

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-51516

(P2014-51516A)

(43) 公開日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z	4C065
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506 ZNA	4C072
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C086
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/541	
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/551	

審査請求 有 請求項の数 43 O L (全 238 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-227246 (P2013-227246)	(71) 出願人	598032106
(22) 出願日	平成25年10月31日 (2013.10.31)		
(62) 分割の表示	特願2009-542940 (P2009-542940) の分割		
原出願日	平成19年12月21日 (2007.12.21)		
(31) 優先権主張番号	60/876, 307		
(32) 優先日	平成18年12月21日 (2006.12.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/922, 291		
(32) 優先日	平成19年4月6日 (2007.4.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/947, 707		
(32) 優先日	平成19年7月3日 (2007.7.3)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山田 卓二

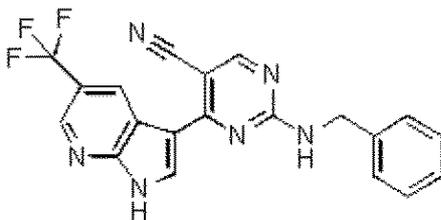
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤として有用な 5-シアノ-4- (ピロロ [2, 3B] ピリジン-3-イル) -ピリミジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン関連疾患等、タンパク質キナーゼが介在する疾患を治療するための医薬の提供。

【解決手段】 式 I-1 を代表例とする 5-シアノ-4 (ピロロ [2, 3B] ピリジン-3-イル) -ピリミジン誘導体、および該化合物を含む薬学的に許容される組成物。



I-1

【効果】 該化合物およびその薬学的に許容される組成物は、PLKタンパク質キナーゼの阻外剤として有用であり、課題に挙げられた疾患の処置又は予防に有用である。

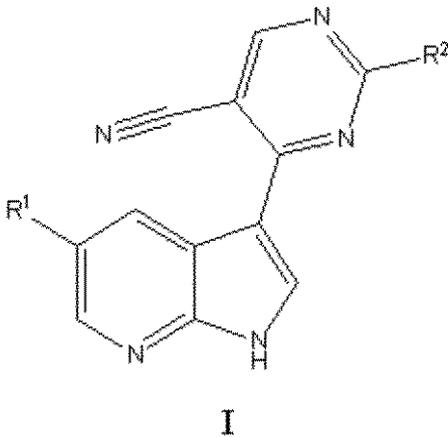
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

R¹ は、- H、ハロゲン、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい - O (C₁ - 6 脂肪族)、または - N (H) R であり；

R は、それぞれ独立して、H、C₁ - 6 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 8 シクロアルキル、または所望により - N (R¹⁷) -、- O - または - S - から選択される 1 - 3 個の基を含んでいてよい 4 - 12 員のヘテロ環式環 (ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。) であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、ベンジル、オキソ、- CF₃、W、- CN、- NH₂、- N (H) - W、- N (W)₂、- N (H) - SO₂ - W、- S (O)₂ - N (H) - W、- S (O)₂ - N (W)₂、- C (O) - W、- C (O) - N (W)₂、- N (H) - C (O) - W、- O - C (O) - W、- C (O) - O - W、- SO₂ - W、SW または - OW から選択され；

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、- H、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環から選択され；C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個のハロゲン、- OR⁶、- CN、C₁ - 6 アルキルまたは NR¹⁸R¹⁹ で置換されていてよいか；または

1 個の W は、それが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員環を形成するか；または

2 個の W は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

R¹⁸ および R¹⁹ は、それぞれ独立して、水素または C₁ - 3 アルキルであるか；または

R¹⁸ および R¹⁹ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

2 個の W は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく；

R² は、- NR⁴R⁵、- OR⁶、- SR⁶、または - NR¹⁰R¹¹ であり；

R³ は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、アリール、またはヘテロアリ

50

ールであり；

R^4 は、それぞれ独立して、-Hまたは所望により1-3個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

R^5 は、それぞれ独立して、所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族、または所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい4ないし8員の単環式環もしくは6ないし10員の二環式環であるか、または

R^4 および R^5 は、結合して一体となり、所望により1-3個の R^9 で置換されていてよい単環式または二環式環を形成してよく；

R^6 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、-L-アリール、または-L-ヘテロアリール（ここで、 C_{1-6} アルキル、-L-アリール、または-L-ヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個の R^8 で置換されていてよい。）であり；

Lは、 C_{0-3} アルキルであり；

R^7 は、それぞれ独立して、オキソ、アルキル、ハロゲン、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-N(R⁹)₂、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または-N(R¹⁷)-、-O-、または-S-から選択される1-3個の基を含む4ないし8員のヘテロ環式環（ここで、アルキル、シクロアルキル、4-8員のヘテロ環式単環式もしくは二環式環、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個の R^8 で置換されていてよい。）であるか、または

同一原子または隣接原子上の2個の R^7 は、結合して、炭素環式環または-N(R¹⁷)-、-O-、または-S-から選択される1-3個の基を含む4ないし8員のヘテロ環式環を形成し（ここで炭素環式環および4ないし8員のヘテロ環式環はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個の R^8 で置換されていてよい。）；

R^8 は、それぞれ独立して、-R、-Q、-R⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲン、または-CNであり；

R^9 は、それぞれ独立して、-H、-N(R¹⁶)₂、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）であるか；または

2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、-N(R¹⁷)-、-O-または-S-からそれぞれ独立して選択される1または2個の基をさらに含む4-8員環を形成し（ここで4ないし8員環は、所望により、かつ独立して、1-3個のWで置換されていてよい。）；

R^{16} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または

2個の R^{16} 基は、それらが結合するN原子と一体となって、NR¹⁷、OまたはSから選択される1または2個の基を含む4ないし8員環を形成し；

R^{17} は、それぞれ独立して、水素、Q₁または C_{1-4} 脂肪族もしくはシクロ脂肪族（ここで、 C_{1-4} 脂肪族またはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）であり；

Q₁は、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、または-SO₂-Wであり；

R^{10} は、-Hまたは所望により1-3個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

R^{11} は、-C(R¹²R¹³)C(=O)NR¹⁴R¹⁵であり；

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、Hまたは所望により1-3個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であるか；または

R^{12} および R^{13} は、結合して一体となり、所望により1-3個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよいか；または

10

20

30

40

50

R^{10} および R^{12} は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよく；そして

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、所望により 1 - 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} アルキル、炭素環式、またはヘテロ環式であるか；または

R^{14} および R^{15} は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよい。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 がハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が - Cl である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、所望により 1 - 3 個の R^3 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり、そして R^3 が、それぞれ独立して、ハロ、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、所望により 1 - 3 個の R^3 で置換されていてよい C_{1-6} アルキルであり、そして R^3 がそれぞれ独立して、ハロ、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、所望により 1 - 3 個の R^3 で置換されていてよいメチルであり、そして R^3 が、独立してハロである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が - CF_3 である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が - CH_3 である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が - NHR であり、 R が、H、 C_{1-6} 脂肪族、アリールまたは C_{3-8} シクロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R が、H、 C_{1-6} アルキルまたはアリールである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、- NR^4R^5 または - $NR^{10}R^{11}$ である、請求項 1 - 10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

R^2 が、- NR^4R^5 (式中、 R^4 が、H または所望により 1 - 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり、そして R^5 が、所望により 1 - 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族または所望により 1 - 4 個の R^7 で置換されていてよい 3 ないし 6 員の単環式環もしくは 6 ないし 10 員の二環式環である。) である、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 が、H または C_{1-6} 脂肪族であり、そして R^5 が、所望により 1 - 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} アルキルである、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

R^4 が H であり、そして R^5 が、所望により 1 - 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-4} アルキルである、請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

R^5 が、窒素原子に結合した炭素原子にて R^7 で置換されたエチルである、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

R⁷ がアリールまたはヘテロアリールであり、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよい、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R⁷ が、フェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよい、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

R⁷ が、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよいフェニルである、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷ が、所望によりオルトまたはメタ位にて R⁸ で置換されていてよいフェニルであり、さらにパラ位にて R⁸ で置換されていてよい、請求項 18 記載の化合物。 10

【請求項 20】

オルトまたはメタ位の任意の置換基 R⁸ が、存在するときハロゲンである、請求項 19 記載の化合物。

【請求項 21】

R⁷ が、パラ位にて - R または - N (R⁹)₂ で置換されたフェニルであり；
R が、所望により - N (R¹⁷) - 、 - O - または - S - からそれぞれ独立して選択される 1 - 3 個の基を含んでいてよい 4 ないし 8 員のヘテロ環式環であり、該ヘテロ環式環が、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよく；

Q が、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - ₆ アルキル、ベンジル、- CF₃、W、- C (O) - W、- C (O) - N (W)₂、- C (O) - O - W から選択され；
W が、それぞれ独立して、- H、C₁ - ₆ アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

R⁹ が、それぞれ独立して、- H、C₃ - ₆ ヘテロ環式環、または C₁ - ₃ 脂肪族（ここで、C₃ - ₆ ヘテロ環式環および C₁ - ₃ 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2 個の R⁹ 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、- N (R¹⁷) - 、 - O - または - S - からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 個の基をさらに含んでいてよい 4 ないし 8 員環を形成する（ここで、該 4 ないし 8 員環が、所望により、かつ独立して、1 - 3 個の W で置換されていてよい。）、請求項 19 記載の化合物。 20 30

【請求項 22】

R⁷ が、所望によりオルト位にてフッ素で置換されていてよい、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

R が、所望により 2 個の窒素原子を含んでいてよく、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい 5 ないし 7 員のヘテロ環式環であり；

R⁹ が、それぞれ独立して、- H、C₃ - ₆ ヘテロ環式環、または C₁ - ₃ 脂肪族（ここで、C₃ - ₆ ヘテロ環式環および C₁ - ₃ 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2 個の R⁹ 基が、それらが結合する N 原子と一体となって、1 個のさらなる窒素原子を含み、所望により 1 - 3 個の W で置換されていてよい 6 ないし 7 員環を形成する、請求項 21 記載の化合物。 40

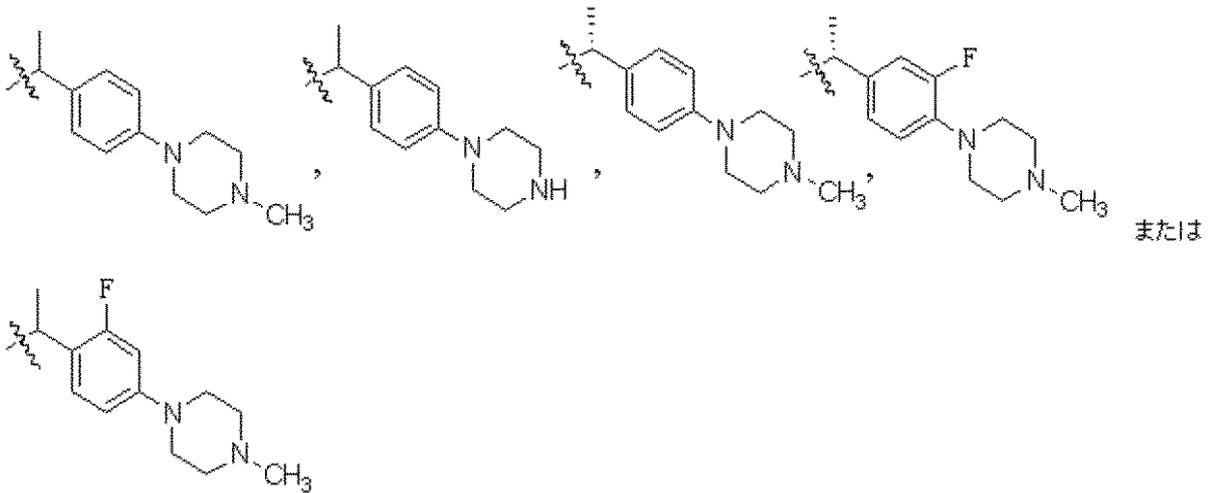
【請求項 24】

R が、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよいピペラジンである、請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

