の形態に相当し、いずれも本発明の範囲に含まれる。

【0037】

本発明の一部の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有してもよい。ラ

50

セミ体、ジアステレオマー、幾何異性体及び単独の異性体は、いずれも本発明の範囲に含まれる。

【0038】

本明細書におけるラセミック、アンビスカレミック (ambiscalemic)、及びスカレミック (scalemic)、又は鏡像的に純粋な化合物の図解は、Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120に由来するものである。別途に説明しない限り、立体中心の絶対配置は、楔形線及び破線によって表される。本明細書に記載される化合物は、オレフィン系の二重結合又はその他の幾何不斉中心を含有する場合、特に明記しない限り、E、Zの幾何異性体が含まれる。同様に、全ての互変異性形態は、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

10

【0039】

本発明の化合物は、特定の幾何又は立体異性体として存在してもよい。本発明は、全てのこのクラスの化合物が、例えばシス及びトランス異性体、(-) - 及び(+) - 鏡像異性体、(R) - 及び(S) - 鏡像異性体、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、及びそのラセミ混合物並びにその他の混合物、例えば、エナンチオマー濃縮混合物又はジアステレオマー濃縮混合物を含み、全てのこれらの混合物が本発明の範囲内に含まれることを想定する。アルキル基等の置換基に、その他の不斉炭素原子が存在してもよい。全てのこれらの異性体及びこれらの混合物は、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0040】

光学活性な(R) - 及び(S) - 異性体並びにD及びL異性体は、キラル合成又はキラル試薬又はその他の通常の技術を用いて製造することができる。本発明のある化合物のエナンチオマーを得るには、不斉合成又はキラル補助剤を有する誘導作用によって製造することができる。ここで、得られたジアステレオマー混合物を分離し、且つ補助基を分裂させることで、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。あるいは、分子にアルカリ性官能基(例えば、アミノ基)又は酸性官能基(例えば、カルボキシ基)が含まれる場合、適切な光学活性な酸又は塩基とジアステレオマーの塩を形成させ、更に当分野の公知の光学分割法によってジアステレオマーの分割を行った後、回収して純粋なエナンチオマーを得る。また、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は、通常、クロマトグラフィー法によって行われる。前記クロマトグラフィー法は、キラル固定相を使用し、且つ任意に化学誘導法(例えば、アミンからカルバミン酸塩を生成させる)と併用する。

20

30

【0041】

本発明の化合物を構成する一つ又は複数の原子には、非天然の比率の原子同位元素が含まれてもよい。例えば、三重水素(³H)、ヨウ素 - 125 (¹²⁵I)、又はC - 14 (¹⁴C) 等の放射性同位元素を用いて化合物を標識することができる。本発明の化合物の全ての同位元素の構成の変換は、放射性の有無を問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0042】

用語「薬学的に許容される担体」とは、有効量の本発明に開示された活性物質を送達することができ、活性物質の生物活性を妨げず、且つ宿主又は患者に毒性の副作用を起こさない任意の製剤又は担体媒体を指す。代表的な担体は、水、油、野菜、及び鉱物質、クリーム基材、洗剤基材、軟膏基材等を含む。これらの基材は懸濁剤、増粘剤、経皮吸収促進剤等を含む。これらの製剤は、化粧品分野又は局部薬物分野の技術者に周知されている。担体に関するその他の情報は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)を参照し、当該文献の内容は引用することにより本明細書に取り込まれる。

40

【0043】

用語「賦形剤」とは、通常、有効な薬物組成物の調製に必要な担体、希釈剤及び/又は媒体を指す。

【0044】

50

薬物又は薬理学的活性剤について、用語「有効量」又は「治療有効量」とは、毒性がなく所期の効果が得られる薬物又は薬剤の十分な使用量を指す。本発明における経口製剤については、組成物における一種の活性物質の「有効量」は、当該組成物におけるもう一種の活性物質と組み合わせて所期の効果が得られるために必要な使用量を指す。有効量の確定は人により異なり、被投与者の年齢及び基本状況にも、具体的な活性物質にも依存する。一つの場合では、適切な有効量は、当業者によって通常の試験に従って決定され得る。

【0045】

用語「活性成分」、「治療剤」、「活性物質」、又は「活性剤」とは、標的対象の障害、疾患又は病症を効果的に治療することができる化学物質を指す。

【0046】

用語「置換された」とは、特定の原子における任意の一つ又は複数の水素原子が置換基で置換されたことを意味するが、該特定の原子の原子価状態が正常であるとともに、置換された後の化合物が安定である場合に限る。置換基がケトン基（即ち=O）である場合、この用語は、2つの水素原子が置換されたことを意味する。ケトン基の置換は、アリール基では生じない。用語「任意に置換された」とは、置換されてもよく、置換されていなくてもよいことを意味し、特に明記しない限り、置換基の種類と数は、化学的に実現できれば任意である。

【0047】

何らかのパラメータ（例えばR）が化合物の組成又は構造に1回以上現れる場合、それぞれ存在するものの定義は独立したものである。そのため、例えば、ある基が0～2個のRによって置換された場合、前記基は多くとも2個のRによって任意に置換されてよく、且ついずれの場合においてもRが独立の選択肢を有する。また、置換基及び/又はそれらの変形体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。

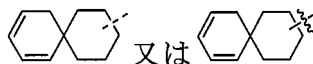
【0048】

そのうちの一つの変量が単結合から選択される時は、それで連結される2つの基が直接に連結されることを表し、例えば、A-L-ZにおけるLが単結合を表す場合、該構造が実際にはA-Zになる。

【0049】

置換基の結合は環における2つの原子に相互に連結することができる場合、該置換基はこの環における任意の原子に結合してもよい。挙げられた置換基に対してどの原子を通して化学構造の一般式で表される化合物（具体的に挙げられていない化合物が含まれる）に連結するか明示しない場合、該置換基はその任意の原子により結合してもよい。置換基及び/又はその変形体の組み合わせは、このような組み合わせであれば安定した化合物になる場合のみ許容される。例えば、構造単位の

【化19】



は、シクロヘキシル基又はシクロヘキサジエンにおける任意の位置に置換されてもよいことを表す。

【0050】

アルキル基及びヘテロアルキル基中の置換基は、一般的に、「アルキル基置換基」と呼ばれ、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $NR''''C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、NR''SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、及びフルオロ(C₁-C₄)アルキル基からなる群から一つ又は複数選択されるが、限定されるものではない。置換基の数は0~(2m'+1)で、ここで、m'は、該基中の炭素原子の合計数である。R'、R''、R''''、R''''''、及びR''''''''は、それぞれ独立に、水素、置換又は無置換のヘテロアルキル基、置換又は無置換のアリール基(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール基)、置換又は無置換のアルキル基、アルコキシ基、チオアルコキシ基又はアラルキル基から選択されることが好ましい。本発明の化合物が一つ以上のR基を含む場合、例えば、各R基は、一つ以上のR'、R''、R''''、R''''''、及びR''''''''基が存在する場合のそれぞれのこれらの基と同様に、独立に選択される。R'及びR''が同一の窒素原子に結合される場合、これらは当該窒素原子と一緒に5員、6員又は7員環を形成してもよい。例えば、-NR'R''とは、1-ピロリジル基及び4-モルホリル基を含むが、これらに限られない。上記の置換基についての検討に基づき、用語「アルキル基」とは、炭素原子を非水素基に結合させることによって形成される基、例えばハロゲン化アルキル基(例えば-CF₃、-CH₂CF₃)及びアシル基(例えば-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃等)を含むことは、当業者が理解できる。

【0051】

アルキル基中の前記置換基と同じように、アリール基及びヘテロアリール基中の置換基は、一般的に、「アリール基置換基」と総称され、例えば、-R'、-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R''R''''、OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、NR''C(O)NR''R''''、-NR''C(O)₂R'、-NR''''-C(NR'R''R'''')=NR''''、NR''''C(NR'R'''')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、NR''SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、フルオロ(C₁-C₄)アルコキシ基及びフルオロ(C₁-C₄)アルキル基等から選択され、置換基の数は0から芳香環の空いている全価数までの範囲であり、ここで、R'、R''、R''''、R''''''、及びR''''''''は、独立に水素、置換又は無置換のアルキル基、置換又は無置換のヘテロアルキル基、置換又は無置換のアリール基及び置換又は無置換のヘテロアリール基から選択されることが好ましい。本発明の化合物が一つ以上のR基を含む場合、例えば、各基Rは、一つ以上のR'、R''、R''''、R''''''、及びR''''''''基が存在する場合のそれぞれのこれらの基と同様に、独立して選択される。

【0052】

特に明記しない限り、アリール環又はヘテロアリール環中で隣接する原子に結合された2つの置換基は、一般式が-T-C(O)-(CR'R'')_q-U-である置換基によって任意に置換されてもよいが、式中、T及びUは、独立に-NR'-、-O'-、CR'R'-又は単結合から選択され、qは、0~3の整数である。一つの選択肢として、アリール環又はヘテロアリール環中で隣接する原子に結合された2つの置換基は、一般式が-A(CH₂)_rB-である置換基によって任意に置換されてもよいが、式中、A及びBは、独立に-CR'R'-、-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、S(O)₂-、-S(O)₂NR'-又は単結合から選択され、rは、1~4の整数である。それにより形成された新たな環中の単結合は、二重結合によって任意に置き換えられることができる。一つの選択肢として、アリール環又はヘテロアリール環中で隣接する原子に結合された2つの置換基は、一般式が-(CR'R'')_s-X-(CR''R''''_d)_d-である置換基によって任意に置換されてもよいが、式中、s及びdはそれぞれ独立に0~3の整数から選択され、Xは-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-又は-S(O)₂NR'-である。置換基R、R'、R''、及びR''''は、それぞれ独立に、水素及び置換又は無置換の(C₁-C₆)アルキル基から選択されることが好ましい。

【0053】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、用語「ハロゲン化」又は「ハロゲン」とは、そのもの自身又は別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を表す。また、用語「ハロゲン化されたアルキル基」とは、モノハロゲン化されたアルキル基及び多ハロゲン化されたアルキル基を含む。例えば、用語「ハロゲン化された(C₁ - C₄)アルキル基」とは、トリフルオロメチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、4 - クロロブチル基、及び3 - プロモプロピル基などを含むが、これらに限られない。

【0054】

ハロゲン化されたアルキル基の例は、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、及びペンタクロロエチル基を含むが、これらに限られない。「アルコキシ基」は、特定の数の炭素原子を有するアルキル基が酸素架橋によって結合されているものを表す。C₁ - C₆アルコキシ基は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、及びC₆のアルコキシ基を含む。アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、sec - ブトキシ基、t - ブトキシ基、n - ペントキシ基、及びS - ペントキシ基を含むが、これらに限られない。「シクロアルキル基」は、飽和環状基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基を含む。3員～7員シクロアルキル基は、C₃、C₄、C₅、C₆、及びC₇のシクロアルキル基を含む。「アルケニル基」は直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖を含み、当該鎖における任意の安定した位置に一つ又は複数の炭素 - 炭素二重結合が存在する鎖、例えば、ビニル基やプロペニル基が挙げられる。

【0055】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。

【0056】

特に明記しない限り、用語「ヘテロ」とは、ヘテロ原子又はヘテロ原子基（即ち、ヘテロ原子を含有する基）を指し、炭素（C）及び水素（H）以外の原子及びこれらのヘテロ原子を含有する基を含み、例えば、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、ケイ素（Si）、ゲルマニウム（Ge）、アルミニウム（Al）、ホウ素（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-、及び任意に置換された-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-、又は-S(=O)N(H)-を指す。

【0057】

特に明記しない限り、「環」は、置換又は無置換のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクロアルキニル基、アリール基、又はヘテロアリール基を表す。いわゆる環は、単環、結合した環、スピロ環、縮合環、又は架橋環を含む。環における原子の数は、通常、環の員数と定義され、例えば、「5～7員環」とは、5～7個の原子により輪になった環を表す。特に明記しない限り、当該環は、任意に1～3個のヘテロ原子を含む。そのため、「5～7員環」は、例えば、フェニル基、ピリジン、及びピペリジン基を含む。一方、用語「5～7員のヘテロシクロアルキル基環」は、ピリジル基及びピペリジル基を含むが、フェニル基を含まない。用語「環」とは、少なくとも1つの環を含み、その中の各「環」が独立して上記定義の環である環系も含む。

【0058】

特に明記しない限り、用語「複素環」又は「ヘテロシクロ基」とは、ヘテロ原子又はヘテロ原子基を含有する安定な単環式、二環式又は三環式の環を表し、それらの環は、飽和、部分不飽和又は不飽和（芳香族）のものであってもよく、それらは、環中に炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される1、2、3又は4個のシクロヘテロ原子とを含み、ここで、上記の任意の複素環がベンゼン環と縮合して二環式の環を形成することができる。窒素原子及び硫黄原子は、任意に酸化されてもよい（即ち、NO及びS(O)_p）。窒素原子は、置換されたものでもよく無置換のものでもよい（即ち、N又はNRであり、ここで、Rは、H又は本明細書で定義されたその他の置換基である）。当該複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子の側基に結合して安定な構造を形成してもよい。形成した

10

20

30

40

50

化合物が安定したものであれば、本明細書に記載された複素環は、その炭素又は窒素の位置に置換されることができる。複素環における窒素原子は、任意に第四級化されてもよい。一つの好ましい形態は、複素環におけるS及びO原子の合計が1を超える場合、これらのヘテロ原子はお互いに隣接しない。もう一つの好ましい形態は、複素環におけるS及びO原子の合計が1以下である。本明細書に用いられるように、用語「芳香族複素環基」又は「ヘテロアリール基」とは、安定な5員、6員、7員の単環又は二環、或いは7員、8員、9員又は10員の二環式の複素芳香環を表し、該環中に炭素原子と、独立してN、O、及びSから選択される1個、2個、3個、又は4個のシクロヘテロ原子とを含む。窒素原子は、置換されたものでもよく無置換のものでもよい（即ち、N又はNRであり、ここで、Rは、H又は本明細書で定義されたその他の置換基である）。窒素原子及び硫黄原子は、任意に酸化されてもよい（即ち、NO及びS(O)_p）。注意すべきなのは、複素芳香環におけるS及びO原子の合計が1以下である。架橋環も前記複素環の定義に含まれる。一つ又は複数の原子（即ち、C、O、N、又はS）が、2つの隣接しない炭素原子又は窒素原子と連結される場合、架橋環が形成される。好ましい架橋環は、一つの炭素原子、二つの炭素原子、一つの窒素原子、二つの窒素原子及び一つの炭素-窒素基を含むが、これらに限られない。注意すべきなのは、一つの架橋はいつも単環式の環を三環式の環に変換させることである。架橋環においては、環中の置換基も架橋上に位置することができる。

10

【0059】

複素環式化合物の実例は、アクリジン基、アゾシニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾメルカプトフリル基、ベンゾメルカプトフェニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾテトラゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリニル基、カルバゾリル基、4aH-カルバゾリル基、カルボリニル基、ベンゾジヒドロピラニル基、クロメン、シンノリニル基、デカヒドロキノリニル基、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル基、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフリル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基、1H-インダゾリル基、インドアルケニル、ジヒドロインドリル基、インドリジニル基、インドリル基、3H-インドリル基、イサチノ基(isatin)、イソベンゾフリル基、ピラン、イソインドリル基、イソジヒドロインドリル基、イソインドリル基、インドリル基、イソキノリニル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、モルホリル基、ナフチリジニル基、オクタヒドロイソキノリニル基、オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 5-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ヒドロキシインドリル基、ピリミジニル基、フェナントリジニル基、フェナントロリニル基、フェナジン、フェノチアジン、ベンゾキサンチニル基、フェノキサジニル基、フタラジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリドニル基、4-ピペリジノニル基(4-Piperidinonyl)、ピペロニル基、プテリジニル基、プリニル基、ピラニル基、ピラジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピリジノオキサゾール基、ピリジノイミダゾール基、ピリジノチアゾール基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、キナゾリニル基、キノリニル基、4H-キノリジニル基、キノキサリニル基、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラゾリル基、6H-1, 2, 5-チアジニル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 5-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、チアントレニル基、チアゾリル基、イソチアゾリルチエニル基、チエニル基、チエノオキサゾリル基、チエノチアゾリル基、チエノイミダゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 5-トリアゾリル基、1, 3, 4-トリアゾリル基、及びキサンテニル基を含むが、これらに限られない。更に、縮合環及びスピロ環の

20

30

40

50

化合物を含む。

【0060】

特に明記しない限り、用語「炭化水素基」又はその下位概念（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基等）は、それ自身又は別の置換基の一部として、直鎖状、分枝鎖状、若しくは環状の炭化水素基又はそれらの組合せを表し、上記の基は、完全飽和であることができ、単環式又は多環式の不飽和であることができ、単置換、二置換、又は多置換されることができ、一価（例えば、メチル基）、二価（例えば、メチレン基）、又は多価（例えば、メチン基）であることができ、所定の数の炭素原子を有する二価又は多価の原子基（例えば、 $C_1 - C_{10}$ は1～10個の炭素原子を示す）を含むことができる。「炭化水素基」は、脂肪族炭化水素基及び芳香族炭化水素基を含むが、これらに限られない。前記脂肪族炭化水素基は鎖状及び環状を含み、具体的にアルキル基、アルケニル基、アルキニル基を含むが、これらに限られない。前記芳香族炭化水素基は6～12員の芳香族炭化水素基、例えば、ベンゼン、ナフタレン等を含むが、これらに限られない。一部の実施例において、用語「アルキル基」は、直鎖状若しくは分枝鎖状の基又はそれらの組合せを表し、完全飽和であることができ、単環式又は多環式の不飽和であることができ、二価又は多価の基を含んでもよい。飽和炭化水素基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、シクロヘキシル基、（シクロヘキシル）メチル基、シクロプロピルメチル基、及び*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基等の基のホモログ又は異性体が挙げられるが、これらに限られない。不飽和アルキル基は、1又は複数の二重結合又は三重結合を有し、その例としては、ビニル基、2-プロペニル基、ブテニル基、クロチル基、2-イソペンテニル基、2-ブタジエニル基、2,4-ペンタジエニル基、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル基、1-及び3-プロピニル基、3-ブチニル基、及びより高度なホモログ又は異性体が挙げられるが、これらに限られない。

10

20

【0061】

特に明記しない限り、用語「ヘテロ炭化水素基」又はその下位概念（例えば、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、ヘテロアリール基など）そのもの自身又は別の用語と合わせて、安定な直鎖状、分枝鎖状又は環状の炭化水素基又はそれらの組合せを表し、該基は、所定の数の炭素原子と少なくとも一つのヘテロ原子とからなる。一部の実施例において、用語「ヘテロアルキル基」そのもの自身又は別の用語と合わせて、安定な直鎖状、分枝鎖状の炭化水素基又はそれらの組合せを表し、所定の数の炭素原子と少なくとも一つのヘテロ原子とからなる。一つの典型的な実施例において、ヘテロ原子はB、O、N及びSから選択され、そのうち、窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に第四級化される。ヘテロ原子又はヘテロ原子基は、ヘテロ炭化水素基の任意の内部位置（当該炭化水素基が分子の残りの部分に結合される位置を含む）にあることができる。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=NH-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられるが、これらに限られない。 $-CH_2-NH-OCH_3$ のように多くとも二個のヘテロ原子が隣接する。

30

40

【0062】

用語「アルコキシ基」、「アルキルアミノ基」及び「アルキルチオ基」（又はチオアルコキシ基）は、通常の実現であり、アルキル基が分子の残りに酸素原子、アミノ基又は硫黄原子のそれぞれを通じて結合されていることを指す。

