

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5415403号
(P5415403)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月22日(2013.11.22)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 7 E
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C O 7 D 473/32	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C O 7 D 473/32	

請求項の数 3 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-507002 (P2010-507002)	(73) 特許権者	300022641
(86) (22) 出願日	平成20年5月2日(2008.5.2)		アストラゼネカ アクチボラグ
(65) 公表番号	特表2010-526128 (P2010-526128A)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(43) 公表日	平成22年7月29日(2010.7.29)		テルイエ (無番地)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050321	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02008/135785		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成20年11月13日(2008.11.13)	(74) 代理人	100089705
審査請求日	平成23年3月28日(2011.3.28)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	60/916,270	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成19年5月4日(2007.5.4)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 9- (ピラゾール-3-イル) -9H-プリン-2-アミンおよび3- (ピラゾール-3-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-B] ピリジン-5-アミン誘導体および癌の処置のためのそれら

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン、またはその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤と、を含む医薬組成物。

【請求項3】

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン、またはその薬学的に許容しうる塩を含む、癌を処置するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、その医薬組成物および使用方法に関する。更に、本発明は、癌の処置および予防のための治療的方法、並びに骨髄増殖性障害および癌の処置および予

防に用いるための薬剤の製造におけるその化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

受容体チロシンキナーゼ (R T K) は、細胞シグナリングに重要な役割を果たすプロテインキナーゼのサブファミリーであり、そして細胞増殖、生存、血管新生および転移を含めたいろいろな癌関連過程に参与している。現在、トロポミオシン関連キナーゼ (T r k) を含めた 100 種類までの異なった R T K が識別されている。

【0003】

T r k は、ニューロトロフィン (N T) と称される一群の可溶性増殖因子によって活性化される高親和性受容体である。T r k 受容体ファミリーは、三つのメンバー、すなわち T r k A、T r k B および T r k C を有する。N T の中には、(i) T r k A を活性化する神経成長因子 (N G F)、(ii) T r k B を活性化する脳由来増殖因子 (B D N F) および N T - 4 / 5、および (iii) T r k C を活性化する N T 3 が存在する。各々の T r k 受容体は、細胞外ドメイン (リガンド結合性)、膜貫通領域および細胞内ドメイン (キナーゼドメインを含めた) を含有する。リガンドの結合で、そのキナーゼは、自己リン酸化を触媒し、そして下流のシグナル伝達経路の引き金を引く。

10

【0004】

T r k は、神経細胞組織において、その発生中に広く発現されるが、その場合、T r k は、これら細胞の維持および生存に重要な意味を持つ。しかしながら、T r k / ニューロトロフィン軸 (または経路) のための胎生期後役割は、依然として問題となっている。T r k が、神経組織の発生および機能双方に重要な役割を果たしているということを示す報告が存在する (Patapoutian, A. et al Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 72-280)。

20

【0005】

過去 10 年間に、癌と T r k シグナリングを関連づけたかなり多数の文献資料が公表された。例えば、T r k は、成人の神経系外では低レベルで発現されるが、T r k 発現は、後期前立腺癌において増加する。正常前立腺組織もアンドロゲン依存性前立腺腫瘍も、低レベルの T r k A および検出不能レベルの T r k B および C を発現する。しかしながら、T r k 受容体のすべてのイソ型並びにそれらのコグネイトリガンドは、後期のアンドロゲン非依存性前立腺癌においてアップレギュレーションされる。これら後期前立腺癌細胞は、それらの生存のために T r k / ニューロトロフィン軸に依存性になるという更なる証拠が存在する。したがって、T r k 阻害剤は、アンドロゲン非依存性前立腺癌に特異的なアポトーシス誘導性物質のクラスを生じるかもしれない (Weeraratna, A. T. et al The Prostate, 2000, 45, 140-148)。

30

【0006】

更に、文献は、T r k の過発現、活性化、増幅および / または突然変異が、分泌性乳癌 (Cancer Cell, 2002, 2, 367-376)、結腸直腸癌 (Bardelli et al Science, 2003, 300, 949-949) および卵巣癌 (Davidson, B. et al Clinical Cancer Research, 2003, 9, 2248-2259) に関連しているということも示している。

【0007】

選択的 T r k チロシンキナーゼ阻害剤について少数の報告が存在する。Cephalon は、T r k 阻害剤として、C E P - 7 5 1、C E P - 7 0 1 (George, D. et al Cancer Research, 1999, 59, 2395-2341) および他のインドロカルバゾール類似体 (W O 0 1 1 4 3 8 0 号) を記載した。C E P - 7 0 1 および / または C E P 7 5 1 は、外科的または化学的誘導アンドロゲンアブレーションと組み合わせた場合、単一療法単独と比較してより良い効力を与えるということが分かった。GlaxoSmithKline は、W O 0 2 2 0 4 7 9 号および W O 0 2 2 0 5 1 3 号に、T r k A 阻害剤として特定のオキシインドール化合物を開示した。最近、Japan Tobacco は、T r k 阻害剤としてピラゾリル縮合環状化合物を報告した (J P 2 0 0 3 2 3 1 6 8 7 A 号)。Pfizer も、最近、特定のイソチアゾール T r k A 阻害剤を公表した (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3444-3448)。

40

50

【 0 0 0 8 】

上に加えて、Vertex Pharmaceuticals は、WO 0 2 5 0 0 6 5 号、WO 0 2 6 2 7 8 9 号、WO 0 3 0 2 7 1 1 1 号およびWO 2 0 0 4 3 7 8 1 4 号に、G S K 3、Aurora等の阻害剤としてピラゾール化合物を記載した；そして AstraZenecaは、I G F - 1 受容体キナーゼに対する阻害剤としてピラゾール化合物を報告した（WO 0 3 4 8 1 3 3 号）。AstraZenecaは、更に、国際出願WO 2 0 0 5 / 0 4 9 0 3 3 号、WO 2 0 0 5 / 1 0 3 0 1 0 号、WO 2 0 0 6 / 0 8 2 3 9 2 号、WO 2 0 0 6 / 0 8 7 5 3 0 号およびWO 2 0 0 6 / 0 8 7 5 3 8 号にT r k 阻害剤を報告した。

【 0 0 0 9 】

R T Kの別のこのようなファミリーは、J A Kファミリーである。J A K（Janus 連結キナーゼ）/ S T A T（signal transducers and activators or transcription）シグナリング経路は、細胞周期進行、アポトーシス、血管新生、浸潤、転移および免疫系の逃避を含めたいろいろな高増殖性過程および癌関連過程に関与している（Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434）。

10

【 0 0 1 0 】

J A Kファミリーは、T y k 2、J A K 1、J A K 2およびJ A K 3という4種類の非受容体チロシンキナーゼから成り、それらは、サイトカインおよび増殖因子に媒介されるシグナル伝達において重要な役割を果たしている。一つまたは複数の細胞表面受容体へのサイトカインおよび/または増殖因子の結合は、受容体二量体化を促進し、そして自己リン酸化による受容体連結J A Kの活性化を容易にする。活性化したJ A Kは、受容体をリン酸化して、S H 2ドメイン含有シグナリングタンパク質、具体的には、タンパク質のS T A Tファミリー（S T A T 1、2、3、4、5 a、5 bおよび6）のドッキング部位を生じる。受容体結合S T A Tは、それら自体、J A Kによってリン酸化されて、受容体からのそれらの解離、そして引き続きの二量体化および核へのトランスロケーションを促進する。いったん核内に入ると、S T A Tは、DNAを結合し、そして他の転写因子と協同して、アポトーシス阻害剤（例えば、B c l - X L、M c l - 1）および細胞周期調節剤（例えば、サイクリンD 1 / D 2、c - m y c）をエンコードしている遺伝子が含まれるがこれに制限されるわけではない多数の遺伝子の発現を調節する（Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434）。

20

30

【 0 0 1 1 】

過去10年間にわたって、構成的J A Kおよび/またはS T A Tシグナリングを高増殖性障害および癌と関連づけたかなりの量の科学文献が公表されてきた。S T A Tファミリー、具体的には、S T A T 3およびS T A T 5の構成的活性化は、広範囲の癌および高増殖性障害において検出された（Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324）。更に、J A K / S T A T経路の異常な活性化は、多くのキナーゼ（例えば、F l t 3、E G F R）の下流の重要な増殖および/または抗アポトーシスの推進を与え、その構成的活性化は、いろいろな癌および高増殖性障害における不可欠な推進物質（key drivers）として関係していた（Tibes et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 25 50, 45, 357-384; Choudhary et al., International Journal of Hematology 2005, 82(2), 93-99; Sordella et al., Science 2004, 305, 1163-1167）。更に、サイトカインシグナリングのサプレッサー（suppressors of cytokine signalling）（S O C S）タンパク質などの負の調節タンパク質の損傷も、疾患におけるJ A K / S T A Tシグナリング経路の活性化状態に影響することがありうる（JC Tan and Rabkin R, Pediatric Nephrology 2005, 20, 567-575）。

40

【 0 0 1 2 】

いくつかの突然変異した形のJ A K 2は、いろいろな疾患定着（disease settings）において識別された。例えば、オリゴマー化ドメインとJ A K 2キナーゼドメインの融合、すなわち、T E L - J A K 2、B c r - J A K 2およびP C M 1 - J A K 2をもたらすト

50

ランシロケーションは、いろいろな血液悪性疾患の病原に関係していた (SD Turner and Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582)。より最近になって、J A K 2 中のバリン - フェニルアラニン (V 6 1 7 F) 置換をエンコードしている独特の後天性突然変異が、かなり多数の真性赤血球増加症、本態性血小板血症および特発性骨髄線維症の患者において検出されたが、いくつかの他の疾患では、それより僅かしか検出されなかった。突然変異 J A K 2 タンパク質は、サイトカイン刺激の不存在下において下流のシグナリングを活性化することができ、自律成長および/またはサイトカインへの高感受性をもたらすので、これら疾患を推進することに重要な役割を果たしていると考えられる (MJ Percy and McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93)。

【 0 0 1 3 】

10

J A K (具体的には、J A K 3) は、免疫抑制分野において重要な生物学的役割を果たし、しかも臓器移植片拒絶を防止する手段として J A K キナーゼ阻害剤を用いることについての報告が存在する (Changelian, P.S. et al, Science, 2003, 302, 875-878)。Merck (Thompson, J. E. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1219-1223) および I ncyte (W O 2 0 0 5 / 1 0 5 8 1 4 号) は、一つの n M レベルで酵素効力を有するイミダゾール系 J A K 2 / 3 阻害剤を報告した。最近の Vertex の P C T 公報は、J A K 阻害剤としてアザインドールを記載した (W O 2 0 0 5 / 9 5 4 0 0 号)。AstraZeneca は、J A K 3 阻害剤としてキノリン - 3 - カルボキサミドを公表した (W O 2 0 0 2 / 9 2 5 7 1 号)。

【 0 0 1 4 】

20

上に加えて、Vertex Pharmaceuticals は、W O 2 0 0 2 / 5 0 0 6 5 号、W O 2 0 0 2 / 6 2 7 8 9 号、W O 2 0 0 3 / 0 2 7 1 1 1 号および W O 2 0 0 4 / 3 7 8 1 4 号に、G S K 3、Aurora 等の阻害剤としてピラゾール化合物を記載した；そして AstraZeneca は、ピラゾール化合物を、W O 2 0 0 3 / 4 8 1 3 3 号に I G F - 1 受容体キナーゼに対する阻害剤として、そして W O 2 0 0 5 / 0 4 9 0 3 3 号、W O 2 0 0 5 / 1 0 3 0 1 0 号、W O 2 0 0 6 / 0 8 2 3 9 2 号に、T r k に対する阻害剤として報告した。

【発明の概要】

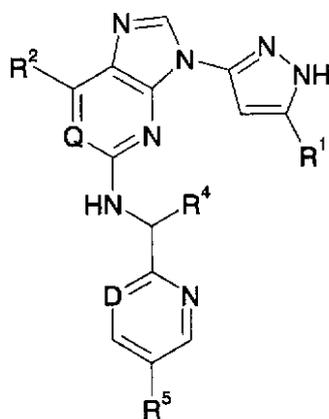
【 0 0 1 5 】

本発明により、ここで、式 (I) :

【 0 0 1 6 】

30

【化 1】



40

式 (I)

【 0 0 1 7 】

を有する新規な化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を発見した。

【 0 0 1 8 】

式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、有益な効力、代謝性および/または薬力学的性質を有すると考えられる。

【 0 0 1 9 】

50

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、Trkキナーゼ阻害活性を有すると考えられ、したがって、それらの抗増殖活性および/または(抗癌などの)プロアポトーシス活性について、およびヒトまたは動物体の処置方法において有用である。本発明は、更に、それら化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩の製造方法、それらを含む医薬組成物、およびヒトなどの温血動物での抗増殖作用および/またはプロアポトーシス作用の生成に用いるための薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

【0020】

更に、本発明により、本出願人は、癌の処置においてこのような化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を使用する方法を提供する。

【0021】

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩の性質は、癌(充実性腫瘍および白血病)、線維増殖性および分化性障害、乾癬、関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性および慢性炎症、骨疾患、および網膜血管増殖を伴う眼疾患などの、細胞増殖に関連した疾患状態の処置において価値があると期待される。

【0022】

更に、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、先天性線維肉腫、中胚葉性腎腫、中皮腫、急性骨髄芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カポジ肉腫、卵巣癌、分泌性乳癌を含めた乳癌、結腸直腸癌、ホルモン不応性前立腺癌を含めた前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌(NSCLC)および小細胞肺癌(SCLC)、胃癌、頭頸部癌、腎癌、リンパ腫、乳頭状甲状腺癌を含めた甲状腺癌、中皮腫および白血病より選択される癌;具体的には、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌および肺癌、すなわち、NSCLCおよびSCLC;より具体的には、前立腺癌;そしてより具体的には、ホルモン不応性前立腺癌の処置または予防において価値があると期待される。

【0023】

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、更に、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、皮膚アレルギー(じんま疹(urticaria/hives)、血管性水腫、アトピー性皮膚炎)、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、および肥満細胞症などの希なアレルギー性障害を含めたアレルギー;喘息;変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節症を含めた関節炎;全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、炎症性ニューロパシー(ギラン・バレー、炎症性多発ニューロパシー)、クローン病、潰瘍性大腸炎、脈管炎(ヴェーゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎)、およびリウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、チャグ・ストラウス症候群および高安動脈炎などの希な障害を含めた自己免疫状態;心臓血管炎症;胃腸炎症;感染および免疫;白血球生物学および免疫学;神経炎症性障害;および移植のような状態を含めた炎症性障害の処置または予防において価値があると考えられる。更に、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、ニューロパシー性疼痛、および炎症に関連した疼痛を含めた持続痛状態の処置または予防において価値があると期待される。

【0024】

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、更に、JAKキナーゼ阻害活性を有すると考えられ、したがって、それらの抗増殖活性および/またはプロアポトーシス活性について、およびヒトまたは動物体の処置方法において有用である。本発明は、更に、この化合物またはその薬学的に許容しうる塩の製造方法、それを含有する医薬組成物、およびヒトなどの温血動物での抗増殖作用および/またはプロアポトーシス作用の生成に用いるための薬剤の製造におけるその使用に関する。更に、本発明により、本出願人は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌の処置においてこの化合物またはその薬学的に許容しうる塩を使用する方法を提供する。

【0025】

10

20

30

40

50

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩の性質は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌の処置において、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2を阻害することによって価値があると期待される。処置方法は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌に関連したいろいろな過程に
 10 関与しているチロシンキナーゼ活性、具体的には、JAKファミリー活性、そしてより具体的には、JAK2活性を標的とする。したがって、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2の阻害剤は、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群などの骨髄増殖性障害；骨髄異形成症候群；
 および乳房、卵巣、肺、結腸、前立腺または他の組織の癌、更には、白血病、骨髄腫およびリンパ腫、中枢および末梢神経系の腫瘍、および黒色腫、線維肉腫および骨肉腫などの
 10 他の腫瘍タイプのような新生物疾患に対して活性であると期待される。チロシンキナーゼ阻害剤、具体的には、JAKファミリー阻害剤、そしてより具体的には、JAK2阻害剤は、更に、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経疾患および心臓血管疾患が含まれるがこれに制限されるわけではない他の増殖性疾患の処置に有用であると期待される。

【0026】

更に、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩は、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群より選択される骨髄増殖性障害；骨髄異
 20 形成症候群；および食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カボジ肉腫、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌(NSCLC)および小細胞肺癌(SCLC)、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫および白血病より選択される癌；具体的には、骨髄腫、白血病、卵巣癌、乳癌および前立腺癌に対する処置または予防に価値があると期待される。

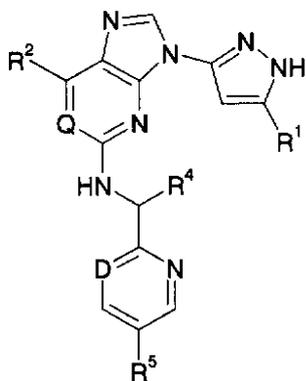
【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明は、式(I)：

【0028】

【化2】



式(I)

【0029】

[式中、Qは、NおよびC(R³)より選択されてよく；

Dは、NおよびCHより選択されてよく；

R¹は、H、-CN、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、
 3-5員カルボシクリル、5員ヘテロシクリル、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-N(R^{1a})₂、
 -N(R^{1a})C(O)R^{1b}、-N(R^{1a})N(R^{1a})₂、-NO₂、-C
 (O)H、-C(O)R^{1b}、-C(O)₂R^{1a}、-C(O)N(R^{1a})₂、-OC
 (O)N(R^{1a})₂、-N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}、-N(R^{1a})C(O)N(

10

20

30

40

50

R^{1a})₂、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{1b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$ 、 $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ および $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$ より選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3~5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える R^{10} で置換されていてよく；

R^{1a} は、各々の場合、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキル、3~5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、3~5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{10} で置換されていてよく；

R^{1b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3~5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3~5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{10} で置換されていてよく；

R^2 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ および $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える R^{20} で置換されていてよく；

R^{2a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{20} で置換されていてよく；

R^{2b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{20} で置換されていてよく；

R^3 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ 、 $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)_2R^{3b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ 、 $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ および $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$ より選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える R^{30} で置換されていてよく；

R^{3a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{30} で置換されていてよく；

R^{3b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよび

10

20

30

40

50

びヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{30} で置換されていてよく；

R^4 は、H、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-N(R^{4a})C(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4a})N(R^{4a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)_2R^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-OC(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)_2R^{4b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$ および $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$ より選択されてよく、
 ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてよく；

10

R^{4a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてよく；

R^{4b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、各々の場合、場合により且つ独立して、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてよく；

20

R^5 は、独立して、ハロ、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})N(R^{5a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})C(O)_2R^{5a}$ 、 $-N(R^{6a})C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$ 、 $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$ および $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$ より選択されてよく；