R⁷ が、

【化 2】



10

である、請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^7 が、パラ位にて $-OR^9$ で置換されたフェニルである、請求項 1 9 記載の化合物。

20

【請求項 2 7】

R^9 が、 $-H$ 、 $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル環、または $C_1 - 3$ アルキル（ここで、 $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル環および $C_1 - 3$ アルキルはそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。）である、請求項 2 6 記載の化合物。

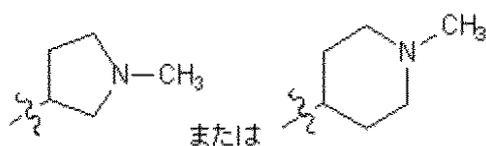
【請求項 2 8】

R^9 が、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよいピロリジニルまたはピペリジニルである、請求項 2 7 記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^9 が、

【化 3】



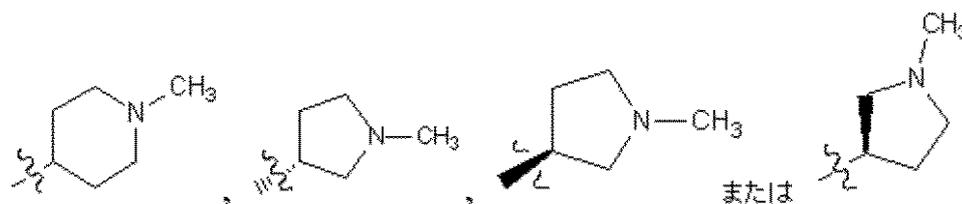
30

である、請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^9 が、

【化 4】



40

である、請求項 2 9 記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^7 が、所望により 1 - 3 個の R^8 で置換されていてよいピリミジニルである、請求項

50

17記載の化合物。

【請求項32】

R⁷が、所望により2位にてR⁸で置換されていてよい5-ピリミジルである、請求項17記載の化合物。

【請求項33】

R⁸が、-R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲン、または-CNであり；

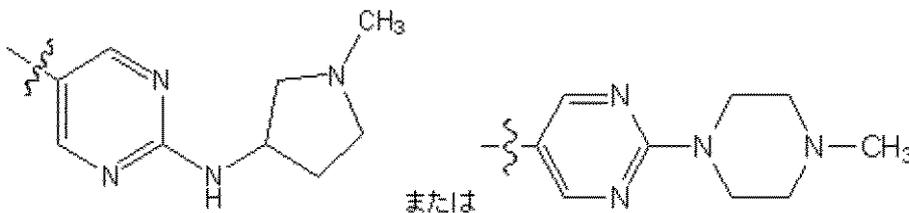
R⁹が、それぞれ独立して、-H、C₃-6炭素環式環、C₃-6ヘテロ環式環、またはC₁-3脂肪族(ここで、C₃-6炭素環式環、C₃-6ヘテロ環式環およびC₁-3脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。)である、請求項32記載の化合物。

10

【請求項34】

R⁷が、

【化5】



20

である、請求項33記載の化合物。

【請求項35】

R⁷が、所望により1-3個のR⁸で置換されていてよいピリジニルである、請求項17記載の化合物。

【請求項36】

R⁷が、所望により1-3個のR⁸で置換されていてよい3-ピリジニルである、請求項35記載の化合物。

【請求項37】

R⁷が、所望により6位にてR⁸で置換されていてよい3-ピリジニルである、請求項35記載の化合物。

30

【請求項38】

R⁸が、-Q、-R⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲン、または-CNであり；R⁹が、それぞれ独立して、-H、C₃-6ヘテロ環式環、またはC₁-3脂肪族(ここで、C₃-6ヘテロ環式環およびC₁-3脂肪族がそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。)であるか；または

2個のR⁹基が、それらが結合するN原子と一体となって、所望により-N(R¹⁷)-、-O-または-S-から選択される1または2個の基をさらに含んでよい4ないし8員のヘテロシクロアルキル環を形成し(ここで、4ないし8員のヘテロシクロアルキル環は、所望により、かつ独立して、1-3個のWで置換されていてよい。)；

40

R¹⁷が、それぞれ独立して、水素、またはC₁-4脂肪族(ここで、C₁-4脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。)であり；

Qが、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-6アルキル、-CF₃、-NH₂、-N(H)-W、または-N(W)₂から選択され；

Wが、それぞれ独立して、-H、C₁-6アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環から選択されるか(ここで、C₁-6アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環がそれぞれ、所望により1-3個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁-6アルキルまたは-NR¹⁸R¹⁹で置換されていてよい。)；または

1個のW基が、それらが結合する窒素原子およびRの炭素原子と一体となって、4ないし

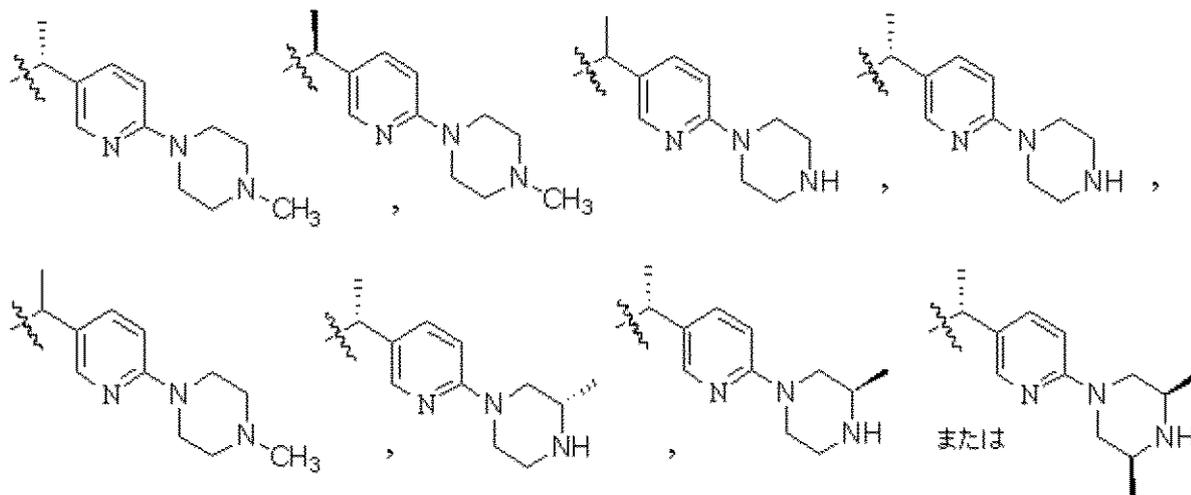
50

8員環を形成するか；または
2個のW基が、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となっ
て、4ないし8員環を形成する、請求項37記載の化合物。

【請求項39】

R⁷が、

【化6】



10

20

である、請求項35記載の化合物。

【請求項40】

1個のR⁸が、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₈シクロアルキル、または4ないし8員のヘテロ環式環（それぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）である、請求項17記載の化合物。

【請求項41】

1個のR⁸が、所望により1-3個のQで置換されていてよい4ないし8員のヘテロ環式環である、請求項40記載の化合物。

【請求項42】

1個のR⁸が、所望により1-3個のQで置換されていてよい5ないし6員のヘテロ環式環である、請求項41記載の化合物。

30

【請求項43】

1個のR⁸が、所望により1-3個のQで置換されていてよいピペラジン環である、請求項42記載の化合物。

【請求項44】

1個のR⁸がQである、請求項17記載の化合物。

【請求項45】

Qが、-NHW、-NW₂、-NH-SO₂W、-NH-COW、-CO-NHW、-CO-NW₂、-SO₂NHW、-SO₂-NW₂、-SW、-OW、または-Wである、請求項44記載の化合物。

40

【請求項46】

Qが、-NHW、-NW₂または-OWである、請求項45記載の化合物。

【請求項47】

Wが、C₁-₆アルキル、アラルキル、シクロアルキル、またはヘテロ環式環（ここで、C₁-₆アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環がそれぞれ、所望により1-3個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルキルまたは-NR¹⁸R¹⁹で置換されていてよい。）である、請求項46記載の化合物。

【請求項48】

Wが、C₁-₆アルキルまたはヘテロ環式環（ここで、C₁-₆アルキル、アラルキル

50

、シクロアルキルまたはヘテロ環式環がそれぞれ、所望により 1 - 3 個のハロゲン、- O R⁶、- CN、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルまたは - N R¹⁸ R¹⁹ で置換されていてよい。) である、請求項 47 記載の化合物。

【請求項 49】

1 個の R⁸ が、- R⁹、- O R⁹、または - N (R⁹)₂ である、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 50】

R⁹ が、独立して、H、C₃₋₆ 炭素環式環、C₃₋₆ ヘテロ環式環、または C₁₋₃ 脂肪族 (ここで、C₃₋₆ 炭素環式環、C₃₋₆ ヘテロ環式環および C₁₋₃ 脂肪族が、それぞれ所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。) であるか；または 2 個の R⁹ 基が、それらが結合する N 原子と一体となって、所望により - N (R¹⁷) -、- O -、または - S - から選択される 1 または 2 個の基をさらに含んでいてよい 4 ないし 8 員環を形成する (ここで、4 ないし 8 員環が、所望により、かつ独立して、1 - 3 個の W で置換されていてよい。) 、請求項 49 記載の化合物。

10

【請求項 51】

R⁷ が、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよい 4 ないし 10 員のヘテロ環式単環式または二環式環である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 52】

R⁷ が、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよい 4 ないし 6 員のヘテロ環式単環式環である、請求項 15 記載の化合物。

20

【請求項 53】

R⁸ が Q である、請求項 52 記載の化合物。

【請求項 54】

Q が、- C (O) - W、- C (O) - N (W)₂、- C (O) - O - W または - S O₂ - W から選択される、請求項 53 記載の化合物。

【請求項 55】

Q が、- C (O) - W から選択される、請求項 54 記載の化合物。

【請求項 56】

R⁷ が、所望により 1 - 3 個の R⁸ で置換されていてよい C₃₋₈ 炭素環である、請求項 15 記載の化合物。

30

【請求項 57】

1 個の R⁸ が Q である、請求項 56 記載の化合物。

【請求項 58】

Q が、ヒドロキシ、- N H₂、- N (H) - W、- N (W)₂、- N (H) - S O₂ - W、- C (O) - N (W)₂、- N (H) - C (O) - W、または - O - C (O) - W から選択される、請求項 57 記載の化合物。

【請求項 59】

Q が、- N (H) - C (O) - W である、請求項 58 記載の化合物。

【請求項 60】

R² が、- N R¹⁰ R¹¹ である、請求項 11 記載の化合物。

40

【請求項 61】

R¹⁰ が、- H であり、R¹¹ が、- C (R¹² R¹³) C (= O) N R¹⁴ R¹⁵ である、請求項 60 記載の化合物。

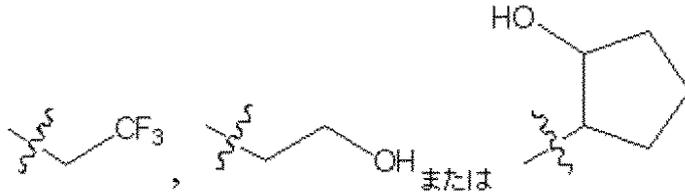
【請求項 62】

R¹² が H であり；R¹³ が C₁₋₃ アルキルであり；R¹⁴ が H であり；そして、R¹⁵ がトリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、または R¹⁵ が、ヒドロキシで置換されたシクロアルキルである、請求項 61 記載の化合物。

【請求項 63】

R¹⁵ が、

【化 7】



である、請求項 6 2 記載の化合物。

10

【請求項 6 4】

R^2 が、 $-OR^6$ または $-SR^6$ である、請求項 1 - 1 0 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 5】

R^6 が、所望により置換されていてよいフェニルである、請求項 6 4 記載の化合物。

【請求項 6 6】

化合物 I - 1 ないし I - 3 0 4 またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 7】