【0063】

特に明記しない限り、用語の「環状炭化水素基」、「ヘテロ環状炭化水素基」、又はその下位概念（例えば、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘ

50

テロシクロアルキニル基等)は、それ自身又は別の用語と組み合わせて、環化した「炭化水素基」、「ヘテロ炭化水素基」を表す。また、ヘテロ炭化水素基又はヘテロ環状炭化水素基(例えば、ヘテロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基)について、ヘテロ原子は当該複素環がその分子の残りの部分に結合される位置を占めてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、シクロヘプチル基などが挙げられるが、これらに限られない。ヘテロシクロ基の非制限的な実例は、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル基)、1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-モルホルル基、3-モルホルル基、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフリルインロール-3-イル、テトラヒドロチオフェン-2-イル、テトラヒドロチオフェン-3-イル、1-ピペラジル基、及び2-ピペラジル基を含む。

10

【0064】

特に明記しない限り、用語「アリール基」とは、多不飽和の芳香族炭化水素置換基を表し、単置換、二置換、又は多置換のものでもよく、一価、二価、又は多価のものでもよく、単環又は複数環(例えば、1~3個の環で、少なくとも一つの環は芳香族である)のものでもよい。上記の環は一緒になって縮合するか、又は共有結合によって接続する。用語「ヘテロアリール基」とは、1~4個のヘテロ原子を含むアリール基(又は環)である。一つの例示的な実例において、ヘテロ原子はB、N、O、及びSから選択され、そのうち、窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に第四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通して分子の他の部分と連結してもよい。アリール基又はヘテロアリール基の非制限的な例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-ピフェニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、3-ピラゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、ピラジニル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、2-フェニル-4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ベンゾチアゾリル基、プリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基、5-インドリル基、1-イソキノリル基、5-イソキノリル基、2-キノキサリニル基、5-キノキサリニル基、3-キノリル基、及び6-キノリル基が挙げられる。

20

30

【0065】

特に明記しない限り、アリール基は、他の用語と組み合わせて使用される場合(例えば、アリーロキシ基、アリールチオ基、アラルキル基)、上記のように定義されたアリール環及びヘテロアリール環を含む。そのため、用語「アラルキル基」とは、アリール基がアルキル基に結合された基(例えば、ベンジル基、フェネチル基、ピリジルメチル基等)を指し、その炭素原子(例えば、メチレン基)が例えば酸素原子に置換されたアルキル基、例えば、フェノキシメチル基、2-ピリジルオキシメチル3-(1-ナフトキシ)プロピル基等を含む。

【0066】

用語「脱離基」とは、置換反応(例えば、求核置換反応)によってもう一種の官能基又は原子に置換されてもよい官能基又は原子を指す。例えば、代表的な脱離基は、トリフルオロメタンスルホン酸エステル;塩素、臭素、ヨウ素;例えばメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、p-プロモベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル基;例えばアセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基等のアシロキシ基を含む。

40

【0067】

用語「保護基」とは、「アミノ保護基」、「ヒドロキシ保護基」又は「メルカプト保護基」を含むが、これらに限られない。用語「アミノ保護基」とは、アミノ基の窒素原子に副反応が生ずるのを防ぐのに適する保護基を指す。アミノの代表的な保護基としては、ホルミル基、例えばアルカノイル基(例えば、アセチル基、トリクロロアセチル基又はトリ

50

フルオロアセチル基)等のアシル基; t-ブトキシカルボニル(Boc)基等のアルコキシカルボニル基; ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基及び9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)基等のアリールメトキシカルボニル基; 例えばベンジル(Bn)基、トリフェニルメチル(Tr)基、1,1-ビス-(4'-メトキシフェニル)メチル基等のアリールメチル基; トリメチルシリル(TMS)基及びt-ブチルジメチルシリル(TBS)基等のシリル基等が挙げられるが、これらに限られない。用語「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ基の副反応の防止に適する保護基を指す。ヒドロキシの代表的な保護基としては、例えば、メチル基、エチル基及びt-ブチル基等のアルキル基; アルカノイル基(例えば、アセチル基)等のアシル基; 例えばベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル(PMB)基、9-フルオレニルメチル(Fm)基及びジフェニルメチル(DPM)基等のアリールメチル基; 例えば、トリメチルシリル(TMS)基及びt-ブチルジメチルシリル(TBS)基等のシリル基等が挙げられるが、これらに限られない。

10

【0068】

本発明の化合物は、当業者が熟知する様々な合成方法によって製造することができ、以下のように挙げられた具体的な実施形態、その他の化学合成方法と組み合わせて得られた実施形態、及び当業者が熟知する同等の置換え方法を含み、好ましい実施形態は、本発明の実施例を含むが、これらに限られない。

【0069】

本発明に使用された溶媒は市販品である。本発明は下記略号を使用する。aqは水を、HATUはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を、EDCはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩を、eqは当量、等量を、CDIはカルボニルジイミダゾールを、DCMはジクロロメタンを、PEは石油エーテルを、DIADはアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを、DMSOはジメチルスルホキシドを、EtOAcは酢酸エチルを、EtOHはエタノールを、MeOHはメタノールを、Cbzはアミン保護基としてのベンジルオキシカルボニル基を、BOCはアミン保護基としてのt-ブチルカルボニル基を、HOAcは酢酸を、NaCNBH₃はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを、r.t.は室温を、O/Nは一晩行うことを、THFはテトラヒドロフランを、Boc₂Oはジカルボン酸ジ-t-ブチルを、TFAはトリフルオロ酢酸を、DIPEAはジイソプロピルエチルアミンを、TsOHはp-トルエンスルホン酸を、NFSIはN-フルオロ-N-(ベンゼンスルホニル)ベンゼンスルホニルアミドを、NCSは1-クロロピロリジン-2,5-ジオンを、n-Bu₄NFはテトラブチルアンモニウムフルオリドを、iPrOHは2-プロパノールを、mpは融点を、LDAはジイソプロピルリチウムアミドを、MsClはメチルスルホニルクロリドを、THFはテトラヒドロフランを、Pd(dppf)Cl₂は[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムを、DBUは1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エンを、TFAはトリフルオロ酢酸を、EtOAc又はEAは酢酸エチルを、EDCIはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩を、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンを、DIEAはジイソプロピルアミンを、MTBEはメチルト-tert-ブチルエーテルを、BnBrは臭化ベンジルを、DASTは三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄を表す。

20

30

40

【0070】

化合物は、人工的に又はソフトウエア「Chem Draw」(登録商標)によって命名され、市販化合物は、メーカーのカタログの名称が使用される。

【発明の効果】

【0071】

本発明に係る化合物は、トファシチニブ(Tofacitinib)よりもJAK2に対する選択性が良い。

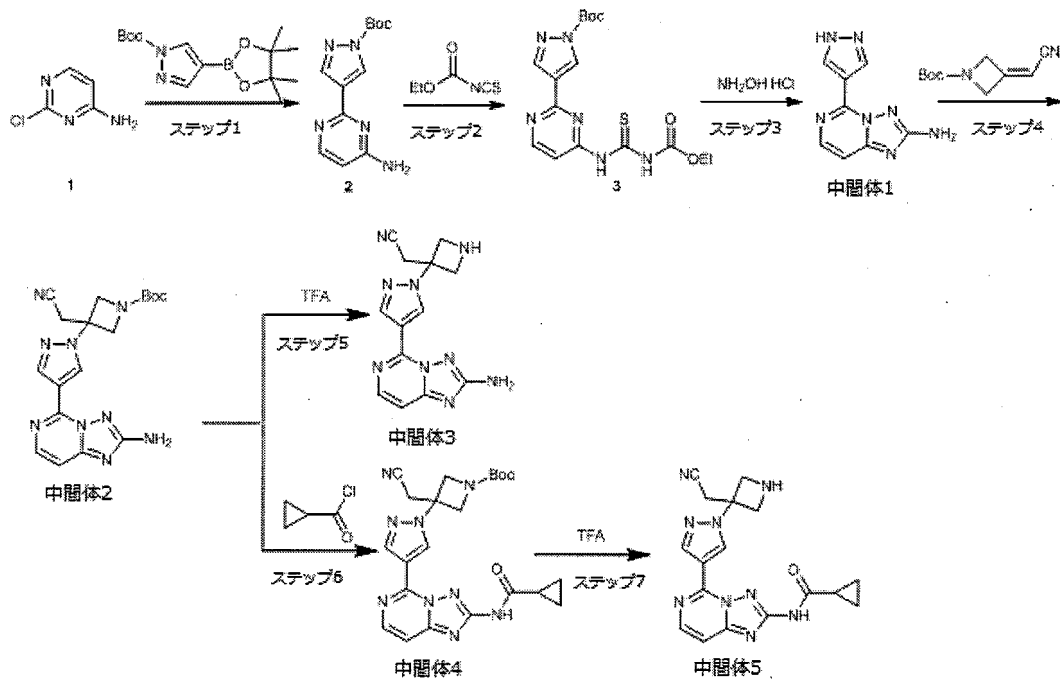
【発明を実施するための形態】

【0072】

50

中間体化合物の製造
【化20】

中間体1～5の製造



10

20

【0073】

ステップ1：4-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(2)の製造

【0074】

2-クロロ-4-アミノピリミジン(3.0g、23.2mmol)、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)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(8.2g、27.8mmol)、及び炭酸カリウム(9.6g、69.5mmol)をジオキサン(30mL)及び水(5mL)の混合溶媒に溶解させた。しばらくして、Pd(dppf)Cl₂(1.7g、2.3mmol)を加えて、真空で排気し窒素ガスで置換した。窒素ガスの保護下で、反応液を80の油浴で2時間攪拌した。TLCで反応が完全に進行したことが測定された。反応液を冷却した後、珪藻土でろ過し、酢酸エチル(100mL)及びテトラヒドロフラン(100mL)でろ過ケーキを洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1~1/1溶離)によって精製して、浅黄色油状の4-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(4.50g、収率：59.49%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) =8.50(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(d, J=5.8Hz, 1H), 6.92(br. s., 2H), 6.30(d, J=5.8Hz, 1H), 1.58(s, 9H)。MS(ESI)計算値はC₁₂H₁₅N₅O₂[M+H]⁺262で、測定値は262であった。

30

40

【0075】

ステップ2：4-(4-(3-(エトキシカルボニル)チオ尿素)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(3)の製造

【0076】

4-(4-アミノピリミジン-2-イル)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(4.0g、15.3mmol)を溶解させたテトラヒドロフラン(40mL)及びジ

50

クロロメタン (40 mL) の溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (4 g、30.6 mmol) を加えて、反応液を 70 に加熱して 16 時間攪拌した。TLC で反応が完全に進行したことが示された。その後、反応液を減圧で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1 溶離) によって精製して、浅黄色油状の 4 - (4 - (3 - (エトキシカルボニル) チオ尿素) ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (4.00 g、収率 : 63.25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) =12.49 (br. s., 1H), 12.16 (br. s., 1H), 8.78 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) 計算値は C₁₆H₂₀N₆O₄S [M+H]⁺ 393 で、測定値は 393 であった。

10

【0077】

ステップ 3 : 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミン (中間体 1) の製造

【0078】

塩酸ヒドロキシルアミン (3.5 g、50.9 mmol) を溶解させたメタノール (50 mL) 及びエタノール (50 mL) 溶液に DIEA (4.0 g、30.6 mmol) を加えて、生成した混濁液を 26 で 1 時間攪拌した後、4 - (4 - (3 - (エトキシカルボニル) チオ尿素) ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.0 g、10.2 mmol) を加えて、反応液を 90 に加熱して 3 時間還流した。TLC で反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で濃縮し水 (20 mL) を加えて、生成した沈殿物をろ過し収集し真空で乾燥して、白色固体の 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - アミンを得た (1.7 g、収率 : 82.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) =13.53 (br. s., 1H), 8.87 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.50 (s, 2H)。MS (ESI) 計算値は C₈H₇N₇ [M+H]⁺ 202 で、測定値は 202 であった。

20

【0079】

ステップ 4 : 3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 2) の製造

30

【0080】

中間体 1 (500 mg、2.5 mmol) を微溶したアセトニトリル (10 mL) の懸濁液に、3 - (シアノメチルアルケニル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (600 mg、3.1 mmol) 及び DBU (756 mg、4.97 mmol) を加えて、反応液を 26 で 16 時間攪拌した。TLC で反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 3 溶離) によって精製して、白色固体の 3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (800 mg、収率 : 81.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) =9.03 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.57 (d, J=9.8Hz, 2H), 4.33 (d, J=9.8Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)。MS (ESI) 計算値は C₁₈H₂₁N₉O₂ [M+H]⁺ 396 で、測定値は 396 であった。

40

【0081】

ステップ 5 : 2 - [3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル (中間体 3) の製造

【0082】

中間体 2 (500 mg、1.3 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に 15 で TFA (4 mL) を加え、該温度で 3 時間攪拌し反応させた。反応が完成した後、反応液を減圧

50

で濃縮して、褐色固体の2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル]アセトニトリルを得た(515mg、収率:99.9%、TFA塩)。MS(ESI)計算値は $C_{13}H_{13}N_9[M+H]^+$ 296で、測定値は296であった。

【0083】

ステップ6:3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体4)の製造

【0084】

3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(400mg、1.0mmol)を微溶したアセトニトリル(8mL)の混濁液に、シクロプロパンカルボニルクロリド(317mg、3.0mmol)及びトリエチルアミン(307mg、3.0mmol)を加えて、反応液を26℃で16時間攪拌した。TLCで反応が完全に進行したことが示され、LC-MSで全てが二置換の産物を生成したと示された。反応液を減圧で濃縮した後、メチルアミンのエタノール溶液(27%~32%、3mL)を加えて、26℃で0.5時間攪拌した。LC-MSで全てが一置換の目標産物を生成したと示された。反応液を減圧で濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1~1:3溶離)によって精製して、白色固体の3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(420mg、収率:89.7%)。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.58 (d, J=9.5Hz, 2H), 4.34 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.03 (qd, J=3.7, 7.4Hz, 2H)。MS(ESI)計算値は $C_{22}H_{25}N_9O_3[M+H]^+$ 464で、測定値は464であった。

【0085】

ステップ7:N-[5-[1-[3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(中間体5)の製造

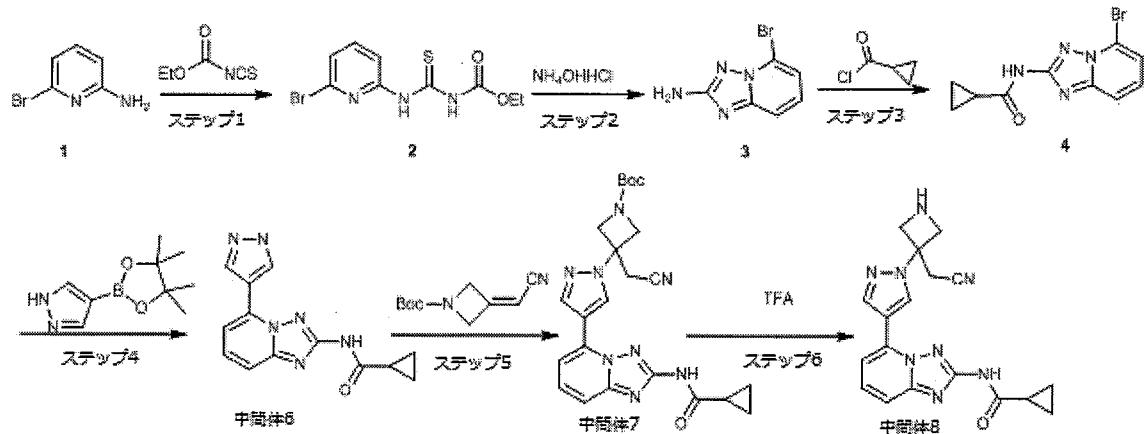
【0086】

3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(220mg、474.7 μ mol)を溶解させたジクロロメタン溶液(8mL)に、トリフルオロ酢酸(2mL)を加えて、反応液を26℃で2時間攪拌した。TLCで反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で濃縮して、浅黄色固体のN-[5-[1-[3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(280mg、粗製品、そのまま次の反応に用いた)を得た。MS(ESI)計算値は $C_{17}H_{17}N_9O[M+H]^+$ 364で、測定値は364であった。

【0087】

中間体6~8の製造

【化 2 1】



10

【 0 0 8 8 】

ステップ 1 : エチル - N - [(6 - プロモ - 2 - ピペリジル) チオカルバモイル] カルバミン酸 (2) の製造

【 0 0 8 9 】

6 - プロモピリジン - 2 - アミン (30 g、173.4 mmol) を溶解させたジクロロメタン (400 mL) に、イソチオシアン酸エチル (25.0 g、190.7 mmol) をゆっくりと滴加した後、25 で 16 時間反応させた。TLC で監視して反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で蒸留して、得られた残留物を 200 mL の石油エーテルで 30 分間攪拌し洗浄して、ろ過し、ろ過ケーキを収集し乾燥して、浅赤色固体のエチル - N - [(6 - プロモ - 2 - ピペリジル) チオカルバモイル] カルバミン酸を得た (51 g、収率 : 96.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.17 (s, 1H), 1.66 (br. s., 1H), 8.65 (d, J=7.54Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.92Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.78Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.18Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.16Hz, 3H)。MS (ESI) 計算値は C₉H₁₀BrN₃O₂S [M+H]⁺ 304 で、測定値は 304 であった。

30

【 0 0 9 0 】

ステップ 2 : 5 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリジン - 2 - アミン (3) の製造

【 0 0 9 1 】

塩酸ヒドロキシルアミン (35.2 g、503.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (54.1 g、419.3 mmol) をエタノール (500 mL) 及びメタノール (500 mL) の混合溶媒に溶解させ、25 で 1 時間攪拌した後、エチル - N - [(6 - プロモ - 2 - ピペリジル) チオカルバモイル] カルバミン酸 (51.0 g、167.7 mmol) を加えて、窒素ガスで 3 回置換した後、80 に加熱して 3 時間反応させ冷却した。TLC で監視して反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で蒸留して、得られた残留物を水 (500 mL) で 10 分間攪拌し洗浄した。ろ過し、ろ過ケーキを収集し乾燥して、白色固体の 5 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンを得た (32 g、収率 : 85.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.30-7.39 (m, 1H), 7.20 (dd, J=6.78, 1.76Hz, 1H), 6.27 (s, 2H)。MS (ESI) 計算値は C₆H₅BrN₄ [M+H]⁺ 215 で、測定値は 215 であった。

40

【 0 0 9 2 】

ステップ 3 : N - (5 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (4) の製造

【 0 0 9 3 】

0 で、5 - プロモ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミ

50

ン(15.00g、70.41mmol)及びトリエチルアミン(21.4g、211.2mmol)を溶解させたアセトニトリル(150mL)に、シクロプロパンカルボニルクロリド(8.8g、84.5mmol)をゆっくりと滴加した後、混合液を室温に昇温させ、16時間反応させた。TLCで監視して反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で蒸留して、得られた残留物をメチルアミン(150mL)溶液に溶解させ、80に加熱して1時間反応させ、冷却した。減圧で蒸留して、再度得られた残留物を水(100mL)及び酢酸エチル(200mL)の混合液に溶解させ、層分離させて抽出した。得られた有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留した。得られた粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=0~70%溶離)によって精製して、浅黄色固体のN-(5-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピルホルムアミドを得た(7.2g、収率:56.64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) =11.20 (br. s., 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.28Hz, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₁₀H₉BrN₄O [M+H]⁺ 282で、測定値は282であった。