R^{5a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

30

R^{5b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{10} は、各々の場合、独立して、ハロ、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{10b}$ 、 $-C(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-OC(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)_2R^{10b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$ 、 $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ および $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$ より選択されてよく；

40

R^{10a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{10b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{20} は、各々の場合、独立して、ハロ、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{20a}$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$ 、 $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{20b}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、

50

- C(O)N(R^{2 0 a})₂、- OC(O)N(R^{2 0 a})₂、- N(R^{2 0 a})C(O)₂R^{2 0 a}、- N(R^{2 0 a})C(O)N(R^{2 0 a})₂、- OC(O)R^{2 0 b}、- S(O)R^{2 0 b}、- S(O)₂R^{2 0 b}、- S(O)₂N(R^{2 0 a})₂、- N(R^{2 0 a})S(O)₂R^{2 0 b}、- C(R^{2 0 a}) = N(R^{2 0 a}) および - C(R^{2 0 a}) = N(OR^{2 0 a}) より選択されてよく；

R^{2 0 a} は、各々の場合、独立して、H、C_{1 - 6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{2 0 b} は、各々の場合、独立して、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{3 0} は、各々の場合、独立して、ハロ、- CN、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- OR^{3 0 a}、- SR^{3 0 a}、- N(R^{3 0 a})₂、- N(R^{3 0 a})C(O)R^{3 0 b}、- N(R^{3 0 a})N(R^{3 0 a})₂、- NO₂、- C(O)H、- C(O)R^{3 0 b}、- C(O)₂R^{3 0 a}、- C(O)N(R^{3 0 a})₂、- OC(O)N(R^{3 0 a})₂、- N(R^{3 0 a})C(O)₂R^{3 0 a}、- N(R^{3 0 a})C(O)N(R^{3 0 a})₂、- OC(O)R^{3 0 b}、- S(O)R^{3 0 b}、- S(O)₂R^{3 0 b}、- S(O)₂N(R^{3 0 a})₂、- N(R^{3 0 a})S(O)₂R^{3 0 b}、- C(R^{3 0 a}) = N(R^{3 0 a}) および - C(R^{3 0 a}) = N(OR^{3 0 a}) より選択されてよく；

R^{3 0 a} は、各々の場合、独立して、H、C_{1 - 6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{3 0 b} は、各々の場合、独立して、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{4 0} は、各々の場合、独立して、ハロ、- CN、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- OR^{4 0 a}、- SR^{4 0 a}、- N(R^{4 0 a})₂、- N(R^{4 0 a})C(O)R^{4 0 b}、- N(R^{4 0 a})N(R^{4 0 a})₂、- NO₂、- C(O)H、- C(O)R^{4 0 b}、- C(O)₂R^{4 0 a}、- C(O)N(R^{4 0 a})₂、- OC(O)N(R^{4 0 a})₂、- N(R^{4 0 a})C(O)₂R^{4 0 a}、- N(R^{4 0 a})C(O)N(R^{4 0 a})₂、- OC(O)R^{4 0 b}、- S(O)R^{4 0 b}、- S(O)₂R^{4 0 b}、- S(O)₂N(R^{4 0 a})₂、- N(R^{4 0 a})S(O)₂R^{4 0 b}、- C(R^{4 0 a}) = N(R^{4 0 a}) および - C(R^{4 0 a}) = N(OR^{4 0 a}) より選択されてよく；

R^{4 0 a} は、各々の場合、独立して、H、C_{1 - 6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；そして

R^{4 0 b} は、各々の場合、独立して、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよい]

を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0030】

本明細書中において、C_{x - y} アルキル等（式中、x および y は、整数である）のような用語に用いられる C_{x - y} という接頭辞は、その基に存在する炭素原子の数の範囲を示し；例えば、C_{1 - 4} アルキルには、C₁ アルキル（メチル）、C₂ アルキル（エチル）、C₃ アルキル（プロピルおよびイソプロピル）および C₄ アルキル（ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピルおよび t - ブチル）が含まれる。

【0031】

アルキル - 本明細書中に用いられる「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖および分岐状鎖双方の飽和炭化水素基を意味する。「プロピル」などの個々のアルキル基の意味は、直鎖型のみを特定し、そして「イソプロピル」などの個々の分岐状鎖アルキル基の意味は、分岐状鎖型のみを特定する。

【0032】

アルケニル - 本明細書中に用いられる「アルケニル」という用語は、指定数の炭素原子を有し且つ少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含有する直鎖および分岐状鎖双方の炭

10

20

30

40

50

化水素基を意味する。例えば、「 C_{2-6} アルケニル」には、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-4} アルケニル、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニルおよび5-ヘキセニルなどの基が含まれるが、これに制限されるわけではない。

【0033】

アルキニル - 本明細書中に用いられる「アルキニル」という用語は、指定数の炭素原子を有し且つ少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含有する直鎖および分岐状鎖双方の炭化水素基を意味する。例えば、「 C_{2-6} アルキニル」には、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-4} アルキニル、エチニル、2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニルおよび5-ヘキシニルなどの基が含まれるが、これに制限されるわけではない。

10

【0034】

ハロ - 本明細書中に用いられる「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。一つの側面において、「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびプロモであってよい。別の側面において、「ハロ」は、フルオロおよびクロロであってよい。

【0035】

カルボシクリル - 本明細書中に用いられる「カルボシクリル」という用語は、3~12個の環原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式炭素環であって、その一つまたはそれを超える $-CH_2-$ 基が、相当する数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよいものを意味する。「カルボシクリル」の代表例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、インダニル、ナフチル、オキソシクロペンチル、1-オキソインダニル、フェニルおよびテトラリニルが含まれるが、これに制限されるわけではない。一つの側面において、「カルボシクリル」は、シクロプロピルであってよい。

20

【0036】

3~5員カルボシクリル - 一つの側面において、「カルボシクリル」は、「3~5員カルボシクリル」であってよい。「3~5員カルボシクリル」という用語は、3~5個の環原子を含有する飽和または部分飽和の単環式炭素環であって、その一つまたはそれを超える $-CH_2-$ 基が、相当する数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよいものを意味する。「3~5員カルボシクリル」の代表例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキソシクロペンチルおよびシクロペンテニルが含まれる。一つの側面において、「3~5員カルボシクリル」は、シクロプロピルであってよい。

30

【0037】

ヘテロシクリル - 本明細書中に用いられる「ヘテロシクリル」という用語は、4~12個の環原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であって、その少なくとも一つの環原子が、窒素、硫黄および酸素より選択され、そしてそれは、特に断らない限り、炭素または窒素連結してよく、そしてその $-CH_2-$ 基が、 $-C(O)-$ 基で置き換えられていることもありうるものを意味する。環硫黄原子は、S-オキシドを形成するように酸化されていてもよい。環窒素原子は、N-オキシドを形成するように酸化されていてもよい。「ヘテロシクリル」という用語の代表例には、1,3-ベンゾジオキソリル、3,5-ジオキソピペリジニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル、オキサゾリル、2-オキソピロリジニル、2-オキソ-1,3-チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジル、2H-ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、4-ピリドニル、キノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チオモルホリノ、チオフェニル、ピリジニル-N-オキシジルおよびキノリニル-N-オキシジルが含まれるが、これに制限されるわけではない。

40

【0038】

50

5員または6員ヘテロシクリル - 別の側面において、「ヘテロシクリル」は、「5員または6員ヘテロシクリル」であってよく、それは、5個または6個の環原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式環であって、その少なくとも一つの環原子が、窒素、硫黄および酸素より選択され、そしてその - CH₂ - 基が、- C(O) - 基で置き換えられていてもよいものを意味する。特に断らない限り、「5員または6員ヘテロシクリル」基は、炭素または窒素連結してよい。環窒素原子は、N - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。環硫黄原子は、S - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。「5員または6員ヘテロシクリル」の代表例には、3, 5 - ジオキソピペリジニル、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノ、オキサゾリル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソ - 1, 3 - チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2H - ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、4 - ピリドニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チオモルホリノ、チオフエニル、ピリジン - N - オキシジルが含まれるが、これに制限されるわけではない。

10

【0039】

6員ヘテロシクリル - また別の側面において、「ヘテロシクリル」および「5員または6員ヘテロシクリル」は、「6員ヘテロシクリル」であってよく、それは、6個の環原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式環であって、その少なくとも一つの環原子が、窒素、硫黄および酸素より選択され、そしてその - CH₂ - 基が、- C(O) - 基で置き換えられていてもよいものを意味する。特に断らない限り、「6員ヘテロシクリル」基は、炭素または窒素連結してよい。環窒素原子は、N - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。環硫黄原子は、S - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。「6員ヘテロシクリル」の代表例には、3, 5 - ジオキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル、2H - ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニルおよびピリミジニルが含まれるが、これに制限されるわけではない。

20

【0040】

5員ヘテロシクリル - もう一つの側面において、「ヘテロシクリル」および「5員または6員ヘテロシクリル」は、「5員ヘテロシクリル」であってよく、それは、5個の環原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式環であって、その少なくとも一つの環原子が、窒素、硫黄および酸素より選択され、そしてその - CH₂ - 基が、- C(O) - 基で置き換えられていてもよいものを意味する。特に断らない限り、「5員ヘテロシクリル」基は、炭素または窒素連結してよい。環窒素原子は、N - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。環硫黄原子は、S - オキシドを形成するように酸化されていてもよい。「5員ヘテロシクリル」の代表例には、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリルおよびチオフエニルが含まれるが、これに制限されるわけではない。

30

【0041】

特定のR基（例えば、R^{1a}、R¹⁰等）が、式(I)の化合物中に二回以上存在する場合、そのR基の選択肢は各々、各々の場合、いずれか他の場合のいずれの選択肢とも無関係であるということである。例えば、基 - N(R)₂は、(1)双方のR置換基が、例えば、C₁₋₆アルキルであるものなどの、双方のR置換基が同じである - N(R)₂基；および(2)一方のR置換基が、例えば、Hであり、そしてもう一方のR置換基が、例えば、カルボシクリルであるものなどの、各々のR置換基が異なる - N(R)₂基を包含するものである。

40

【0042】

特に断らない限り、ある基の結合原子は、その基のいずれか適する原子であってよく；例えば、プロピルには、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イルが含まれる。

【0043】

50

有効量 - 本明細書中に用いられる「有効量」という句は、処置される症状および/または状態を有意に且つ正に変更する（例えば、正の臨床的応答を与える）のに十分である化合物または組成物の量を意味する。医薬組成物中に用いるための活性成分の有効量は、処置されている具体的な状態、その状態の重症度、処置期間、併用療法の性質、用いられている一つまたは複数の具体的な活性成分、利用される一つまたは複数の具体的な薬学的に許容しうる賦形剤/担体、および担当医師の知識および経験の範囲内の類似の因子で異なるであろう。

【0044】

具体的には、癌の処置に用いるための式(I)の化合物の有効量は、ヒトなどの温血動物の癌および骨髄増殖性疾患の症状を症候的に軽減する、癌および骨髄増殖性疾患の進行を遅らせる、または癌および骨髄増殖性疾患の症状を有する患者の悪化リスクを減少させる十分な量である。

10

【0045】

脱離基 - 本明細書中に用いられる「脱離基」は、アミン求核剤およびアルコール求核剤またはチオール求核剤などの求核剤によって容易に置換可能な基を意味するものである。適する脱離基の例には、クロロおよびプロモなどのハロゲン；およびメタンスルホニルオキシおよびトルエン-4-スルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基が含まれる。

【0046】

置換されていてよい - 本明細書中に用いられる「置換されていてよい」という句は、置換が任意であり、したがって、示されている基が、置換されているかまたは未置換であることが可能であるということを示す。置換が望まれる場合、示されている基上のいずれの多数の水素も、指定の置換基からの選択肢で置き換えられていてよいが、但し、特定の置換基上の原子の標準原子価を超えないし、しかもその置換は安定な化合物を生じるという条件付きである。

20

【0047】

一つまたはそれを超える - 一つの側面において、特定の基が、「一つまたはそれを超える」置換基で置換されていてよいと示されている場合、その特定の基は、未置換であってよい。別の側面において、その特定の基は、1個の置換基を有していてよい。別の側面において、その特定の置換基は、2個の置換基を有していてよい。更に別の側面において、その特定の基は、3個の置換基を有していてよい。また別の側面において、その特定の基は、4個の置換基を有していてよい。もう一つの側面において、その特定の基は、1個または2個の置換基を有していてよい。更にもう一つの側面において、その特定の基は、未置換であってよいし、または1個または2個の置換基を有していてよい。

30

【0048】

薬学的に許容しうる - 本明細書中に用いられる「薬学的に許容しうる」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、適度な便益/リスク比に相応して、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題または合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の組織と接触した状態で用いるのに適しているそれら化合物、材料、組成物および/または剤形を意味する。

【0049】

保護基 - 本明細書中に用いられる「保護基」という用語は、選択された反応性基（カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基およびメルカプト基など）が望ましくない反応を行うのを妨げるのに用いられるそれら基を意味するものである。

40

【0050】

ヒドロキシ基に適する保護基の代表例には、アシル基；アセチルなどのアルカノイル基；ベンゾイルなどのアロイル基；トリメチルシリルなどのシリル基；およびベンジルなどのアリールメチル基が含まれるが、これに制限されるわけではない。上のヒドロキシ保護基の脱保護条件は、必然的に、保護の選択肢で異なるであろう。したがって、例えば、アルカノイル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適する塩基での加水分解によって除去

50

することができる。或いは、トリメチルシリルなどのシリル基は、例えば、フッ化物によってまたは水性酸によって除去することができる；またはベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒の存在下における水素化によって除去することができる。

【0051】

アミノ基に適する保護基の代表例には、アシル基；アセチルなどのアルカノイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよび *t*-ブトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニルなどのアリールメトキシカルボニル基；およびベンゾイルなどのアロイル基が含まれるが、これに制限されるわけではない。上のアミノ保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択肢で異なる。したがって、例えば、アルカノイル基またはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適する塩基での加水分解によって除去することができる。或いは、*t*-ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸またはトリフルオロ酢酸のような適する酸での処理によって除去することができ、そしてベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって、またはルイス酸、例えば、三塩化ホウ素での処理によって除去することができる。第一級アミノ基に適する別の保護基は、例えば、フタロイル基であり、それは、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンまたは2-ヒドロキシエチルアミンで、またはヒドラジンでの処理によって除去することができる。アミンに適する別の保護基は、例えば、テトラヒドロフランなどの環状エーテルであり、それは、トリフルオロ酢酸などの適する酸での処理によって除去することができる。

10

20

【0052】

それら保護基は、合成中のいずれか好都合な段階で、当化学技術分野において周知の慣用的な技法を用いて除去することができるし、またはそれらは、より後方の反応工程または処理中に除去することができる。

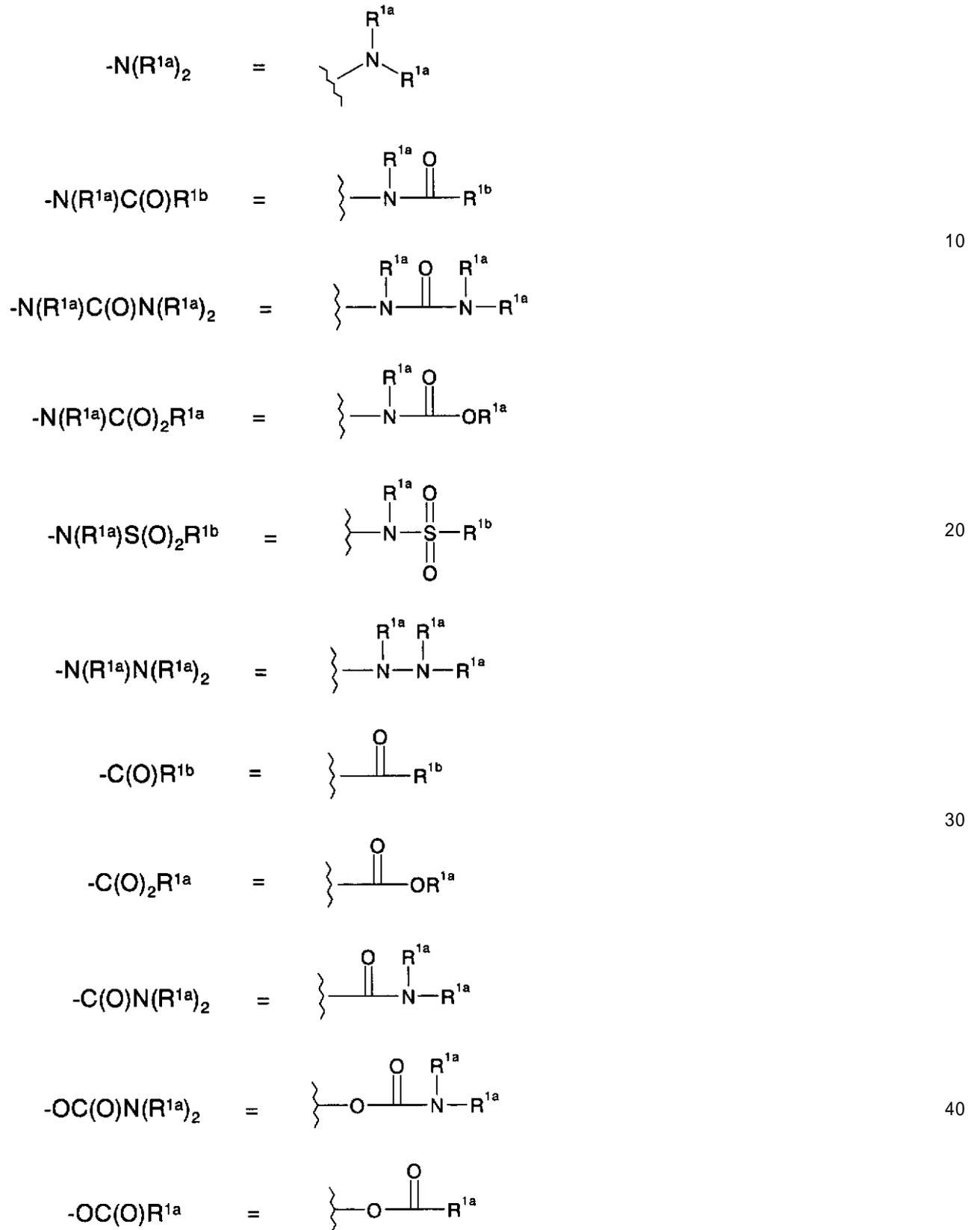
【0053】

代表的な目的についての置換基 R^1 に関して、次の置換基定義は、表示の意味を有する。

【0054】

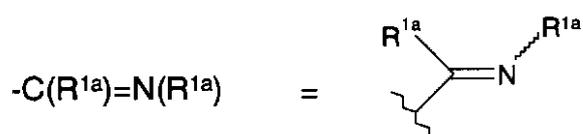
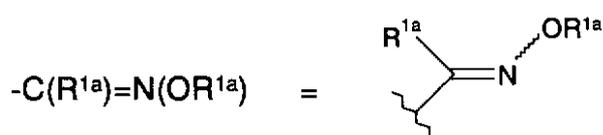
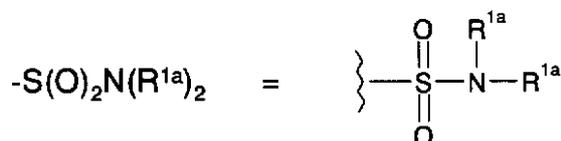
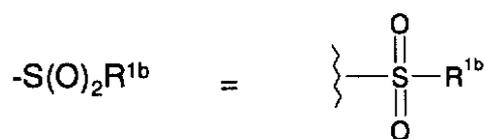
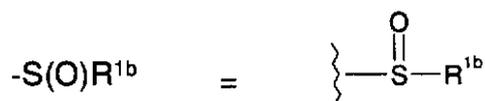
30