化合物 I A - 0 ないし I A - 1 3 またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 6 8】

化合物 I I - 0 ないし I I - 1 7 またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 9】

化合物 E G 4、E G 5、E G 6、E G 7 および E G 8 またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7 0】

請求項 1 - 6 9 のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルを含む、組成物。

30

【請求項 7 1】

合成小分子 V E G F 受容体アンタゴニスト、小分子増殖因子受容体アンタゴニスト、合成小分子に分類されない、E G F 受容体または V E G F 受容体またはインテグリン受容体またはいずれか他のタンパク質チロシンキナーゼ受容体の阻害剤、融合タンパク質である、E G F 受容体または V E G F 受容体またはインテグリン受容体または何れか他のタンパク質チロシンキナーゼ受容体に対する阻害剤、核酸と相互作用し、アルキル化剤または白金化合物として分類される化合物、DNA マイナーグロブ結合化合物を含む、核酸と相互作用し、アントラサイクリン、DNA 挿入剤、または DNA 架橋剤として分類される化合物、代謝拮抗剤、天然に生じる、半合成または合成プレオマイシン型抗生物質、DNA 転写酵素の阻害剤、ならびにとりわけトポイソメラーゼ I またはトポイソメラーゼ II 阻害剤、クロマチン修飾剤、有糸分裂阻害剤、抗有糸分裂剤、細胞周期阻害剤、プロテアソーム阻害剤、酵素、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、ホルモン阻害剤、ステロイド合成の阻害剤、ステロイド、サイトカイン、低酸素症選択的細胞毒素、サイトカインの阻害剤、リンホカイン、サイトカインに対する抗体、経口および非経腸的耐性誘導剤、補助剤 (supportive agent)、化学的放射線増感剤および保護剤、光化学的に活性化された薬剤、合成ポリマーまたはオリゴヌクレオチド、所望により修飾されるか、または複合体化されていてよい、非ステロイド系抗炎症剤、細胞毒性抗生物質、増殖因子またはそれらの受容体を標的とする抗体、癌細胞の表面分子を標的とする抗体、メタロプロテイナーゼの阻害剤、金属、癌遺伝子の阻害剤、遺伝子転写または RNA 翻訳またはタンパク質発現の阻害剤、希土類元素の複合体、1 個以上の A B C 運搬体により仲介されるヒアルロン酸の輸送

40

50

を低下する化合物、ならびに光化学療法剤からなる群から選択される別の治療剤をさらに含む、請求項70記載の組成物。

【請求項72】

バタラニブ (PTK-787 / ZK222584)、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842およびGW-786034からなる群から選択される小分子VEGF受容体アンタゴニスト；ゲフィチニブ、エルロチニブ、CI-1033、およびGW-2016からなる群から選択される二重EGFR/HER2アンタゴニスト；イレッサ (ZD-1839)、タルセバ (OSI-774)、PKI-166、EKB-569、HKI-272、およびハーセプチンからなる群から選択されるEGFRアンタゴニスト；BAY-43-9006およびBAY-57-9006からなる群から選択されるマイトージェン活性化タンパク質キナーゼのアンタゴニスト；4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{ [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、または4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{ [4-(ホモホルリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるキナゾリン誘導体；アトラセンタン、リツキシマブ、セツキシマブ、Avastin (商標) (ベバシズマブ)、IMC-1C11、エルビタックス (C-225)、DC-101、EMD-72000、バイタクシンおよびイマチニブからなる群から選択されるタンパク質キナーゼ受容体アンタゴニスト；融合タンパク質である、VEGF trapである、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；メルファラン、シクロホスファミド、オキサザホスホリン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、テトラプラチン、イプロプラチン、マイトマイシン、ストレプトゾシン、カルムスチン (BCNU)、ロムスチン (CCNU)、ブスルファン、イホスファミド、ストレプトゾシン、チオテパ、およびクロラムブシルからなる群から選択されるアルキル化剤または白金化合物；メクロレタミンからなる群から選択される窒素マスタード；エチレンイミン化合物、スルホン酸アルキル、ダウノルピシン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、リボソーム化ドキシソルピシン (doxil)、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ダクチノマイシン、ジスタマイシンまたはその誘導体、ネトロブシン、ピベンジモール、マイトマイシン、CC-1065、デュオカルマイシン、ミトラマイシン、クロモマイシン、オリボマイシン、プロバミジンおよびスチルバミジンからなる群から選択されるフタラニリド (phthalanilide)；アントラマイシン、アジリジン、ニトロソウレアまたはその誘導体、シタラビン、5-フルオロウラシル (5-FU)、ペメトレキセド、テガフル/ウラシル、ウラシルマスタード、フルダラビン、ゲムシタビン、カペシタビン、メルカプトプリン、クラドリビン、チオグアニン、メトトレキサート、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、または葉酸からなる群から選択される、ピリミジンもしくはプリン類似体またはアンタゴニストまたはヌクレオシドニリン酸レダクターゼの阻害剤、フレオマイシン、プレオマイシンまたはその誘導体もしくは塩、CHPP、BZPP、MTPP、BAPP、リプロマイシン、アクリジンまたはその誘導体、リファマイシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン (adramycin)、イリノテカンおよびトポテカンからなる群から選択されるカンプトテシン、アムサクリンまたはその類似体、三環式カルボキサミド、SAHA、MD-275、トリコスタチンA、CBHA、LAQ824、およびバルプロ酸からなる群から選択されるヒストン脱アセチラーゼ阻害剤；バクリタキセル (タキソール)、ドセタキセルおよびタキソテルからなる群から選択される植物由来の抗癌剤；ナベルピン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンおよびピノレルピンからなる群から選択されるピンカルカロイド；コルヒチンまたはその誘導体からなる群から選択されるトロポロンアルカロイド；マイタンシン、アンサミトシンおよびリゾキシシンからなる群から選択されるマクロライド；ホモブシンおよびドラスタチンからなる群

10

20

30

40

50

から選択される抗有糸分裂ペプチド；エトボシドおよびテニボシドからなる群から選択されるエピボドフィロトキシンまたはポドフィロトキシンの誘導体；ステガナシン、コンプレスタチンおよびアンフェチニル (amphetinile) からなる群から選択される抗有糸分裂カルバメート誘導体；プロカルバジン、ボルテゾミブからなる群から選択されるプロテアソーム阻害剤、アスパラギナーゼ、ペグ化アスパラギナーゼ (ペガスバルガーゼ)、およびチミジン - ホスホリラーゼ阻害剤からなる群から選択される酵素；エストラムスチン (T - 66) およびメゲストロールからなる群から選択されるゲスターゲンまたはエストロゲン、フルタミド、カソデックス、アナンドロンおよび酢酸シプロテロンからなる群から選択される抗アンドロゲン剤、アミノグルテチミド、アナストロゾール、フォルメスタンおよびレトロゾールのようなアロマターゼ阻害剤；ロイプロレリン、プセレリン、ゴセレリンおよびトリプトレリンからなる群から選択される G N r H 類似体；タモキシフェンまたはそのクエン酸塩、ドロキシフェン、トリオキシフェン、ラロキシフェンまたはジンドキシフェンからなる群から選択される抗エストロゲン剤、I C I 164, 384 および I C I 182, 780 からなる群から選択される 17 - エストラジオールの誘導体；アミノグルテチミド、フォルメスタン、ファドロゾール、フィナステリド、ケトコナゾール、リュープロリドからなる群から選択される L H - R H アンタゴニスト、プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ブデソニド (budenoside)、フルオコルトロンおよびトリアムシノロンからなる群から選択されるステロイド；インターフェロン からなる群から選択されるインターフェロン、I L - 10 および I L - 12 からなる群から選択されるインターロイキン；エタネルセプトからなる群から選択される抗 T N F 抗体、サリドマイド、その R - および S - エナンチオマーおよびその誘導体、ならびにレプリミド (C C - 5013) からなる群から選択される免疫調節剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、マイトマイシン C、B M Y - 42355、A Z Q および E O - 9 からなる群から選択されるアジリドキノン (aziridoquinone)；ミソニダゾール、N L P - 1 および N L A - 1 からなる群から選択される 2 - ニトロイミダゾール；ニトロアクリジン、ニトロキノリン、ニトロピラゾロアクリジン、R S U - 1069 および R B - 6145 からなる群から選択される “二官能性” ニトロ芳香族剤；C B - 1954、ニトロミン、窒素マスタードの金属複合体からなる群から選択される窒素マスタードの N - オキシド、抗 C D 3、および抗 C D 25 抗体、耐性誘導剤、ミノドロン酸またはその誘導体 (Y M - 529、O n o - 5920、Y H - 529) からなる群から選択されるビホスホネートまたはその誘導体、ゾレドロン酸一水和物、イバンドロン酸ナトリウム水和物、ならびにクロドロン酸二ナトリウム；メトニダゾール、ミソニダゾール、ベンズニダゾール、およびニモラゾールからなる群から選択されるニトロイミダゾール；R S U - 1069、ニトロキシルおよび S R - 4233 からなる群から選択されるニトロアリアル化合物；プロモデオキシウリジン、ヨードデオキシウリジンからなる群から選択されるハロゲン化ピリミジン類似体、W R - 2721 からなる群から選択されるチオホスフェート、ボルフィマー、ホトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、フェオフォルビド誘導体、メロシアン 540 (M C - 540) および錫エチオブルプリン (tin etioporpurin) からなる群から選択される光化学的に活性化される薬剤；オブリメルセンからなる群から選択されるアンチテンプレート (ant-template) またはアンチセンス R N A もしくは D N A、アセチルサリチル酸、メサラジン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、ナブメトン、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナク、プロムフェナク、イブフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、エトドラク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、テノキシカム、ロモキシカム (lomoxicam)、ニメスライド、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、および非ステロイド性炎症剤

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩からなる群から選択される非ステロイド性炎症剤；細胞毒性抗生物質、アポリズマブまたは1D09C3からなる群から選択される癌細胞の表面分子を標的とする抗体；TIMP-1およびTIMP-2からなる群から選択されるメタロプロテイナーゼの阻害剤；亜鉛、P53およびRbからなる群から選択される癌遺伝子の阻害剤；ランタノイドのヘテロ環式複合体からなる群から選択される希土類元素の複合体；PUVAからなる群から選択される光化学療法剤、転写因子複合体ESX/DRIP130/Sur-2の阻害剤、熱ショックタンパク質HSP90調節剤であるゲルダナマイシンおよびその誘導体である17-アリルアミノゲルダナマイシン、ならびに17-AGAからなる群から選択されるHER-2発現の阻害剤；P-糖タンパク質（P-gp）阻害分子または阻害ペプチドから選択される1種以上のABC輸送体により仲介されるヒアルロン酸の輸送を低減する化合物、MRP1阻害剤、ABC輸送体に対する抗体またはABC輸送体を阻止し得る抗体、1種以上のABC輸送体に対するアンチセンスオリゴマー、iRNA、siRNAまたはアプタマー、またはIM-842、テトラチオモリブデート、スクアラミン、コンプレスタチンA4、TNP-470、マリマスタット、ネオバスタット、ピカルタミド、アパレリクス、オレゴボマブ、ミツモマブ、TLK-286、アテムツズマブ、イブリツモマブ、テモゾロミド、デニロイキンジフチトクス、アルデスロイキン、ダカルバジン、フロクスウリジン、プリカマイシン、ミトタン、ピボプロマン、プリカマイシン、タモキシフェン（tamoxifen）、およびテストラクトンからなる群から選択される治療剤、からなる群から選択される別の治療剤をさらに含む、請求項70記載の組成物。