【0094】

ステップ4: N-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(中間体6)の製造

【0095】

窒素ガス雰囲気下において、N-(5-フルオロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(3.0g、10.67mmol)、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(2.4g、12.9mmol)、及び炭酸カリウム(3.7g、26.7mmol)を溶解させたジオキサン(30mL)及び水(5mL)の混合液にPd(dppf)Cl₂(260mg)を加えて、得られた混合液を110に加熱して3時間反応させた。室温に冷却して、TLCで監視して反応が完全に進行したと示された。反応液をろ過し、ろ液を水(150mL)で洗浄し、酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。得られた有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留した。得られた粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=50~100%溶離)によって精製して、灰色固体のN-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを得た(2.1g、収率:62.4%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) =13.37 (br. s., 1H), 11.15 (br. s., 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.28Hz, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 0.78-0.91 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₁₃H₁₂N₆O [M+H]⁺ 269で、測定値は269であった。

【0096】

ステップ5: 3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジ-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体7)の製造

【0097】

N-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(200mg、745.5umol)、3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(144.8mg、745.5umol)を溶解させたアセトニトリル溶液(5mL)にDBU(340.49mg、2.3mmol)を加えて、室温で16時間反応させた。LCMSで監視して反応が完全に進行したことが示された。その後、反応液を減圧で蒸留して、得られた残留物を水(20mL)及び酢酸エチル(20mL)の混合液に溶解させ、層分離させて抽出した。得られた有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留した。得られた粗製品を分取TLC(純粋な酢酸エチル)によって精製して

10

20

30

40

50

、浅黄色固体の3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(170mg、収率:44.4%)。MS(ESI)計算値はC₂₃H₂₆N₈O₃[M+H]⁺463で、測定値は463であった。

【0098】

ステップ6:N-[5-[1-[3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(中間体8)(WX00)の製造

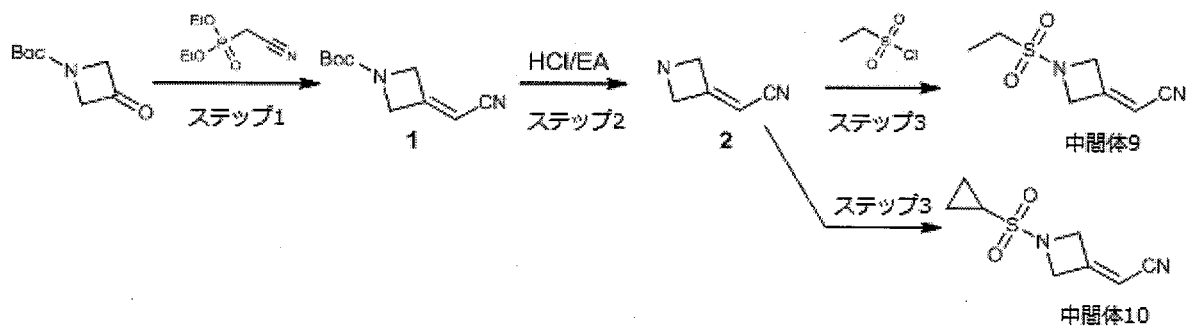
【0099】

3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(150mg、324.3 μ mol)を溶解させたジクロロメタン溶液(5mL)にトリフルオロ酢酸(1mL)を加えて、室温で2時間反応させた。LCMSで監視して反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で蒸留して、黄色油状のN-[5-[1-[3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドの粗製品(100mg)を得て、そのまま次の反応に用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =11.16(br. s., 1H), 9.18(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.75-7.63(m, 2H), 7.61-7.50(m, 1H), 4.00(d, J=9.0Hz, 2H), 3.71(d, J=9.0Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 2.13(br. s., 1H), 0.95-0.81(m, 4H)。MS(ESI)計算値はC₁₈H₁₈N₈O[M+H]⁺363で、測定値は363であった。

【0100】

中間体9の製造

【化22】



【0101】

ステップ1:3-(シアノメチル)アゼチン-1-炭酸tert-ブチル(1)の製造

【0102】

氷浴による冷却下で、水素化ナトリウム(1.2g、30.7mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、シアノメチル垂リン酸ジエチル(5.7g、32.1mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を滴加した後、混合物を25 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌して、再度0 $^{\circ}$ Cに冷却した。その後、1時間かけて3-アゼチジノン-1-炭酸tert-ブチル(5.0g、29.2mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を滴加して、混合物を25 $^{\circ}$ Cで16時間攪拌し反応させた。反応が完成した後、反応液を水(80mL)でクエンチングし、酢酸エチル(80mL \times 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、スピンドライして、黄色固体の粗製品3-(シアノメチル)アゼチン-1-炭酸tert-ブチルを得て(5.2g、収率:78.0%)、粗製品を精製せず、そのまま次の反応に用いた。¹H NMR

10

20

30

40

50

(400MHz, CDCl_3) δ = 5.38 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.68 (m, 2H), 4.61 (td, $J=2.4, 4.3\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ [M+H]⁺ 195 で、測定値は 195 であった。

【0103】

ステップ 2 : 2 - (アゼチジン - 3 - エニル) アセトニトリル (2) の製造

【0104】

3 - (シアノメチル) アゼチン - 1 - 炭酸 tert - ブチル (5.2 g、26.8 mmol) を少量の酢酸エチル (5 mL) で浸透して、均一に攪拌した後、0 で塩酸酢酸エチル (150 mL) を加えて、0 で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) で反応が完全に進行したことが測定された。反応によって得られた黄色の懸濁液をろ過し、固体を少量の冷たい酢酸エチル (5 mL \times 2) で洗浄し、真空で乾燥して、白色固体の 2 - (アゼチジン - 3 - エニル) アセトニトリル (2.8 g、収率 : 80.0%) を得た。¹H NMR (400MHz, D_2O) δ = 5.69-5.65 (m, 1H), 4.95 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 4.88 (br. s., 2H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$ [M+H]⁺ 95 で、測定値は 95 であった。

10

【0105】

ステップ 3 : 2 - (1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - エニル) アセトニトリル (中間体 9) の製造

【0106】

窒素ガスの保護下で、0 で、2 - (アゼチジン - 3 - エニル) アセトニトリル (2.8 g、21.4 mmol) 及び DIPEA (8.3 g、64.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、エタンスルホニルクロリド (4.1 g、32.1 mmol) を滴加して、その時、温度を 2 以下に保持した。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し反応させた。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) で反応が完全に進行したことが測定された。反応液を水でクエンチングし、ジクロロメタン (30 mL \times 2) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (20 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過しスピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 3 / 1) によって精製して、浅黄色固体の 2 - (1 - (エチルスルホニル) アゼチジン - 3 - エニル) アセトニトリルを得た (1.4 g、収率 : 33.0%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 5.50-5.41 (m, 1H), 4.79 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 4.71 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 3.06 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.40 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 187 で、測定値は 187 であった。

20

30

【0107】

ステップ 3' : 2 - (1 - シクロプロパンスルホニルアゼチジン - 3 - アルケニル) アセトニトリル (中間体 10) の製造

【0108】

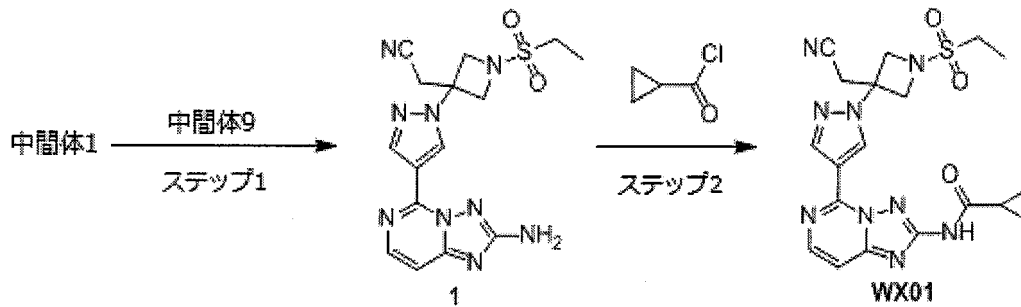
中間体 9 の製造と同様の製造方法により、中間体 10 を製造した。浅黄色固体の 2 - (1 - シクロプロパンスルホニルアゼチジン - 3 - アルケニル) アセトニトリル (1.5 g) を得た。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M+H]⁺ 199 で、測定値は 199 であった。

40

【0109】

実施例 1

【化 2 3】



10

【0110】

ステップ1：2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]アセトニトリル(1)の製造

【0111】

中間体1(150mg、745.6 μ mol)を微溶させたアセトニトリル(4mL)及びDMF(2mL)の懸濁液に、中間体9(208mg、1.1mmol)及びDBU(227mg、1.5mmol)を加えて、反応液を26 $^{\circ}$ Cで16時間攪拌した。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。析出した固体をろ過し収集して、冷アセトニトリル(5mL)で洗浄し、減圧で乾燥して、白色固体の2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]アセトニトリルを得た(200mg、収率：69.2%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.53 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.25 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.4Hz, 3H)。MS(E SI)計算値はC₁₅H₁₇N₉O₂S[M+H]⁺388で、測定値は388であった。

20

【0112】

ステップ2：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(WX01)の製造

【0113】

2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]アセトニトリル(100mg、258.1 μ mol)を微溶させたアセトニトリル(2mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)の懸濁液に、シクロプロパンカルボニルクロリド(80.9mg、774.4 μ mol)及びトリエチルアミン(78mg、774.4 μ mol)を加えて、反応液を26 $^{\circ}$ Cで16時間攪拌した。TLCで反応が完全に進行したことが示され、LC-MSで全てが二置換の産物を生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮した後、メチルアミンのエタノール溶液(27%~32%、3mL)を加えて、26 $^{\circ}$ Cで0.5時間攪拌し反応させた。LC-MSで全てが一置換の産物を生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮して、分取HPLC(アルカリ性条件)によって精製して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを得た(25mg、収率：21.1%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.43 (br. s., 1H), 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.50 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.24 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.3H

30

40

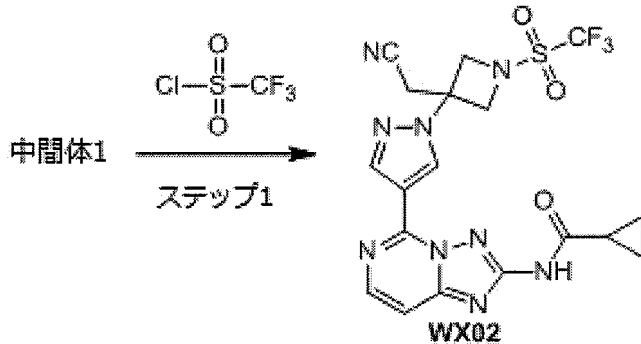
50

z, 3H), 0.95-0.80 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値は $C_{19}H_{21}N_9O_3S [M+H]^+ 456$ で、測定値は 456 であった。

【0114】

実施例 2

【化24】



10

【0115】

ステップ 1 : N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (トリフルオロメチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (WX02) の製造

20

【0116】

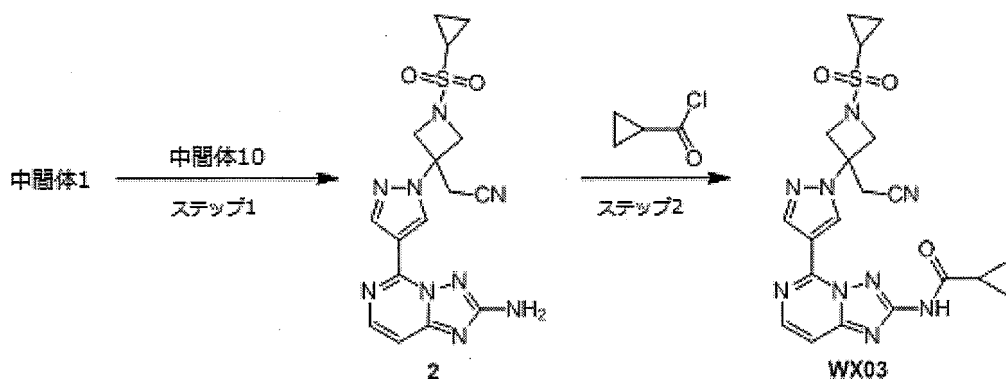
中間体 5 (100 mg、209.5 μmol) を微溶させたジクロロメタンの混濁液 (3 mL) に、トリフルオロメタンスルホニルクロリド (53 mg、314.2 μmol) 及びトリエチルアミン (106 mg、1.1 mmol) を加えて、反応液を 26 で 16 時間攪拌した。LC-MS で反応が完全に進行したことが示された。反応液を減圧で濃縮して、分取 HPLC (アルカリ性条件) によって精製して、N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (トリフルオロメチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (25 mg、収率 : 24.1%) を得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.45 (br. s., 1H), 9.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.72 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値は $C_{18}H_{16}F_3N_9O_3S [M+H]^+ 496$ で、測定値は 496 であった。

30

【0117】

実施例 3

【化25】



40

50

【0118】

ステップ1：2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-シクロプロパンスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(2)の製造

【0119】

中間体1(150mg、745.6 μ mol)を溶解させたアセトニトリルの懸濁液(4mL)に、中間体10(192mg、969.2 μ mol)及びDBU(227mg、1.5mmol)を加えて、反応液を26で16時間攪拌した。TLCで反応が完全に進行したことが示された。析出した固体をろ過し収集して、冷アセトニトリル(5mL)で洗浄し、減圧で乾燥して、白色固体の2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-シクロプロパンスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリルを得た(200mg、収率：67.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =9.18 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.59 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.33 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H)。MS (ESI) 計算値はC₁₆H₁₇N₉O₂S [M+H]⁺ 400で、測定値は400であった。

10

【0120】

ステップ2：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-シクロプロパンスルホニル-アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(WX03)の製造

20

【0121】

2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-シクロプロパンスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(80mg、200.3 μ mol)を微溶させたアセトニトリルの懸濁液(2mL)に、シクロプロパンカルボニルクロリド(63mg、600.9 μ mol)及びトリエチルアミン(61mg、600.9 μ mol)を加えて、反応液を26で16時間攪拌した後、80で再度3時間攪拌した。LC-MSで一置換の産物と二置換の産物との混合物を生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮した後、メチルアミンのエタノール溶液(27%~32%、3mL)を加えて、26で0.5時間攪拌した。LC-MSで全てが一置換の産物を生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮して、分取HPLC(アルカリ性条件)によって精製して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-シクロプロパンスルホニル-アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(60mg、収率：64.1%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =11.43 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.32 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.07 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.07-0.96 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₂₀H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 468で、測定値は468であった。

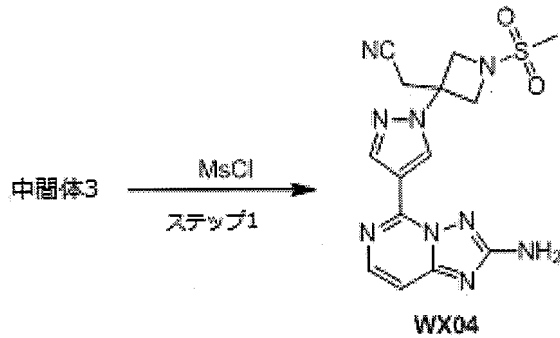
30

40

【0122】

実施例4

【化26】



10

【0123】

ステップ1：2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(WX04)の製造

【0124】

中間体3(1.0g、2.4mmol、TFA塩)及びトリエチルアミン(617mg、6.1mmol)を溶解させたDCM溶液(50mL)に、15℃で、MsCl(307mg、2.7mmol)を滴加して、反応混合物を15℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応物を濃縮し乾燥して、得られた固体を分取HPLC(アルカリ法)によって分離し精製して、2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-トリフルオロメタンスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(800mg、収率：87.8%)を得た。

20

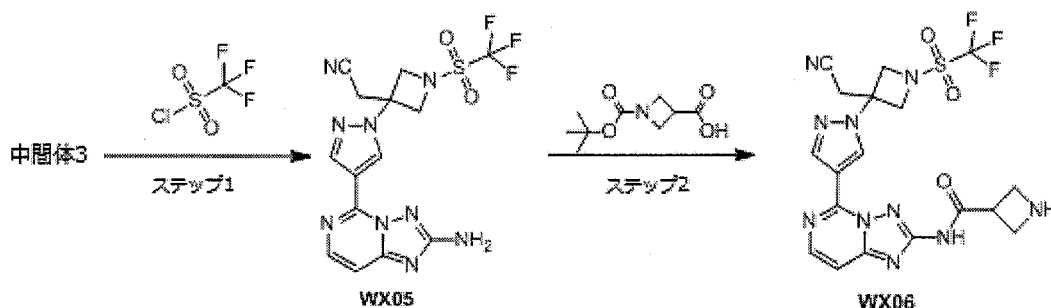
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.17 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (brs, 2H), 4.55 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.31 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.14 (s, 3H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 428で、測定値は428であった。

30

【0125】

実施例5

【化27】



40

【0126】

ステップ1：2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-(トリフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(WX05)の製造

【0127】

中間体3(515mg、1.7mmol)及びTEA(264mg、2.6mmol)

50

を溶解させたDCM(10mL)溶液に、窒素ガスの保護下、15 でトリフルオロメタンスルホニルクロリド(323mg、1.9mmol)を滴加して、反応混合物を15 で3時間攪拌した。反応が完全に進行した後、濃縮し乾燥して、得られた固体を水(20mL)で叩解してろ過し、ろ過ケーキを乾燥して、白色固体の2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-(トリフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリルを得た(700mg、収率:94.1%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) =9.18(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.15(d, J=6.0Hz, 1H), 7.30(d, J=6.0Hz, 1H), 6.55(brs, 2H), 4.91(d, J=9.2Hz, 2H), 4.70(d, J=9.2Hz, 2H), 3.82(s, 2H)。MS(ESI)計算値はC₁₄H₁₂F₃N₉O₂S[M+H]⁺428で、測定値は428であった。

10

【0128】

ステップ2: N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(トリフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]アゼチジン-3-ホルムアミド(WX06)の製造

【0129】

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(198mg、982.8μmol)及びDMF(100μL)のDCM(10mL)溶液に、窒素ガスの保護下、0 で塩化オキサリル(156mg、1.23mmol)のDCM(1mL)溶液を滴加した後、反応混合物を0 で2時間攪拌した。その後、反応混合物を15 で、減圧で濃縮して、得られた液体をDCM(2mL)に溶解させ、それを窒素ガスの保護下、0 で、注射器で2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピラゾール-1-イル]-1-(トリフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリル(350mg、818.9μmol)のDCM(10mL)溶液に滴加した後、反応混合物を0 で2時間攪拌した。反応液をそのまま分取薄層クロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、Boc保護の産物(10mg)を得た。該産物をDCM(2mL)に溶解させ、15 で、該溶液にTFA(2mL)を加えて、得られた混合物を15 で1時間攪拌した。反応が完成した後、濃縮し乾燥して、得られた固体を分取HPLC(アルカリ法)によって分離し精製して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(トリフルオロメ

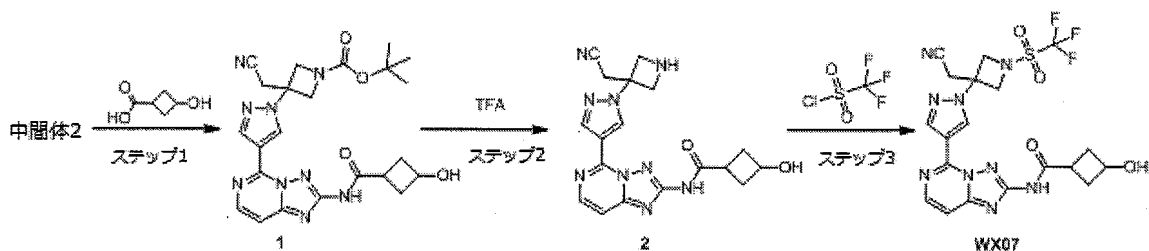
20

30

【0130】

実施例6

【化28】



40

【0131】

ステップ1: 3-(シアノメチル)-3-[4-[2-[(3-ヒドロキシシクロブタンホルミル)アミノ]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1)の製造