【化3】



【0055】

【化4】



10

20

【0056】

本明細書中に論じられている化合物は、多くの場合、ACD/Labs（登録商標）によってACD/Nameで命名されたおよび/または調べられた。

【0057】

式(I)の化合物は、適する薬学的に許容しうる酸塩または塩基塩を形成することができ、そしてこのような場合、塩としての化合物の投与が適当でありうる。酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンフルスルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモエート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシラート(p-トルエンスルホン酸塩)、トリフルオロ酢酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。塩基塩の例には、アンモニウム塩；ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；アルミニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン塩およびN-メチル-D-グルカミンなどの、有機塩基との塩；およびアルギニン、リシン、オルニチン等のようなアミノ酸との塩が含まれる。更に、塩基性窒素含有基は、ハロゲン化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどの低級アルキルハロゲン化物；ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジブチル硫酸、ジアミル硫酸などのジアルキル硫酸；ハロゲン化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなどの長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルなどのアリアルキルハロゲン化物およびその他のような物質で第四級化されてよい。無毒性の生理学的に許容しうる塩が好適であるが、その他の塩は、生成物を単離するまたは精製する場合などに有用でありうる。

30

40

【0058】

それら塩は、遊離塩基形の生成物と、適当な酸の一つまたはそれを超える均等物とを、

50

その塩が不溶性である溶媒または媒質中で、または水などの溶媒中で反応させることによるなどの慣用的な手段によって形成させることができ、それは、真空中でまたは凍結乾燥することによって、または適するイオン交換樹脂上において既存の塩の陰イオンを別の陰イオンに交換することによって取り出される。

【0059】

式(I)のいくつかの化合物は、キラル中心および/または幾何異性中心(E-およびZ-異性体)を有することがありうるので、本発明が、すべてのこのような光学異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体を包含するということは理解されるはずである。本発明は、更に、いずれかおよびすべての互変異性体の形の式(I)の化合物に関する。

【0060】

更に、式(I)の特定の化合物は、溶媒和、更には、非溶媒和の形、例えば、水和した形などで存在しうるということは理解されるはずである。本発明が、すべてのこのような溶媒和の形を包含するということは理解されるはずである。

【0061】

本発明の追加の態様は、次の通りである。これら追加の態様は、式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩に関する。このような具体的な置換基は、本明細書中の前にまたは以下に定義のいずれかの定義、請求の範囲または態様について、適所で用いることができる。

【0062】

Q

一つの側面において、Qは、NおよびC(R³)より選択されてよく；そしてR³は、Hおよびハロより選択されてよい。

【0063】

別の側面において、Qは、Nであってよい。

【0064】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、Hおよびハロより選択されてよい。

【0065】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、ハロであってよい。

【0066】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、H、フルオロおよびクロロより選択されてよい。

【0067】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、Hであってよい。

【0068】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、フルオロであってよい。

【0069】

また別の側面において、Qは、C(R³)であってよく；そしてR³は、クロロであってよい。

【0070】

D

一つの側面において、Dは、Nより選択されてよい。

【0071】

別の側面において、Dは、CHより選択されてよい。

【0072】

R¹

R¹は、H、-CN、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、

10

20

30

40

50

3～5員カルボシクリル、5員ヘテロシクリル、 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^{1a})N(R^{1a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)_2R^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{1b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2R^{1b}$ 、 $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ および $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$ より選択されてよく；

R^{1a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、3～5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{1b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～5員カルボシクリルおよび5員ヘテロシクリルより選択されてよい。

【0073】

一つの側面において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、3～5員カルボシクリルおよび $-OR^{1a}$ より選択されてよく；そして

R^{1a} は、 C_{1-6} アルキルであってよい。

【0074】

別の側面において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルであってよい。

【0075】

更に別の側面において、 R^1 は、3～5員カルボシクリルであってよい。

【0076】

また別の側面において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であってよく；そして

R^{1a} は、 C_{1-6} アルキルであってよい。

【0077】

もう一つの側面において、 R^1 は、メチル、シクロプロピル、イソプロポキシおよびエトキシより選択されてよい。

【0078】

更にもう一つの側面において、 R^1 は、メチルであってよい。

【0079】

またもう一つの側面において、 R^1 は、シクロプロピルであってよい。

【0080】

一つの側面において、 R^1 は、イソプロポキシであってよい。

【0081】

別の側面において、 R^1 は、エトキシであってよい。

【0082】

R^2

一つの側面において、 R^2 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ および $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より選択されてよく；

R^{2a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；そして

R^{2b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよい。

【0083】

一つの側面において、 R^2 は、H、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-C(O)R^{2b}$ より選択されてよく；

10

20

30

40

50

R^{2a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；そして

R^{2b} は、ヘテロシクリルであってよい。

【0084】

一つの側面において、 R^2 は、Hであってよい。

【0085】

別の側面において、 R^2 は、ヘテロシクリルであってよい。

【0086】

更に別の側面において、 R^2 は、 $-OR^{2a}$ であってよく；そして

R^{2a} は、 C_{1-6} アルキルより選択されてよい。

10

【0087】

また別の側面において、 R^2 は、 $-N(R^{2a})_2$ であってよく；そして

R^{2a} は、各々の場合、独立して、Hおよびヘテロシクリルより選択されてよい。

【0088】

更に別の側面において、 R^2 は、 $-C(O)R^{2b}$ であってよく；そして

R^{2a} は、ヘテロシクリルであってよい。

【0089】

また別の側面において、 R^2 は、H、メトキシ、モルホリン-4-イル、2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチルおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノより選択されてよい。

20

【0090】

もう一つの側面において、 R^2 は、メトキシであってよい。

【0091】

更にもう一つの側面において、 R^2 は、モルホリン-4-イルであってよい。

【0092】

またもう一つの側面において、 R^2 は、2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチルであってよい。

【0093】

一つの側面において、 R^2 は、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノであってよい。

30

【0094】

R^4

一つの側面において、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルは、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてよく；

R^{40} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$ 、 $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ および $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より選択されてよく；

40

R^{40a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；そして

R^{40b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよい。

【0095】

一つの側面において、 R^4 は、 C_{1-6} アルキルより選択されてよく、ここにおいて、

50

この C_{1-6} アルキルは、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてもよく；

R^{40} は、 $-OR^{40a}$ であってよく；そして

R^{40a} は、Hであってよい。

【0096】

別の側面において、 R^4 は、メチル、エチルおよびヒドロキシメチルより選択されてよい。

【0097】

更に別の側面において、 R^4 は、メチルであってよい。

【0098】

また別の側面において、 R^4 は、エチルであってよい。

10

【0099】

一つの側面において、 R^4 は、ヒドロキシメチルであってよい。

【0100】

R^5

一つの側面において、 R^5 は、ハロゲンであってよい。

【0101】

別の側面において、 R^5 は、フルオロゲンであってよい。

【0102】

Q、D、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5

一つの側面において、Qは、NおよびC(R^3)より選択されてよく；

20

Dは、NおよびCHより選択されてよく；

R^2 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ および $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より選択されてよく；

R^{2a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

30

R^{2b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^3 は、Hおよびハロゲンより選択されてよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルより選択されてよく、ここにおいて、この C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルは、一つまたはそれを超える R^{40} で置換されていてもよく；

R^{40} は、各々の場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$ 、 $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ および $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より選択されてよく；

40

R^{40a} は、各々の場合、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{40b} は、各々の場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；そして

50

R⁵ は、ハロであってよい。

【0103】

別の側面において、Qは、NおよびC(R³)より選択されてよく；

Dは、NおよびCHより選択されてよく；

R¹ は、C₁₋₆アルキル、3～5員カルボシクリルおよび-OR^{1a}より選択されてよく；

R^{1a} は、C₁₋₆アルキルであってよく；

R² は、H、ヘテロシクリル、-OR^{2a}、-N(R^{2a})₂、-C(O)R^{2b}より選択されてよく；

R^{2a} は、各々の場合、独立して、H、C₁₋₆アルキルおよびヘテロシクリルより選択されてよく；

R^{2b} は、ヘテロシクリルであってよく；

R³ は、Hおよびハロより選択されてよく；

R⁴ は、C₁₋₆アルキルであってよく、ここにおいて、このC₁₋₆アルキルは、一つまたはそれを超えるR⁴⁰で置換されていてよく；

R⁵ は、ハロであってよく；

R⁴⁰ は、-OR^{40a}であってよく；そして

R^{40a} は、Hであってよい。

【0104】

更に別の側面において、Qは、NおよびC(R³)より選択されてよく；

Dは、NおよびCHより選択されてよく；

R¹ は、メチル、シクロプロピル、イソプロポキシおよびエトキシより選択されてよく；

R² は、H、メトキシ、モルホリン-4-イル、2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチルおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノより選択されてよく；

R³ は、H、フルオロおよびクロロより選択されてよく；

R⁴ は、メチル、エチルおよびヒドロキシメチルより選択されてよく；そして

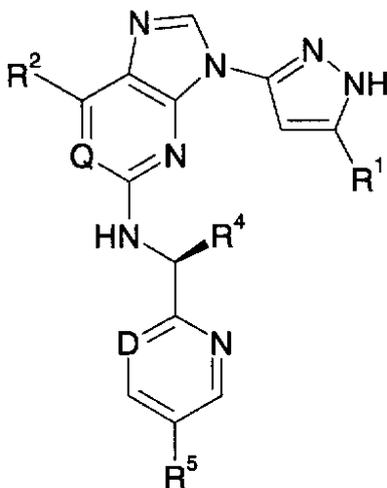
R⁵ は、フルオロであってよい。

【0105】

また別の側面において、式(I)の化合物は、式(Ia)：

【0106】

【化5】



式(Ia)

【0107】

(式中、Q、D、R¹、R²、R⁴およびR⁵は、本明細書中の上に定義の通りである)

20

30

40

50

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩であってよい。

【0108】

本発明の一つの側面において、実施例によって詳しく説明される式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供するが、それは各々、本発明のもう一つの独立した側面を提供する。

【0109】

有用性

JAK2

式(I)の化合物は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌の処置について、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2を阻害することによって有用性を有する。処置方法は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌に関連したいろいろな過程に参与しているチロシンキナーゼ活性、具体的には、JAKファミリー活性、そしてより具体的には、JAK2活性を標的とする。したがって、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2の阻害剤は、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群などの骨髄増殖性障害；骨髄異形成症候群；および乳房、卵巣、肺、結腸、前立腺または他の組織の癌、更には、白血病、骨髄腫およびリンパ腫、中枢および末梢神経系の腫瘍、および黒色腫、線維肉腫および骨肉腫などの他の腫瘍タイプのような新生物疾患に対して活性であると期待される。チロシンキナーゼ阻害剤、具体的には、JAKファミリー阻害剤、そしてより具体的には、JAK2阻害剤は、更に、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経疾患および心臓血管疾患が含まれるがこれに制限されるわけではない他の増殖性疾患の処置に有用であると期待される。

10

20

【0110】

式(I)の化合物は、本明細書中に記載のJAK2検定によって確かめられるように、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2を阻害することが分かった。

【0111】

式(I)の化合物は、更に、チロシンキナーゼ、具体的には、JAKファミリー、そしてより具体的には、JAK2を阻害する潜在的な医薬品の能力を決定する場合の標準および試薬として有用であるはずである。これらは、本発明の化合物を含む市販キットで与えられると考えられる。

30

【0112】

JAK2キナーゼ活性は、Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) 技法(PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA)を用いて、包括的なポリペプチド基質中の合成チロシン残基をリン酸化するキナーゼの能力を測定することによって決定した。

【0113】

JAK2キナーゼ活性を測定するには、商業的に入手可能な精製酵素を用いることができる。その酵素は、Sf21細胞(Upstate Biotechnology MA)中においてバキュロウイルスによって発現される、C末端His6標識付きリコンビナントヒトJAK2アミノ酸808末端(Genbank 受託番号NM004972)であってよい。そのキナーゼをピオチニル化基質およびアデノシン三リン酸(ATP)と一緒に室温で60分間インキュベーション後、キナーゼ反応は、30mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)の添加によって止めることができる。その反応は、384ウェルのマイクロタイタープレート中で行うことができ、そして反応生成物は、ストレプトアビジンで被覆されたDonor Beadsおよびホスチロシン特異的抗体で被覆されたAcceptor Beadsの添加で、室温で一晩インキュベーション後にEnVision Multilabel Plate Readerを用いて検出することができる。

40

【0114】

【表 1】

ペプチド基質	TYK2 (Tyr 1054/1055ビオチニル化ペプチド) Cell Signalling Technology #2200B. 402 μ M 原液
ATP Km	15 μ M
検定条件	150pM JAK2 酵素, 15 μ M ATP, 80nM Tyk2, 10mM MgCl ₂ , 50mM HEPES 緩衝液 pH 7.5, 1mM DTT, 0.025% DTT.
インキュベーション	60分、室温
停止/検出条件	6.3mM HEPES, 30 mM EDTA, 525 μ g/ml BSA, 40 mM NaCl, 0.007%TritonR X-100, 12 ng/ml の Donor Beads, 12 ng/ml の Acceptor Beads
検出インキュベーション	一晚、室温
Fluometer 設定	励起 = 680 nm, 発光 = 570 nm, 励起時間 = 180 ms, 全測定時間=550 ms

10

【 0 1 1 5 】

式 (I) の化合物の薬理的性質は、構造変化で異なるが、概して、式 (I) の化合物が有する活性は、 IC_{50} 濃度 (50 % 阻害を達成する濃度) または 10 μ M 未満のレベルの用量で示すことができると考えられる。

20

【 0 1 1 6 】

上の in-vitro 検定で調べる場合、次の実施例の JAK 阻害活性は、次の IC_{50} と測定された。

【 0 1 1 7 】

【表 2】

実施例	IC_{50} (μ M)
17	0.003

30

【 0 1 1 8 】

TRK

式 (I) の化合物は、癌の処置について、チロシンキナーゼ、具体的には、Trk、そしてより具体的には、Trk A および B を阻害することによって有用性を有する。処置方法は、癌に関連したいろいろな過程に参与しているチロシンキナーゼ活性、具体的には、Trk 活性、そしてより具体的には、Trk A および B 活性を標的とする。したがって、チロシンキナーゼ、具体的には、Trk、そしてより具体的には、Trk A および B の阻害剤は、乳房、卵巣、肺、結腸、前立腺または他の組織の癌、更には、白血病およびリンパ腫、中枢および末梢神経系の腫瘍、および黒色腫、線維肉腫および骨肉腫などの他の腫瘍タイプのような新生物疾患に対して活性であると期待される。チロシンキナーゼ阻害剤、具体的には、Trk 阻害剤、そしてより具体的には、Trk A および B 阻害剤は、更に、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経疾患および心臓血管疾患が含まれるがこれに制限されるわけではない他の増殖性疾患の処置に有用であると期待される。

40

【 0 1 1 9 】

更に、本発明の化合物は、ETV6 - Trk C 融合、TRP - Trk A 融合タンパク質、AML - ETO (t 8 ; 2 1) をもたらす発癌再編成 ; 高血清レベルの NGF、BDNF、ニューロトロフィン (neurotrophins)、または疾患攻撃性に関連した構成的に活性な

50

Trkを含む腫瘍をもたらすオートクリンまたはパラクリンシグナリング；腫瘍の成長および増殖または生存のシグナリングが含まれるがこれに制限されるわけではない、アップレギュレーション状態の構成的に活性化されたTrkキナーゼを含む選択された癌の処置または予防に価値があると期待される。

【0120】

本発明の化合物は、本明細書中に記載のTrkA検定によって確かめられるように、チロシンキナーゼ、具体的には、Trk、そしてより具体的には、TrkAおよびBを阻害することが分かった。本発明によって提供される化合物は、更に、チロシンキナーゼ、具体的には、Trk、そしてより具体的には、TrkAおよびBを阻害する潜在的な医薬品の能力を決定する場合の標準および試薬として有用であるはずである。これらは、本発明の化合物を含む市販キットで与えられると考えられる。

10

【0121】

TrkAキナーゼ活性は、Amplified Luminescent Proximity Assay (Alphascreen) 技法 (PerkinElmer, 549 Albany Street, Boston, MA) を用いて、包括的なポリペプチド基質中の合成チロシン残基をリン酸化するキナーゼの能力を測定することによって決定した。

【0122】

TrkAキナーゼ活性を測定するには、HIS標識付きヒトTrkAキナーゼの細胞内ドメイン (TrkAのアミノ酸442~796、Swiss-Prot Primary 受託番号P04629) を、SF9細胞中で発現させ、そして標準的なニッケルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することができる。そのキナーゼをビオチニル化基質およびアデノシン三リン酸(ATP)と一緒に室温で20分間インキュベーション後、キナーゼ反応は、30 mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)の添加によって止めることができる。その反応は、384ウェルのマイクロタイタープレート中で行うことができ、そして反応生成物は、ストレプトアビジンで被覆されたDonor Beadsおよびホスホチロシン特異的抗体で被覆されたAcceptor Beadsの添加で、室温で一晩インキュベーション後にEnVision Multilabel Plate Readerを用いて検出することができる。

20

【0123】

【表3】

ペプチド基質	PolyEY-ビオチン (PGT-bio.)
ATP Km	70 μ M
検定条件	0.838 ng/ml Trk A, 9 mM HEPES, 45 μ g/ml BSA, 10 mM $MnCl_2$, 5 nM PGT-bio, 0.01% TritonR X-100, 70 μ M ATP
インキュベーション	20分、室温
停止/検出条件	6.3mM HEPES, 30 mM EDTA, 525 μ g/ml BSA, 40 mM NaCl, 0.007%TritonR X-100, 12 ng/ml の Donor Beads, 12 ng/mlの Acceptor Beads
検出インキュベーション	一晩、室温
Fluometer 設定	励起 = 680 nm, 発光 = 570 nm, 励起時間 = 180 ms, 全測定時間=550 ms

30

40

【0124】

式(I)の化合物の薬理的性質は、構造変化で異なるが、概して、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩が有する活性は、IC₅₀濃度(50%阻害を達成する濃度)または10 μ M未満のレベルの用量で示すことができると考えられる。