10

20

【請求項73】

パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセルおよびタキソテールからなる群から選択される植物由来の抗癌剤；ナベルピン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンおよびピノレルピンからなる群から選択されるピンカルカロイド；メルファラン、シクロホスファミド、オキサザホスホリン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、テトラプラチン、イプロプラチン、マイトマイシン、ストレプトゾシン、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、プスルファン、イホスファミド、ストレプトゾシン、チオテパ、クロラムブシルからなる群から選択されるアルキル化剤または白金化合物、メクロレタミンからなる群から選択される窒素マスタード；サリドマイド、そのR-およびS-エナンチオマーおよびその誘導体、またはレプリミド（CC-5013）からなる群から選択される免疫調節剤、エチレンイミン化合物、アルキルスルホネート、ダウノルピシン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、リボソーム化ドキシソルピシン（doxil）、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ダクチノマイシン、ジスタマイシンまたはそれらの誘導体、ネトロプシン、ピベンジモール、マイトマイシン、CC-1065、デュオカルマイシン、ミトラマイシン、クロモマイシン、オリボマイシン、プロバミジンおよびスチルバミジンからなる群から選択されるフタラニリド（phthalanilide）、アントラマイシン、アジリジン、ニトロソウレアまたはその誘導体、ピリミジンまたはプリン類似体；シタラビン、5-フルオロウラシル（5-FU）、ペメトレキセド、テガフル/ウラシル、ウラシルマスタード、フルダラビン、ゲムシタビン、カペシタビン、メルカプトプリン、クラドリピン、チオグアニン、メトトレキサート、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、または葉酸からなる群から選択されるヌクレオシドニリン酸レダクターゼのアンタゴニストまたは阻害剤、アクリジンまたはその誘導体、リファマイシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン（adramycin）、イリノテカンおよびトポテカンからなる群から選択されるカンプトテシン、アムサクリンまたはその類似体、三環式カルボキサミド、SAHA、MD-275、トリコスタチンA、CBHA、LAQ824およびバルプロ酸からなる群から選択されるヒストン脱アセチラーゼ阻害剤；ボルテゾミブからなる群から選択されるプロテアソーム阻害剤、パタラニブ（PTK-787/ZK222584）、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842およびGW-78603

30

40

50

4 からなる群から選択される小分子 V E G F 受容体アンタゴニスト ; B A Y - 4 3 - 9 0 0 6 および B A Y - 5 7 - 9 0 0 6 からなる群から選択されるマイトージェン活性化タンパク質キナーゼのアンタゴニスト ; ゲフィチニブ、エルロチニブ、C I - 1 0 3 3 および G W - 2 0 1 6 からなる群から選択される二重 E G F R / H E R 2 アンタゴニスト ; イレッサ (Z D - 1 8 3 9)、タルセバ (O S I - 7 7 4)、P K I - 1 6 6、E K B - 5 6 9、H K I - 2 7 2 およびハーセプチンからなる群から選択される E G F R アンタゴニスト ; 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリンまたは 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (ホモホルリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択されるキナゾリン誘導体、転写因子複合体 E S X / D R I P 1 3 0 / S u r - 2 の阻害剤、熱ショックタンパク質 H S P 9 0 調節剤であるゲルダナマイシンおよびその誘導体である 1 7 - アリルアミノゲルダナマイシンおよび 1 7 - A A G からなる群から選択される H E R - 2 発現の阻害剤 ; アトラセンタン、リツキシマブ、セツキシマブ、アバスチン (商標) (ベバシズマブ)、I M C - 1 C 1 1、エルピタックス (C - 2 2 5)、D C - 1 0 1、E M D - 7 2 0 0 0、ピタキシン、およびイマチニブからなる群から選択される合成小分子に分類されないタンパク質キナーゼ受容体アンタゴニスト ; ゾスキダール (L Y 3 3 5 9 7 3)、その塩 (とりわけ、三塩化塩) およびその多形体からなる群から選択される P - 糖タンパク質 (P - g p) 阻害分子、シクロスポリン A、ベラパミルまたはその R - 異性体、タモキシフェン、キニジン、d - トコフェリルポリエチレングリコール 1 0 0 0 スクシネート、V X - 7 1 0、P S C 8 3 3、フェノチアジン、G F 1 2 0 9 1 8 (I I)、S D Z P S C 8 3 3、T M B Y、M S - 0 7 3、S - 9 7 8 8、S D Z 2 8 0 - 4 4 6、X R (9 0 5 1) およびこれらの機能的誘導体、類似体および異性体 ; または、アポリズマブおよび I D 0 9 C 3 からなる群から選択される癌細胞の表面分子を標的とする抗体、からなる群から選択される別の治療剤をさらに含む、請求項 7 0 記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 7 4】

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (ホモホルリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (ホモホルリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノン、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノン、3 - Z - [1 - (4 - ジメチルアミノメチルアニリノ) - 1 - (4 - (2 - カルボキシエチル) フェニル) メチレン] - 6 - フルオロ - 2 - インドリノン、またはそれらの薬学的に許容される塩をさらに含む、請求項 7 0 記載の組成物。

【請求項 7 5】

請求項 1 - 6 9 のいずれか一項記載の化合物を患者に投与することを含む、該患者における P L K タンパク質キナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 7 6】

生物学的サンプルを請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物と接触させることを含む、該生物学的サンプルにおける P L K タンパク質キナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 77】

患者において増殖障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症障害、または免疫学的に仲介される障害を処置する方法であって、それらを必要とする患者に、治療的有効量の請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物または請求項 70 - 74 のいずれか一項記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 78】

化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患の処置剤、骨破壊障害の処置剤、肝臓疾患の処置剤、抗ウイルス剤、血液障害の処置剤、糖尿病の処置剤、または免疫不全障害の処置剤から選択される付加的治療剤を患者に投与することをさらに含む請求項 77 記載の方法であって、該付加的治療剤が、処置されるべき疾患に適当であり；そして該付加的治療剤が、単回投与量形態として該組成物と共に、または複数回投与量形態の一部として該組成物と別個に投与される、方法。

10

【請求項 79】

患者における腫瘍疾患の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物または請求項 70 - 74 のいずれか一項記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 80】

該腫瘍疾患が、難治性または再発性多発性骨髄腫、急性または慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性症候群、急性リンパ芽球性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項 79 記載の方法。

20

【請求項 81】

患者における、固形腫瘍、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または直腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系 (C N S) の癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌の処置方法であって、該患者に、請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物または請求項 70 - 74 のいずれか一項記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 82】

該方法が、該患者に請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物または請求項 70 - 74 のいずれか一項記載の組成物を投与することを含む、患者における癌の処置方法。

30

【請求項 83】

該癌が、泌尿生殖器癌、肺癌、消化器癌、頭頸部癌、悪性中皮腫、乳癌、悪性黒色腫、小児癌、および骨肉腫または軟部肉腫である、請求項 82 記載の方法。

【請求項 84】

ヒトまたは非ヒト哺乳動物体における、細胞増殖、癌細胞の転移もしくはアポトーシス、または血管形成に関する疾患の処置方法であって、患者に、治療的有効量の請求項 1 - 69 のいずれか一項記載の化合物または請求項 70 - 74 のいずれか一項記載の組成物を同時、個別または連続投与することを含む、方法。

40

【請求項 85】

該疾患が、セリアック病、1型真性糖尿病 (I D D M)、全身性エリテマトーデス (S L E)、シェーグレン症候群、多発性硬化症 (M S)、橋本甲状腺炎、グレーブス疾患、特発性血小板減少性紫斑病、およびリウマチ性関節炎 (R A) である、請求項 84 記載の方法。

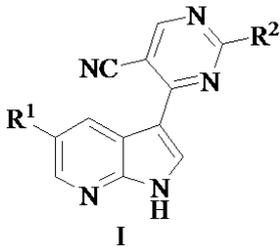
【請求項 86】

該疾患がリウマチ性関節炎である、請求項 85 記載の方法。

【請求項 87】

式 I

【化 8】



[式中、

R¹ は、-H、ハロゲン、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい -O (C₁ - 6 脂肪族)、または -N(H)R であり； 10

R は、それぞれ独立して、H、C₁ - 6 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 8 シクロアルキル、または所望により -N(R¹⁷)-、-O- もしくは -S- から選択される 1 - 3 個の基を含んでいてよい 4 ないし 8 員のヘテロ環式環（ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、ベンジル、オキソ、-CF₃、-CN、-NH₂、-N(H)-W、-N(W)₂、-N(H)-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、-SO₂-W、SW または -OW から選択され； 20

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、-H、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環（ここで、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁ - 6 アルキルまたは NR¹⁸R¹⁹ で置換されていてよい。）から選択されるか；または

1 個の W は、それらが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員環を形成するか；または 30

2 個の W は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

R¹⁸ および R¹⁹ は、それぞれ独立して、水素または C₁ - 3 アルキルであるか；または

R¹⁸ および R¹⁹ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

2 個の W は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく；

R² は、-NR⁴R⁵、-OR⁶、-SR⁶ または -NR¹⁰R¹¹ であり； 40

R³ は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R⁴ は、それぞれ独立して、-H または所望により 1 - 3 個の R⁷ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族であり；

R⁵ は、それぞれ独立して、所望により 1 - 4 個の R⁷ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族、または所望により 1 - 4 個の R⁷ で置換されていてよい 3 ないし 6 員の単環式もしくは 6 ないし 10 員の二環式環であるか、または

R⁴ および R⁵ は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R⁹ で置換されていてよい単環式または二環式環を形成してよく；

R⁶ は、それぞれ独立して、H、C₁ - 3 アルキル、-L-アリール、または -L-ヘテ 50

ロアリアル（ここで、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-L-$ アリアル、または $-L-$ ヘテロアリアルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 - 3個の R^8 で置換されていてよい。）であり；

Lは、 $C_0 - 3$ アルキルであり；

R^7 は、それぞれ独立して、オキソ、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、または $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される1 - 3個の基を含む4 - 8員のヘテロ環式環（ここで、アルキル、シクロアルキル、4 - 8員のヘテロ環式単環式もしくは二環式環、アリアル、およびヘテロアリアルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 - 3個の R^8 で置換されていてよい。）であるか、または

同一原子または隣接原子上の2個の R^7 は、結合して、炭素環式環または $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される1 - 3個の基を含む4 - 8員のヘテロ環式環（ここで、該炭素環式環および4 - 8員のヘテロ環式環はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 - 3個の R^8 で置換されていてよい。）を形成し；

R^8 は、それぞれ独立して、 $-R$ 、 $-Q$ 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、ハロゲン、または $-CN$ であり；

R^9 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $C_3 - 6$ 炭素環式環、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環、または $C_1 - 3$ 脂肪族（ここで、 $C_3 - 6$ 炭素環式環、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環および $C_1 - 3$ 脂肪族はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 - 3個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、 $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される1または2個の基をさらに含む4 - 8員環（ここで、該4ないし8員環は、所望により、かつ独立して、1 - 3個の W で置換されていてよい。）を形成し；

R^{16} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - 6$ アルキルであるか、または2個の R^{16} 基は、それらが結合するN原子と一体となって、 NR^{17} 、OまたはSから選択される1または2個の基を含む4ないし8員環を形成し；

R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 Q_1 または $C_1 - 4$ 脂肪族もしくはシクロ脂肪族（ここで、 $C_1 - 4$ 脂肪族もしくはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 - 3個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q_1 は、 $C_1 - 6$ アルキル、ベンジル、 $-SO_2 - W$ 、 $-S(O)_2 - N(H) - W$ 、 $-S(O)_2 - N(W)_2$ 、 $-C(O) - W$ 、 $-C(O) - N(W)_2$ 、 $-C(O) - N(H) - W$ 、 $-N(H) - C(O) - W$ 、 $-O - C(O) - W$ 、 $-C(O) - O - W$ 、または $-SO_2 - W$ であり；

R^{10} は、 $-H$ または所望により1 - 3個の R^7 で置換されていてよい $C_1 - 6$ 脂肪族であり；

R^{11} は、 $-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、Hまたは所望により1 - 3個の R^7 で置換されていてよい $C_1 - 6$ 脂肪族であるか；または

R^{12} および R^{13} は、結合して一体となり、所望により1 - 3個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよいか；または