50

【 0 1 3 2 】

中間体 2 (3 0 0 m g、7 5 8 . 7 μ m o l)、3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (1 0 6 m g、9 1 0 . 4 μ m o l) 及び E D C I (2 1 8 m g、1 . 1 m m o l) の混合物をピリジン (1 0 m L) に加えて、得られた混合物を窒素ガスの保護下で、1 6 時間加熱し還流した。濃縮して乾燥した後、残った固体を分取薄層クロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 / 1) によって精製して、白色固体の 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - [(3 - ヒドロキシシクロブタンホルミル) アミノ] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た (3 6 m g、収率 : 9 . 6 1 %)。MS (E S I) 計算値は $C_{23}H_{27}N_9O_4 [M+H]^+$ 4 9 4 で、測定値は 4 9 4 であった。

10

【 0 1 3 3 】

ステップ 2 : N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンホルムアミド (2) の製造

【 0 1 3 4 】

3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - [(3 - ヒドロキシシクロブタンホルミル) アミノ] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 6 m g、7 2 . 9 μ m o l) のジクロロメタン溶液 (2 . 0 0 m L) に、1 5 で、T F A (1 m L) を滴加して、得られた混合物を 1 5 で 3 0 分間攪拌した。LCMS で反応が完全に進行したことが示された。反応混合物を 3 0 で濃縮し乾燥して、黄色固体の N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンホルムアミドを得た (3 7 m g、収率 : 9 9 . 9 %、T F A 塩)。MS (E S I) 計算値は $C_{18}H_{19}N_9O_2 [M+H]^+$ 3 9 4 で、測定値は 3 9 4 であった。

20

【 0 1 3 5 】

ステップ 3 : N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (トリフルオロメタンスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンホルムアミド (W X 0 7) の製造

30

【 0 1 3 6 】

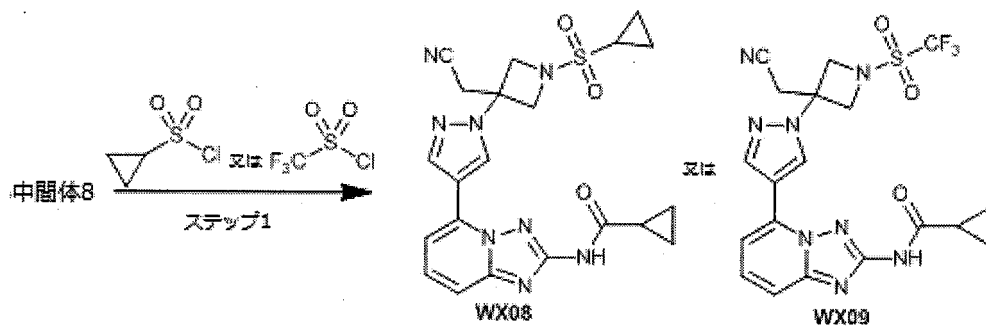
N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンホルムアミド (1 5 m g、2 9 . 6 μ m o l) 及びトリエチルアミン (9 m g、8 8 . 7 μ m o l) の D C M 溶液 (5 . 0 0 m L) に、 N_2 保護下、2 0 で、トリフルオロメタンスルホニルクロリド (7 m g、4 4 . 3 4 μ m o l) の D C M 溶液 (1 m L) を滴加した後、当該混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応が完成した後、反応液を濃縮して乾燥させた。得られた固体を分取 H P L C (0 . 1 %、 NH_4OH は添加物である) によって分離し精製して、N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (トリフルオロメタンスルホニル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3 - ヒドロキシ - シクロブタンホルムアミドを得た (8 m g、収率 : 5 1 . 5 0 %)。 1H -NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ = 9.29 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.00 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.70 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (brs, 1H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H)。MS (E S I) 計算値は $C_{19}H_{18}F_3N_9O_4S [M+H]^+$ 5 2 6 で、測定値は 5 2 6 であった。

40

【 0 1 3 7 】

実施例 7

【化29】



10

【0138】

ステップ1: N-(5-(1-(3-(シアノメチル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

【0139】

0 で、中間体8 (100 mg、275.9 μmol) 及びトリエチルアミン (84 mg、827.9 μmol) を溶解させたジクロロメタン (5 mL) に、トリフルオロメチルスルホニルクロリド (56 mg、331.4 μmol) をゆっくりと滴加した後、混合物を室温に昇温させ、16時間反応させた。LCMSで監視して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL \times 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して、得られた残留物を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製して、白色固体のN-(5-(1-(3-(シアノメチル)-1-(トリフルオロメチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (WX09、45 mg、収率: 31.33%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.21 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.60 (dd, J =14.44, 8.16Hz, 2H), 5.00 (d, J =9.04Hz, 2H), 4.70 (d, J =9.04Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.28-1.39 (m, 1H), 1.11 (quin, J =3.84Hz, 2H), 0.97-1.04 (m, 2H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 495 で、測定値は 495 であった。

20

30

【0140】

WX08の製造: WX09 (ステップ1) と同様の製造方法により製造した。N-(5-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロパンスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (WX08) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 4.70 (d, J =9.28Hz, 2H), 4.39 (d, J =9.04Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.72 (dt, J =12.74, 6.31Hz, 1H), 1.78 (d, J =7.04Hz, 1H), 1.08-1.14 (m, 6H), 1.00 (dd, J =7.28, 3.26Hz, 2H)。MS (ESI) 計算値は $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 467 で、測定値は 467 であった。

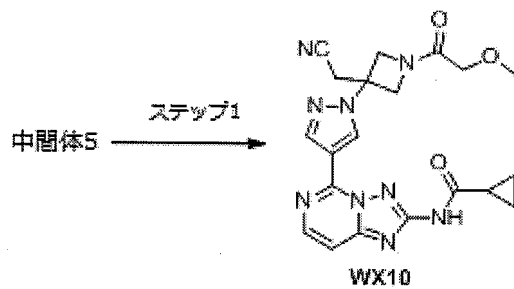
40

【0141】

実施例8

【化30】

実施例8



10

【0142】

ステップ1：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(2-メトキシアセチル)アゼチジン-3-]]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン2-]シクロプロパンカルボキサミドの製造

【0143】

2-メトキシ酢酸(11mg、128.4 μ mol)を混合溶媒DCM/DMF(6mL、5:1)に溶解させ、順にHOBt(35mg、256.9 μ mol)及びEDCI(49mg、256.9 μ mol)を加えて、得られた混合物を1時間攪拌し反応させた。中間体5(70mg、192.6 μ mol)及びDIEA(50mg、385.3 μ mol)を加えて、15で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消費して目標産物が生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮してDCM及びDMFを除去した。分取HPLC(アルカリ性)によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(2-メトキシアセチル)アゼチジン-3-]]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン2-]シクロプロパンカルボキサミドを得た(30mg、収率：53.7%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.26(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.34(d, J=6.0Hz, 1H), 7.61(d, J=6.3Hz, 1H), 4.81(d, J=10.0Hz, 1H), 4.61(d, J=10.0Hz, 1H), 4.46(d, J=10.5Hz, 1H), 4.33(d, J=10.3Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.32(s, 3H), 2.12(br. s., 1H), 0.98-0.84(m, 4H)。MS(E SI)計算値はC₂₀H₂₁N₉O₃[M+H]⁺436で、測定値は436であった。

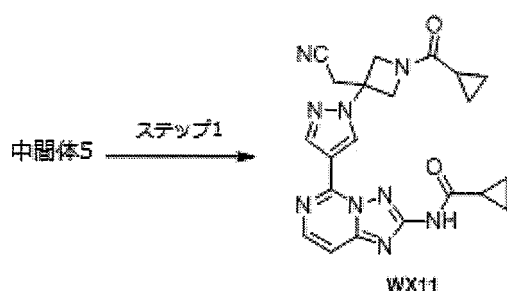
20

30

【0144】

実施例9

【化31】



40

【0145】

ステップ1：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)アゼチジン-3-]]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-]シクロプロパンカルボキサミドの製造

50

【0146】

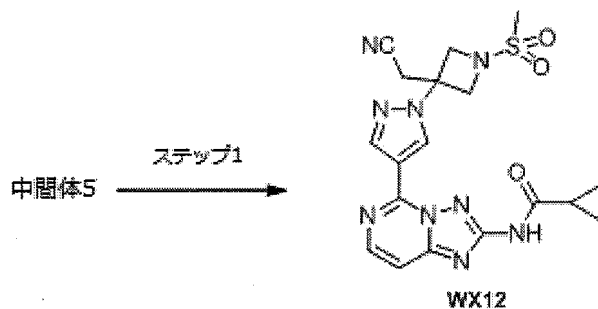
中間体5 (79 mg、216.3 μmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、DIEA (84 mg、648.9 μmol) を加えた後、5分間以内に、注射器でシクロプロパンカルボニルクロリド (27 mg、259.6 μmol) を加えて、15 で反応液を3時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消費して目的産物が生成したことが示された。反応液を減圧で濃縮してDCM及びDMFを除去した。分取HPLC (アルカリ性) によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルカルボニル)アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-]シクロプロパンカルボキサミドを得た (50 mg、53.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.25 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.32 (dd, J=3.8, 6.0Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.88 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.68 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.3Hz, 1H), 3.72 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.13 (br. s., 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 4H), 0.77 (br. s., 4H)。MS (ESI) 計算値はC₂₁H₂₁N₉O₂ [M+H]⁺ 432で、測定値は432であった。

10

【0147】

実施例10

【化32】



20

【0148】

ステップ1: N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-]シクロプロパンカルボキサミド (WX12) の製造

30

【0149】

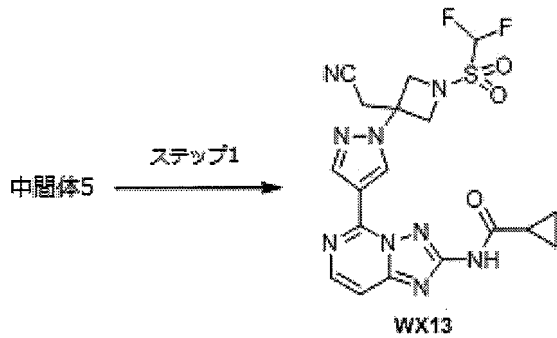
中間体5 (100 mg、275.2 μmol) をジクロロメタン (8 mL) に懸濁させて、順にDIEA (107 mg、825.6 μmol) 及びMsCl (140 mg、1.2 mmol) を加えて、反応液を15 で2時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消費したことが示され、目的産物が生成したと監視された。反応液を減圧で濃縮してDCMを除去した。分取HPLC (アルカリ性) によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-]シクロプロパンカルボキサミドを得た (39 mg、収率: 31.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 4.55 (d, J=9.5Hz, 2H), 4.33 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.10 (d, J=14.8Hz, 1H), 1.01-0.79 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₁₈H₁₉N₉O₃S [M+H]⁺ 442で、測定値は442であった。

40

【0150】

実施例11

【化33】



10

【0151】

ステップ1：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(ジフルオロメタンスルホニル)-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン2-]シクロプロパンカルボキサミド(WX13)の製造

【0152】

中間体5(100mg、275.2 μ mol)をジクロロメタン(8mL)に懸濁させて、順にDIEA(178mg、1.4mmol)及びジフルオロメタンスルホニルクロリド(62mg、412.8 μ mol)を加えて、反応液を15 $^{\circ}$ Cで12時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消耗したことが示された。目的物が生成したことが監視された。反応液を減圧で濃縮してDCMを除去した。残留物をDMF及びMeOH溶液(5mL)に希釈し、分取HPLC(アルカリ性)によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(ジフルオロメタンスルホニル)-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン2-]シクロプロパンカルボキサミドを得た(8mg、6.1%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ =11.46(br. s., 1H), 9.27(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.34(d, J=6.3Hz, 1H), 7.63(d, J=6.0Hz, 1H), 7.42-7.06(m, 1H), 4.79(d, J=9.0Hz, 2H), 4.67-4.49(m, 2H), 3.78(s, 2H), 2.26-1.96(m, 1H), 0.97-0.84(m, 4H)。MS(ESI)計算値はC₁₈H₁₇F₂N₉O₃S[M+H]⁺478で、測定値は478であった。

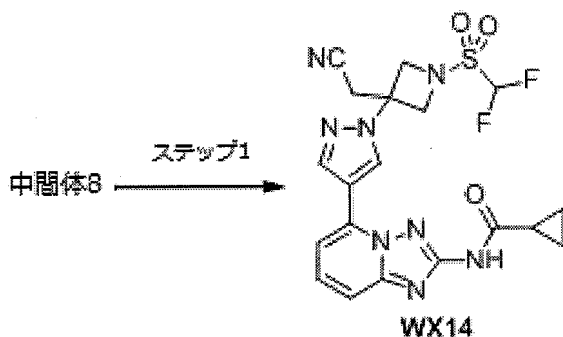
20

30

【0153】

実施例12

【化34】



40

【0154】

ステップ1：N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(ジフルオロメタンスルホニル)-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリジン2-]シクロプロパンカルボキサミド(WX14)の製造

【0155】

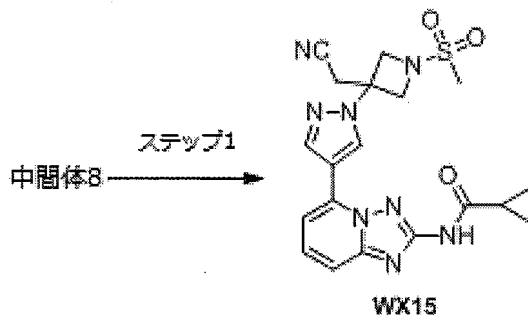
50

中間体8 (300 mg、629.7 μmol 、トリフルオロ酢酸塩)をDCM (4 mL)に懸濁させて、順にDMAP (8 mg、63 μmol)、DIEA (407 mg、3.2 mmol)及びジフルオロメタンスルホニルクロリド (142 mg、944.6 μmol)を加えて、混合物を15 で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消耗したことが示され、目的物が生成したことが監視された。反応液を減圧で濃縮してDCMを除去した。DMF及びMeOHで溶液 (5 mL)に希釈し、分取HPLC (アルカリ性)によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(ジフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリジン2-]シクロプロパンカルボキアミドを得た (8 mg、収率: 2.7%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ =9.99 (s, 1H), 9.57-9.44 (m, 1H), 8.52-8.44 (m, 1H), 8.39 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.01-7.68 (m, 1H), 5.57 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.36 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 1.81-1.61 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₁₉H₁₈F₂N₈O₃S [M+H]⁺ 477で、測定値は477であった。

【0156】

実施例13

【化35】



【0157】

ステップ1: N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-]シクロプロパンカルボキアミドの製造

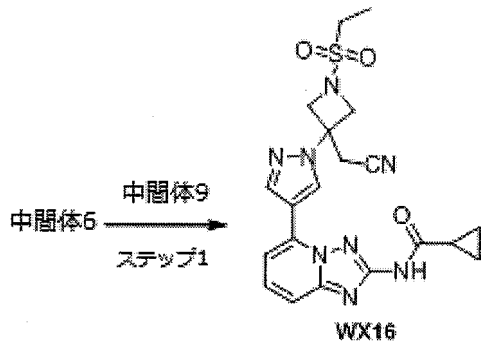
【0158】

中間体8 (150 mg、314.9 μmol 、トリフルオロ酢酸塩)をジクロロメタン (2 mL)に懸濁させて、順にDIEA (203 mg、1.6 mmol)、DMAP (11 mg、94.5 μmol)及びMSCl (180 mg、1.6 mmol)を加えて、反応液を15 で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで原料が全て消耗したことが示され、目的物が生成したと監視された。反応液を減圧で濃縮してDCMを除去した。MeOHで溶液 (5 mL)に希釈し、分取HPLC (アルカリ性)によって分離して、N-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-]ピラゾール-4-]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-]シクロプロパンカルボキアミドを得た (10 mg、7.15%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ =11.17 (br. s., 1H), 9.27 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.83-7.68 (m, 1H), 7.62 (dd, J=7.8, 17.6Hz, 2H), 4.51 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値はC₁₉H₂₀N₈O₃S [M+H]⁺ 441で、測定値は441であった。

【0159】

実施例14

【化36】



10

【0160】

ステップ1: N-(5-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキアミド(WX16)の製造

【0161】

窒素ガスの保護下で、中間体6(1.5g、5.6mmol)及び中間体9(1.5g、7.8mmol)のアセトニトリル(15mL)溶液にDBU(1.7g、11.2mmol)を滴加して、反応混合物を25℃で16時間攪拌し反応させた。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=0:1)で反応が完全に進行したことが示された。0℃で反応液をメタノール(200mL)に注いでから、固体を多量に析出して、10分間攪拌した後にろ過した。得られた固体を少量のメタノール(5mL)で洗浄した後、真空で乾燥して、産物であるN-(5-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロピルホルムアミドを得た(1.60g、収率:60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=9.25(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.64(d, J=7.0Hz, 1H), 7.60(d, J=8.5Hz, 1H), 4.49(d, J=9.0Hz, 2H), 4.32(d, J=9.0Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.26(t, J=7.3Hz, 3H), 0.91-0.85(m, 4H)。MS(EI)計算値はC₂₀H₂₂N₈O₃S[M+H]⁺455で、測定値は455であった。

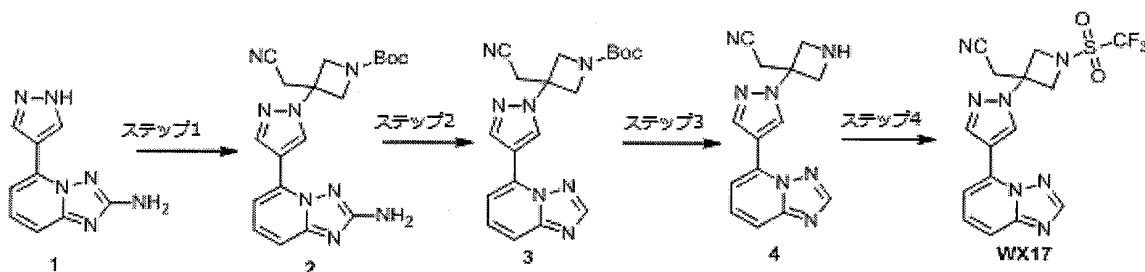
20

30

【0162】

実施例15

【化37】



40

【0163】

ステップ1: 3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-1-)-3-(シアノエチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

【0164】

5-(1H-ピラゾール-4-)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジ

50

ン - 2 - アミド (700 mg、3.5 mmol) 及び 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (747 mg、3.9 mmol) をアセトニトリル (20.00 mL) に溶解させ、DBU (1.6 g、10.5 mmol) を加えて、混合物を 40 で 3 時間反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示され、目標産物が生成したことが測定された。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、30 分間攪拌し、水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。得られた有機層を合併し、飽和塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し減圧で濃縮して、褐色固体の 3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 1 -) - 3 - (シアノエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.33 g、粗製品) を得た。MS (ESI) 計算値は C₁₉H₂₂N₈O₂ [M + H]⁺ 395 で、測定値は 395 であった。

10

【0165】

ステップ 2 : 3 - (シアノメチル - 3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの製造

【0166】

3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 1 -) - 3 - (シアノエチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (150 mg、380.3 μmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、t - BuONO (59 mg、570.5 μmol) を加えて、15 で 3 時間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示され、目標産物が生成したことが測定された。反応液を減圧で濃縮して、DCM (4 mL) で希釈し、分取 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) によって分離して、3 - (シアノメチル - 3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、収率 : 55.4%) を得た。MS (ESI) 計算値は C₁₉H₂₁N₇O₂ [M + H]⁺ 380 で、測定値は 380 であった。