50

【 0 1 2 5 】

上記のin-vivo検定に基づく検定で調べる場合、次の実施例のT r k阻害活性は、次のI C₅₀と測定された。

【 0 1 2 6 】

【表 4】

実施例	IC ₅₀ (μM)
1	0.003
2	0.003
3	0.003
4	0.012
5	0.005
6	0.003
7	0.003
8	0.003
9	0.003
10	0.003
11	0.003
12	0.003
13	0.006
14	0.004
15	3.809
16	0.061
17	0.014
18	0.311
19	7.250
20	0.475
21	0.096
22	0.773
23	0.003

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

したがって、一つの側面において、薬剤として用いるための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 2 8 】

別の側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌の処置または予防用の薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 2 9 】

50

更に別の側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌（充実性腫瘍および血液学的腫瘍）、線維増殖性および分化性障害、乾癬、関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、先端巨大症、急性および慢性炎症、骨疾患、および網膜血管増殖を伴う眼疾患の処置または予防用の薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0130】

また別の側面において、ヒトなどの温血動物の慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群；骨髄異形成症候群；および食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カポジ肉腫、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌（NSCLC）および小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫および白血病より選択される癌を処置するための薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

10

【0131】

もう一つの側面において、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、皮膚アレルギー（じんま疹（urticaria/hives）、血管性水腫、アトピー性皮膚炎）、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、および肥満細胞症などの希なアレルギー性障害を含めたアレルギー；喘息；変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節症を含めた関節炎；全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、炎症性ニューロパシー（ギラン・バレー、炎症性多発ニューロパシー）、クローン病、潰瘍性大腸炎、脈管炎（ヴェーゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎）、およびリウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、チャーグ・ストラウス症候群および高安動脈炎などの希な障害を含めた自己免疫状態；心臓血管炎症；胃腸炎症；感染および免疫；白血球生物学および免疫学；神経炎症性障害；および移植のような状態を含めた炎症性障害を処置するための薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

20

【0132】

もう一つの側面において、ニューロパシー性疼痛、および炎症に関連した疼痛を含めた持続痛状態を処置するための薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

30

【0133】

もう一つの側面において、ヒトなどの温血動物の抗増殖作用の生成用の薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0134】

更にもう一つの側面において、JAK阻害作用の生成用の薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0135】

またもう一つの側面において、TRK阻害作用の生成用の薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

40

【0136】

一つの側面において、癌の処置用の薬剤の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0137】

別の側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌を処置する方法であって、この動物に、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0138】

更に別の側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌（充実性腫瘍および血液学的腫瘍）、線維増殖性および分化性障害、乾癬、関節リウ

50

マチ、カボジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、先端巨大症、急性および慢性炎症、骨疾患、および網膜血管増殖を伴う眼疾患を処置する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 9 】

また別の側面において、ヒトなどの温血動物の慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群；骨髄異形成症候群；および食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カボジ肉腫、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌(NSCLC)および小細胞肺癌(SCLC)、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫および白血病より選択される癌を処置する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 1 4 0 】

もう一つの側面において、ヒトなどの温血動物のアレルギー性鼻炎/副鼻腔炎、皮膚アレルギー(じんま疹(urticaria/hives)、血管性水腫、アトピー性皮膚炎)、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、および肥満細胞症などの希なアレルギー性障害を含めたアレルギー；喘息；変形性関節症、関節リウマチおよび脊椎関節症を含めた関節炎；全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、炎症性ニューロパシー(ギラン・バレー、炎症性多発ニューロパシー)、クローン病、潰瘍性大腸炎、脈管炎(ヴェーゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎)、およびリウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、チャージ・ストラウス症候群および高安動脈炎などの希な障害を含めた自己免疫状態；心臓血管炎症；胃腸炎症；感染および免疫；白血球生物学および免疫学；神経炎症性障害；および移植のような状態を含めた炎症性障害を処置する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 1 4 1 】

更にもう一つの側面において、ニューロパシー性疼痛、および炎症に関連した疼痛を含めた持続痛状態を処置する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

30

【 0 1 4 2 】

またもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物で抗増殖作用を生成する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 4 3 】

一つの側面において、ヒトなどの温血動物でJAK阻害作用を生成する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 4 4 】

別の側面において、ヒトなどの温血動物でTRK阻害作用を生成する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

40

【 0 1 4 5 】

更に別の側面において、ヒトなどの温血動物の癌を処置する方法であって、この動物に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 4 6 】

また別の側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌を処置する場合に用いるための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

50

【 0 1 4 7 】

もう一つの側面において、ヒトなどの温血動物の骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群および癌（充実性腫瘍および血液学的腫瘍）、線維増殖性および分化性障害、乾癬、関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、先端巨大症、急性および慢性炎症、骨疾患、および網膜血管増殖を伴う眼疾患を処置する場合に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 4 8 】

更にもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物の慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病および好酸球増多症候群；骨髄異形成症候群；および食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カポジ肉腫、卵巣癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌（NSCLC）および小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫および白血病より選択される癌を処置する場合に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【 0 1 4 9 】

またもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物での抗増殖作用の生成に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 5 0 】

一つの側面において、ヒトなどの温血動物でのJAK阻害作用の生成に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

20

【 0 1 5 1 】

別の側面において、ヒトなどの温血動物でのTRK阻害作用の生成に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 5 2 】

更に別の側面において、ヒトなどの温血動物の癌の処置に用いるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 5 3 】

また別の側面において、Trk阻害作用に言及している場合、これは、具体的には、TrkA阻害作用を意味してよい。

30

【 0 1 5 4 】

もう一つの側面において、Trk阻害作用に言及している場合、これは、具体的には、TrkB阻害作用を意味してよい。

【 0 1 5 5 】

更にもう一つの側面において、癌の処置（または予防）に言及している場合、それは、具体的には、中胚葉性腎腫、中皮腫、急性骨髄芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、食道癌、骨髄腫、肝細胞、膵臓、子宮頸部の癌、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫、カポジ肉腫、卵巣癌、分泌性乳癌を含めた乳癌、結腸直腸癌、ホルモン不応性前立腺癌を含めた前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、肺癌、すなわち、非小細胞性肺癌（NSCLC）および小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、腎癌、リンパ腫、乳頭状甲状腺癌を含めた甲状腺癌、中皮腫、白血病、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、先天性線維肉腫を含めた線維肉腫、および骨肉腫の処置（または予防）を意味してよい。より具体的には、それは、前立腺癌を意味する。更に、より具体的には、それは、SCLC、NSCLC、結腸直腸癌、卵巣癌および/または乳癌を意味する。もう一つの側面において、それは、ホルモン不応性前立腺癌を意味してよい。

40

【 0 1 5 6 】

またもう一つの側面において、医薬組成物であって、式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩と、少なくとも一つの薬学的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

50

【 0 1 5 7 】

本発明の組成物は、経口使用に（例えば、錠剤、ロゼンジ、硬または軟カプセル剤、水性または油状懸濁剤、乳剤、分散性散剤または顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所使用に（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性または油状液剤または懸濁剤として）、吸入による投与に（例えば、微粉散剤または液体エアゾル剤として）、吹入による投与に（例えば、微粉散剤として）または非経口投与に（例えば、静脈内、皮下、筋肉内または筋肉内投与用の滅菌水性または油状液剤として、または直腸投与用の坐剤として）適する形であってよい。

【 0 1 5 8 】

本発明の組成物は、当該技術分野において周知の慣用的な医薬賦形剤を用いて慣用法によって得ることができる。したがって、経口使用を予定した組成物は、例えば、一つまたはそれを超える着色剤、甘味剤、着香剤および/または保存剤を含有してよい。

10

【 0 1 5 9 】

錠剤製剤に適する薬学的に許容しうる賦形剤には、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルゲン酸（algenic acid）などの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤；p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなどの保存剤；およびアスコルビン酸などの酸化防止剤が含まれる。錠剤製剤は、未コーティングであってよいし、または胃腸管内でのそれらの崩壊および引き続きの活性成分の吸収を変更するかまたは、それらの安定性および/または外観を改善するために、どちらの場合も、当該技術分野において周知の慣用的なコーティング剤および手順を用いてコーティングされてよい。

20

【 0 1 6 0 】

経口使用のための組成物は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されているゼラチン硬カプセル剤の形であってよいし、または活性成分が、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの油または水と混合されているゼラチン軟カプセル剤としてあってよい。

【 0 1 6 1 】

水性懸濁剤は、概して、微粉の形またはナノまたは超微粉粒子の形の活性成分を、一つまたはそれを超える懸濁化剤であって、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムなどのもの；分散助剤または湿潤剤であって、レシチン、または脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリエチレンステアレート）、または長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのような、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、または脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレート）などのものと一緒に含有する。それら水性懸濁剤は、更に、一つまたはそれを超える保存剤であって、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなどのもの；アスコルビン酸などの酸化防止剤；着色剤；着香剤；および/またはスクロース、サッカリンまたはアスパルテムなどの甘味剤を含有してよい。

30

40

【 0 1 6 2 】

油状懸濁剤は、活性成分を、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油中にまたは流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって製剤化することができる。それら油状懸濁剤は、更に、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有してよい。上に挙げられたものなどの甘味剤、および着香剤は、風味のよい経口製剤を提供するために加えられてよい。これら組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

【 0 1 6 3 】

50

水の添加による水性懸濁剤の製造に適する分散性散剤および顆粒剤は、概して、活性成分を、分散助剤または湿潤剤、懸濁化剤および一つまたはそれを超える保存剤と一緒に含有する。適する分散助剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上に既述されたものによって代表される。甘味剤、着香剤および着色剤などの追加の賦形剤も、存在してよい。

【0164】

本発明の医薬組成物は、更に、水中油エマルジョンの形であってよい。油状相は、オリーブ油またはラッカセイ油などの植物油または鉱油、例えば、流動パラフィンなど、またはいずれかこれらの混合物であってよい。適する乳化剤は、例えば、アラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然に存在するガム；ダイズ、レシチンなどの天然に存在するホスファチド；脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレート）；およびポリエチレンソルビタンモノオレートのような、この部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物であってよい。それらエマルジョンは、更に、甘味剤、着香剤および保存剤を含有してよい。

10

【0165】

シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテムまたはスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化することができるし、そして更に、粘滑剤、保存剤、着香剤および/または着色剤を含有してよい。

【0166】

それら医薬組成物は、更に、滅菌注射可能水性または油状懸濁液の形であってよく、それらは、既知の手順にしたがって、上に挙げられた一つまたはそれを超える適当な分散助剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射可能製剤は、更に、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液）であってよい。

20

【0167】

吸入による投与用の組成物は、活性成分を、微粉固体を含有するエアゾルかまたは液体粒子として分配するように配置された慣用的な加圧エアゾルの形であってよい。揮発性のフッ素化炭化水素または炭化水素などの慣用的なエアゾル噴射剤を用いてよく、そしてエアゾル装置は、好都合には、一定計測量の活性成分を分配するように配置される。

【0168】

製剤についての追加の情報について、読者は、Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 を参照されたい。

30

【0169】

一つまたはそれを超える賦形剤と混合されて単一剤形を生じる活性成分の量は、必然的に、処置される宿主および具体的な投与経路に依存して異なるであろう。例えば、ヒトへの経口投与を予定した製剤は、概して、全組成物の約5 ~ 約98重量%であってよい適当且つ好都合な量の賦形剤と配合される、例えば、0.5 mg ~ 4 gの活性剤を含有するであろう。単位剤形は、概して、約1 mg ~ 約500 mgの活性成分を含有するであろう。投与経路および投与計画についての追加の情報について、読者は、Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 を参照されたい。

40

【0170】

上述のように、特定の疾患状態の治療的または予防的処置に必要なとされる用量サイズは、必然的に、処置される宿主、投与経路、および処置されている疾患の重症度に依存して異なるであろう。好ましくは、1 ~ 50 mg / kgの範囲内の1日用量が用いられる。したがって、最適投薬量は、いずれか特定の患者を処置している医療の実務家によって決定されてよい。

【0171】

本明細書中に定義の抗癌処置は、単独療法として適用されてよいし、または本発明の化合物に加えて、慣用的な外科手術または放射線療法または化学療法を包含してよい。この

50

ような化学療法には、次のカテゴリーの一つまたはそれを超える抗腫瘍薬が含まれてよい。

【 0 1 7 2 】

(i) 内科腫瘍学で用いられるような抗増殖薬 / 抗腫瘍薬およびそれらの組合せであって、アルキル化剤 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素) ; 代謝拮抗薬 (例えば、5 - フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリミジン類、ラルチトレキセド (raltitrexed)、メトトレキサート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素などの葉酸拮抗薬) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン (idarubicin)、マイトマイシン C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン系) ; 有糸分裂阻止薬 (例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピン (vinorelbine) のようなピンカアルカロイド類、およびタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド類 (taxoids)) ; およびトポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン類、アムサクリン、トポテカン (topotecan) およびカンプトテシン) ; およびプロテオソーム (proteasome) 阻害剤 (例えば、ボルテゾミブ (bortezomib) [Velcade (登録商標)]) ; およびアネグリリド (anegrilide) 薬 [Agrylin (登録商標)] ; およびインターフェロン薬などのもの ;

(ii) 細胞分裂抑制薬であって、抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン、トレミフェン (toremifene)、ラロキシフェン (raloxifene)、ドロロキシフェン (droloxifene) およびヨードキシフェン (iodoxyfene)) ; エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (例えば、フルヴェストラント (fulvestrant)) ; 抗アンドロゲン (例えば、ビカルタミド (bicalutamide)、フルタミド、ニルタミド (nilutamide) および酢酸シプロテロン) ; L H R H アンタゴニストまたは L H R H アゴニスト (例えば、ゴセレリン、ロイプロレリン (leuprorelin) およびブセレリン (buserelin)) ; プロゲステロン (例えば、酢酸メゲストロール) ; アロマターゼ阻害剤 (例え、アナストロゾール (anastrozole)、レトロゾール (letrozole)、ボラゾール (vorazole) およびエクセメスタン (exemestane)) ; およびフィナスチドのような 5 - レダクターゼの阻害剤などのもの ;

(iii) 癌細胞浸潤を阻害する物質 (例えば、マリマスタト (marimastat) のようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤) ;

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば、このような阻害剤には、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体 (例えば、抗 e r b b 2 抗体トラスツズマブ (trastuzumab) [Herceptin ^T ^M] および抗 e r b b 1 抗体セツキシマブ (cetuximab) [C 2 2 5])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤 (例えば、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ (gefitinib) , A Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ (erlotinib) , O S I - 7 7 4) および 6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (C I 1 0 3 3) などの E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、例えば、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、そして例えば、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、例えば、ホスホチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) の阻害剤、そして例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K 1 / 2) の阻害剤、そして例えば、プロテインキナーゼ B (P K B / A k t) の阻害剤、例えば、A Z D 0 5 3 0 およびダサチニブ (dasatinib) (B M S - 3 5 4 8 2 5) およびイマチニブメシラート (Gleevec ^T ^M) などの S r c チロシンキナーゼファミリーおよび / または Abelson (A b l) チロシンキナーゼファミリーの阻害剤 ; および S T A T シグナリングを変更するいずれかの物質が含まれる ;

10

20

30

40

50

(v) 抗血管新生薬であって、血管内皮増殖因子の作用を阻害するもの（例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベヴァシズマブ（bevacizumab）[AvastinTM]、国際特許出願WO97/22596号、WO97/30035号、WO97/32856号およびWO98/13354号に開示されたものなどの化合物）、および他の機構によって働く化合物（例えば、リノマイド（linomide）、インテグリン v 3 機能の阻害剤およびアンギオスタチン（angiostatin））などのもの；

(vi) 血管損傷薬であって、Combretastatin A4、および国際特許出願WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号およびWO02/08213号に開示された化合物などのもの；

(vii) アンチセンス療法、例えば、ISIS2503、抗rasアンチセンスなどの、上に挙げられた標的に向けられているもの；

(viii) 遺伝子治療アプローチであって、例えば、異常p53または異常BRCA1またはBRCA2などの異常遺伝子を置き換えるアプローチ；シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いたものなどのGDEPT（遺伝子に支配される酵素プロドラッグ療法（gene-directed enzyme pro-drug therapy））アプローチ；および多剤耐性遺伝子治療などの化学療法または放射線療法への患者耐性を増加させるアプローチを含めたもの；

(ix) 免疫療法アプローチであって、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させる ex-vivo および in-vivo アプローチ；T細胞アネルギーを減少させるアプローチ；サイトカインでトランスフェクションされた樹状細胞などのトランスフェクションされた免疫細胞を用いたアプローチ；サイトカインでトランスフェクションされた腫瘍細胞系を用いたアプローチ；および抗イディオタイプ抗体を用いたアプローチ；および免疫調節薬サリドマイドおよびレナリドマイド（lenalidomide）[Revlimid（登録商標）]を用いたアプローチを含めたもの；および

(x) 他の処置方式であって、デキサメタゾン、プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブを含めた）、イソトレチノイン（13-cis レチノイン酸）、サリドマイド、レベミド（revemid）、Rituxamab、ALIMTA、Cephalon's キナーゼ阻害剤CEP-701およびCEP-2563、抗Trkまたは抗NGF単クローン性抗体；131I-メタヨードベンジルグアニジン（131I-MIBG）での標的放射線療法；化学療法後の顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を伴うまたは伴わない抗G(D2)単クローン性抗体療法を含めたもの。

【0173】

このような共同処置は、その処置の個々の成分の同時の、逐次的なまたは別々の投与によって達成することができる。このような組合せ製品は、本明細書中の前に記載の投薬量範囲内の本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩と、承認された投薬量範囲内の他の薬学的活性剤を用いる。

【0174】

治療薬中でのその使用に加えて、式(I)の化合物および薬学的に許容しうる塩は、新しい治療薬の探求の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスなどの実験動物でのJAK2の阻害剤の作用の評価のためのin vitroおよびin vivo試験システムの開発および規格化における薬理学的手段としても有用である。

【0175】

本発明の上述の医薬組成物、プロセス、方法、使用、薬剤および製造の特徴のいずれにおいても、本明細書中に記載の本発明の化合物の別の態様はいずれも当てはまる。

【0176】

一つの側面において、JAK活性の阻害は、具体的には、JAK2活性の阻害を意味する。

【0177】

10

20

30

40

50

方法

商業的に入手不能な場合、本明細書中に記載のものなどの手順に必要な出発物質は、標準的な有機化学技術、既知の構造的に類似の化合物の合成に類似した技術、または本明細書中に記載の実施例、手順およびスキームに類似した技術より選択される手順によって製造することができる。

【0178】

本明細書中の記載の合成方法のための出発物質の多くは、商業的に入手可能である、および/または科学文献に広く報告されている、または商業的に入手可能な化合物から、科学文献に報告されている方法の適応を用いて製造しうると考えられるということが注目される。読者は、更に、反応条件および試薬の一般的な指針について、Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, by Jerry March and Michael Smith, published by John Wiley & Sons 2001 を参照されたい。