R^{10} および R^{12} は、結合して一体となり、所望により1 - 3個の R^9 で置換されていてよい環を形成し；そして

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、所望により1 - 3個の R^7 で置換されていてよい $C_1 - 6$ アルキル、炭素環またはヘテロ環であるか；または

R^{14} および R^{15} は、結合して一体となり、所望により1 - 3個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよい。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、適当な溶媒中、式8

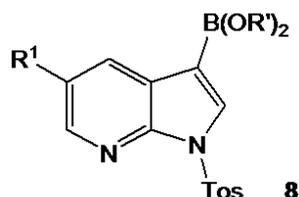
10

20

30

40

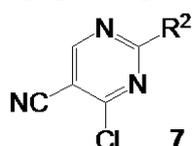
【化 9】



〔式中、R' は、それぞれ独立して、H、C₁₋₃アルキルであるか、または2個のR' は、それらが結合する原子と一体となって、所望により1ないし4個のメチル基で置換されていてよい5または6員環を形成する。〕

で示される化合物、式7

【化 10】



で示されるピリミジン、およびアルカリ金属炭酸塩の混合物をパラジウム触媒と接触させることを含む、方法。

【請求項 88】

該パラジウム触媒が、ビス-(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)である、請求項 87 記載の方法。

【請求項 89】

該ピリミジンが、4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルであり、該ボロン酸エステルが、5-トリフルオロメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンである、請求項 87 記載の方法。

【請求項 90】

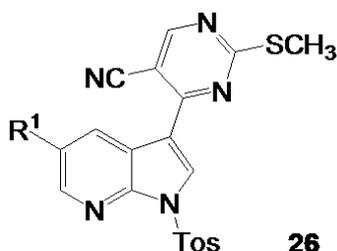
該適当な溶媒がジオキサンであり、該アルカリ金属炭酸塩が炭酸カリウムである、請求項 87 記載の方法。

【請求項 91】

R² が -SCH₃ である、請求項 87 記載の方法であって、

a) 式 26

【化 11】



〔式中、R¹ は、請求項 87 記載の通りである。〕

で示される化合物を、エタノール水溶液中、塩素で酸化して、式 27

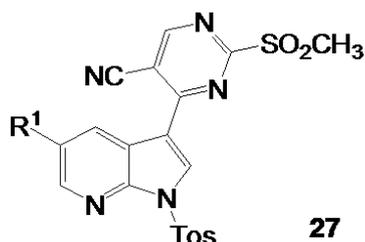
10

20

30

40

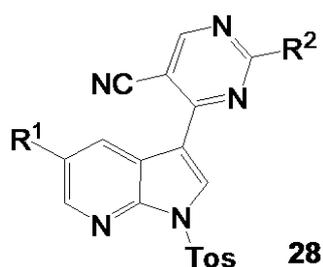
【化 1 2】



で示される化合物を得る工程；

b) 式 27 の化合物を、マイクロ波照射しながら、式 R^2H (ここで、 R^2 は、 HNR^4 、 R^5 、 HOR^6 または HSR^6 であり、 R^4 、 R^5 および R^6 は、請求項 87 記載の通りである。) と反応させて、式 28

【化 1 3】



で示される化合物を得る工程；

c) Tos 保護基を除去し、式 I の化合物を得る工程をさらに含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

参考文献

本出願は、2006年12月21日出願の米国特許出願番号60/876,307；2007年4月6日出願の米国特許出願番号60/922,291；2007年7月3日出願の米国特許出願番号60/947,707；および、2007年11月19日出願の米国特許出願番号60/989,014に優先権の利益を主張する。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、ならびに種々の障害の処置における該組成物の使用方法を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を製造する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

新規治療剤の探索は、近年、疾患と関係する酵素および他の生体分子の構造のさらなる理解により非常に促進されている。重点的研究の対象となった酵素の1つの重要なクラスがタンパク質キナーゼである。

【0004】

タンパク質キナーゼは細胞内の種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連した酵素の1つの大きなファミリーを構成している (Hardie, G. et al., The Protein Kinase Facts Book, IおよびII, Academic Press, San Diego, CA: 1995参照)。タンパク質キナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存により、共通の先祖遺伝子から進化

10

20

30

40

50

したと考えられている。ほとんど全てのキナーゼが類似の250~300アミノ酸の触媒ドメインを含んでいる。該キナーゼは、それらがリン酸化する基質によりいくつかのファミリーに分類され得る(例えば、タンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/スレオニン、脂質など)。いくつかの配列モチーフは、概してこれらのキナーゼファミリーの各々に相当することが確認されている(例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al, Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al, Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al, EMBO J 1994, 13, 2352-2361を参照)。

【0005】

一般に、タンパク質キナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に關与するタンパク質アクセプターへのリン酸基の転位を行うことにより細胞内のシグナル伝達を仲介する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御することができる分子オン/オフスイッチとして働く。これらのリン酸化事象は、最終的に、種々の細胞外刺激およびその他の刺激に応答して誘発される。このような刺激の例としては、環境および化学ストレスシグナル(例えば、ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素および H_2O_2)、サイトカイン(例えば、インターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF- α)、ならびに増殖因子(例えば、顆粒球マクロファージ-コロニー刺激因子(GM-CSF)および繊維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、生存、ならびに細胞周期の制御に關する1以上の細胞応答に影響を与え得る。

【0006】

多くの疾患が上記のようなタンパク質キナーゼ仲介事象により誘発される異常な細胞応答と關連している。これらの疾患として、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン關連疾患が含まれるが、これらに限定されない。従って、治療剤として有効なタンパク質キナーゼ阻害剤を見出すため、医化学分野で相当な努力がなされてきた。

【0007】

Polo様キナーゼ(PLK)は、酵母からヒトまでの種で高度に保存されているセリン/スレオニンキナーゼファミリーに屬する(Lowery DM et al., Oncogene 2005, 24; 248-259に総説)。該PLKキナーゼは、有糸分裂の開始および進行の制御を含む細胞周期における複数の役割を有する。

【0008】

PLK1は、最も特徴づけられたPLKファミリーメンバーである。PLK1は広範囲で発現し、高い有糸分裂指数を有する組織に最も多い。PLK1のタンパク質レベルは有糸分裂中に上昇し、極大となる(Hamanaka, R et al., J Biol Chem 1995, 270, 21086-21091)。報告されているPLK1の基質は、有糸分裂の開始および進行を制御することが知られている全ての分子であり、CDC25C、サイクリンB、p53、APC、BRCA2およびプロテアソームが含まれる。PLK1は多くの癌種で上方制御され、それらの発現レベルは疾患の重篤度と相関する(Macmillan, JC et al., Ann Surg Oncol 2001, 8, 729-740)。PLK1は癌遺伝子であり、NIH-3T3細胞を形質転換することができる(Smith, MR et al., Biochem Biophys Res Commun 1997, 234, 397-405)。siRNA、アンチセンス、抗体のマイクロインジェクション、またはPLK1のドミナントネガティブ構築物の細胞へのトランスフェクションによるPLK1の枯渇または阻害は、インビトロでの腫瘍細胞の増殖および生存力を低下させる(Guan, R et al., Cancer Res 2005, 65, 2698-2704; Liu, X et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 5789-5794, Fan, Y et al., World J Gastroenterol 2005, 11, 4596-4599; Lane, HA et al., J Cell Biol 1996, 135, 1701-1713; Wada, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2007, 357(2): 353-359; Rizki, A. et al., Cancer Res., 2007, 67 (23): 11106-11100)。PLK1が枯渇している腫瘍細胞は紡錘体チェックポイントが活性化されており、紡

錘体形成、染色体アライメントおよび分離、ならびに細胞質分裂に欠陥がある。生存力の低下はアポトーシス誘導の結果であることが報告されている。これに対して、正常な細胞は P L K 1 が枯渇しても生存力を維持することが報告されている。s i R N A またはドミナントネガティブ構築物の使用による P L K 1 のインビボノックダウンは、異種移植モデルにおいて腫瘍の増殖阻害または退縮をもたらす。

【 0 0 0 9 】

P L K 2 は主として細胞周期の G 1 期に発現され、間期細胞の中心体に局在する。P L K 2 ノックアウトマウスは正常に発達し、繁殖可能であり、正常な生存率を示すが、野生型マウスよりも 2 0 % 前後小さい。ノックアウト動物由来の細胞は、正常マウスよりも細胞周期の進行が遅い(Ma, S et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 6936 - 6943)。s i R N A またはキナーゼ不活性変異体の細胞へのトランスフェクションによる P L K 2 の枯渇は、中心小体の複製を阻止する。P L K 2 の下方制御はまた、1 つには p 5 3 応答の抑制により、腫瘍細胞をタキソール感受性とし、一部において p 5 3 応答の抑制により有糸分裂の破綻を促進する(Burns TF et al., Mol Cell Biol 2003, 23, 5556 - 5571)。

10

【 0 0 1 0 】

P L K 3 は細胞周期全体を通して発現され、G 1 期から有糸分裂まで増加する。発現は高増殖性卵巣腫瘍および乳癌で上方制御され、予後の悪さと関係している(Weichert, W et al., Br J Cancer 2004, 90, 815 - 821; Weichert, W et al., Virchows Arch 2005, 446, 442 - 450)。有糸分裂の制御に加えて、P L K 3 は細胞周期中のゴルジ断片化および D N A 損傷応答に関与すると考えられている。ドミナントネガティブ発現による P L K 3 の阻害は、D N A 損傷後に p 5 3 依存性のアポトーシスを誘発し、腫瘍細胞によるコロニー形成を抑制することが報告されている(Li, Z et al., J Biol Chem 2005, 280, 16843 - 16850)。

20

【 0 0 1 1 】

P L K 4 は他の P L K ファミリーメンバーとは構造的に異なっている。このキナーゼの枯渇は、癌細胞においてアポトーシスを引き起こす(Li, J et al., Neoplasia 2005, 7, 312 - 323)。P L K 4 ノックアウトマウスは E 7 . 5 で停止しており、有糸分裂期の細胞画分が多く、一部は染色体が分離している(Hudson, JW et al., Current Biology 2001, 11, 441 - 446)。

【 0 0 1 2 】

タンパク質キナーゼファミリーの分子は腫瘍細胞の成長、増殖および生存と関連づけられている。従って、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発する大きな必要性がある。P L K キナーゼが細胞分裂に不可欠であるという有力な証拠がある。細胞周期の遮断は腫瘍細胞の増殖および生存力を阻害するための臨床上有効なアプローチである。故に、特に、癌の新規な処置剤を開発するための強い医学的必要性があることから、腫瘍細胞の増殖を阻害し、生存力を低下させ得るタンパク質キナーゼの P L K ファミリー(例えば、P L K 1、P L K 2、P L K 3 および P L K 4) の阻害剤として有用な化合物の開発が望まれ得る。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 1 3 】

発明の概要

本発明の化合物は、P L K タンパク質キナーゼの阻害剤として有用であり、いくつかの態様において、P L K 1 タンパク質キナーゼの阻害剤として有用である。これらの化合物は、本明細書中に定義される。

40

【 0 0 1 4 】

これらの化合物およびその薬学的に許容される塩は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、または過増殖性疾患、神経変性疾患、または免疫学的に仲介される疾患を含むが、これらに限定されない種々の疾患、障害または状態を処置または予防するために有用である。本発明により提供される化合物(および、その薬学的に許容される塩および薬学的に許容される誘導体)はまた、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの実験;か

50

かるキナーゼにより仲介される細胞内シグナル伝達経路の実験；および、新規キナーゼ阻害剤の比較評価に有用である。

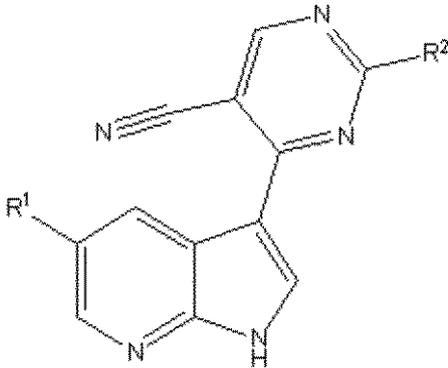
【0015】

発明の詳細な説明

本発明の化合物

本発明は、式 I：

【化 1】



I

[式中、

R¹ は、-H、ハロゲン、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族、所望により 1 - 3 個の R³ で置換されていてよい -O (C₁ - 6 脂肪族)、または -N(H)R であり；