20

【0167】

ステップ 3 : 2 - [3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 3 -] アセトニトリルの製造

【0168】

3 - (シアノメチル - 3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (80 mg、210.9 μmol) を DCM (1.5 mL) に懸濁させて、トリフルオロ酢酸 (857 mg、7.5 mmol) を加えて、15 で 3 時間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示され、目標産物 MS が生成したことが測定された。反応液を減圧で濃縮して、溶媒及び残ったトリフルオロ酢酸を除去して、褐色かゆ状の 2 - [3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 3 -] アセトニトリル (129 mg、粗製品) を得た。MS (ESI) 計算値は C₁₄H₁₃N₇ [M + H]⁺ 280 で、測定値は 280 であった。

30

【0169】

ステップ 4 : 2 - [3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] - 1 - (トリフルオロメタンスルホニル) アゼチジン - 3 -] アセトニトリルの製造

40

【0170】

2 - [3 - [4 - ([1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 -)] ピラゾール - 1 -] アゼチジン - 3 -] アセトニトリル (60 mg、214.8 μmol) を DCM (2 mL) に溶解させ、DMAP (13 mg、107.4 μmol) 及び Et₃N (109 mg、1.1 mmol) を加えて、その後、15 でトリフルオロメタンスルホニルクロリド (47 mg、279.3 μmol) を滴加して、反応物を攪拌し反応させ、15 で 4 時間反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示され、目標産

50

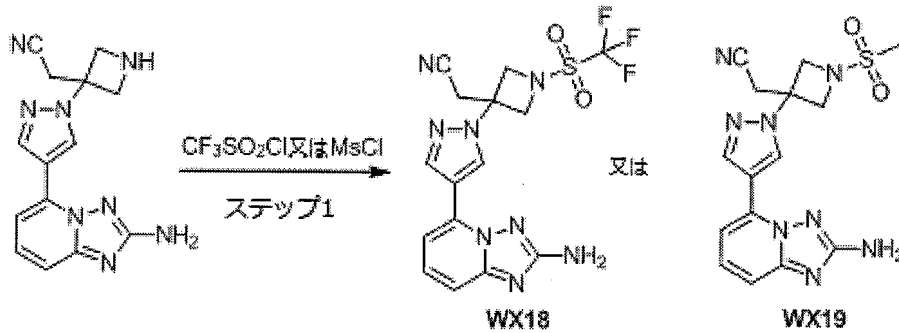
物MSが生成したことが測定された。反応液を減圧で濃縮して溶媒を除去した。分取HPLC（アルカリ性）によって分離して、2-[3-[4-([1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-5-)ピラゾール-1-]-1-(トリフルオロメタンシルホニル)アゼチジン-3-]アセトニトリル(25mg、収率：28.3%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) =9.28 (br. s., 1H), 8.73 (d, J=17.8Hz, 2H), 7.82 (br. s., 3H), 5.22-4.50 (m, 4H), 3.86 (br. s., 2H)。MS(E SI)計算値はC₁₅H₁₂F₃N₇O₂S[M+H]⁺412で、測定値は412であった。

【0171】

実施例16

【化38】

10



20

【0172】

ステップ1：2-(3-(4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン)-1H-ピラゾール)-1-(トリフルオロメタンシルホニル)シクロブタン)アセトニトリル(WX18)の製造

【0173】

2-(3-(4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン)-1H-ピラゾール)シクロブタン-3)アセトニトリル(200mg、489.8 μmol)をDCM(10mL)に溶解させ、TEA(198mg、2mmol)を加えた。得られた混合物を0℃に冷却して、トリフルオロメタンシルホニルクロリド(107mg、636 μmol)をゆっくりと滴加した後、該反応液を室温に戻して、室温で12時間反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。減圧で溶媒をスピンドライして、残留物をDMFで溶解させ、更に分取HPLC(HCl)によって精製し冷凍乾燥して、2-(3-(4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン)-1H-ピラゾール)-1-(トリフルオロメタンシルホニル)シクロブタン)アセトニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, MeOD-d₄) =9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.8, 1H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.67 (s, 2H)。MS(E SI)計算値はC₁₅H₁₃F₃N₈O₂S[M+H]⁺427で、測定値は427であった。

30

40

【0174】

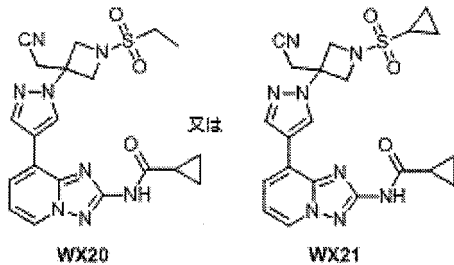
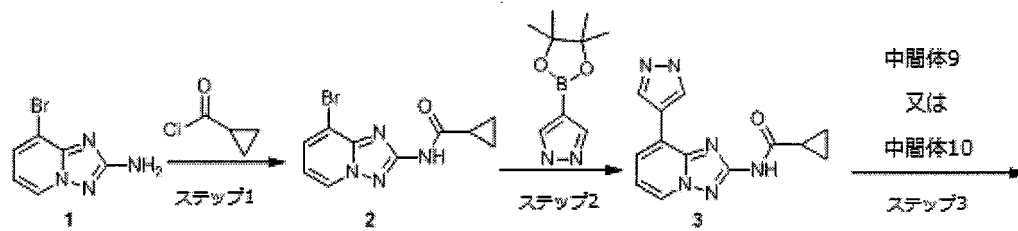
WX19の製造：WX18(ステップ1)と同様の製造方法により、WX19を製造した。分取HPLC(HCl)によって精製し冷凍乾燥して、2-(3-(4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン)-1H-ピラゾール)-1-(メタンシルホニル)シクロブタン)アセトニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, MeOD-d₄) =9.13 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.41 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.35 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)。MS(E SI)計算値はC₁₅H₁₆N₈O₂S[M+H]⁺373で、測定値は373であった。

【0175】

50

実施例 17

【化 39】



10

【0176】

ステップ1：N-(8-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

【0177】

8-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.0 g、4.7 mmol)、トリエチルアミン(1.4 g、14.1 mmol)を溶解させたアセトニトリル(15.0 mL)に、シクロプロパンカルボニルクロリド(1.5 g、14.1 mmol)を滴加した後、該混合物を26で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。減圧で蒸留してアセトニトリルを除去した。残留物にH₂O(5 mL)を加えて、水層をDCM(15 mL×3)で2回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、黄色固体(700 mg、収率：47.8%)を得た。MS(ESI)計算値はC₁₀H₉N₄OBr[M+H]⁺282で、測定値は282であった。

30

【0178】

ステップ2：N-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドの製造

【0179】

N-(8-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(700 mg、2.5 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(579 mg、3.0 mmol)を溶解させたジオキサソラン(25 mL)及び水(6 mL)の混合溶媒に、炭酸カリウム(1.0 g、7.5 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(182 mg、249 μmol)をそれぞれ加えた。体系を真空中で排気し窒素ガスを充填して保護した。その後、該混合物を1時間加熱還流した。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去した。残留物をDCM(50 mL)及び水(10 mL)に溶解させ、有機層を分けて、水層をDCM(2×50 mL)で2回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE=3/1至1/1)によって精製して、黄色固体を得た(300 m

40

50

g、収率：40.4%）。MS (ESI) 計算値は $C_{13}H_{12}N_6O [M+H]^+ 269$ で、測定値は269であった。

【0180】

ステップ3：化合物N-(8-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(WX20)の製造

【0181】

N-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド(100mg、372.8 μ mol)、2-(1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル)アセトニトリル(83mg、447.3 μ mol)を溶解させたアセトニトリル(15mL)に、DBU(68mg、447.3 μ mol)を滴加して、形成した混合物を26で12時間攪拌し反応させた。TLCで反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去した。残留物をDCM(15mL)及び水(10mL)に溶解させ、有機層を分けて、水層をDCM(15mL×2)で2回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物を分取HPLC(アルカリ法)によって精製して、(WX20)を得た(65mg、収率：37.98%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) =8.72 (s, 1H), 8.37 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.98 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.20 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.44-1.31 (m, 3H), 1.07 (quin, J=3.8Hz, 2H), 0.96 (qd, J=3.7, 7.3 Hz, 2H)。MS (ESI) 計算値は $C_{20}H_{22}N_8O_3S [M+H]^+ 455$ で、測定値は455であった。

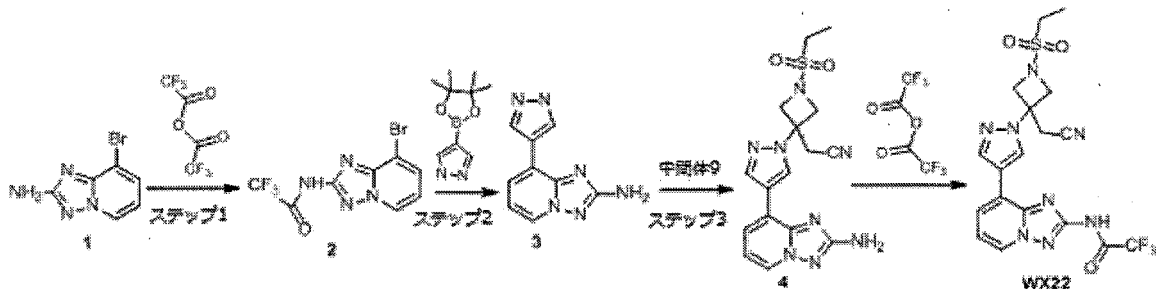
【0182】

WX21の製造：WX21(ステップ3)と同様の製造方法により、WX21を製造した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) =8.93-8.82 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.62 (d, J=9.3Hz, 2H), 4.25 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 1.25-1.17 (m, 4H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.94 (dd, J=3.0, 7.5Hz, 2H)。MS (ESI) 計算値は $C_{21}H_{22}N_8O_3S [M+H]^+ 467$ で、測定値は467であった。

【0183】

実施例18

【化40】



【0184】

ステップ1：N-(8-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドの製造

【0185】

8-ブromo-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1. 50

0 g、4.7 mmol)、トリエチルアミン(1.4 g、14.1 mmol)を溶解させたジクロロメタン溶液(25.00 mL)に、トリフルオロ酢酸(3.0 g、14.1 mmol)を滴加して、形成した反応液を26で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去した。残留物をDCM(50 mL)及び飽和塩水(10 mL)に溶解させ、有機層を分けて、水層をDCM(50 mL × 2)で2回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去して、白色粗製品のN-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドを得て(1.1 g)、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS(ESI)計算値はC₈H₄N₄OBrF₃[M+H]⁺310で、測定値は310であった。

10

【0186】

ステップ2: 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-アミンの製造

【0187】

N-(8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド(1.1 g、3.6 mmol、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.0 g、5.3 mmol)を溶解させたジオキサソ(25 mL)及び水(6 mL)に、炭酸カリウム(492 mg、3.6 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(260 mg、356 μmol)をそれぞれ加えて、反応系を真空で排気し窒素ガスを充填して保護した。その後、該混合物を1時間加熱還流した。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された後、ろ過し、ろ液を水(10 mL)で洗浄し、EA(30 mL × 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=DCM~20/1)によって精製して、黄色固体の8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-アミン(430 mg、収率:57.3%)を得た。MS(ESI)計算値はC₉H₈N₆[M+H]⁺201で、測定値は201であった。

20

【0188】

ステップ3: 2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピラゾール-1-イル]-1-エチルスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリルの製造

30

【0189】

8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-2-アミン(50 mg、249.7 μmol)、2-(1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル(56 mg、299.7 μmol)を溶解させたアセトニトリル(8 mL)に、DBU(46 mg、299.7 μmol)を滴加して、該反応液を26で12時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留してアセトニトリルを除去した。残留物に水(10 mL)を加えて、EA(10 mL × 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、白色固体の2-[3-[4-(2-アミノ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピラゾール-1-イル]-1-エチルスルホニル-アゼチジン-3-イル]アセトニトリルを得た(50 mg、収率:49.22%)。MS(ESI)計算値はC₁₆H₁₈N₈SO₂[M+H]⁺387で、測定値は387であった。

40

【0190】

ステップ4: N-(8-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼ

50

チジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (W X 2 2) の製造

【 0 1 9 1 】

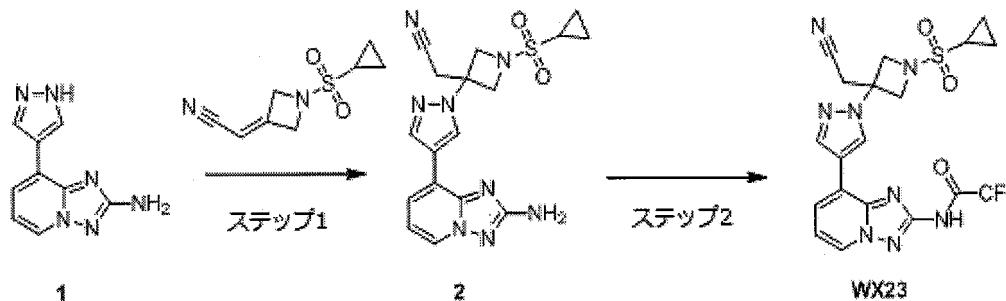
2 - [3 - [4 - (2 - アミノ - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - エチルスルホニル - アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル (5 0 m g 、 1 2 9 . 4 μ m o l) 、 トリエチルアミン (3 9 . 2 8 m g 、 3 8 8 . 2 μ m o l) を溶解させたジクロロメタン (5 m L) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (8 1 . 5 m g 、 3 8 8 . 2 μ m o l) を滴加して、該反応液を 2 6 ° C で 1 2 時間攪拌し反応させた。T L C で反応が完全に進行したことが示された後、H₂O (5 m L) を加えて、有機層を分けて、水層を D C M (1 5 m L × 3) で 2 回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (D C M : M e O H = 2 0 : 1) によって精製して、(W X 2 2) を得た (2 9 m g 、 4 6 . 5 %) 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , M E T H A N O L - d ₄) δ = 8.93-8.89 (m , 1 H) , 8.63-8.59 (m , 1 H) , 8.48 (s , 1 H) , 8.02 (d d , J = 1.0 , 7.3 H z , 1 H) , 7.28-7.21 (m , 1 H) , 4.68-4.58 (m , 4 H) , 4.32 (s , 2 H) , 3.60 (s , 2 H) , 3.19 (q , J = 7.4 H z , 2 H) , 1.38 (t , J = 7.3 H z , 3 H) 。 M S (E S I) 計算値は C₁₈H₁₇N₈SO₃F₃ [M + H]⁺ 4 8 3 で、測定値は 4 8 3 であった。

【 0 1 9 2 】

実施例 19

【 化 4 1 】



【 0 1 9 3 】

ステップ 1 : 2 - [3 - [4 - (2 - アミノ - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - シクロプロパンスルホニル - アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリルの製造

【 0 1 9 4 】

8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 5 0 m g 、 1 . 3 m m o l) 、 2 - (1 - シクロプロパンスルホニルアゼチジン - 3 - イルデン) アセトニトリル (2 9 7 m g 、 1 . 5 m m o l) を溶解させたアセトニトリル (2 5 . 0 0 m L) に、D B U (2 2 8 m g 、 1 . 5 m m o l) を滴加して、該反応液を 2 6 ° C で 1 2 時間攪拌し反応させた。L C - M S で反応が完全に進行したと示された後、H₂O (5 m L) を加えて、有機層を分けて、水層を D C M (2 × 1 5 m L) で 2 回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (1 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) によって精製して、黄色固体の 2 - [3 - [4 - (2 - アミノ - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - シクロプロパンスルホニル - アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル (2 5 0 m g 、 収率 : 4 5 . 2 %) を得た。M S (E S I) 計算値は C₁₇H₁₈N₈SO₂ [M + H]⁺ 3 9 9 で、測定値は 3 9 9 であった。

【 0 1 9 5 】

ステップ 2 : 化合物 W X 2 3 の製造

【 0 1 9 6 】

2 - [3 - [4 - (2 - アミノ - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 1 - シクロプロパンスルホニル - アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル (5 0 m g 、 1 2 5 . 5 u m o l) 、 トリエチルアミン (3 8 m g 、 3 7 6 . 5 u m o l) を溶解させた D C M (5 m L) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (7 9 m g 、 3 7 6 . 5 u m o l) を滴加して、該反応液を 2 6 ° で 1 2 時間攪拌し反応させた。L C - M S で反応が完全に進行したことが示された後、H₂O (5 m L) を加えて、有機層を分けて、水層を D C M (2 × 1 5 m L) で 2 回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (1 5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して除去した。残留物を分取 H P L C (アルカリ性、0 - 6 0) によって精製して、(W X 2 3) を得た (1 7 m g 、 収率 : 2 7 . 4 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) = 9.09-9.04 (m , 1 H) , 8.74 (s , 1 H) , 8.55-8.52 (m , 1 H) , 8.19 (s , 1 H) , 7.79-7.74 (m , 1 H) , 7.12 (t , J=7.0 H z , 1 H) , 4.64 (d , J=9.3 H z , 2 H) , 4.27 (d , J=9.3 H z , 2 H) , 3.44 (s , 2 H) , 2.50-2.43 (m , 1 H) , 1.25-1.21 (m , 2 H) , 1.15-1.08 (m , 2 H) 。 M S (E S I) 計算値は C₁₉H₁₇N₈SO₃ [M + H]⁺ 4 9 5 で、測定値は 4 9 5 であった。

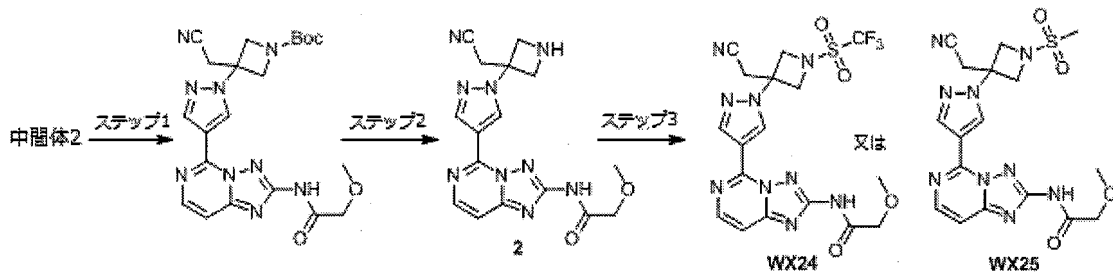
10

【 0 1 9 7 】

実施例 2 0

【 化 4 2 】

20



30

【 0 1 9 8 】

ステップ 1 : 3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (2 - (2 - メトキシアセトアミド) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1) の製造

【 0 1 9 9 】

中間体 2 (0 . 1 g 、 0 . 2 5 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 5 m L 、 1 . 2 m m o l) を溶解させた D M F (1 0 . 0 0 m L) に、2 - メトキシアセチルクロリド (6 5 m g 、 0 . 5 m m o l) を加えて、得られた混合物を 6 0 ° で 1 6 時間攪拌し反応させた。L C - M S で反応が完全に進行したことが示された。混合物を 1 0 m L の水に注ぎ、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した後、粗製品 (1 2 0 m g) を得て、そのまま次の反応に用いた。M S (E S I) 計算値は C₂₁H₂₅N₉O₄ [M + H]⁺ 4 6 8 で、測定値は 4 6 8 であった。