10

【0179】

更に、本明細書中に述べられているいくつかの反応において、化合物中のいずれかの感受性基を保護することが必要でありうる/望まれることがありうるということは理解されるであろう。保護が必要であるまたは望まれる状況は、このような保護に適する方法と同様に、当業者に知られている。慣用的な保護基は、標準的な慣例にしたがって用いることができる(説明については、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, published by John Wiley and Sons, 1991 を参照されたい)。

【0180】

式(I)の化合物は、いろいろな方法で製造することができる。下に示されるスキームおよび方法は、式(I)(式中、Q、D、R¹、R²、R⁴およびR⁵は、特に断らない限り、本明細書中に上に定義の通りである)を有する化合物、および式(I)の化合物の合成に用いることができる中間体を合成するいくつかの方法を詳しく説明する。特定の溶媒または試薬が、スキームまたは方法に示されているまたは付随する説明文中に言及されている場合、当分野の化学者は、その溶媒または試薬を必要のように変更可能であろうということは理解されるはずである。それらスキームおよび方法は、式(I)の化合物を製造する方法を網羅するリストを提示するものではなく;むしろ、当分野の化学者が承知している追加の技術も、それら化合物の合成に用いることができる。請求の範囲は、それら方法およびスキームに示されている構造に制限されるものではない。

20

30

【0181】

当分野の化学者は、上の文献およびそこに付随する実施例、そして更には、本明細書中の実施例、手順およびスキーム中に含まれる且つ言及されている情報を用い且つ適用して、必要な出発物質および生成物を得ることができるであろう。

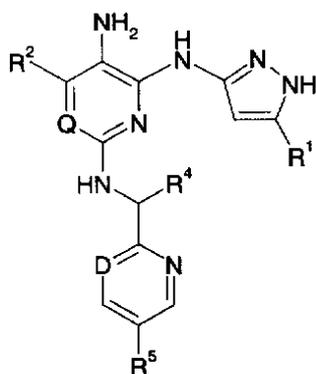
【0182】

一つの側面において、式(I)の化合物は、

(1)方法A - 式(A):

【0183】

【化6】



式(A)

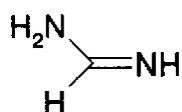
10

【0184】

を有する化合物と、式(B)：

【0185】

【化7】



式(B)

20

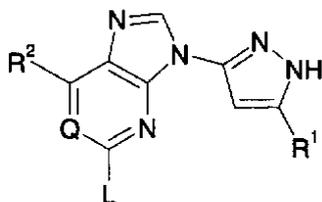
【0186】

を有する化合物とを反応させること；

(2) 方法B - 式(C)：

【0187】

【化8】



式(C)

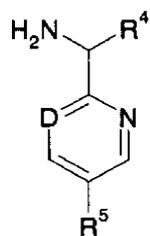
30

【0188】

を有する化合物と、式(D)：

【0189】

【化9】



式(D)

40

【0190】

を有する化合物とを反応させること

によって製造することができ、そしてその後、適当な場合、

50

(i) 式(I)の化合物を、式(I)の別の化合物へと変換する；

(ii) いずれの保護基も除去する；および/または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成するが、ここにおいて、

Lは、各々の場合、同じであってよいまたは異なっていてよく、そして本明細書中の上に論じられている脱離基であり；そして

PGは、各々の場合、同じであってよいまたは異なっていてよく、そして本明細書中の上に論じられている保護基である。

【0191】

方法A - 式(B)の化合物の例には、酢酸ホルムアミジンが含まれる。式(B)の化合物の代わりに好都合に用いることができる他の化合物には、オルトギ酸トリエチルおよびオルト酢酸トリエチルなどのオルトエステルが含まれる。

10

【0192】

方法B - 式(C)および式(D)の化合物は、標準的な求核付加反応条件下において互いに反応することができる。例えば、このような反応は、炭酸カリウムなどの適する塩基およびDMFなどの適する溶媒の存在下において約25 ~ 約100 の温度範囲で行うことができる。

【0193】

別の側面において、式(A)の化合物および式(B)の化合物は、標準的なBuchwald条件下において(例えば、J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 および 6066 を参照されたい)、適する塩基とともに互いに反応することができる。適する塩基の例には、炭酸セシウムなどの無機塩基およびカリウムt-ブトキシドなどの有機塩基が含まれる。このような反応は、好都合には、酢酸パラジウムの存在下で行うことができる。このような反応に適する溶媒には、トルエン、ベンゼンまたはキシレンなどの芳香族溶媒が含まれる。

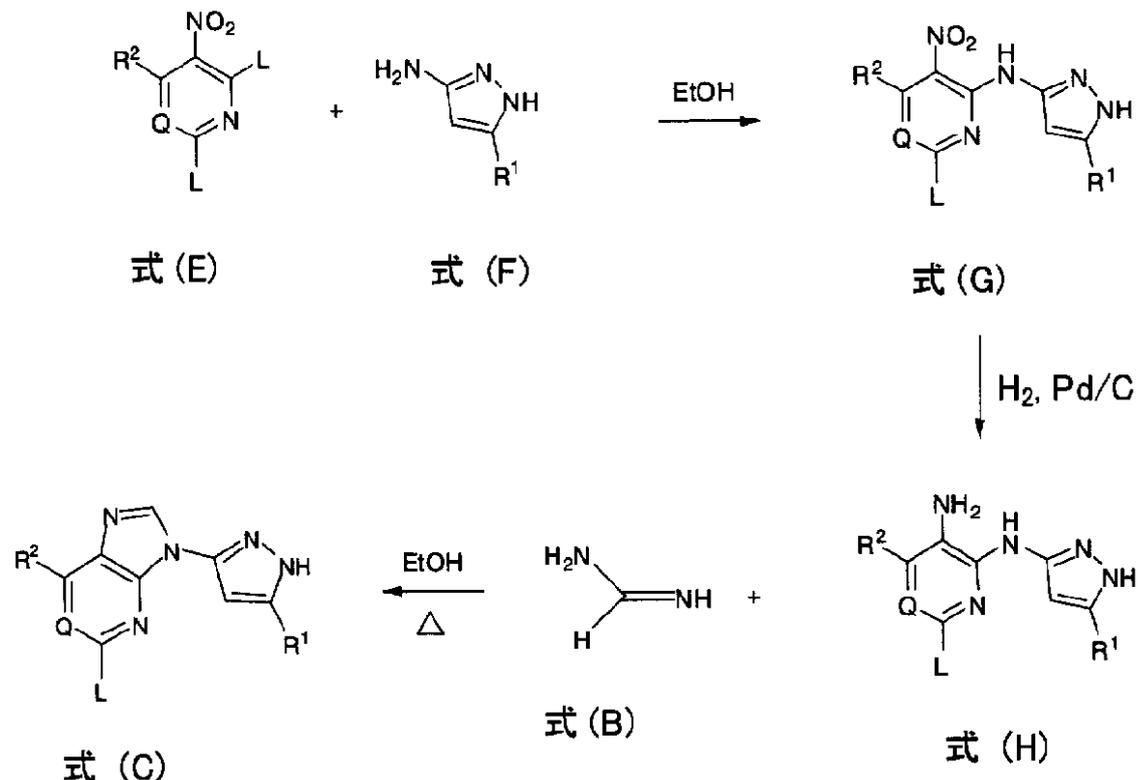
20

【0194】

式(C)の化合物は、スキーム1にしたがって製造することができる：

【0195】

【化10】



30

40

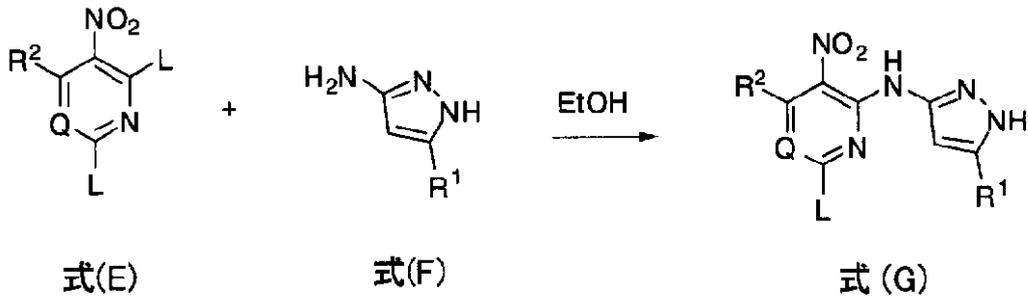
【0196】

50

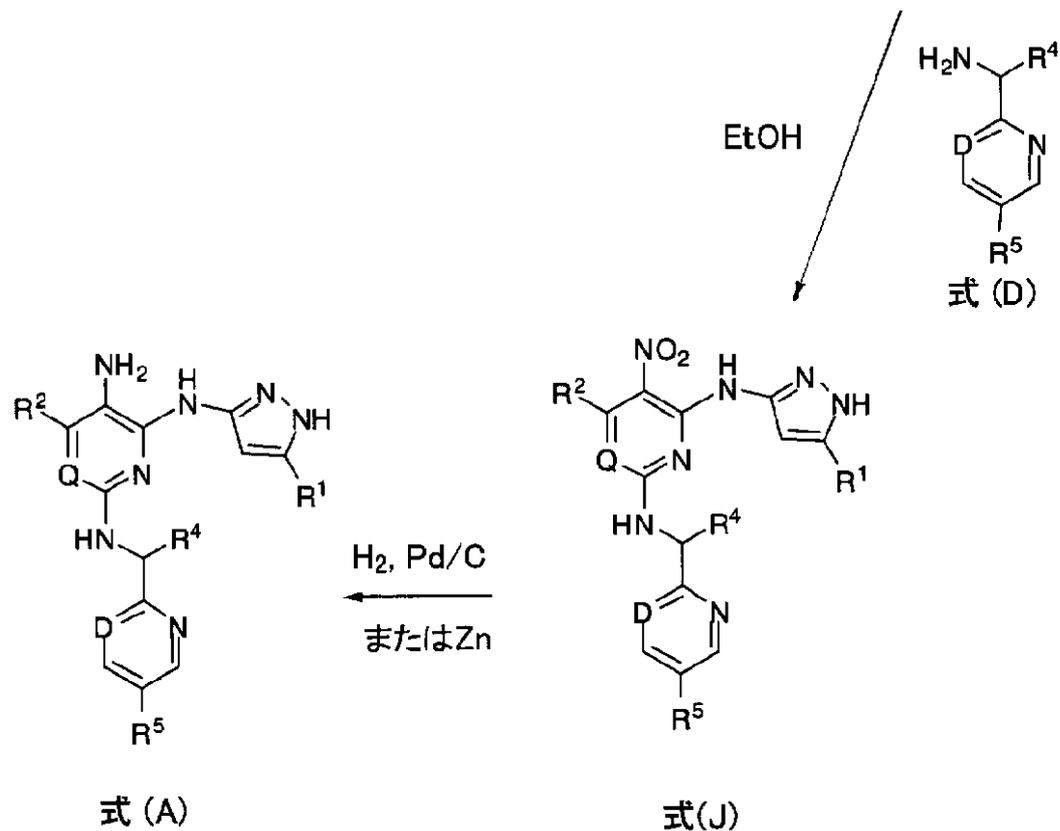
式(A)の化合物は、スキーム2にしたがって製造することができる：

【0197】

【化11】



10



20

30

【実施例】

【0198】

ここで、本発明を、次の代表的な実施例に関して更に記載するが、ここにおいて、特に断らない限り、

(i) 温度は、摂氏度()で与えられている；操作は、室温または周囲温度で、すなわち、18~25 の範囲内の温度で行っている；

40

(ii) 有機溶液は、特に断らない限り、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた；有機溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下(4.5~30 mmHg)において60 までの浴温度で行った；

(iii) クロマトグラフィーは、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレート上で行った；

(iv) 概して、反応経過は、TLCまたは液体クロマトグラフィー/質量分析法(LCMS)で追跡したが、反応時間は、単に例示のために与えられている；

(v) 最終生成物は、納得のいくプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルおよび/または質量スペクトルデータを有する；

(vi) 収率は、単に例示のために与えられ、必ずしも、高度な方法開発によって得るこ

50

とができるものではない；製造は、より多くの材料が必要とされた場合に繰り返した；

(vii) 与えられている場合の NMR データは、特に断らない限り、300 MHz で決定される、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) に相対する百万分率 (ppm) で与えられる主要診断プロトンの 値の形である；

(viii) 化学記号は、それらの通常の意味を有する；

(ix) 溶媒比は、容量：容量 (v/v) という用語で与えた。

【0199】

(x) 「ISCO」は、ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, USAより得られる製造者取扱説明書にしたがって用いられるプレパックシリカゲルカートリッジ (12 g、40 g 等) を用いた順相フラッシュカラムクロマトグラフィーを意味する。

10

【0200】

(xi) 「Biotage」は、Biotage Inc, 1725 Discovery Drive Charlottesville, Virginia 22911, USAより得られる製造者取扱説明書にしたがって用いられるプレパックシリカゲルカートリッジ (12 g、40 g、80 g 等) を用いた順相フラッシュカラムクロマトグラフィーを意味する。

【0201】

(xii) 「Gilson」は、Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, U.S.A. より得られる製造者取扱説明書にしたがって用いられる、特に断らない限り、移動相として 0.1% TFA を含む H₂O / MeCN を用いた、20 mm / 100 および 50 mm / 250 の寸法を有する YMC - AQ C18 逆相 HPLC カラムを意味する。

20

【0202】

(xiii) Parr Hydrogenator または Parr シェーカータイプ水素化装置は、触媒の存在下、5 気圧 (60 psi) までの圧力および 80 までの温度において水素で化学物質を処理するためのシステムである。

【0203】

(xiv) 次の略語を用いた。

【0204】

DCM ジクロロメタン；
HPLC 高速液体クロマトグラフィー；および
DIPEAN, N - ジイソプロピルエチルアミン。

30

【0205】

DMF N, N - ジメチルホルムアミド；
THF テトラヒドロフラン；
DMAP 4 - ジメチルアミノピリジン；
DMSO ジメチルスルホキシド；
EtOAc 酢酸エチル；
Et₂O ジエチルエーテル；
Boc₂O 無水 t - ブチルオキシカルボニル；
GC ガスクロマトグラフィー；
MTBE メチル t - ブチルエーテル；
DMAC N, N - ジメチルアセトアミド；
Pd₂(dba)₃ トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)；
NMP N - メチルピロリドン；
dppf 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン；
t - BuLi t - ブチルリチウム；
MeOH メタノール；
EtOH エタノール；
n - BuOH n - ブタノール；
Oxone (登録商標) ペルオクソ - 硫酸カリウム；
HATU O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' N' - テト

40

50

ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

中間体 15 - フルオロピリジン - 2 - カルボニトリル

無水DMAc (300 ml) 中の 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン (93.0 g, 28 mmol)、Zn 末 (8.29 g, 127 mmol)、シアン化亜鉛 (40.3 g, 343 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (11.7 g, 21.1 mmol) および Pd₂dba₃ (9.68 g, 10.6 mmol) を、95 で 3 時間加熱した。室温に冷却後、ブライン (100 ml) およびエーテル (500 ml) を加えた。形成された固体を、濾過によって取り出し、エーテル (300 ml) で洗浄した。有機層を分離し、ブライン (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。溶媒の除去後、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン - DCM = 1 : 1) によって精製して、標題化合物を白色固体 (49 g, 72%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J = 4.4 および 8.8 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 2.8 および 8.8 Hz, 1 H)。

10

【0206】

中間体 2N - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) アセトアミド

エーテル中の MeMgBr (170.3 ml, 510.98 mmol) の溶液を、170 ml の無水 THF で希釈し、0 に冷却した。THF (170 ml) 中の 5 - フルオロピリジン - 2 - カルボニトリル (中間体 1, 53.6 g, 425.82 mmol) を滴下した。その反応を、0 で 30 分間攪拌後、ジクロロメタン (170 ml) で希釈した。ジクロロメタン (100 ml) 中の無水酢酸 (48.3 ml, 510.98 mmol) を、0 で滴下した。添加後、反応を室温に加温し、室温で 8 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) を加え、EtOAc (2 x 200 ml) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 2.5 : 1) によって精製して、標題化合物を白色固体 (26.6 g, 35%) として得た。¹H NMR (400 MHz) 9.37 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 2.08 (s, 3 H)。MS : 理論値 : 180 ; 実測値 : [M + H]⁺ 181。

20

【0207】

中間体 3(S) - N - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド

MeOH (120 ml) 中の N - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) アセトアミド (中間体 2, 11.0 g, 61.1 mmol) の N₂ 下溶液に、(+)-1, 2 - ビス ((2S, 5S) - 2, 5 - ジエチルホスホラノ) ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート (0.441 g, 0.611 mmol) を加えた。その溶液を、高圧ボンベに移し、150 psi の H₂ を充填した。反応を室温で攪拌し、120 ~ 150 psi の内部圧力で 7 時間維持した。溶媒を除去し、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、標題化合物を白色固体 (9.8 g, 88%) として得た。¹H NMR (400 MHz) 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (m, 1 H), 7.39 (dd, J = 4.4 および 8.8 Hz, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)。MS : 理論値 : 182 ; 実測値 : [M + H]⁺ 183。HPLC (Chiralpak IA ; 70 : 30 の CO₂ / MeOH) で決定される鏡像異性体過剰率、95.3% ee。

40

【0208】

中間体 4[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル

THF (100 ml) 中の (S) - N - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (中間体 3, 11.0 g, 60.37 mmol)、DMAc (1.4

50

8 g, 12.07 mmol) および Boc_2O (26.35 g, 120.7 mmol) の溶液を、50 で 20 時間攪拌した。室温に冷却後、水酸化リチウム一水和物 (5.19 g, 123.8 mmol) および水 (100 ml) を加えた。その反応を、室温で 5 時間攪拌し、エーテル (200 ml) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc = 5 : 1) によって精製して、標題化合物を淡黄色油状物 (13.6 g, 94%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) 8.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 4.67 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。MS : 理論値 : 240 ; 実測値 : $[\text{M} + \text{H}]^+ 241$ 。

【0209】

中間体 5

[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩

ジクロロメタン (100 ml) 中の [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (中間体 4, 12.8 g, 53.3 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン溶液 (107 ml, 4 N, 428 mmol) を加えた。その反応を、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、50 ml の飽和炭酸水素ナトリウムを加えた。得られた水溶液を、エーテル (6 x 400 ml) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、標題化合物 (7.30 g, 98%) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.94 (b, 2H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。MS : 理論値 : 140 ; 実測値 : $[\text{M} + \text{H}]^+ 141$ 。