R は、それぞれ独立して、H、C₁ - 6 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 8 シクロアルキル、または所望により -N(R¹⁷)-、-O- または -S- から選択される 1 - 3 個の基を含んでいてよい 4 - 12 員のヘテロ環式環（ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、ベンジル、オキソ、-CF₃、W、-CN、-NH₂、-N(H)-W、-N(W)₂、-N(H)-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、-SO₂-W、SW または -OW から選択され；

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、-H、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環から選択され；C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 - 3 個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁ - 6 アルキルまたは NR¹⁸R¹⁹ で置換されていてよいか；または

1 個の W は、それが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員環を形成するか；または

2 個の W は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

R¹⁸ および R¹⁹ は、それぞれ独立して、水素または C₁ - 3 アルキルであるか；または

R¹⁸ および R¹⁹ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のヘテロ環式環を形成し；

2 個の W は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ないし 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成していてよ

10

20

30

40

50

く；

【0016】

R² は、-NR⁴R⁵、-OR⁶、-SR⁶、または-NR¹⁰R¹¹であり；

R³ は、それぞれ独立して、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R⁴ は、それぞれ独立して、-Hまたは所望により1-3個のR⁷で置換されていてよいC₁₋₆脂肪族であり；

R⁵ は、それぞれ独立して、所望により1-4個のR⁷で置換されていてよいC₁₋₆脂肪族、または所望により1-4個のR⁷で置換されていてよい4ないし8員の単環式環もしくは6ないし10員の二環式環であるか、または

R⁴およびR⁵は、結合して一体となり、所望により1-3個のR⁹で置換されていてよい単環式または二環式環を形成してよく；

R⁶ は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、-L-アリール、または-L-ヘテロアリールであり（ここで、C₁₋₆アルキル、-L-アリール、または-L-ヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個のR⁸で置換されていてよい。）；

Lは、C₀₋₃アルキルであり；

R⁷ は、それぞれ独立して、オキソ、アルキル、ハロゲン、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-N(R⁹)₂、C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または-N(R¹⁷)-、-O-、または-S-から選択される1-3個の基を含む4ないし8員のヘテロ環式環（ここで、アルキル、シクロアルキル、4-8員のヘテロ環式単環式もしくは二環式環、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個のR⁸で置換されていてよい。）であるか、または

同一原子または隣接原子上の2個のR⁷は、結合して、炭素環式環または-N(R¹⁷)-、-O-、または-S-から選択される1-3個の基を含む4ないし8員のヘテロ環式環を形成し（ここで炭素環式環および4ないし8員のヘテロ環式環はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1-3個のR⁸で置換されていてよい。）；

R⁸ は、それぞれ独立して、-R、-Q、-R⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲン、または-CNであり；

R⁹ は、それぞれ独立して、-H、-N(R¹⁶)₂、C₃₋₆炭素環式環、C₃₋₆ヘテロ環式環、またはC₁₋₃脂肪族（ここで、C₃₋₆炭素環式環、C₃₋₆ヘテロ環式環およびC₁₋₃脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）であるか；または

2個のR⁹基は、それらが結合するN原子と一体となって、-N(R¹⁷)-、-O-または-S-からそれぞれ独立して選択される1または2個の基をさらに含む4-8員環を形成し（ここで、4ないし8員環は、所望により、かつ独立して、1-3個のWで置換されていてよい。）；

【0017】

R¹⁶ は、それぞれ独立して、水素またはC₁₋₆アルキルであるか、または

2個のR¹⁶基は、それらが結合するN原子と一体となって、NR¹⁷、OまたはSから選択される1または2個の基を含む4ないし8員環を形成し；

R¹⁷ は、それぞれ独立して、水素、Q₁またはC₁₋₄脂肪族もしくはシクロ脂肪族（ここで、C₁₋₄脂肪族またはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）であり；

Q₁ は、C₁₋₆アルキル、ベンジル、-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、または-SO₂-Wであり；

R¹⁰ は、-Hまたは所望により1-3個のR⁷で置換されていてよいC₁₋₆脂肪族であり；

10

20

30

40

50

R^{11} は、 $-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、H または 所望により 1 - 3 個の R^7 で置換されてよい C_{1-6} 脂肪族であるか；または

R^{12} および R^{13} は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよいか；または

R^{10} および R^{12} は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよく；そして

R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、所望により 1 - 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} アルキル、炭素環式、またはヘテロ環式であるか；または

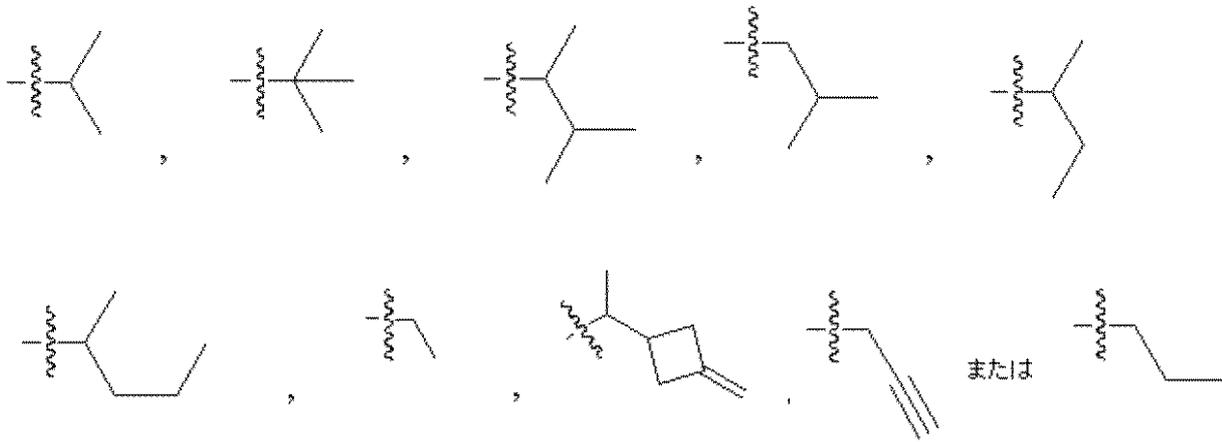
R^{14} および R^{15} は、結合して一体となり、所望により 1 - 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよい。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

いくつかの態様において、 R^4 は、H または C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、 $-CH_3$ 、

【化2】



から選択される。

【0019】

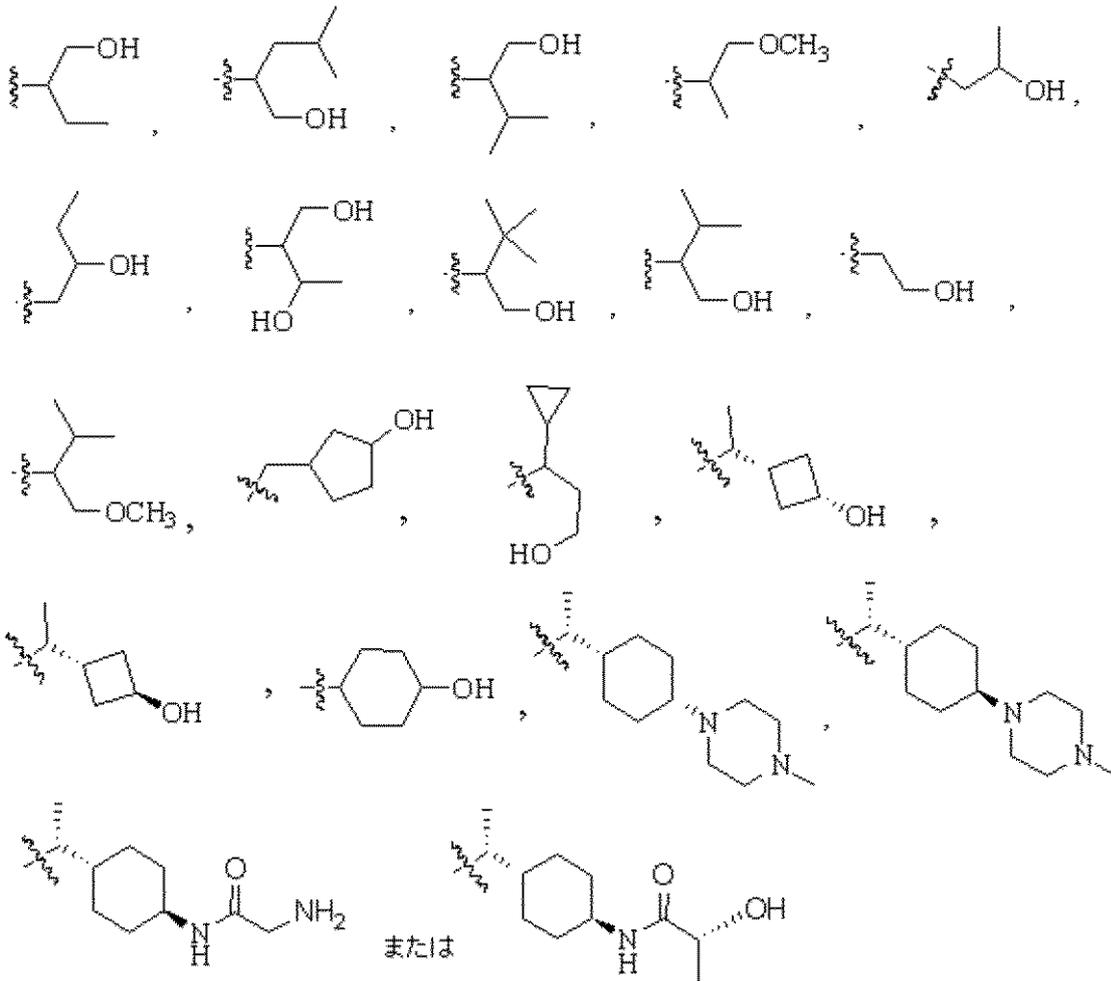
いくつかの態様において、 R^4 は、H または C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、