40

【 0 2 0 0 】

ステップ 2 : N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド (2) の製造

【 0 2 0 1 】

3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (2 - (2 - メトキシアセトアミド) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)

50

アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に溶解させて、 T F A (5 m L) を加えた。得られた混合物を 1 0 で 1 時間攪拌し反応させた後、 L C - M S で反応が完全に進行したことが示された。溶媒を濃縮した後、 1 0 0 m g の粗製品を得て、そのまま次の反応に用いた。 M S (E S I) 計算値は C₁₆H₁₇N₉O₂ [M + H]⁺ 4 8 2 で、測定値は 4 8 2 であった。

【 0 2 0 2 】

ステップ 3 : N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド (W X 2 4) の製造

10

【 0 2 0 3 】

N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド (5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に溶解させ、順にトリエチルアミン (4 2 m g 、 0 . 4 m m o l) 及びトリフルオロメタンスルホニルクロリド (4 7 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を加えて、得られた混合物を 1 0 で 1 時間攪拌し反応させた。 L C - M S で反応が完全に進行したことが示された。溶媒を濃縮した後、粗製品 (5 0 m g) を得た。粗製品を分取 H P L C (アルカリ性) によって分離して、白色固体の N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド (W X 2 4 , 1 0 m g) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 9.30 (s , 1 H) , 8.89 (s , 1 H) , 8.36 (d , J = 6.27 H z , 1 H) , 7.66 (d , J = 6.02 H z , 1 H) , 4.74 (s , 2 H) , 3.86 (s , 2 H) , 3.40 (s , 4 H) 。 M S (E S I) 計算値は C₁₇H₁₆F₃N₉O₄S [M + H]⁺ 4 9 5 で、測定値は 4 9 5 であった。

20

【 0 2 0 4 】

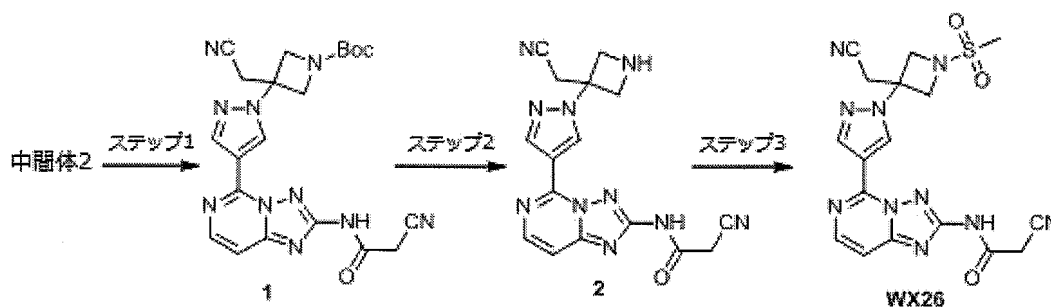
W X 2 5 の製造 : W X 2 4 (ステップ 3) と同様の製造方法により、 N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - ((メチルスルホニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド (W X 2 5) を製造した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) = 9.29-9.32 (m , 1 H) , 8.67-8.71 (m , 1 H) , 8.28-8.33 (m , 1 H) , 7.44-7.48 (m , 1 H) , 4.60-4.68 (m , 1 H) , 4.30-4.36 (m , 2 H) , 4.13-4.19 (m , 1 H) , 3.58 (s , 2 H) , 3.41-3.48 (m , 1 H) , 3.04 (s , 3 H) , 1.45 (s , 3 H) 。 M S (E S I) 計算値は C₁₇H₁₉N₉O₄S [M + H]⁺ 4 4 6 で、測定値は 4 4 6 であった。

30

【 0 2 0 5 】

実施例 2 1

【 化 4 3 】



40

【 0 2 0 6 】

ステップ 1 : 3 - (4 - (2 - (2 - シアノアセトアミド) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノ

50

メチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1) の製造

【 0 2 0 7 】

中間体 2 (0 . 1 g、0 . 3 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 7 m L、1 . 3 m m o l) を溶解させた DMF (1 0 m L) に、2 - シアノアセチルクロリド (1 3 1 m g、1 . 3 m m o l) を加えて、得られた混合物を 6 0 ° で 2 時間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示された。混合物を水 (1 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (1 0 m L × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した後、3 - (4 - (2 - (2 - シアノアセトアミド) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 0 0 m g、粗製品) を得て、そのまま次の反応に用いた。MS (E S I) 計算値は $C_{21}H_{22}N_{10}O_3 [M+H]^+$ 463 で、測定値は 463 であった。

10

【 0 2 0 8 】

ステップ 2 : 2 - シアノ - N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (2) の製造

【 0 2 0 9 】

3 - (4 - (2 - (2 - シアノアセトアミド) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1) (1 0 0 m g、0 . 2 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に溶解させ、TFA (5 m L) を加えた。得られた混合物を 1 0 ° で 1 時間攪拌し反応させた後、LC - MS で反応が完全に進行したと示された。溶媒を濃縮した後、2 - シアノ - N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (2) (1 0 0 m g、粗製品) を得て、そのまま次の反応に用いた。MS (E S I) 計算値は $C_{16}H_{14}N_{10}O [M+H]^+$ 463 で、測定値は 463 であった。

20

【 0 2 1 0 】

ステップ 3 : 2 - シアノ - N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (メタンスルホン酸アミド) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (WX 2 6) の製造

30

【 0 2 1 1 】

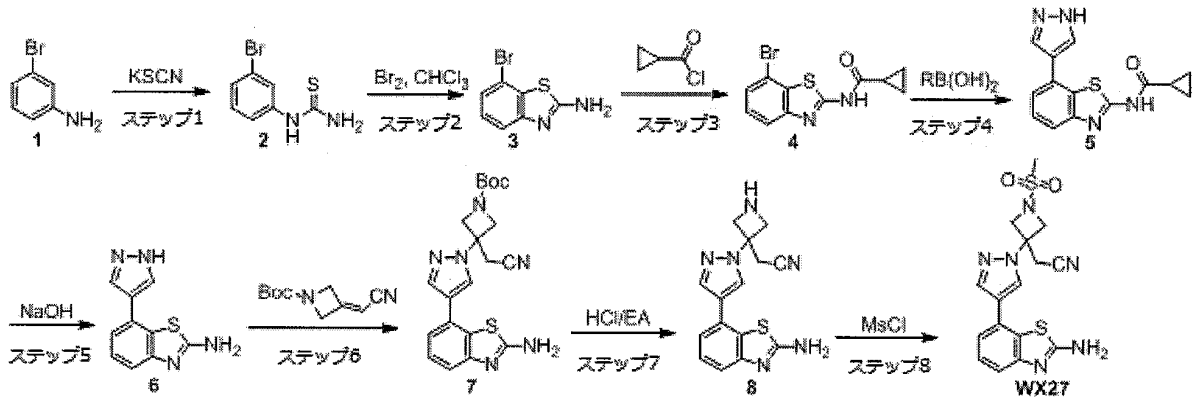
2 - シアノ - N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (5 0 m g、0 . 1 4 m m o l) をジクロロメタン (5 m L) に溶解させ、順にトリエチルアミン (4 2 m g、0 . 4 m m o l)、メタンスルホンクロリド (4 7 m g、0 . 2 8 m m o l) を加えた。得られた混合物を 1 0 ° で 1 時間攪拌し反応させた後、LC - MS で反応が完全に進行したことが示された。溶媒を濃縮した後、5 0 m g の粗製品を得て、粗製品を分取 HPLC (アルカリ性) によって分離して、2 - シアノ - N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (メタンスルホン酸アミド) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾール [1 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (WX 2 6、1 0 m g) を得た。¹H NMR (40 MHz, DMSO-d₆) 9.27 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25-8.52 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.27Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.29Hz, 4H), 4.34 (d, J=9.29Hz, 4H), 3.73 (s, 3H)。MS (E S I) 計算値は $C_{17}H_{16}N_{10}O_3S [M+H]^+$ 441 で、測定値は 441 であった。

40

【 0 2 1 2 】

実施例 2 2

【化44】



10

【0213】

ステップ1：1-(3-ブロモフェニル)チオ尿素(2)の製造

【0214】

室温で、3-プロモアニリン(30.0g、174mmol)の希塩酸溶液(1M、50mL)にチオシアン酸カリウム(20.0g、205.8mmol)を加えて、混合物を100で12時間攪拌し反応させた。TLC(PE:EA=1:1)で3-プロモアニリンの一部(約20%)が残っていることが測定された。反応液を0に冷却した後、アンモニア水でpH=10にアルカリ化して、得られた紫色の乳状液を続いて半時間攪拌した。その後、酢酸エチル(200mL×4)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過しスピンドライして、濃い紫色の懸濁液を得た。しばらく冷却してジクロロメタン(50mL)を加えて、氷浴で0に冷却した。溶解しない薄紫の固体を吸引濾過した後、少量のジクロロメタン(10mL×2)で洗浄し、真空で乾燥して、産物である1-(3-ブロモフェニル)チオ尿素を得た(25g2、収率:55.8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.46(s, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.25(s, 1H)。MS(ESI)計算値はC₇H₇BrN₂S[M+H]⁺230で、測定値は230であった。

20

【0215】

ステップ2：7-プロモベンゼン[d]チアゾリル-2-アミン(3)の製造

【0216】

0で、(3-ブロモフェニル)チオ尿素(5.0g、21.6mmol)の酢酸溶液(50mL)に臭素(4.7g、29.2mmol)のクロロホルム溶液(5mL)を滴加して、混合物を85で3時間攪拌し反応させた。TLC(PE:EA=1:1)で測定して原料が全て消耗し、二つの新点が生成したことが示された。反応液を熱いうちにろ過し、溶解しない固体を少量のジクロロメタン(10mL×2)で洗浄し乾燥して、黄色固体の産物(4.2g、収率:50%)を得た。ろ液をスピンドライして黄色の懸濁液を得て、残留物をジクロロメタン(20mL)で叩解し、不溶物を吸引濾過し、少量のDCM(5mL×2)で洗浄した後、真空で乾燥して、黄色固体の産物(1.2g、収率:13%)を得た。一定分量の産物(P1及びP2)をそれぞれ取って水(1mL)に溶解させ、アンモニア水でpH=10にアルカリ化して、酢酸エチル(0.2mL)で抽出した。二つの抽出液を窒素ガスで乾燥した後、そのままNMR測定に用いた。核磁気共鳴(NMR)でP1において主に5-臭素化異性体副産物が、P2において主に所望の7-臭素化産物があることが示された。得られた粗製品を精製せず、そのまま次の反応に用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.13-7.16(m, 1H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.32(dd, J=7.28, 1.51Hz, 1H), 7.48(d, J=1.76Hz, 1H), 7.62(d, J=8.53Hz, 1H), 7.71(br. s., 1H), 7.73(s, 2H)。MS(ESI)計算値はC₇H₅BrN₂S[M+H]⁺228で、測定値は228であった。

40

【0217】

50

ステップ3：N - (7 - ブロモベンゼン [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (4) の製造

【 0 2 1 8 】

窒素ガスの保護下、0℃で、7 - ブロモベンゼン [d] チアゾリル - 2 - アミン (1 . 2 g、3 . 9 mmol、HBr 塩) 及びトリエチルアミン (1 . 6 g、15 . 5 mmol) のアセトニトリル溶液 (50 mL) に、シクロプロパンカルボニルクロリド (1 . 2 g、11 . 6 mmol) を滴加して、混合物を30℃で12時間攪拌し反応させた。TLC (PE : EA = 1 : 1) で測定して、主な点が単置換の所望の産物であることが示された。反応液を水 (60 mL) でクエンチングし、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過しスピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) によって精製して、黄色固体のN - (7 - ブロモベンゼン [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミドを得た (580 mg、収率 : 40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.85 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.78Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 0.95-1.02 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値は C₁₁H₉BrN₂O S [M + H]⁺ 296 で、測定値は 296 であった。

10

【 0 2 1 9 】

ステップ4：N - (7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (5) の製造

【 0 2 2 0 】

窒素ガスの保護下で、N - (7 - ブロモベンゼン [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (480 mg、1 . 6 mmol) 及び1 H - ピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコール (317 mg、1 . 6 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (119 mg、162 μmol)、K₂CO₃ (672 mg、4 . 9 mmol) 及びH₂O (2 . 5 mL) を加えて、混合物を90℃で12時間攪拌し反応させた。TLC (PE : EA = 1 : 1) で測定して新点があると示され、LC - MSで目標産物が生成したことが測定された。反応液を水 (100 mL) で希釈して、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過しスピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、黄色固体の産物であるN - (7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (80 mg、収率 : 15 . 63%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.22 (br. s., 1H), 12.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 2.03 (t, J=4.52Hz, 1H), 0.95-1.00 (m, 4H)。MS (ESI) 計算値は C₁₄H₁₂N₄O S [M + H]⁺ 285 で、測定値は 285 であった。

20

30

【 0 2 2 1 】

ステップ5：7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - アミン (6) の製造

【 0 2 2 2 】

N - (7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (120 mg、422 . 1 μmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、NaOH (240 mg、6 mmol) の水溶液 (1 mL) を1滴ずつ滴加して、混合物を80℃で12時間攪拌し反応させた。LCMSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水 (50 mL) で希釈し、1 M HClでpH = 7に中和し、酢酸エチル (15 mL × 4) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過しスピンドライした。残留物を7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - アミン (100 mg、収率 : 87 . 7%) の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS (ESI) 計算値は C₁₀H₈N₄S [M + H]⁺ 216 で、測定値は 216 . 8 であった。

40

50

【0223】

ステップ6：3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - プチル(7)の製造

【0224】

窒素ガスの保護下で、7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズ[d]チアゾリル - 2 - アミン(100mg、462.4 μ mol)及び3 - (シアノメチレン)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - プチル(90mg、463.4 μ mol)のアセトニトリル溶液(3mL)に、DBU(140.8mg、924.8 μ mol)を滴加して、混合物を30 $^{\circ}$ Cで12時間攪拌し反応させた。LC - MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL \times 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過しスピンドライした。残留物を産物である3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - プチル(190mg、収率：80%)の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS(ESI)計算値はC₂₀H₂₂N₆O₂S[M+H]⁺410で、測定値は411であった。

10

【0225】

ステップ7：2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(8)の製造

20

【0226】

3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル)アゼチジン - 1 - カルボン酸tert - プチル(180mg、438.5 μ mol)及び塩酸酢酸エチル溶液(30mL)の混合物を、25 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し反応させた。LCMSで反応が完全に進行したことが示された。反応液をそのままスピンドライして、得られた黄色固体を産物である2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(150mg、収率：78.9%、HCl塩)の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS(ESI)計算値はC₁₅H₁₄N₆S[M+H]⁺310で、測定値は310であった。

30

【0227】

ステップ8：2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(WX27)の製造

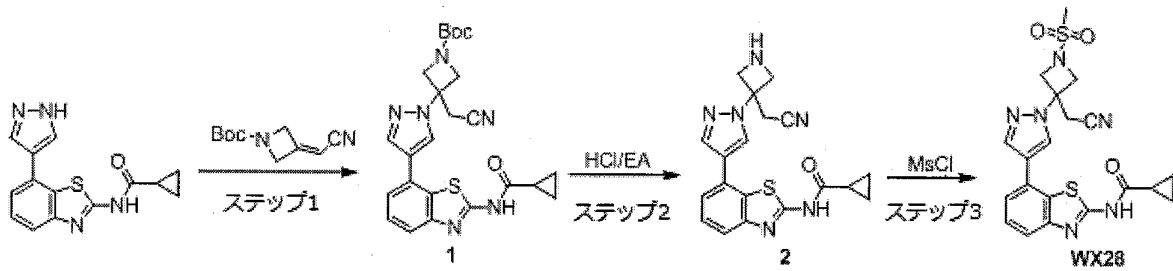
【0228】

窒素ガスの保護下で、0 $^{\circ}$ Cで、2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(150mg、345.9 μ mol、HCl塩)及びEt₃N(140mg、1.4mmol)のジクロロメタン溶液(3mL)に、MsCl(80mg、698.9 μ mol)を1滴ずつ滴加して、混合物を0 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し反応させた。LC - MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水(50mL)でクエンチングし、ジクロロメタン(15mL \times 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過しスピンドライした。残留物を分取薄層クロマトグラフィー(DCM：MeOH=10：1)によって精製して、黄色固体の産物である2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]チアゾリル - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル(30mg、収率：20.1%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ =8.55(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.25-7.28(m, 1H), 4.54(d, J=9.9Hz, 2H), 4.27(d, J=9.29Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 3.14(s, 3H)。MS(ESI)計算値はC₁₆H₁₆N₆O₂S₂[M+H]⁺389で、測定値は389であった。

40

50

【 0 2 2 9 】
 実施例 2 3
 【 化 4 5 】



10

【 0 2 3 0 】

ステップ 1 : 3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (2 - (シクロプロピルホルムアミド)
 ベンズ [d] チアゾリル - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 -
 カルボン酸 tert - ブチルの製造

【 0 2 3 1 】

窒素ガスの保護下で、 N - [7 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 3 - ベンズ
 チアゾリル - 2 - イル] シクロプロピルホルムアミド (1 0 0 m g 、 3 5 1 . 7 u m o l
) 及び 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - 炭酸 - tert - ブチル (1 0 0 m g 、
 5 1 3 . 5 u m o l) のアセトニトリル溶液 (3 m L) に、 D B U (1 0 7 m g 、 7 0 3
 . 4 u m o l) を滴加して、混合物を 2 5 ° C で 1 2 時間攪拌し反応させた。 T L C (P E
 : E A = 1 : 1) で測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水 (5 0 m
 L) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和
 塩水 (5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドラ
 イした。残留物を分取 T L C (P E : E A = 1 : 1) によって分離し精製して、黄色固体
 の産物である 3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (2 - (シクロプロピルホルムアミド)
 ベンズ [d] チアゾリル - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 -
 カルボン酸 tert - ブチル (8 0 m g 、 収率 : 4 7 . 5 %) を得た。 ¹H NMR (4 0 0 M H z ,
 C D C l ₃) δ = 11.30 (br. s. , 1 H) , 8.05 (d , J = 12.05 H z , 2 H) , 7.75 (d , J = 7.78 H z , 1 H) , 7.
 48-7.53 (m , 1 H) , 7.43-7.47 (m , 1 H) , 4.58 (d , J = 9.79 H z , 2 H) , 4.32 (d , J = 9.54 H z ,
 2 H) , 3.31 (s , 2 H) , 1.74 (dq , J = 7.97 , 3.95 H z , 1 H) , 1.51 (s , 9 H) , 1.27-1.31 (m , 2 H) ,
 1.01-1.09 (m , 2 H) 。 M S (E S I) 計算値は C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₃ S [M + H] ⁺ 4
 7 9 で、測定値は 4 7 9 であった。

20

30

【 0 2 3 2 】

ステップ 2 : N - (7 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミ
 ドの製造

【 0 2 3 3 】

3 - (シアノメチル) - 3 - (4 - (2 - (シクロプロピルホルムアミド) ベンズ [d]
 チアゾリル - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボン酸
 tert - ブチル (8 0 m g 、 1 6 7 . 2 u m o l) 及び塩酸酢酸エチル (3 0 m L) の
 混合物を、 2 5 ° C で 1 時間攪拌し反応させた。 L C M S で反応が完全に進行したことが示
 された。反応液をそのままスピンドライして、残留物を水 (5 0 m L) に溶解させ、飽和
 N a H C O ₃ 水溶液で弱アルカリ性 (p H > 7) に調整した後、酢酸エチル (1 5 m L
 × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。得られた黄色固体を産物である
 N - (7 - (1 - (3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル) ベンズ [d] チアゾリル - 2 - イル) シクロプロピルホルムアミド (6 0 m