【0210】

中間体 6

5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

標題化合物は、次の手順によって製造することができる。 CH_2Cl_2 中の 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾール (0.50 mol) の懸濁液に、トリフェニルホスフィン (0.59 mol) を加え、得られた混合物を 0 に冷却する。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.59 mol) を、35 分間にわたって滴下して (反応混合物の温度は、2 未満で保持する)、懸濁液を生じる。次に、反応混合物を、0 で 1 時間保持する。その反応の 30 分後に、沈殿が認められることがありうる。次に、イソプロピルアルコール (1.25 mol) を、スラリーがかなり薄くなるように、0 で 30 分間にわたって滴下して、懸濁液を生じる。次に、反応混合物を、0 で 1 時間保持する。反応混合物を、徐々に周囲温度に加熱後、周囲温度で一晩保持する。反応混合物を濾過して、未溶解の固体を除去する。濾液を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、油状物を生じる。カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 5% 10% MeOH) による精製は、標題化合物を与える。(400 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.3 (br s, 1 H), 4.84 (br s, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 1.20 (m, 6 H)。

【0211】

中間体 7

6 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

トリエチルアミン (2 mL) を含むアセトニトリル (10 mL) 中の 2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (0.5 g) および 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (中間体 6, 0.35 g) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、そして得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.45 g の所望の生成物を与えた。MS (エレクトロスプレー) : $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ について 298 (M + 1)。

【0212】

中間体 8

N^6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N^2 - (5 -

10

20

30

40

50

イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (2 m L) を含む n - B u O H (1 0 m L) 中の 6 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 7 , 0 . 8 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5 , 0 . 4 g) の混合物を、70 で4時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、ブライン (1 0 m L X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0 . 6 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C ₁₈ H ₂₀ F N ₇ O ₃ について 402 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H) 8.80 (m, 1 H) 8.50 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.80 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.80 (m, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50 (d, 3 H) 1.20 (d, 6 H)。

【 0 2 1 3 】

中間体 9

6 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

ジイソプロピルエチルアミン (6 m L) を含むアセトニトリル (4 0 m L) 中の 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (5 g) および 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (5 g) の混合物を、室温で24時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、そして得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、5 g の所望の生成物を与えた。MS (エレクトロスプレー) : C ₁₁ H ₁₀ Cl N ₅ O ₂ について 280 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.5 (d, 1 H) 6.9 (d, 1 H) 6.5 (s, 1 H) 1.9 (m, 1 H) 1.0 (m, 2 H) 0.70 (m, 2 H)。

【 0 2 1 4 】

中間体 10

N² - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 m L) を含む n - B u O H (1 0 m L) 中の 6 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 9 , 0 . 5 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5 , 0 . 3 5 g) の混合物を、70 で4時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、ブライン (1 0 m L X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0 . 4 5 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C ₁₈ H ₁₈ F N ₇ O ₂ について 384 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.60 (s, 1 H) 8.20 (m, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 6.30 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H)。

【 0 2 1 5 】

中間体 11

5 - フルオロピリミジン - 2 - カルボニトリル

1 0 m l のマイクロ波バイアルに、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (2 . 0 g , 1 5 . 0 9 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 5 4 9 g , 0 . 6 m m o l) 、 d p p f (0 . 6 7 g , 1 . 2 1 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (1 . 1 5 g , 9 . 8 1 m m o l) および亜鉛末 (0 . 2 3 7 m g , 3 . 6 2 m m o l) を入れた。そのフラスコを排気させ、そして N ₂ および無水 D M A c を充填し戻した。バイアルを、Personal Chemistry マイクロ波反応器上に取り付け、100 に10時間加熱した。反応混合物を、E t O A c で希釈後、ブラインで3回洗浄した。有機層を得、蒸発乾固させた。乾燥した残留物を、

10

20

30

40

50

シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc およびヘキサンの勾配でのISCO Combiflashによる) によって精製して、標題化合物をクリーム色固体 (1.50 g, 80%) として得た。GC-MS: 123 (M); ¹H NMR (CDCl₃) 8.80 (s, 2H)。

【0216】

中間体 12

N - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ビニル) アセトアミド

THF (10 ml) 中の 5 - フルオロピリミジン - 2 - カルボニトリル (中間体 11, 1.0 g, 8.1 mmol) を、エーテル中の MeMgBr (3.3 ml, 9.75 mmol) の溶液に 0 で滴下した。添加後、反応を室温に加熱し、室温で 1 時間攪拌後、DCM (10 ml) で希釈した。無水酢酸 (1.23 ml, 13.0 mmol) を一度に加えた。反応を、室温で 1 時間、そして 40 で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 ml) を加え、EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 2.5:1) によって精製して、標題化合物を白色固体 (0.38 g, 26%) として得た。¹H NMR (400 MHz) 9.34 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。MS: 理論値: 181; 実測値: [M + H]⁺ 182。

10

【0217】

中間体 13

(S) - N - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド

N₂ 下の MeOH (5 ml) 中の N - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ビニル) アセトアミド (中間体 12, 0.10 g, 0.55 mmol) を、(+)-1,2-ビス((2S, 5S) - 2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート (0.04 g, 0.0055 mmol) に加えた。その溶液を、高圧ボンベに移し、150 psi の H₂ を充填した。反応を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、標題化合物を白色固体 (0.096 g, 95%) として得た。¹H NMR (400 MHz) 8.84 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS: 理論値: 183; 実測値: [M + H]⁺ 184。HPLC (Chiralpak IA; 95:5 の CO₂ / MeOH) で決定される鏡像異性体過剰率、> 99% ee。

20

30

【0218】

中間体 14

[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] カルバミン酸 tert - ブチル

THF (10 ml) 中の (S) - N - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド (中間体 13, 0.20 g, 1.09 mmol)、DMAP (0.027 g, 0.22 mmol) およびジ炭酸ジ - tert - ブチル (0.60 g, 2.73 mmol) を、50 で 40 時間攪拌した。室温に冷却後、水酸化リチウム一水和物 (0.094 g, 2.24 mmol) および水 (10 ml) を加えた。反応を室温で 9 時間攪拌した。エーテル (30 ml) を加え、有機層を分離し、ブライン (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の除去後、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (Hex - EtOAc = 5:1) によって精製して、標題化合物を淡黄色油状物 (0.21 g, 80%) として得た。NMR (400 MHz) 8.84 (s, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.35 (s, 12H)。MS: 理論値: 241; 実測値: [M + H]⁺ 242。

40

【0219】

中間体 15

[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩

DCM (5 ml) 中の [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル

50

]カルバミン酸 tert - ブチル (中間体 1 4 , 0 . 2 1 g , 0 . 8 7 m m o l) の溶液に、ジオキサン中の H C l (1 . 3 m l , 5 . 2 m m o l) を加えた。反応を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を除去して、標題化合物を白色固体 (定量的) として得た。M S : 理論値 : 1 4 1 ; 実測値 : [M + H] ⁺ 1 4 2 。

【 0 2 2 0 】

中間体 1 6

N² - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 m L) を含む n - B u O H (1 0 m L) 中の 6 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 9 , 0 . 5 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 1 5 , 0 . 3 5 g) の混合物を、7 0 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、ブライン (1 0 m L X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0 . 5 g の所望の生成物を得た。M S (エレクトロスプレー) : C₁₇ H₁₈ F N₈ O₂ について 3 8 5 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.70 (s, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 6.40 (m, 1 H) 6.20 (d, 1 H) 5.45 (m, 1 H) , 1.90 (m, 1 H) 1.70 (d, 3 H) 1.05 (m, 2 H) 0.90 (m, 2H)。

【 0 2 2 1 】

中間体 1 7

2 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

ジイソプロピルエチルアミン (2 m L) を含むアセトニトリル (2 0 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン (2 g) および 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (2 g) の混合物を、室温で 2 4 時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、そして得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、2 . 1 g の所望の生成物を与えた。M S (エレクトロスプレー) : C₁₀ H₉ C l N₆ O₂ について 2 8 1 (M + 1) 。

【 0 2 2 2 】

中間体 1 8

N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 m L) を含む n - B u O H (1 0 m L) 中の 2 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (中間体 1 7 , 0 . 3 5 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 1 5 , 0 . 2 5 g) の混合物を、7 0 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、ブライン (1 0 m L X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0 . 3 g の所望の生成物を得た。M S (エレクトロスプレー) : C₁₆ H₁₆ F N₉ O₂ の 3 8 6 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.4 (s, 1 H) 11.30 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.80 (s, 2 H) 6.10 (d, 1 H) 5.25 (m, 1 H) , 1.90 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2H)。

【 0 2 2 3 】

中間体 1 9

N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

10

20

30

40

50

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - B u O H (10 mL) 中の 2 - クロロ - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (中間体 17, 0.35 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5, 0.25 g) の混合物を、70 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.3 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₆FN₈O₂ について 385 (M + 1)。

【0224】

中間体 20

N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリミジン - 2, 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL) を含む n - B u O H (5 mL) 中の 6 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリミジン - 2 - アミン (中間体 7, 0.4 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 15, 0.25 g) の混合物を、70 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.55 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₉FN₈O₃ について 403 (M + 1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.40 (s, 2 H) 8.10 (d, 1 H) 6.15 (d, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.35 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 1.50 (d, 3 H) 1.20 (d, 6 H)。

【0225】

中間体 21

(R) - N - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2.5 g, 20.6 mmol) および { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } アセトアルデヒド (4.32 mL, 22.7 mmol) の溶液に、CuSO₄ (7.23 g, 45.32 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 2 日間攪拌した。その混合物を、Celite (登録商標) を介して濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 30 % EtOAc) は、所望の生成物 (R) - N - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを生じた (Tetrahedron Lett. 2001, 42, 2051-54)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.86 - 8.24 (m, 1 H) 4.53 (d, J = 3.01 Hz, 2 H) 1.15 - 1.23 (m, 9 H) 0.90 (s, 9 H) 0.08 (s, 6 H)。

【0226】

中間体 22

(R_S) - N - [(1 R) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド*

Et₂O (8 mL) 中の 2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン (1.3 g, 7.2 mmol) の - 68 冷溶液に、t - B u L i の溶液 (ペンタン中の 1.7 M, 8.5 mL, 14.4 mmol) を注意深く加えた。その混合物の温度を、- 65 未満に保持し、そして混合物を、- 70 で 15 分間攪拌させた。Et₂O (24 mL) 中の (R) - N - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 21, 1.0 g, 3.6 mmol) の溶液を、- 75 に冷却した。それに、上のリチウム化合物の溶液を 15 分間カニューレ注入した。追加の Et₂O (2 mL) を用いて、リチウム化合物溶液をすすぎ洗浄した。その混合物を、

10

20

30

40

50

78 で3時間攪拌させた。それに、飽和NH₄Cl溶液を加えた。EtOAcを加え、そして有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の20～40% EtOAc）は、所望の生成物（Rs）-N-[(1R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド*を固体（TLC上の高い方のRf, 1.19g）として、ジアステレオ異性体（TLC上の低い方のRf, 166mg）と一緒に生じた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.41 (s, 1 H) 7.35 (d, J = 6.78 Hz, 2 H) 4.59 (t, J = 5.65 Hz, 1 H) 4.43 (d, J = 5.28 Hz, 1 H) 3.82 - 4.02 (m, 2 H) 1.23 (s, 9 H) 0.81 (s, 9 H) -0.06 (d, J = 12.06 Hz, 6 H)。

*「Rs」は、硫黄がR立体配置を有することを示すものである。

10

【0227】

中間体23(2R)-2-アミノ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノール塩酸塩

MeOH (15 ml) 中の(Rs)-N-[(1R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体22, 1.13g, 3.02 mmol)の溶液に、塩酸(ジオキサン中の4M, 3.02 ml, 12.08 mmol)を0 で加え、その混合物を15分間攪拌し、濃縮した。混合物をヘキサンから摩砕して、標題の塩(575 mg)を得た。生成物は、きわめて吸湿性である。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.62 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H) 7.76 - 7.93 (m, 1 H) 7.65 (dd, J = 8.29, 4.52 Hz, 1 H) 4.43 (d, J = 4.52 Hz, 1 H) 3.77 (s, 2 H)。

20

【0228】

中間体24(2R)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-({6-[(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-5-ニトロピリジン-2-イル}アミノ)エタノール

ジイソプロピルエチルアミン(3 mL)を含むn-BuOH(10 mL)中の6-クロロ-N-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(中間体7, 0.5g)および(2R)-2-アミノ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エタノール塩酸塩(中間体23, 0.45g)の混合物を、70 で4時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル(20 mL)で希釈し、ブライン(10 mL X 3)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル)によって分離して、0.45gの所望の生成物を得た。MS(エレクトロスプレー): C₁₈H₂₀FN₇O₄について418(M+1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.50 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.45 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H) 3.90 (m, 2 H) 1.30 (d, 6 H)。

30

【0229】

中間体255-エトキシ-1H-ピラゾール-3-アミン

標題化合物は、中間体6の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、3-アミノ-5-ヒドロキシピラゾールを出発物質として用いて製造した。(400 MHz, CD₃OD) ppm 4.85 (br s, 3 H), 4.02 (m, 2 H), 1.30 (t, J = 8 Hz, 3 H)

40

中間体266-クロロ-N-(5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

標題化合物は、中間体7の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、中間体25を出発物質として用いて製造した。MS(エレクトロスプレー): C₁₀H₁₀ClN₅Oについて284(M+1)。

【0230】

50

中間体 27

(2R) - 2 - ({ 6 - [(5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル } アミノ) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノール

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - BuOH (5 mL) 中の 6 - クロロ - N - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 26 , 0.2 g) および (2R) - 2 - アミノ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノール塩酸塩 (中間体 23 , 0.15 g) の混合物を、70 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.2 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₈FN₇O₄ について 404 (M + 1) 。

10

【 0 2 3 1 】

中間体 28

N² - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - BuOH (5 mL) 中の 6 - クロロ - N - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 26 , 0.35 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 15 , 0.20 g) の混合物を、70 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.37 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₆H₁₇FN₈O₃ について 389 (M + 1) 。

20

【 0 2 3 2 】

中間体 29

N² - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - BuOH (5 mL) 中の 6 - クロロ - N - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 26 , 0.35 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5 , 0.20 g) の混合物を、70 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.37 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₇FN₇O₃ について 388 (M + 1) 。

30

【 0 2 3 3 】

中間体 30

2 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

40

トリエチルアミン (5 mL) を含むアセトニトリル (50 mL) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン (2 g) および 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (中間体 6 , 1.5 g) の混合物を、室温で 24 時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、そして得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、1 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₀H₁₂ClN₆O₃ について 299 (M + 1) 。

【 0 2 3 4 】

中間体 31

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジア

50

ミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - B u O H (5 mL) 中の 2 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (中間体 30, 1.0 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5, 0.8 g) の混合物を、70 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、1.0 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₉FN₈O₃ について 403 (M + 1)。¹H NMR (300 MHz, C D₃OD) ppm 9.10 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 5.20 (m, 1 H) 4.70 (m, 2 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H)。

10

【0235】

中間体 32

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン

ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を含む n - B u O H (5 mL) 中の 2 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (中間体 30, 0.2 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 15, 0.15 g) の混合物を、70 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0.2 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₆H₁₈FN₉O₃ について 404 (M + 1)。

20

【0236】

中間体 33

(S) - N - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

標題化合物は、中間体 21 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、5 - フルオロピリミジン - 2 - カルバルデヒドおよび (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを出発物質として用いて製造した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.67 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.06 (dd, J=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 9 H)。生成物は、精製することなく用いた。

30

【0237】

中間体 34

(Ss) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) プロピル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド*

C H₂ C l₂ (10 mL) 中の (S) - N - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチレン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 33, 1.5 g, 6.58 mmol) の溶液に、- 45 で、臭化エチルマグネシウム (MTBE 中の 1.0 M, 6.6 mL, 6.6 mmol) を滴下した。反応混合物を、- 40 で 30 分間攪拌し、そしてそれに、水を加えた。層を分離し、有機層を濃縮した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (C H₂ C l₂ 中の 30 ~ 50 % E t O A c) は、標題化合物 (TLC 上の高い方の R f) を固体 (485 mg, 29%) として生じた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.39 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 4.60 (d, J=7.54 Hz, 1 H) 4.31 (q, J=6.78 Hz, 2 H) 1.22 - 1.27 (s, 9 H) 0.86 (t, J=7.54 Hz, 3 H)。

40

* 「Ss」は、硫黄が S 立体配置を有することを示すものである。

【0238】

中間体 35

50

[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] アミン

標題化合物は、中間体 2 1 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、(S s) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 3 4) を出発物質として用いて製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.64 (s, 1 H) 8.59 (s, 2 H) 7.77 - 7.92 (m, 1 H) 7.64 (dd, J=8.29, 4.52 Hz, 1 H) 4.33 (d, J=7.54 Hz, 1 H) 1.72 - 1.97 (m, 2 H) 0.75 (t, J=7.54 Hz, 3 H)。

【 0 2 3 9 】

中間体 3 6

N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - N² - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

10

ジイソプロピルエチルアミン (3 mL) を含む n - B u O H (1 0 mL) 中の 6 - クロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 7 , 0 . 5 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] アミン (中間体 3 5 , 0 . 4 5 g) の混合物を、7 0 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 mL) で希釈し、ブライン (1 0 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、0 . 4 5 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₉ H₂₂ F N₇ O₃ について 4 1 6 (M + 1) 。

20

【 0 2 4 0 】

中間体 3 7

2 , 4 , 6 - トリクロロ - 5 - ニトロピリミジン

P O C l₃ (3 0 mL) および 2 , 6 - ルチジン (1 5 mL) 中の 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 , 6 - トリオール (5 g) の溶液を、9 0 に 3 時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却させ、揮発物を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (I S C O , 1 : 1 0 の E t O A c / ヘキサン) による精製は、標題化合物 (1 . 0 3 g) を、2 , 4 , 5 , 6 - テトラクロロピリミジンと一緒に与えた。LCMS : 2 2 8 [M + 1] 。

【 0 2 4 1 】

中間体 3 8

5 , 6 - ジクロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

30

標題化合物は、中間体 7 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、中間体 6 および中間体 7 を出発物質として用いて製造した。MS (エレクトロスプレー) : C₁₁ H₁₁ C l₂ N₅ O₃ について 3 3 3 (M + 1) 。

【 0 2 4 2 】

中間体 3 9

3 - クロロ - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁶ - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

40

ジイソプロピルエチルアミン (3 mL) を含む n - B u O H (2 0 mL) 中の 5 , 6 - ジクロロ - N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 3 8 , 0 . 7 5 g) および [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5 , 0 . 5 0 g) の混合物を、7 0 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル (2 0 mL) で希釈し、ブライン (1 0 mL X 3) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (ヘキサン / 酢酸エチル) によって分離して、1 . 0 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₈ H₁₉ C l F N₇ O₃ について 4 3 6 (M + 1) 。