10

20

30

【化3】



10

20

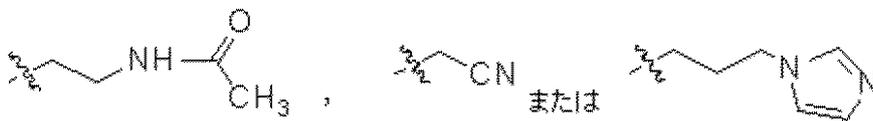
30

から選択されるヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキルまたはアルコキシアルキルである。

【0020】

いくつかの態様において、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、

【化4】



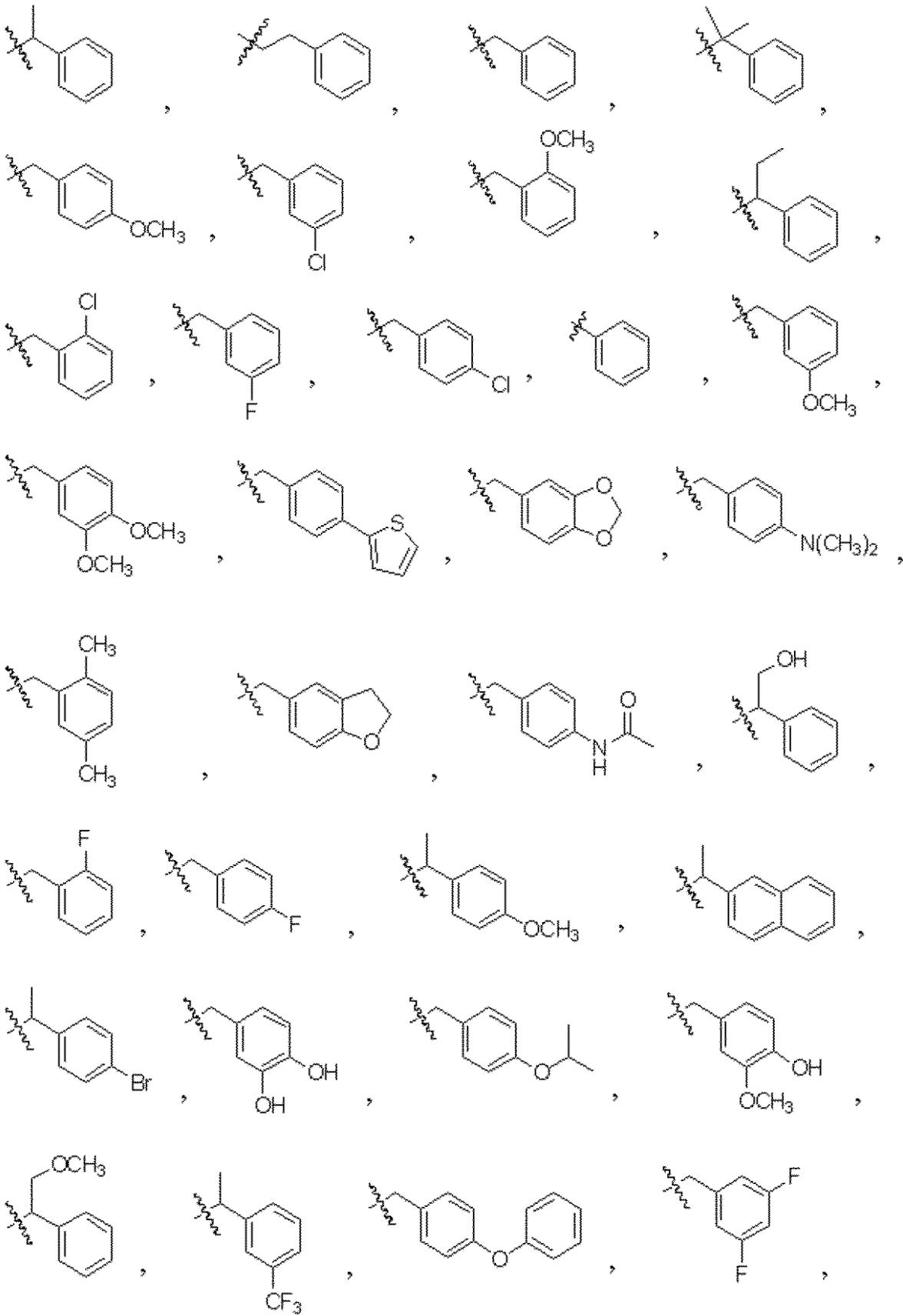
から選択される置換アルキルである。

40

【0021】

いくつかの態様において、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、

【化 5】



10

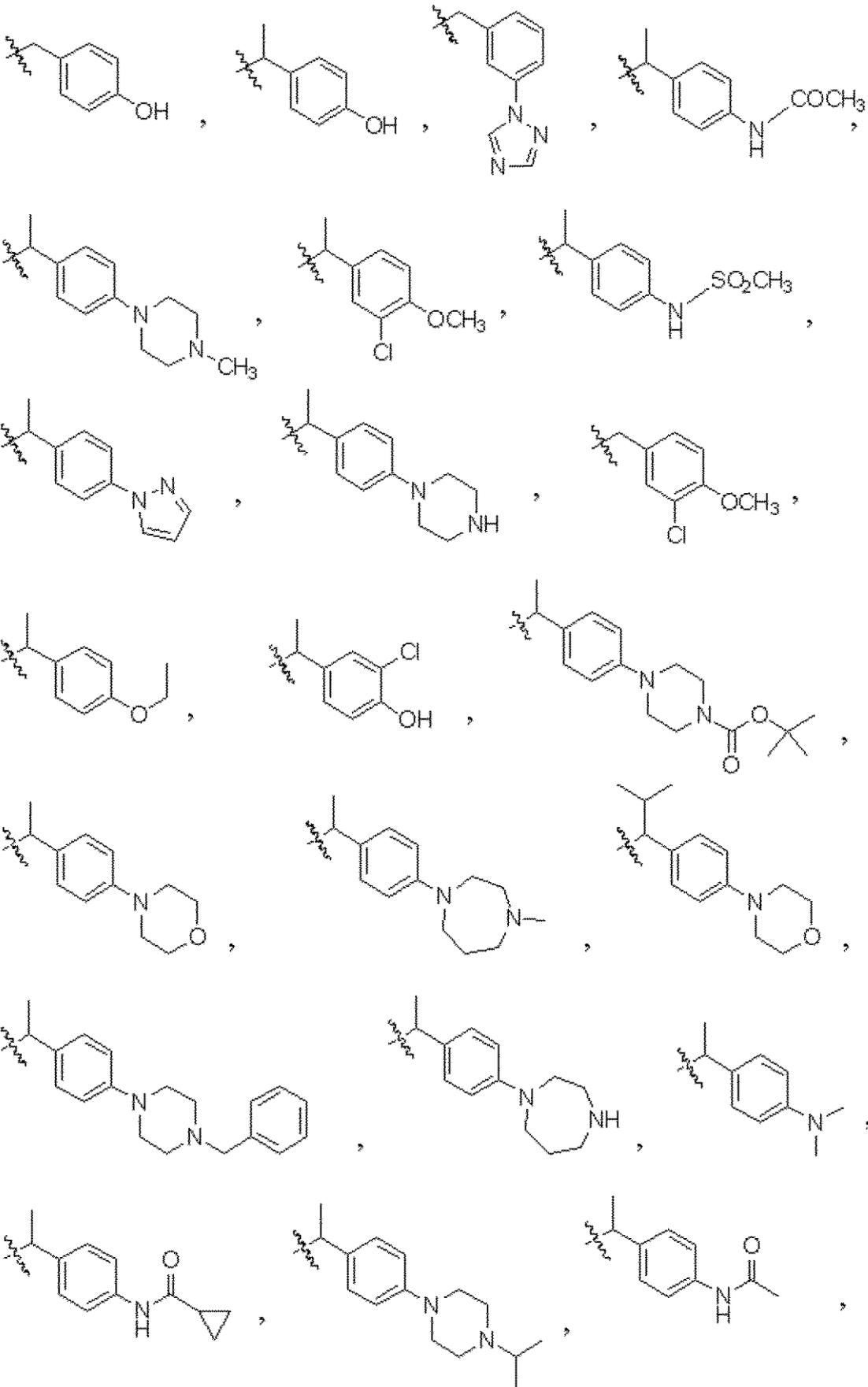
20

30

40

【 0 0 2 2 】

【化 6】



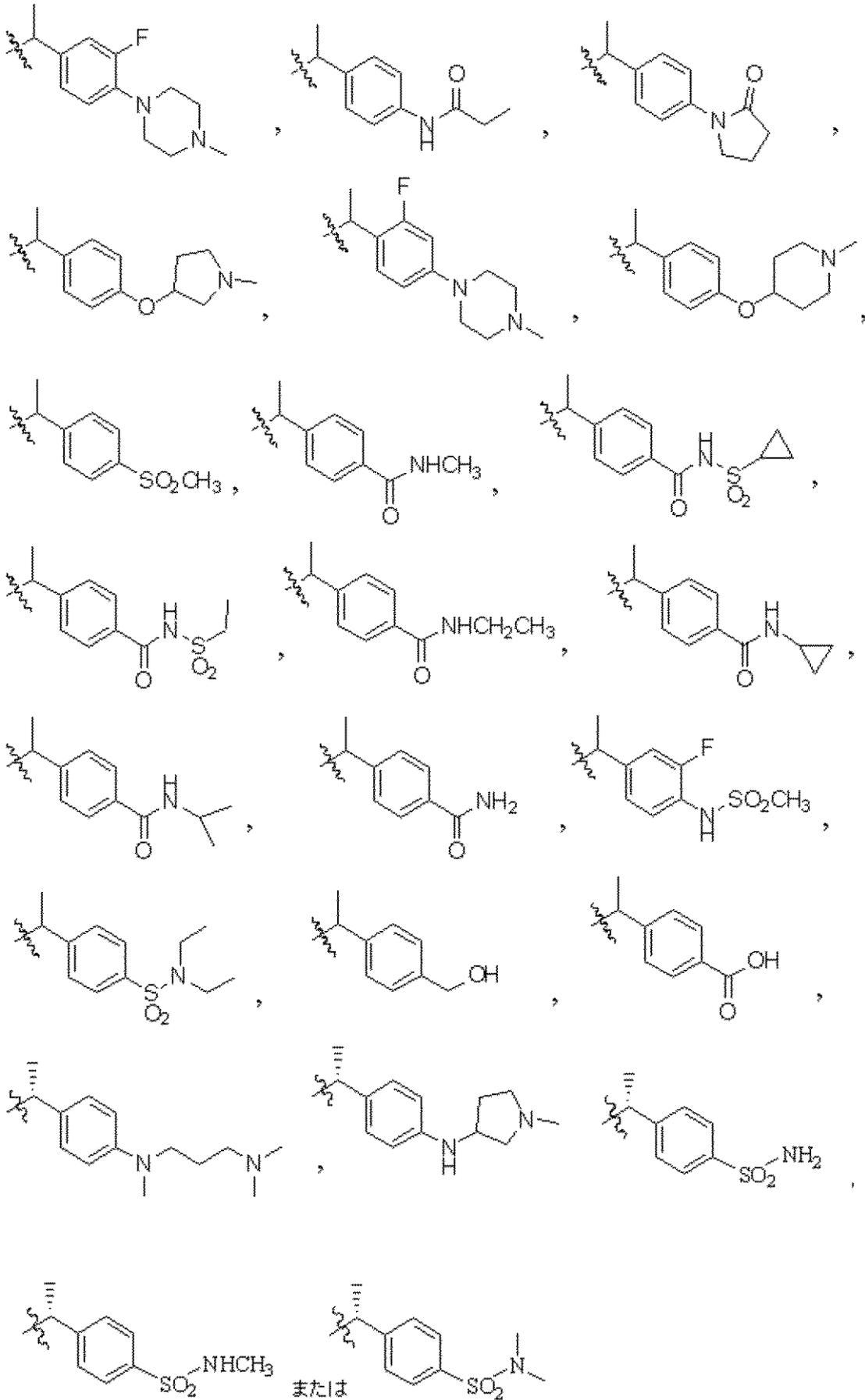
10

20

30

40

【化7】



から選択されるアリールまたはアラルキルである。

10

20

30

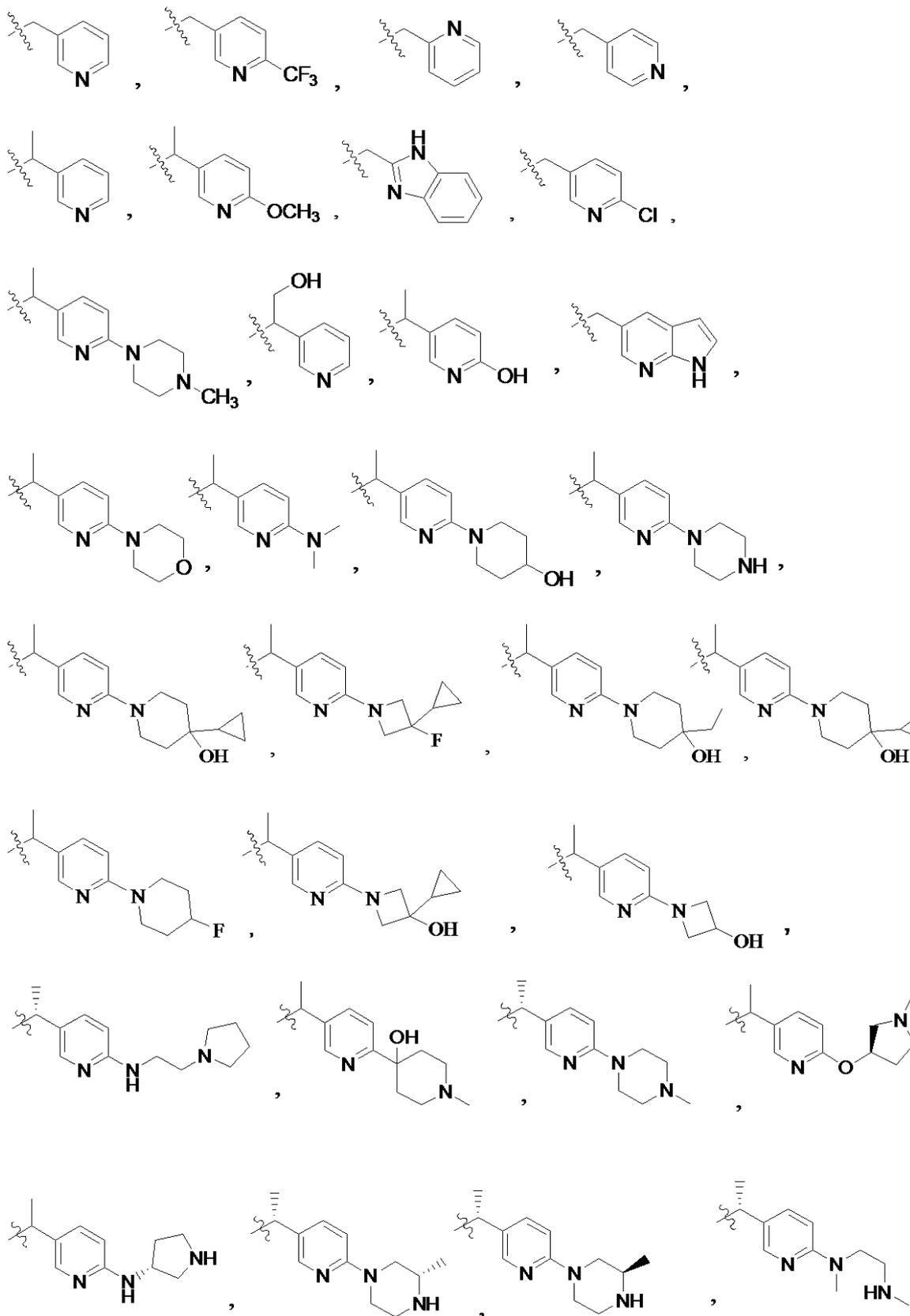
40

50

【 0 0 2 3 】