40

50

g、収率：85.4%、純度90%)の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS (ESI) 計算値はC₁₉H₁₈N₆O₅ [M+H]⁺ 378で、測定値は378であった。

【0234】

ステップ3：N-(7-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メタンシルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズ[d]チアゾリル-2-イル)シクロプロピルホルムアミドの製造

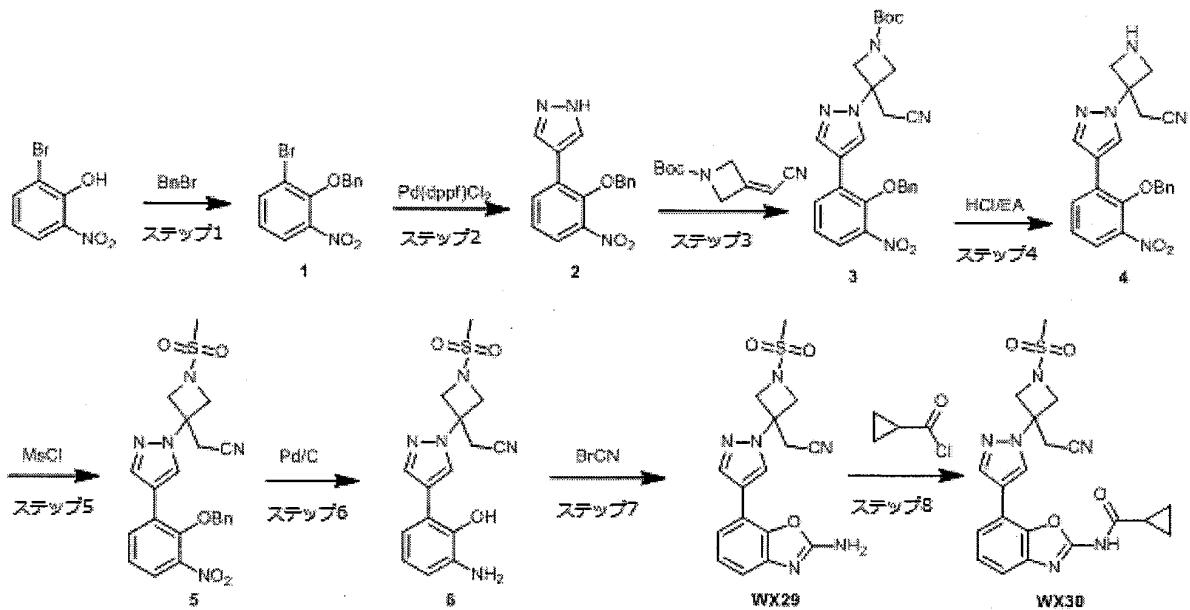
【0235】

窒素ガスの保護下で、N-(7-(1-(3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズ[d]チアゾリル-2-イル)シクロプロピルホルムアミド(60mg、158.54 μmol)、及びトリエチルアミン(50mg、494.6 μmol)のジクロロメタン溶液(5mL)に、メタンシルホニルクロリド(50mg、436.5 μmol)を滴加して、混合物を0で0.5時間攪拌し、25で続いて1時間攪拌した。LC-MS及びTLCで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水(50mL)でクエンチングし、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。残留物を分取TLC(PE:EA=1:1)によって分離し精製して、白色固体の産物であるN-(7-(1-(3-(シアノメチル)-1-(メタンシルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズ[d]チアゾリル-2-イル)シクロプロピルホルムアミド(45mg、収率：62%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=12.26 (br. s., 1H), 8.07 (s, 2H), 7.74 (d, J=7.78Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 4.63 (d, J=9.03Hz, 2H), 4.30 (d, J=9.03Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.26 (d, J=3.26Hz, 2H), 1.01 (dd, J=7.40, 2.89Hz, 2H)。MS (ESI) 計算値はC₂₀H₂₀N₆O₃S₂ [M+H]⁺ 457で、測定値は457であった。

【0236】

実施例24

【化46】



【0237】

ステップ1：2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3-ニトロベンゼンの製造

【0238】

2-フルオロ-6-ニトロフェノール(5.2g、23.9 mmol)及びK₂CO₃(3.6g、26.3 mmol)のアセトニトリル溶液(100mL)に、臭化ベンジル

(4.3 g、25.3 mmol)を加えて、混合物を100 で3時間攪拌し反応させた。TLC (PE:EA = 10:1)で測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を吸引濾過して、固体を酢酸エチル(10 mL × 3)で洗浄した。ろ液をスピンドライした後、残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、水(20 mL)及び飽和塩水(20 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。得られた黄色固体を産物である2-(ベンジルオキシ)-1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(7.50 g、収率:91.51%)の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 7.84 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.03Hz, 1H), 7.56 (d, J=6.53Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.16 (t, J=8.28Hz, 1H), 5.21 (s, 2H)。MS (ESI) 計算値はC₁₃H₁₀BrNO₃ [M+H]⁺ 308で、測定値は308であった。

10

【0239】

ステップ2: 4-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロベンゼン)-1H-ピラゾールの製造

【0240】

窒素ガスの保護下で、2-(ベンジルオキシ)-1-ブromo-3-ニトロベンゼン(1.0 g、3.3 mmol)及び4-ピナコールボロン酸ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0 g、3.4 mmol)のジオキサン(30 mL)溶液に、Pd(dppf)Cl₂(250 mg、341.7 μmol)、炭酸カリウム(1.4 g、9.8 mmol)及び水(5 mL)を加えて、混合物を100 で12時間攪拌し反応させた。TLC (PE:EA = 1:1)及びLC-MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)によって分離し精製して、黄色油状の産物である4-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロベンゼン)-1H-ピラゾール(900 mg、収率:89.1%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.03 (s, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 1H), 4.87 (s, 2H)。MS (ESI) 計算値はC₁₆H₁₃N₃O₃ [M+H]⁺ 296で、測定値は296であった。

20

【0241】

ステップ3: 3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロベンゼン)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

30

【0242】

窒素ガスの保護下で、0 で、4-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロベンゼン)-1H-ピラゾール(900 mg、3.1 mmol)及び3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(900 mg、4.6 mmol)のアセトニトリル溶液(20 mL)に、DBU(928 mg、6.1 mmol)を滴加して、混合物を25 で3時間攪拌し反応させた。TLC (PE:EA = 1:1)で測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水(60 mL)でクエンチングし、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水(5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 1:1)によって分離し精製して、黄色油状の産物である3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-3-ニトロベンゼン)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(1.00 g、収率:60.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 7.96 (d, J=9.03Hz, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.27-7.31 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.24 (d, J=9.54Hz, 2H), 4.12 (d, J=9.03Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)。MS (ESI) 計算値はC₂₆H₂₇N₅O₅ [M+H]⁺ 490で、測定値は490であった。

40

【0243】

50

ステップ4：2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリルの製造

【 0 2 4 4 】

3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 g 、 2 . 0 4 m m o l) 及び塩酸酢酸エチル (5 0 m L) の混合物を、25 で1時間攪拌し反応させた。LC - MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液をそのままスピンドライした後、残留物を水 (5 0 m L) に溶解させて、飽和 NaHCO₃ 溶液で中性 pH = 7 に調整した後、酢酸エチルで抽出した (1 5 m L × 3) 。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (2 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。得られたオレンジ色の油状物を産物である 2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9 0 0 m g 、 収率 : 9 0 . 6 %) の粗製品として、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS (ESI) 計算値は C₂₁H₁₉N₅O₃ [M + H]⁺ 390 で、測定値は 390 であった。

10

【 0 2 4 5 】

ステップ5：2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリルの製造

【 0 2 4 6 】

窒素ガスの保護下で、0 で、2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (9 0 0 m g 、 2 . 3 m m o l) 及びトリエチルアミン (7 3 0 m g 、 7 . 2 m m o l) のジクロロメタン溶液 (1 0 m L) に、メタンシルホニルクロリド (5 2 9 m g 、 4 . 6 m m o l) を滴加して、混合物を0 で1時間攪拌し反応させた。LC - MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を水 (5 0 m L) でクエンチングし、酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過した後、スピンドライした。残留物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1 (0 . 5 % Et₃N)) によって分離し精製して、黄色油状の産物である 2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 5 0 m g 、 収率 : 3 7 . 5 0 %) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 7.98 (d, J=12.55Hz, 2H), 7.71-7.78 (m, 2 H), 7.34-7.41 (m, 5H), 7.30 (t, J=8.03Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 2H), 4.33 (d, J=9.03Hz, 2H), 4.09 (d, J=9.54Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.95 (s, 3H) 。 MS (ESI) 計算値は C₂₂H₂₁N₅O₅S [M + H]⁺ 468 で、測定値は 468 であった。

20

30

【 0 2 4 7 】

ステップ6：2 - (3 - (4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリルの製造

【 0 2 4 8 】

水素ガスの雰囲気下において、2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ニトロベンゼン) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (4 0 0 m g 、 8 5 5 . 6 μ m o l) の酢酸エチル溶液 (1 0 m L) に、Pd / C (2 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l) を加えて、混合物を25 で1.5時間攪拌し反応させた。LC - MSで測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液を吸引濾過してPd / Cを除去した後、低温でロータリーエバポレーターにより少し濃縮した。得られた浅黄色の産物である 2 - (3 - (4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (3 0 0 m g 、 収率 : 8 0 . 7 5 %) を精製せず、そのまま次

40

50

の反応に用いた。MS (ESI) 計算値は $C_{15}H_{17}N_5O_3S [M+H]^+ 348$ で、測定値は 348 であった。

【0249】

ステップ7: 2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]オキサゾール - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (WX29) の製造

【0250】

窒素ガスの保護下で、2 - (3 - (4 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (300 mg、863.58 μmol) の酢酸エチル溶液 (5 mL) に、臭化シアン (100 mg、944.1 μmol) を加えて、混合物を 50 で 12 時間攪拌し反応させた。LC-MS 及び TLC (DCM: MeOH = 10:1) で測定して反応が完全に進行したことが示された。反応液をそのままスピンドライした後、DCM: MeOH = 10:1 (3 mL) に溶解させ、分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって分離し精製して、黄色固体の産物である 2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]オキサゾール - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (200 mg、収率: 56.0%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 8.26 (br. s., 1H), 8.10 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.24 (d, $J=7.28\text{Hz}$, 1H), 4.65 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 2H), 4.28 (d, $J=9.29\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.04 (s, 3H)。MS (ESI) 計算値は $C_{16}H_{16}N_6O_3S [M+H]^+ 373$ で、測定値は 373 であった。

【0251】

ステップ8: N - (7 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズ[d]オキサゾール - 2 - イル)シクロプロピルホルムアミド (WX30) の製造

【0252】

窒素ガスの保護下で、2 - (3 - (4 - (2 - アミノベンズ[d]オキサゾール - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル)アセトニトリル (100 mg、268.5 μmol) 及びトリエチルアミン (54 mg、537.1 μmol) のアセトニトリル溶液 (3 mL) に、シクロプロパンカルボニルクロリド (30 mg、287.3 μmol) を滴加して、混合物を 30 で 12 時間攪拌し反応させた。LCMS で測定して反応の収率が比較的に低いことが示された。反応液をそのままスピンドライして、残留物を分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって分離し精製して、黄色固体の産物である N - (7 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (メタンシルホニル)アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズ[d]オキサゾール - 2 - イル)シクロプロピルホルムアミドを得た (10 mg、収率: 8.45%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) = 12.05 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 4.52 (d, $J=9.29\text{Hz}$, 2H), 4.30 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.14 (br. s., 1H), 0.96 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 4H)。MS (ESI) 計算値は $C_{20}H_{20}N_6O_4S [M+H]^+ 441$ で、測定値は 441 であった。

【0253】

実施例 25

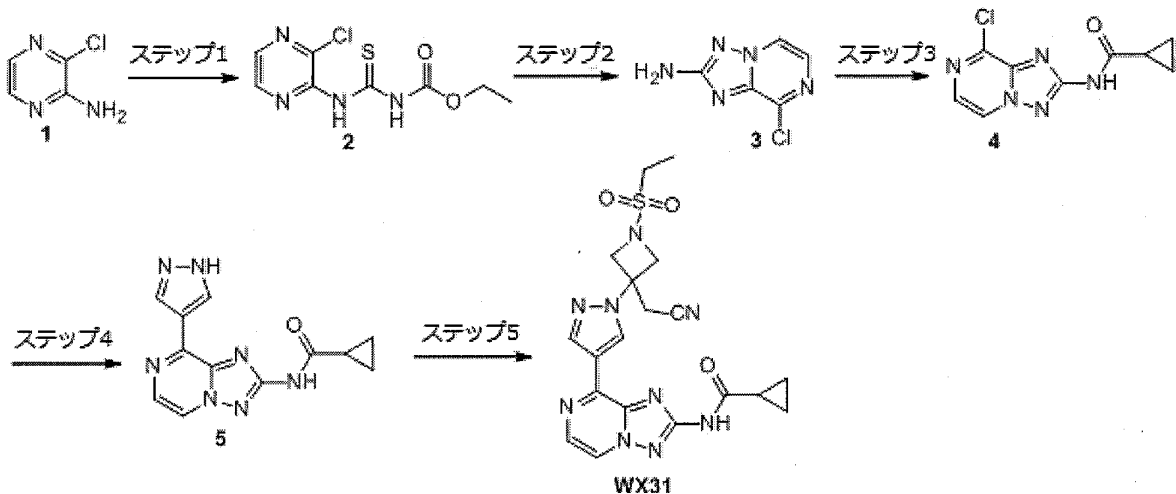
10

20

30

40

【化47】



10

【0254】

ステップ1：N-[(3-クロロピラジン-2-イル)チオカルバモイル]カルボン酸エチルの製造

【0255】

3-クロロピラジン-2-アミン(8.7g、67.2mmol)を溶解させたTHF(100mL)にイソチオシアン酸エチル(9.7g、73.9mmol)を加えて、得られた混合物を27で48時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。混合物を溶媒THFで減圧でスピンドライして、粗製品のN-[(3-クロロピラジン-2-イル)チオカルバモイル]カルボン酸エチルを得て、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄し乾燥して、精製せず(純度が十分である)、そのまま次の反応に用いた。MS(ESI)計算値は $C_8H_9ClN_4O_2S[M+H]^+$ 261で、測定値は261であった。

20

【0256】

ステップ2：8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-アミンの製造

【0257】

塩酸ヒドロキシルアミン(20.0g、287.7mmol)を100mLのエタノール及びメタノール(1:1)の混合物に懸濁させて、DIEA(22.3g、172.6mmol)を加えて、得られた混合物を27で1時間攪拌し反応させた後、N-[(3-クロロピラジン-2-イル)チオカルバモイル]カルバミン酸エチル(15.0g、57.54mmol)を該反応体系に加えて、ゆっくりと3時間還流した(70)。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。反応物を室温に冷却して、ろ過し、水及びMTBEで洗浄し、その後、真空で乾燥して(60)、黄色固体の8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-アミン(6.50g、収率：64.62%)を得た。MS(ESI)計算値は $C_5H_4ClN_5[M+H]^+$ 170で、測定値は170であった。

30

40

【0258】

ステップ3：N-(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

【0259】

5で、8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-アミン(2.0g、11.8mmol)を溶解させた無水 CH_3CN (30mL)に、 Et_3N (3g、29.5mmol)を加えて、続いてシクロプロパンカルボニルクロリド(3.1g、29.5mmol)を加えた。その後、反応混合物を28に昇温させて攪拌

50

した。LC-MSで原料が全て消費したことが示された。反応が完全に進行したことを保証するために、必要に応じて、更にEt₃N (7.1 mmol)及びシクロプロパンカルボニルクロリド (7.1 mmol)を加えた。溶媒を減圧でスピンドライして残留物を得た。残留物をEt₂O (50 mL)で叩解して、固体をろ過し収集した。H₂O (2 × 50 mL)、アセトン (50 mL)、及びEt₂O (50 mL)で洗浄し、真空で乾燥して、所望の黄色固体のN-(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを得た (1.2 g)。MS (ESI) 計算値はC₉H₈ClN₅O [M+H]⁺ 237で、測定値は237であった。

【0260】

ステップ4: N-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドの製造

10

【0261】

N-(8-クロロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (100 mg、420.8 μmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサホスホラン-2-イル)-1H-ピラゾール (122.5 mg、631.2 μmol)、及びK₂CO₃ (175 mg、1.3 mmol)を溶解させた混合溶媒H₂O (1 mL)/ジオキサン (4 mL)に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (34 mg、42.08 μmol)を加えた。真空で排気し窒素ガスを充填した後、混合物を100 で3時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。室温に冷却して、混合物を珪藻土でろ過し、珪藻土をDCM (30 mL)で洗浄した。有機層を分離して、水層をDCM (3 × 50 mL)で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧でスピンドライした。粗製品を分取薄層クロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10:1)によって精製して、浅黄色固体のN-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (70 mg、収率: 8.1%)を得た。MS (ESI) 計算値はC₁₂H₁₁N₇O [M+H]⁺ 270で、測定値は270であった。

20

【0262】

ステップ5: N-[8-[1-[3-(シアノメチル)-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (WX31)の製造

30

【0263】

N-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (120 mg、445.7 μmol)、2-(1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イリデン)アセトニトリル (125 mg、668.5 μmol)を溶解させたDMF (10 mL)溶液に、DBU (136 mg、891 μmol)を加えて、得られた混合物を40 で16時間攪拌し反応させた。LC-MSで反応が完全に進行したことが示された。溶媒を減圧でスピンドライして、残留物をEtOAc (50 mL)に溶解させた。該溶液を順に1N HCl (10 mL)及び塩水 (20 mL)で洗浄し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥して、溶媒を減圧でスピンドライした。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (PE/EA = 1:4)によって精製して、粗化合物を得て、それをさらに分取HPLC (HCl)によって精製し冷凍乾燥して、白色固体のN-[8-[1-[3-(シアノメチル)-1-エチルスルホニルアゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジニル-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを得た (40 mg)。¹H-NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ=8.07 (d, J=8Hz, 2H), 7.86 (dd, J=7.2, 13.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.44 (d, J=4.8Hz, 4H), 3.26 (d, J=4.8Hz, 4H), 2.95 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。MS (ESI) 計算値はC₁₉H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 456で、測定値は456であった。