50

0 (d, 3 H) 1.30 (d, 6 H)。

【0243】

中間体40

2, 3, 6 - トリフルオロ - 5 - ニトロピリジン

三口丸底フラスコに、2, 3, 6 - トリフルオロピリジン (25 g, 0.19 mol) を加えた後、赤色発煙硝酸 (210 mL, 4.7 mol) を加えた。硫酸 (150 mL, 2.8 mol) を、この混合物に、40 未満の内部温度を維持しながら、滴下漏斗によって徐々に加えた。得られた溶液を、60 に30分間加熱し、そして加熱後、室温に冷却させた。次に、この溶液を、氷水浴中で更に冷却し、そして氷および水の混合物 (700 mL, 1:1比) が入っている2-Lの三角フラスコ中に逆クエンチした。次に、そのクエンチ溶液を、2-L分液漏斗に移し、ヘキサン (600 mL) で分配した。次に、水性層を、ヘキサン (600 mL) および塩化メチレン (600 mL) で洗浄した。次に、合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を淡黄色液体 (19.2 g, 57% 収率) として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.74 (s, 1 H)。

10

【0244】

中間体41

5, 6 - ジフルオロ - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

EtOH (20 mL) 中の2, 3, 6 - トリフルオロ - 5 - ニトロピリジン (中間体40, 1.0 g) の溶液に、0 で、5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (550 mg) およびDIPEA (2 mL) を加えた。得られた混合物を、この温度で一晩攪拌した。標題化合物を、濾過によって集めた (780 mg)。LCMS: 377 [M+1]。

20

【0245】

中間体42

3 - フルオロ - N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁶ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン

n-BuOH (10 mL) 中の5, 6 - ジフルオロ - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体41, 778 mg, 3.06 mmol) の溶液に、[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル]アミン塩酸塩 (554 mg, 3.06 mmol) の塩酸塩およびDIPEA (約1.1 mL) を加えた。得られた混合物を、110 に一晩加熱した。得られた混合物を、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去して、着色残留物を生じた。カラムクロマトグラフィー (Biotage, 50% 70% EtOAc / ヘキサン) による精製は、標題化合物を与えた。LCMS: 378 [M+1]。

30

【0246】

中間体43

6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

標題化合物は、中間体9の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジンおよび5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンを出発物質として用いて製造した。LCMS: 254 [M+1]。

40

【0247】

中間体44

N⁶ - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン

標題化合物は、中間体8の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル]アミン塩酸塩 (中間体15) および6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体43) を出発物質として用いて製造した。LCMS: 359 [

50

M + 1]。

【 0 2 4 8 】

中間体 4 5

N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン

標題化合物は、中間体 8 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5) および 6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (中間体 4 3) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 358 [M + 1]。

10

【 0 2 4 9 】

中間体 4 6

2 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

標題化合物は、中間体 30 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリミジンおよび 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンを出発物質として用いて製造した。LCMS : 255 [M + 1]。

【 0 2 5 0 】

中間体 4 7

6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリミジン - 2 - アミン

20

標題化合物は、中間体 18 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5) および 6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリミジン - 2 - アミン (中間体 4 6) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 359 [M + 1]。

【 0 2 5 1 】

中間体 4 8

2 - クロロ - 6 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル

30

標題化合物は、中間体 30 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、2 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチルおよび 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンを出発物質として用いて製造した。LCMS : 327 [M + 1]。

【 0 2 5 2 】

中間体 4 9

2 - { [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル

標題化合物は、中間体 18 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 15) および 2 - クロロ - 6 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル (中間体 4 8) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 432 [M + 1]。

40

【 0 2 5 3 】

中間体 5 0

2 - { [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸

THF / MeOH (1 : 1 v / v , 10 ml) 中の 2 - { [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール

50

- 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル (中間体 49, 2 mmol) の溶液に、H₂O (1 ml) 中の LiOH (0.42 g) を加え、得られた混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残った固体を H₂O で希釈した。水性層を、1 N の HCl (aq) 溶液で酸性にし、EtOAc (3x) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、そして蒸発は、標題化合物 (406 mg) を生じ、それを、更に精製することなく次の工程に用いた。LCMS: 402 [M - 1]。

【0254】

中間体 5 1

N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン

DMF (5 ml) 中の 2 - { [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸 (中間体 50, 406 mg, 約 1 mmol) の溶液に、DIPEA (約 0.3 ml)、HATU (456 mg) およびモルホリン (0.130 ml) を周囲温度で加えた。得られた混合物を、一晩攪拌した。その混合物を、H₂O および EtOAc で希釈し、そして水性層を、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、ブライン、飽和 NaHCO₃ (aq) 溶液で洗浄し、乾燥させ、そして減圧下での揮発物の蒸発は、着色残留物を生じた。カラムクロマトグラフィー (ISCO, 50% 70% EtOAc / ヘキサン) による精製は、標題化合物を生じた。LCMS: 473 [M + 1]

【0255】

中間体 5 2

2 - クロロ - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロ - N' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン

EtOH 中の 2, 4, 6 - トリクロロ - 5 - ニトロピリミジン (中間体 37, 1 g, 4.4 mmol) の溶液に、- 50 で、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (255 mg) および DIPEA (1.6 ml) を滴下した。得られた混合物を、この温度で 5 分間攪拌し、ここで、4 - アミノピラン (300 mg) を加えた。得られた混合物を、周囲温度に 4 時間温めた。その混合物を、H₂O および EtOAc で希釈し、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、ブライン、飽和 NaHCO₃ (aq) 溶液で洗浄し、乾燥させ、そして減圧下での揮発物の蒸発は、着色残留物を生じた。Gilson (MeCN / H₂O, 5% 95%, 15 分) による精製は、標題化合物 (120 mg) を生じた。LCMS: 354 [M + 1]。

【0256】

中間体 5 3

N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロ - N⁶ - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4, 6 - トリアミン

標題化合物は、中間体 18 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミン塩酸塩 (中間体 5) および 2 - クロロ - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロ - N' - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4, 6 - ジアミン (中間体 52) を出発物質として用いて製造した。LCMS: 458 [M + 1]。

【0257】

中間体 5 4

2 - クロロ - 6 - メトキシ - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

標題化合物は、中間体 18 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、2, 4, 6 - トリクロロ - 5 - ニトロピリミジン (中間体 37)、5 - メチル - 1H - ピラゾール

10

20

30

40

50

ル - 3 - アミンおよびナトリウムメトキシドを出発物質として用いて製造した。LCMS : 285 [M + 1]。

【0258】

中間体55

N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 6 - メトキシ - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン

標題化合物は、中間体18の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル]アミン塩酸塩(中間体5)および2 - クロロ - 6 - メトキシ - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン(中間体54)を出発物質として用いて製造した。LCMS : 389 [M + 1]。

10

【0259】

中間体56

4, 6 - ジクロロ - 2 - (メチルチオ) - 5 - ニトロピリミジン

50 mlの無水EtOHに、金属Na(1 g)を少量ずつ加え、そしてNaの添加を終えた後、得られた混合物を10分間攪拌した。チオ尿素(1.6 g)およびニトロマロン酸ジエチル(2.0 g)を加え、ここで、黄色懸濁液を認めた。この懸濁液を、加熱して3時間還流させた後、周囲温度に冷却させた。その混合物を、5NのHCl(aq)で注意深く約2のpHへと酸性にし、ここで、沈殿を認めた。その沈殿を、濾過によって集め、EtOH、H₂Oで洗浄し、真空オープン中で一晩乾燥させた。固体(2.15 g)を、2.5NのNaOH溶液(16 ml)中に溶解させ、得られた混合物を、周囲温度で20分間攪拌した。ヨウ化メチル(1.6 g)を、シリンジによって滴下し、そして添加終了時に着色懸濁液を認めた。その混合物を、氷酢酸で酸性にし、そして誘導された沈殿を、濾過によって集め、H₂Oで洗浄し、真空オープン中で一晩乾燥させた(1.2 g)。その固体(1.2 g)を、POCl₃(30 ml)および2, 6 - ルチジン(15 ml)の混合物に徐々に加え、得られた混合物を、80℃に1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却させ、そして揮発物を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(1:10のEtOAc/ヘキサン)による精製は、標題化合物(1.0 g)を与えた。LCMS : 240 [M + 1]。

20

30

【0260】

中間体57

N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン

THF中の4, 6 - ジクロロ - 2 - (メチルチオ) - 5 - ニトロピリミジン(中間体56, 820 mg)の溶液に、0℃で、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン(350 mg)およびDIPEA(1.6 ml)を滴下した。得られた混合物を、この温度で3時間攪拌し、ここで、モルホリン(1 ml)を加えた。得られた混合物を、周囲温度へ10時間にわたって温めた。混合物を、H₂OおよびEtOAcで希釈し、水性層を、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、ブライン、飽和NaHCO₃(aq)溶液で洗浄し、乾燥させ、そして減圧下での揮発物の蒸発は、着色残留物を生じた。カラムクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)による精製は、標題化合物(820 mg)を生じた。LCMS : 352 [M + 1]。

40

【0261】

中間体58

N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン

MeOH(2 ml)およびDCM(2 ml)中のN - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリミジン

50

- 4 - アミン (中間体 57, 118 mg) の溶液に、Oxone (登録商標) (302 mg) および NaHCO_3 (56 mg) を加え、得られた混合物を、周囲温度で 16 時間撹拌した。[(1S)-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]アミン (中間体 8, 250 mg) および DIPEA (3 ml) を加え、得られた混合物を、周囲温度で 3 時間撹拌した。混合物を、 H_2O および EtOAc で希釈し、水性層を、EtOAc (4 x) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン、飽和 NaHCO_3 (aq) 溶液で洗浄し、乾燥させ、そして減圧下での揮発物の蒸発は、着色残留物を生じた。カラムクロマトグラフィー (60% EtOAc / ヘキサン) による精製は、標題化合物 (220 mg) を生じた。LCMS: 444 [M+1]。

【0262】

中間体 59

N^2 - (5 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン

標題化合物は、中間体 28 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、6-クロロ-N-(5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン (中間体 26) および [(1S)-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]アミン (中間体 35) を出発物質として用いて製造した。LCMS: 402 [M+1]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.00 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3H)。

【0263】

中間体 60

2 - { [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル

標題化合物は、中間体 29 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、[(1S)-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル]アミン塩酸塩 (中間体 5) および 2-クロロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-5-ニトロピリミジン-4-カルボン酸エチル (中間体 48) を出発物質として用いて製造した。LCMS: 431 [M+1]。

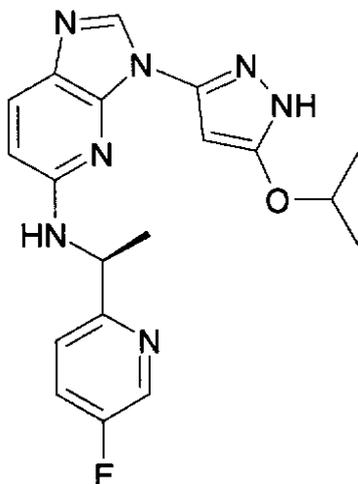
【0264】

実施例 1

N - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0265】

【化12】



10

20

30

40

50

【0266】

N^6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N^2 - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン (中間体 8, 0.5 g) を、Pd - C (60 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.29 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : $C_{19}H_{20}FN_7O$ について 382 (M + 1)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.45 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H)。

10

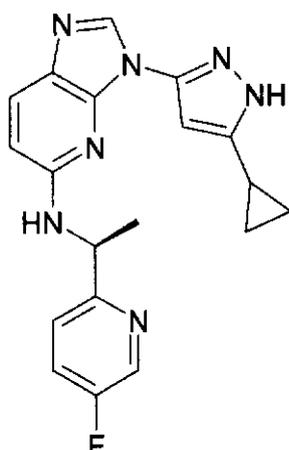
【0267】

実施例 2

3 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0268】

【化13】



20

30

【0269】

N^2 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン (中間体 10, 0.4 g) を、Pd - C (60 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、95 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.16 g の標題化合物を得た。

40

【0270】

MS (エレクトロスプレー) : $C_{19}H_{18}FN_7$ について 364 (M + 1)。

【0271】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.45 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.20 (s, 1 H) 5.10 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 0.80 (m, 2 H)。

【0272】

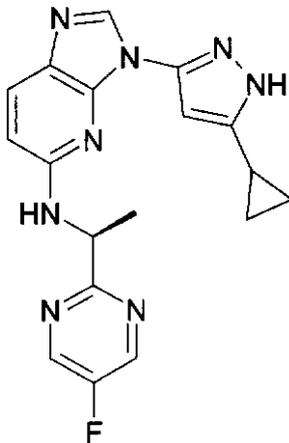
実施例 3

50

3 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【 0 2 7 3 】

【 化 1 4 】



10

【 0 2 7 4 】

N² - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 1 6 , 0 . 4 5 g) を、 P d - C (6 0 m g) および水素入口を含むエタノール (2 0 m L) 中に溶解させた。その混合物を、 T L C または L C M S で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルミルアミン (0 . 5 g) を濾液に加えた。その混合物を、 9 5 で 4 時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (4 0 m L) を加え、ブライン (1 0 m L X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / M e O H) によって分離して、 0 . 0 8 g の標題化合物を得た。M S (エレクトロスプレー) : C₁₈ H₁₇ F N₈ について 3 6 5 (M + 1) 。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 6.70 (d, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H)。

20

30

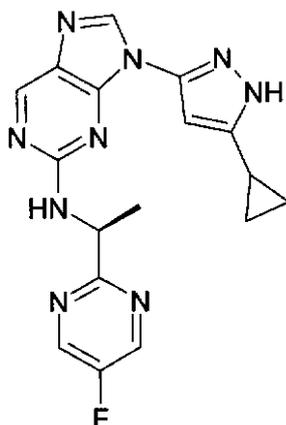
【 0 2 7 5 】

実施例 4

9 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 2 - アミン

【 0 2 7 6 】

【 化 1 5 】



40

【 0 2 7 7 】

N⁴ - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N² - [(1 S) - 1

50

- (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン (中間体 18, 0.25 g) を、Pd - C (40 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、95 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.013 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : $C_{17}H_{17}FN_9$ について 366 ($M + 1$)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.70 (s, 2 H) 8.65 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 6.40 (d, 1 H) 5.30 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H)。

10

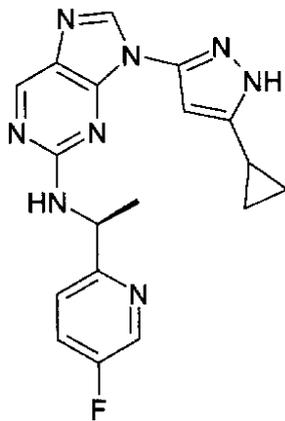
【0278】

実施例 5

9 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 9H - プリン - 2 - アミン

【0279】

【化16】



20

【0280】

N^4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン (中間体 19, 0.25 g) を、Pd - C (40 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、95 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.03 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : $C_{18}H_{17}FN_8$ について 365 ($M + 1$)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.70 (s, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 6.30 (br, 1 H) 5.20 (dd, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 1.65 (d, 3 H) 1.10 (m, 2 H) 0.90 (m, 2 H)。

30

40

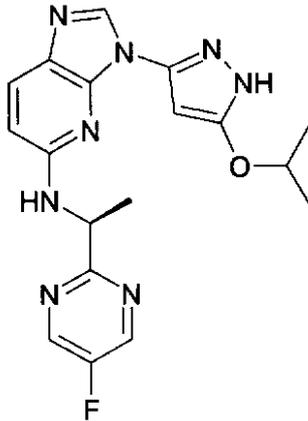
【0281】

実施例 6

N - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 5 - アミン

【0282】

【化17】



10

【0283】

N⁶ - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン (中間体 20, 0.5 g) を、Pd - C (60 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で 4 時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.29 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₈H₁₉FN₈O について 383 (M + 1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.75 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.30 (m, 1 H) 4.70 (m, 1 H) 1.55 (d, 3 H) 1.35 (d, 6 H)。

20

【0284】

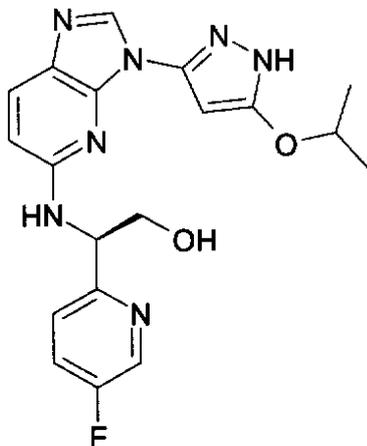
実施例 7

(2R) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - {[3 - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 5 - イル]アミノ}エタノール

30

【0285】

【化18】



40

【0286】

(2R) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - ({ 6 - [(5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル } アミノ) エタノール (中間体 24, 0.45 g) を、Pd - C (90 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出

50

発物質が検出されなくなるまで、室温で攪拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン（0.5 g）を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間攪拌した。得られた混合物中に酢酸エチル（40 mL）を加え、ブライン（10 mL X 3）を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム（酢酸エチル / MeOH）によって分離して、0.075 gの標題化合物を得た。MS（エレクトロスプレー）：C₁₉H₂₀FN₇O₂について398（M+1）。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） ppm 8.50（d, 1 H）8.30（s, 1 H）7.80（d, 1 H）7.50（dd, 1 H）6.70（d, 1 H）6.05（s, 1 H）5.20（m, 1 H）4.65（m, 1 H）4.00（m, 2 H），1.55 - 1.35（m, 6 H）。

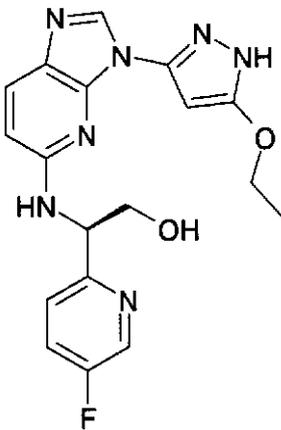
【0287】

実施例 8

(2R) - 2 - { [3 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] アミノ } - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノール

【0288】

【化19】



【0289】

(2R) - 2 - ({ 6 - [(5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル } アミノ) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エタノール（中間体27, 0.2 g）を、Pd-C（50 mg）および水素入口を含むエタノール（20 mL）中に溶解させた。その混合物を、TLCまたはLCMSで出発物質が検出されなくなるまで、室温で攪拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン（0.5 g）を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間攪拌した。得られた混合物中に酢酸エチル（40 mL）を加え、ブライン（10 mL X 3）を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム（酢酸エチル / MeOH）によって分離して、0.06 gの標題化合物を得た。MS（エレクトロスプレー）：C₁₈H₁₈FN₇O₂について384（M+1）。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） ppm 8.20（d, 1 H）8.15（s, 1 H）7.50（d, 1 H）7.30（dd, 1 H）6.40（d, 1 H）5.85（s, 1 H）5.00（m, 1 H）4.00（d, 2 H）3.80（m, 2 H）1.00（t, 3 H）。

【0290】

実施例 9

3 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0291】

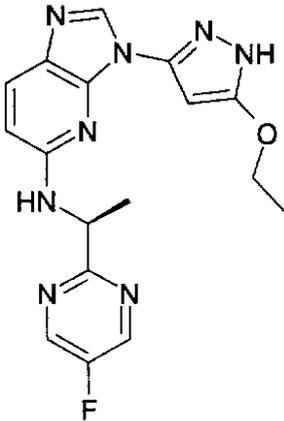
10

20

30

40

【化20】



10

【0292】

N^2 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 28 , 0 . 3 g) を、Pd - C (90 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で攪拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルミルアミジン (0 . 5 g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で 4 時間攪拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0 . 034 g の標題化合物を得た。MS (エレクトロスプレー) : $C_{17}H_{17}FN_8O$ について 369 ($M + 1$)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) ppm 8.70 (s, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.30 (q, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 1.55 (t, 3 H)。

20

【0293】

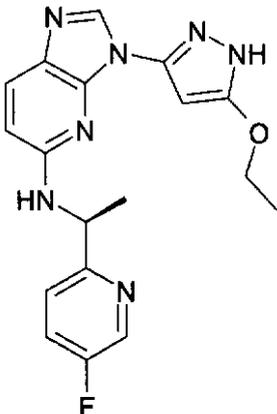
実施例 10

3 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

30

【0294】

【化21】



40

【0295】

N^2 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^6 - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 29 , 0 . 3 g) を、Pd - C (90 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなく

50

なるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン（0.5 g）を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル（40 mL）を加え、ブライン（10 mL X 3）を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム（酢酸エチル / MeOH）によって分離して、0.034 gの所望の生成物を得た。MS（エレクトロスプレー）：C₁₈H₁₈FN₇Oについて368（M+1）。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） ppm 8.30（s, 1 H）8.20（s, 1 H）7.70（d, 1 H）7.40（d, 1 H）6.60（d, 1 H）5.90（s, 1 H）5.10（m, 1 H）4.10（q, 2 H）1.50（d, 3 H）1.40（t, 3 H）。

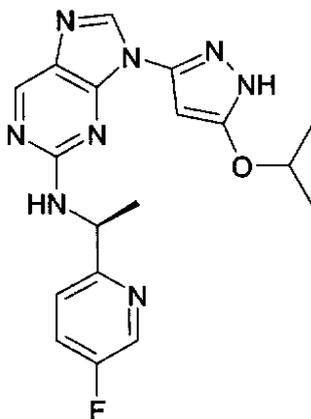
【0296】

実施例 1 1

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 - アミン

【0297】

【化22】



【0298】

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン（中間体 3 1 , 1 . 0 g）を、Pd - C（150 mg）および水素入口を含むエタノール（20 mL）中に溶解させた。その混合物を、TLCまたはLCMSで出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン（1.0 g）を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル（40 mL）を加え、ブライン（10 mL X 3）を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム（酢酸エチル / MeOH）によって分離して、0.7 gの所望の生成物を得た。MS（エレクトロスプレー）：C₁₈H₁₉FN₈Oについて383（M+1）。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） ppm 8.70（s, 1 H）8.40（m, 2 H）7.50（dd, 2 H）6.00（s, 1 H）5.20（m, 1 H）4.20（m, 1 H）1.50（d, 3 H）1.40（d, 6 H）。

【0299】

実施例 1 2

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 - アミン

【0300】

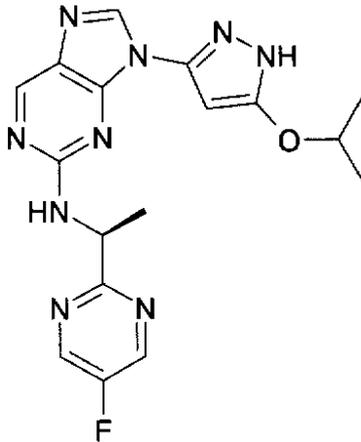
10

20

30

40

【化23】



10

【0301】

N² - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2, 4 - ジアミン (中間体32, 0.2g) を、Pd - C (40mg) および水素入口を含むエタノール (20mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLCまたはLCMSで出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中
20
に酢酸エチル (40mL) を加え、ブライン (10mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.08gの所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₇H₁₈FN₉O について384 (M + 1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.70 (s, 2H) 8.60 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 6.20 (s, 1H) 5.30 (m, 1H) 4.60 (m, 1H) 1.60 (d, 3H) 1.50 (d, 6H)。

20

【0302】

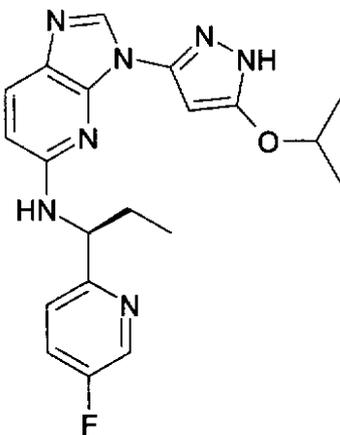
実施例13

N - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

30

【0303】

【化24】



40

【0304】

N⁶ - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - N² - (5 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2, 6 - ジアミン (中間体36, 0.45g) を、Pd - C (150mg) および水素入口を含むエタノール (20mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLCまたはLCMSで出発物質が
50

検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.12 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₂₀H₂₂FN₇O について 396 (M+1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.50 (m 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 5.00 (m, 1 H) 4.40 (m, 1 H) 2.00 (m, 2 H) 1.40 (d, 6 H)。

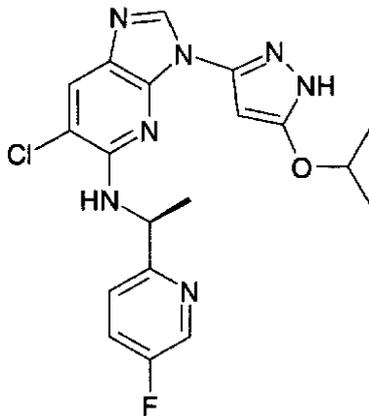
【0305】

実施例 14

6 - クロロ - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0306】

【化25】



【0307】

3 - クロロ - N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁶ - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 39 , 0.5 g) を、Pd - C (150 mg) および水素入口を含むエタノール (20 mL) 中に溶解させた。その混合物を、TLC または LCMS で出発物質が検出されなくなるまで、室温で撹拌した。得られた混合物の濾過後、酢酸ホルムアミジン (0.5 g) を濾液に加えた。その混合物を、85 で4時間撹拌した。得られた混合物中に酢酸エチル (40 mL) を加え、ブライン (10 mL X 3) を用いて有機層を洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / MeOH) によって分離して、0.12 g の所望の生成物を得た。MS (エレクトロスプレー) : C₁₉H₁₉ClFN₇O について 416 (M+1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.50 (m 2 H) 6.70 (d, 1 H) 6.00 (s, 1 H) 5.40 (m, 1 H) 4.60 (m, 1 H) 1.60 (d, 3 H) 1.40 (d, 6 H)。

【0308】

実施例 15

6 - フルオロ - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0309】

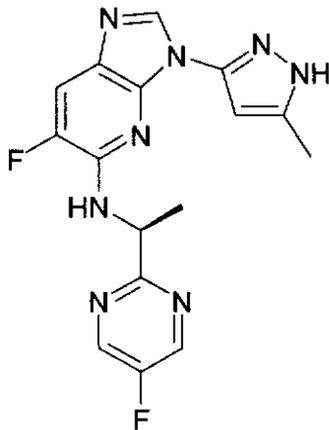
10

20

30

40

【化26】



10

【0310】

EtOH (5 ml) 中の 3-フルオロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁶-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-ニトロピリジン-2,6-ジアミン(中間体42, 3.05 mmol)の溶液に、SnCl₂·2H₂O (1.74 g, 9.18 mmol) およびオルトギ酸トリエチル(0.652 ml)を加えた。得られた溶液を、70 に一晩加熱した。その混合物を、室温に冷却させ、Celite(登録商標)を介して濾過し、EtOAcで洗浄した。減圧下での揮発物の蒸発は、着色残留物を生じ、それを、Gilson(5% 95% MeCN/H₂O)によって精製して、標題化合物を得た。LC-MS: 357 [M+1]。¹H NMR 2.01 (d, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 6.46 - 6.55 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.87 (s, 2 H) 9.72 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H)。

20

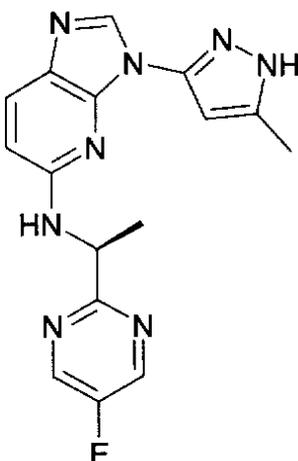
【0311】

実施例16

N-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン

【0312】

【化27】



30

40

【0313】

標題化合物は、実施例15の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N⁶-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N²-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-ニトロピリジン-2,6-ジアミン(中間体44)を出発物質として用いて製造した。LCMS: 339 [M+1]。¹H NMR 1.46 (d, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 5.08 (s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.7

50

7 (s, 2 H)。

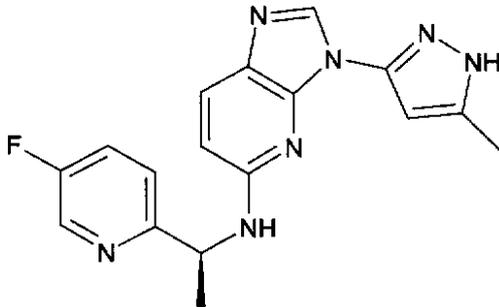
【0314】

実施例 17

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0315】

【化28】



10

【0316】

標題化合物は、実施例 15 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 45) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 338 [M + 1]。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.58 (d, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 5.05-5.17 (m, 1 H) 5.45 (s, 1 H) 6.43 (d, 1 H) 6.53 (1H, s) 7.35 (m, 2H), 7.81 (1H, d) 8.41 (s, 1H) 8.6 (br s, 1H)。

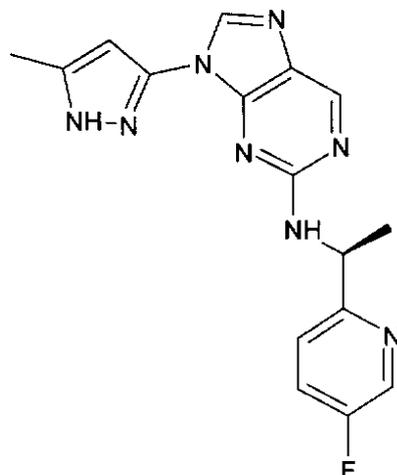
20

実施例 18

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 - アミン

【0317】

【化29】



30

40

【0318】

標題化合物は、実施例 15 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、6 - クロロ - N - (5 - メチル - 1 H) - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリミジン - 2 - アミン (中間体 47) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 339 [M + 1]。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.62 (d, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 5.23-5.26 (m, 1 H) 6.09 (s, 1H) 6.52 (s, 1H) 7.41-7.32 (m, 2H) 8.26 (d, 1H) 8.34 (s, 1H) 8.45 (d, 1H) 8.73 (s, 1H)。

【0319】

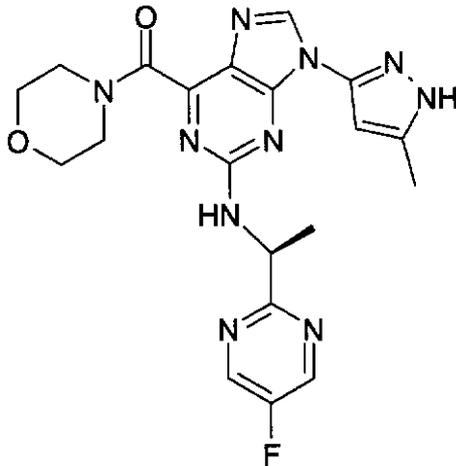
50

実施例 19

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 9 H - プリン - 2 - アミン

【 0 3 2 0 】

【 化 3 0 】



10

【 0 3 2 1 】

20

標題化合物は、実施例 4 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (中間体 5 1) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 453 [M + 1]。¹H NMR 1.54 (d, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 3.18-3.70 (m, 8 H) 4.97 - 5.29 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.84 (s, 2 H) 12.69 (s, 1 H)。

【 0 3 2 2 】

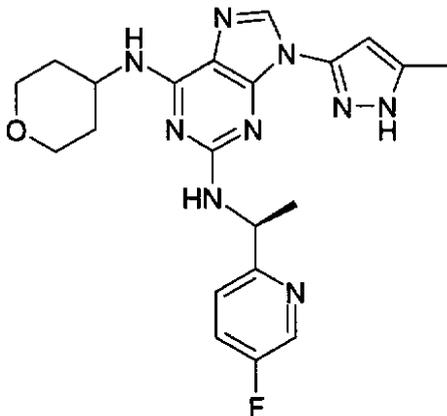
実施例 20

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン

30

【 0 3 2 3 】

【 化 3 1 】



40

【 0 3 2 4 】

標題化合物は、実施例 4 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロ - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 , 6 - トリアミン (中間体 5 3) を出発物質として用いて製造

50

した。LCMS : 438 [M + 1]。¹H NMR (MeOD) 1.74-2.02 (m, 7 H) 2.31 (s, 3 H) 3.60 (s, 5 H) 5.05 - 5.41 (m, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.47 - 7.99 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H)。

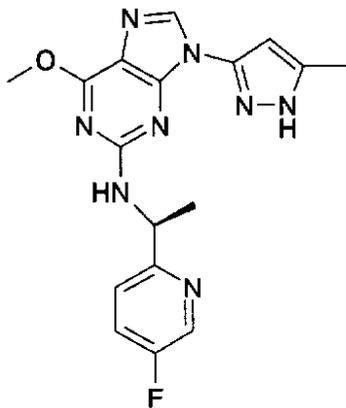
【0325】

実施例 2 1

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 6 - メトキシ - 9 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 - アミン

【0326】

【化32】



10

20

【0327】

標題化合物は、実施例 4 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N²-[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 6 - メトキシ - N⁴- (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - ニトロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (中間体 5 5) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 369 [M + 1]。¹H NMR (MeOD) 1.67 (d, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 5.08 - 5.49 (m, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.91 - 8.10 (m, 1 H) 8.13 - 8.36 (m, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 9.33 (s, 1 H)。

【0328】

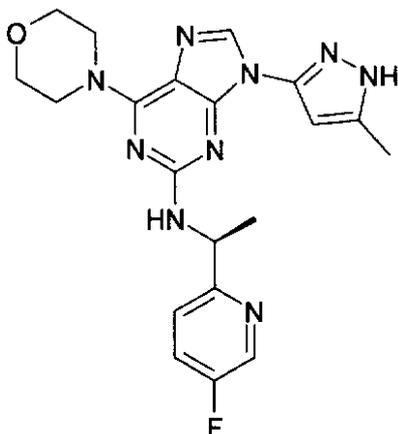
実施例 2 2

N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 9 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 2 - アミン

30

【0329】

【化33】



40

【0330】

標題化合物は、実施例 1 5 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N²-[(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴- (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - ニトロピリミジン - 2

50

, 4 - ジアミン (中間体 5 8) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 424 [M + 1]。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.54 (d, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.72-3.74 (m, 4H) 4.15-4.20 (m, 4H) 5.12-5.17 (m, 1 H) 6.44 (s, 1H) 7.24-7.36 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.38 (d, 1H)。

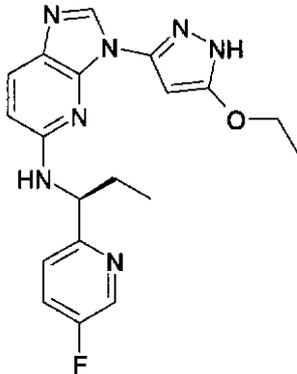
【0331】

実施例 2 3

3 - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0332】

【化34】



10

20

【0333】

標題化合物は、実施例 9 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N² - (5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロピル] - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間体 5 9) を出発物質として用いて製造した。LCMS : 382 [M + 1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.10 (t, 3 H)。

30

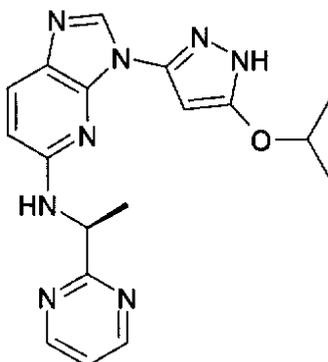
【0334】

実施例 2 4

3 - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - ピリミジン - 2 - イルエチル] - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - アミン

【0335】

【化35】



40

【0336】

標題化合物は、実施例 6 の合成について記載されたのと同様の手順を用いて、N⁶ - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N² - (5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ニトロピリジン - 2 , 6 - ジアミン (中間

50

体 20) を出発物質として用いて製造した。出発物質 (1.7 g) を、エタノール (10 mL) 中に溶解させた。その溶液に、Pd-C (0.3 g, 10%) を加えた。水素入口を、反応フラスコ中に導入した。得られた混合物を 5 時間攪拌した。得られた混合物に、酢酸ホルムアミジン (2 g) を加えた。その混合物を、85 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムによって分離した。標題化合物を、副生成物として得た (0.14 g)。LCMS: 365 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.60 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.30 (d, 6H)。

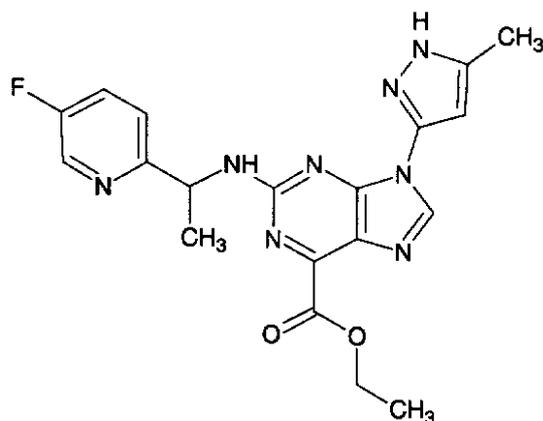
【0337】

実施例 25

(S) - エチル 2 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチルアミノ) - 9 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 9H - プリン - 6 - カルボキシレート

【0338】

【化36】



【0339】

標題化合物は、実施例 4 について記載の手順にしたがって、2 - { [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 6 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 5 - ニトロピリミジン - 4 - カルボン酸エチル (中間体 60) を出発物質として用いて製造した。標題化合物は、その合成直後に分解した。LCMS: 411 [M+1]⁺。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/52
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
		A 6 1 P 31/00
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100133765

弁理士 中田 尚志

(72)発明者 デービス, オードリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 イオアニディス, ステファノス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ラム, ミシェル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 スー, メイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ワン, タオ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 チャン, ハイ-ジュン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2006/087530(WO, A1)
国際公開第2007/049041(WO, A1)
国際公開第2006/123113(WO, A1)
国際公開第2006/082392(WO, A1)
国際公開第2006/074057(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

C07D 473/32

CAplus/REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】9-(ピラゾール-3-イル)-9H-プリン-2-アミンおよび3-(ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-B]ピリジン-5-アミン誘導体および癌の処置のためのそれらの使用