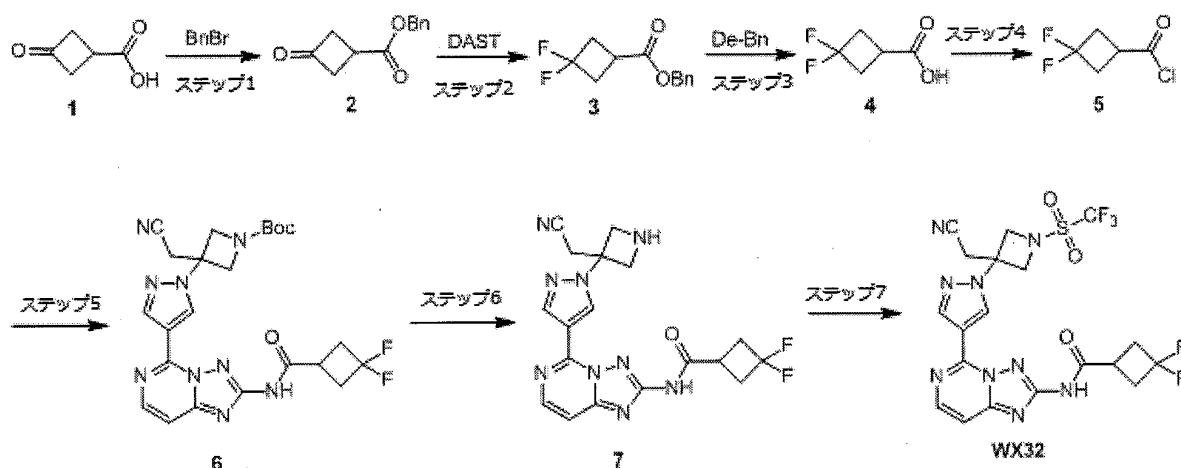
40

【0264】

50

実施例 26

【化 48】



【 0 2 6 5 】

ステップ 1 : 3 - オキシシクロブタンカルボン酸ベンジルの製造

【 0 2 6 6 】

3 - オキシシクロブタンカルボン酸 (3 . 0 g 、 2 6 . 3 m m o l) 、 臭化ベンジル (6 . 7 g 、 3 9 . 4 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (7 . 3 g 、 5 2 . 6 m m o l) を溶解させたアセトン溶液 (3 0 m L) を 1 0 時間加熱還流した。T L C で反応が完全に進行したことが示された後、反応液を減圧で濃縮して溶媒を除去し、水 (2 0 m L) を加えて、酢酸エチル (1 5 0 m L × 2) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1) によって精製して、無色液体の 3 - オキシシクロブタンカルボン酸ベンジルを得た (2 . 5 g 、 収率 : 4 1 . 9 %) 。 M S (E S I) 計算値は $C_{12}H_{12}O_3 [M+H]^+ 205$ で、測定値は 2 0 5 であった。

【 0 2 6 7 】

ステップ 2 : 3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸ベンジルの製造

【 0 2 6 8 】

- 6 0 で、3 - オキシシクロブタンカルボン酸ベンジル (1 . 0 g 、 4 . 9 m m o l) を溶解させたジクロロメタン溶液 (3 5 m L) に、D A S T (1 . 6 g 、 9 . 8 m m o l) を 1 滴ずつ滴加した後、反応液をゆっくりと 1 5 に昇温させ 1 0 時間攪拌した。T L C で反応が完全に進行したと示された。反応液を 0 に冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1 0 m L) を加えてクエンチングし、水相をジクロロメタン (3 0 m L × 2) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し真空で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって精製して、無色油状の 3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸ベンジルを得た (4 5 0 m g 、 収率 : 3 6 . 5 4 %) 。 M S (E S I) 計算値は $C_{12}H_{12}F_2O_2 [M+H]^+ 227$ で、測定値は 2 2 7 であった。

【 0 2 6 9 】

ステップ 3 : 3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸の製造

【 0 2 7 0 】

3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸ベンジル (4 5 0 m g 、 2 . 0 m m o l) を溶解させたエタノール (1 0 m L) 溶液に、P d / C (1 0 % 、 4 0 m g) を加えて、反応液を水素ガス (1 5 P s i) の雰囲気において、常温で 1 0 時間攪拌し反応させた。T L C で反応が完全に進行したことが示された。固体をろ過し、ろ液を真空で濃縮して、

白色固体の 3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (250 mg、収率：83.1%) を得た。MS (ESI) 計算値は $C_5H_6F_2O_2 [M+H]^+$ 137 で、測定値は 137 であった。

【0271】

ステップ4：3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボニルクロリドの製造

【0272】

0 で、3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (230 mg、1.69 mmol) 及び DMF (13 mg、169.0 μ mol) を溶解させたジクロロメタン (5 mL) 溶液に、塩化オキサリル (322 mg、2.5 mmol) を 1 滴ずつ滴加した後、反応液を常温で 3 時間攪拌した。TLC で反応が完全に進行したことが示された。反応液を真空で濃縮して、黄色固体の 3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボニルクロリド (300 mg、粗製品) を得て、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS (ESI) 計算値は $C_5H_5ClF_2O [M+H]^+$ 155 で、測定値は 155 であった。

10

【0273】

ステップ5：tert - ブチル 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸) アミノ] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イルピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸の製造

【0274】

0 で、tert - ブチル 3 - [4 - (2 - アミノ - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (シアノメチル) アゼチジン - 1 - カルボン酸 (395 mg、1.0 mmol)、DMA P (13 mg、110 μ mol) 及びピリジン (396 mg、5 mmol) を溶解させたジクロロメタン (8 mL) 溶液に、3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボニルクロリド (294 mg、1.9 mmol) を加えて、混合物を 40 に加熱して 10 時間攪拌した。LCMS で反応が完成したことが示された。反応液を水 (5 mL) に注ぎ、水相をジクロロメタン (15 mL \times 2) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し真空で濃縮した。残留物を分取 TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 0) によって精製して、白色固体の tert - ブチル 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸) アミノ] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イルピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸を得た (80 mg、収率：12.00%)。MS (ESI) 計算値は $C_{23}H_{25}F_2N_9O_3 [M+H]^+$ 514 で、測定値は 514 であった。

20

【0275】

ステップ6：N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3, 3 - ジフルオロ - シクロブタンホルムアミドの製造

【0276】

tert - ブチル 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブタンカルボン酸) アミノ] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イルピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 (80 mg、155.8 μ mol) を溶解させたジクロロメタン (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (765 mg、6.7 mmol) を滴加して、反応液を常温で 2 時間攪拌した。LCMS で反応が完成したことが示された。反応液を真空で濃縮して、褐色固体の N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - c] ピリミジン - 2 - イル] - 3, 3 - ジフルオロ - シクロブタンホルムアミド (100 mg、粗製品、TFA 塩) を得て、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS (ESI) 計算値は $C_{18}H_{17}F_2N_9O [M+H]^+$ 414 で、測定値は 414 であった。

40

【0277】

ステップ7：N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (トリフルオロメタンスル

50

ホニル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]-3,3-ジフルオロシクロブタンホルムアミド(WX32)の製造

【0278】

N-[5-[1-[3-(シアノメチル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]-3,3-ジフルオロシクロブタンホルムアミド(100mg、189.61 μ mol、TFA塩)を溶解させたジクロロメタン溶液(8mL)に、トリフルオロメチルスルホニルクロリド(38mg、227.5mmol)を加えた後、更にトリエチルアミン(96mg、948.1 μ mol)を加えて、反応液を常温で10時間攪拌した。LCMSで反応が完成したことが示された。反応液を真空中で濃縮して、残留物を分取HPLCによって精製して、白色固体のN-[5-[1-[3-(シアノメチル)-1-(トリフルオロメタンスルホニル)アゼチジン-3-イル]ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-2-イル]-3,3-ジフルオロシクロブタンホルムアミド(WX32)(3mg、収率:2.9%)を得た。MS(ESI)計算値はC₁₉H₁₆F₅N₉O₃S[M+H]⁺546で、測定値は546であった。

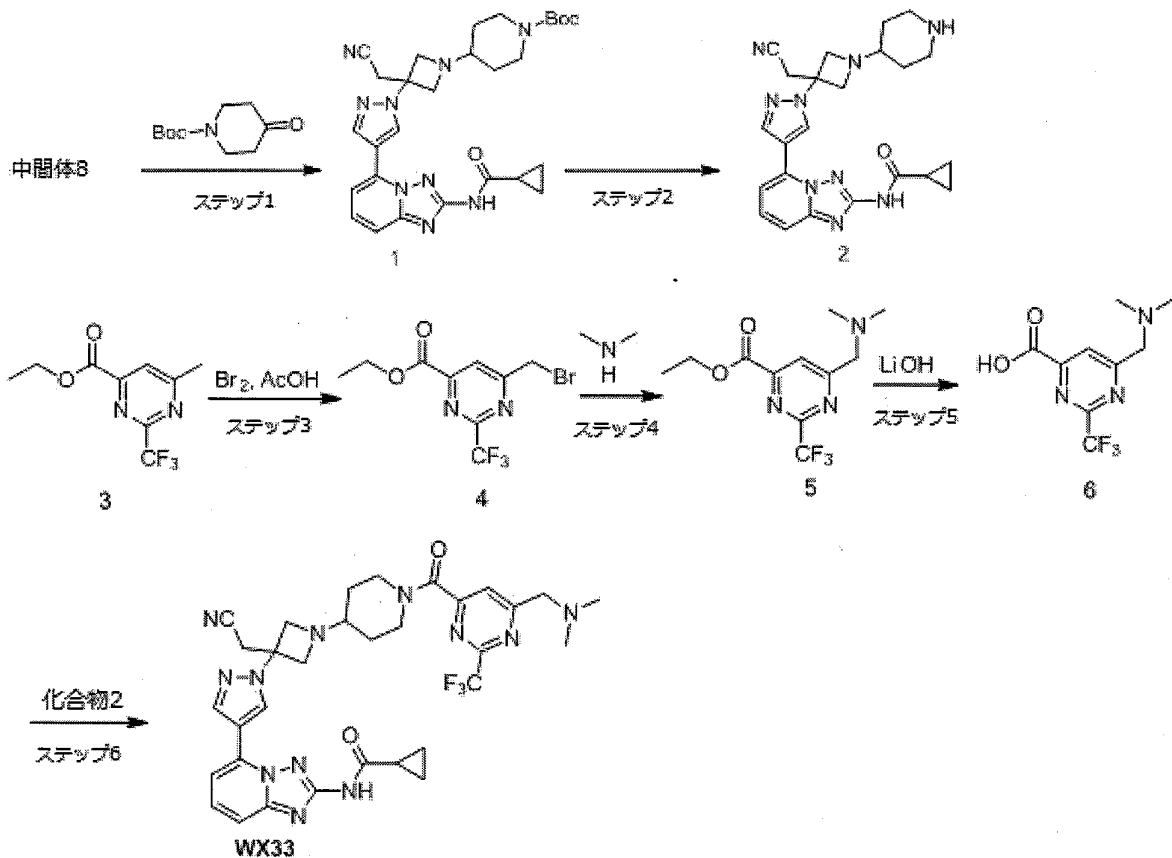
10

【0279】

実施例27

【化49】

20



30

40

【0280】

ステップ1:tert-ブチル4-[3-(シアノメチル)-3-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン5-イル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1)の製造

【0281】

50

中間体 8 (250 mg、689.9 μmol)、4 - オキソピペリジンカルボン酸 tert - ブチル (137 mg、689.9 μmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (292 mg、1.4 mmol) を溶解させた THF (3 mL) に、DIEA (446 mg、3.5 mmol) を加えて、反応系を真空で排気し窒素ガスを充填して保護した。その後、該混合物を 26 で 12 時間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示された後、ろ過して、ろ液を水 (3 mL) で洗浄し、EA (5 mL \times 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (3 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1) によって精製して、黄色固体 (143.00 mg、収率 : 37.99%) を得た。MS ESI 計算値は $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_9\text{O}_3$ [M + H] $^+$ 546 で、測定値は 546 であった。

10

【 0282 】

ステップ 2 : N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ピペリジル) アゼチジン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 -] ピリジン - 2 - イル] シクロプロパンカルボキサミド (2) の製造

【 0283 】

tert - ブチル 4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - [2 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) - [1, 2, 4] トリアゾール [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (143 mg、262.1 μmol) を溶解させたジクロロメタン (5 mL) に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴加した後、該反応液を 26 で 3 時間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去して、黄色固体 (56 mg、粗製品) を得て、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS ESI 計算値は $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}$ [M + H] $^+$ 446 で、測定値は 446 であった。

20

【 0284 】

ステップ 3 : エチル 6 - (ブロモメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (3) の製造

【 0285 】

6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (2.0 g、8.5 mmol) を溶解させた酢酸 (12 mL) に、 Br_2 (1.4 g、8.5 mmol) を滴加して、該反応液を 80 で 30 分間攪拌し反応させた。LC - MS で反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去して、残留物を分取 HPLC (PE / EA = 3 / 1) によって分離して、黄色油状の液体を得た (610 mg、収率 : 12.3%)。MS ESI 計算値は $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [M + H] $^+$ 313 で、測定値は 313 であった。

30

【 0286 】

ステップ 4 : エチル 6 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (4) の製造

【 0287 】

エチル 6 - (ブロモメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (610 mg、2.0 mmol) 及び N - ジメチルアミン (318 mg、3.9 mmol) を溶解させたジクロロメタン (20 mL) に、トリエチルアミン (592 mg、5.9 mmol) を滴加して、該反応液を 26 で 0.5 時間攪拌した。LC - MS で反応が完全に進行したことが示された。ろ液を水 (20 mL) で洗浄し、EA (20 mL \times 3) で抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して溶媒を除去した。残留物を分取 HPLC (PE / EA = 3 / 1) によって分離し精製して、黄色液体 (310 mg、収率 : 51.6%) を得た。MS ESI 計算値は $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ [M + H] $^+$ 278 で、測定値は 278 であった。

40

【 0288 】

50

ステップ5：6 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - カルボン酸 (5) の製造

【0289】

エチル6 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (310 mg、1.1 mmol) を溶解させたテトラヒドロフラン (8 mL) 及び水 (2 mL) に、水酸化リチウム (54 mg、2.3 mmol) を加えて、該反応液を26 で0.5時間攪拌し反応させた。LC - MSで反応が完全に進行したことが示された後、減圧で蒸留して溶媒を除去して、黄色油状の液体 (314 mg) を得て、精製せず、そのまま次の反応に用いた。MS ESI計算値は $C_9H_{10}F_3N_3O_2 [M+H]^+$ 250で、測定値は250であった。

10

【0290】

ステップ6：N - (5 - (1 - (3 - (シアノメチル) - 1 - (1 - (6 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - カルボニル)ピペリジン - 4 - イル)アゼチジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾール [1, 5 - a]ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (WX33) の製造

【0291】

N - [5 - [1 - [3 - (シアノメチル) - 1 - (4 - ピペリジン)アゼチジン - 3 - イル]ピラゾール - 4 - イル] - [1, 2, 4]トリアゾール [1, 5 -]ピリジン - 2 - イル]シクロプロパンカルボキサミド (480 mg、107.7 μ mol)、化合物2 (27 mg、107.7 μ mol)、EDCI (52 mg、269.4 μ mol)、及びHOBt (36 mg、269.4 μ mol) を溶解させたDMF溶液 (3 mL) に、TEA (55 mg、538.7 μ mol) を加えて、該反応液を26 で12時間攪拌し反応させた。LC - MSで反応が完全に進行したことが示された。反応液をEA (10 mL) 及び水 (10 mL) に溶解させ、有機層を分けて、水層をEA (2 x 15 mL) で2回抽出した。得られた有機相を合併し、飽和塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、ろ液を減圧で蒸留して溶媒を除去した。分取HPLCによって分離して白色固体 (WX33) を得た (5 mg、収率：6.9%)。 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.57 (ddd, J=1.1, 8.1, 18.9Hz, 2H), 3.87-3.73 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.50 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H)。MS ESI計算値は $C_{33}H_{35}F_3N_{12}O_2 [M+H]^+$ 677で、測定値は677であった。

20

30

【0292】

Jak1、2、Jak3キナーゼのインビトロ活性試験

【0293】

試験材料

組換え体タンパク質JAK1、JAK2、JAK3プロテアーゼは、いずれもLife technologyから購入し、LANCER Ultra ULIGHT (商標) - JAK-1 (Tyr1023) ペプチド及びLANCER Eu-W1024 Anti-Phosphotyrosine (PT66) は、いずれもPerkinElmerから購入した。読み取りは、マイクロプレートリーダーEnvision (PerkinElmer) で実施した。

40

【0294】

試験方法：

被験化合物を濃度勾配で3倍希釈して、最終濃度は10 μ M ~ 0.17 nMにおける11個の濃度であり、各濃度で2個のウェルを設けた。測定反応におけるDMSOの含有量は1%である。

【0295】

50

JAK1 酵素反応：

2 nM JAK1 プロテインキナーゼ、50 nM LANCE Ultra ULight (商標) - JAK - 1 (Tyr1023) ペプチド、38 μM ATP、50 mM HEPES (pH7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、2 mM DTT、0.01% BRIJ-35。ウェルプレートはWhite Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer) で、室温で90分間反応させ、反応体系は10 μl である。

【0296】

JAK2 酵素反応：

0.02 nM JAK2 プロテインキナーゼ、50 nM LANCE Ultra ULight (商標) - JAK - 1 (Tyr1023) ペプチド、12 μM ATP、50 mM HEPES (pH7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、2 mM DTT、0.01% BRIJ-35。ウェルプレートはWhite Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer) で、室温で60分間反応させ、反応体系は10 μl である。

10

【0297】

JAK3 酵素反応：

0.05 nM JAK3 プロテインキナーゼ、50 nM LANCE Ultra ULight (商標) - JAK - 1 (Tyr1023) ペプチド、4 μM ATP、50 mM HEPES (pH7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、2 mM DTT、0.01% BRIJ-35。ウェルプレートはWhite Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer) で、室温で90分間反応させ、反応体系は10 μl である。

20

【0298】

反応測定：

10 μl の測定試薬をウェルプレートに添加して、ここで、LANCE Eu-W1024 Anti-Phosphotyrosine (PT66) の最終濃度は2 nMで、EDTAの最終濃度は10 mMで、室温で60分間インキュベートした。読み取りは、Envisionで実施した。

【0299】

30

データ分析

阻害率 (%) = (Min - Ratio) / (Max - Min) × 100% の式でリード数を阻害率 (%) に変換した。4パラメートの曲線あてはめ (Model 205 in XLFIT5、iDBS) で、IC₅₀ を測定し、詳細を表1に示す。

【0300】

【表 1】

化合物	JAK2 (nM)	JAK1/JAK2(倍数)	JAK3/JAK2(倍数)
トファシチニブ	4	0.5	0.075
WX00	B	F1	F4
WX01	B	F2	F3
WX02	A	F1	F3
WX03	B	F2	F3
WX04	B	F1	F3
WX05	B	F1	F3
WX06	B	F1	F3
WX07	B	F2	F4
WX08	A	F1	F4
WX09	A	F1	F4
WX10	C	F1	F1
WX11	C	F2	F3
WX12	B	F2	F3
WX13	A	F3	F4
WX14	A	F2	F4
WX15	A	F1	F4
WX16	A	F1	F3
WX17	B	F1	F3
WX18	A	F1	F3
WX19	B	F1	F3
WX20	A	F1	F4
WX21	A	F1	F4
WX22	C	F1	F3
WX23	C	F1	F3
WX24	B	F3	F4
WX25	C	F3	F2
WX26	C	F3	F3
WX27	A	F3	F2
WX28	A	F3	F4
WX29	A	F3	F4
WX30	A	F2	F4
WX31	C	F2	F3
WX32	C	F2	F3
WX33	B	F1	F3

A \leq 10nM; 10<B \leq 100 nM; 100<C \leq 1000 nM; 1 \leq F1 \leq 5; 5<F2 \leq 10; 10<F3 \leq 25;
25<F4 \leq 100

【 0 3 0 1 】

結論：本発明に係る化合物は、トファシチニブよりも J A K 2 に対する選択性が良い。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/423 (2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/423
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
		C 0 7 D	471/04 1 0 1

- (72)発明者 吳 亦
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号
- (72)発明者 李 鵬
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号
- (72)発明者 毛魏魏
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号
- (72)発明者 陳 曙 輝
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号
- (72)発明者 王非
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号
- (72)発明者 黎健
中華人民共和国 上海市浦 東 新区富特中路2 8 8号

審査官 佐久 敬

- (56)参考文献 特表2 0 1 3 - 5 2 3 8 8 4 (J P , A)
特表2 0 1 4 - 5 2 8 4 7 5 (J P , A)
特表2 0 1 1 - 5 2 9 0 3 2 (J P , A)
特表2 0 0 9 - 5 1 9 3 4 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 2 3
A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0

C07D 417/14

C07D 471/04

C07D 487/04

CAplus/REGISTRY(STN)