いくつかの態様において、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、

【 化 8 】



10

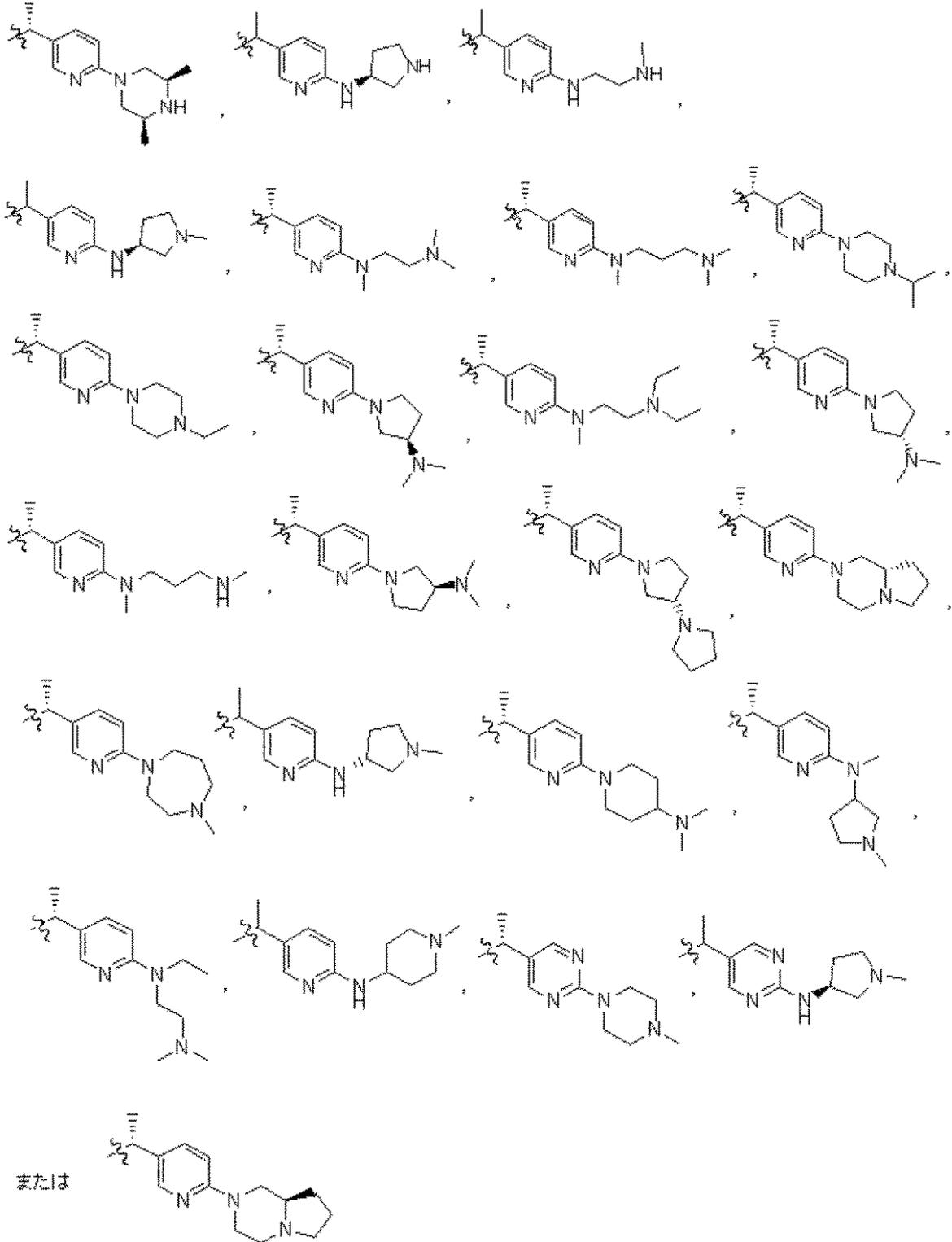
20

30

40

50

【化9】

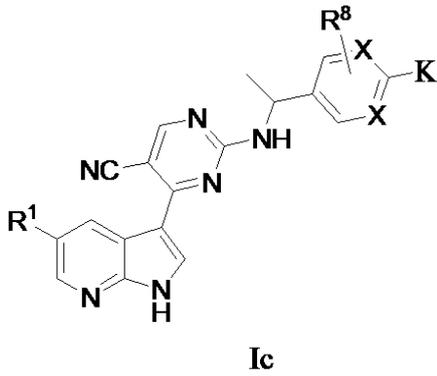


から選択される、所望により置換されていてよいヘテロアラルキルである。

【0024】

いくつかの態様において、 R^4 は、Hであり、 R^5 は、所望により置換されていてよいアラルキルまたはヘテロアラルキルであり、式I c

【化10】



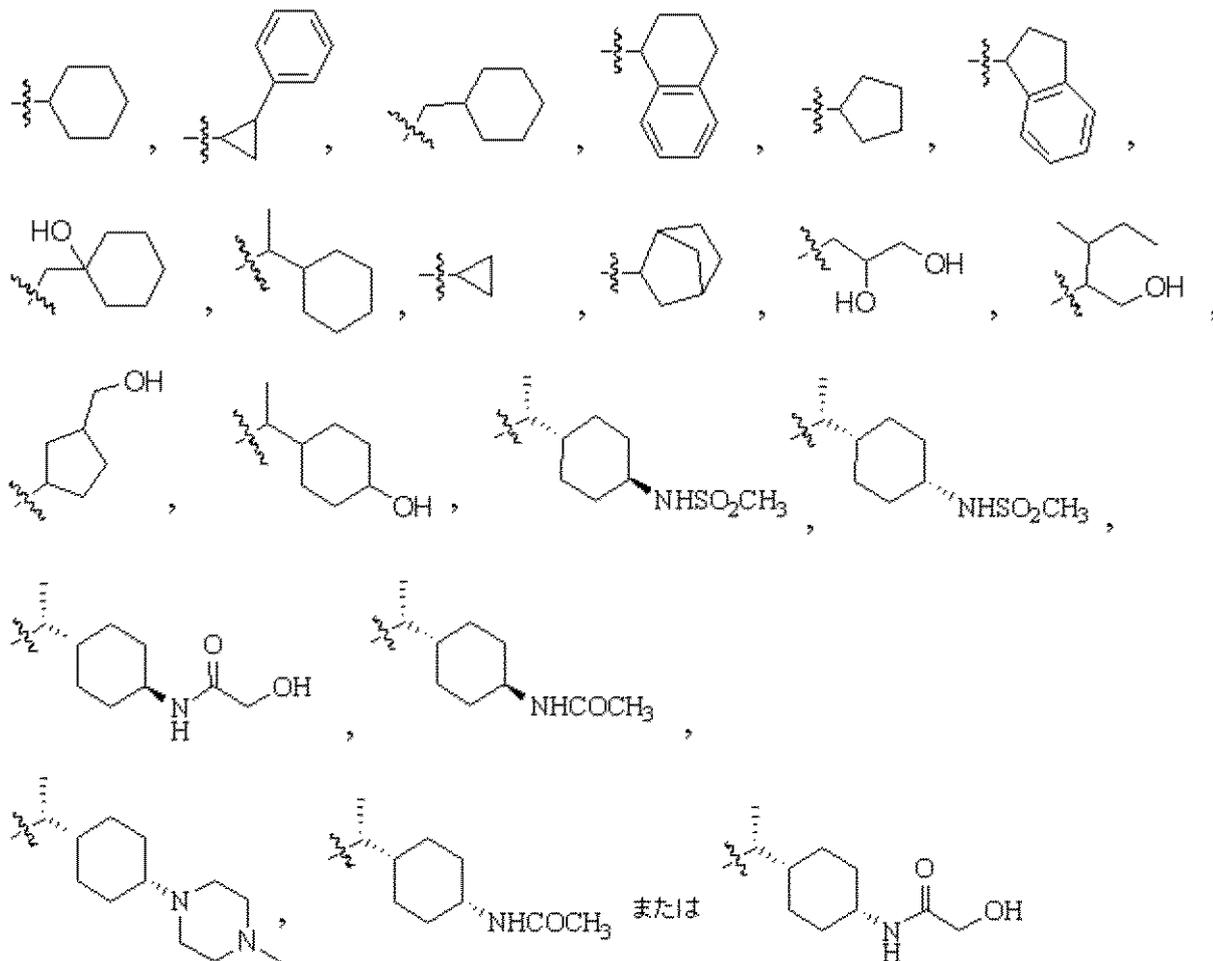
10

〔式中、Xは、それぞれ独立して、C^{R⁸}またはNであり、Kは、-OR⁶、-SR⁶または-N(R⁹)₂である。〕
で示される化合物を提供する。

【0025】

いくつかの態様において、R⁴は、HまたはC₁₋₄アルキルであり、R⁵は、それぞれ所望により置換されていてよく、

【化11】



20

30

40

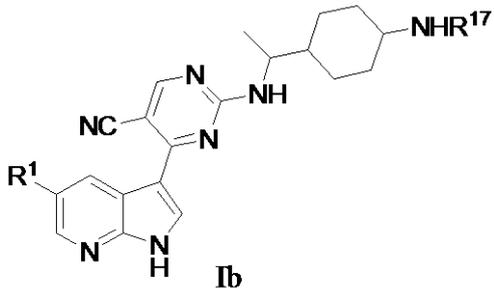
から選択される、シクロアルキルまたはシクロアルキル(アルキル)である。

【0026】

他の態様において、R⁴はHであり、R⁵は、アミノ置換シクロアルキル(アルキル)であり、式Ib

50

【化 1 2】

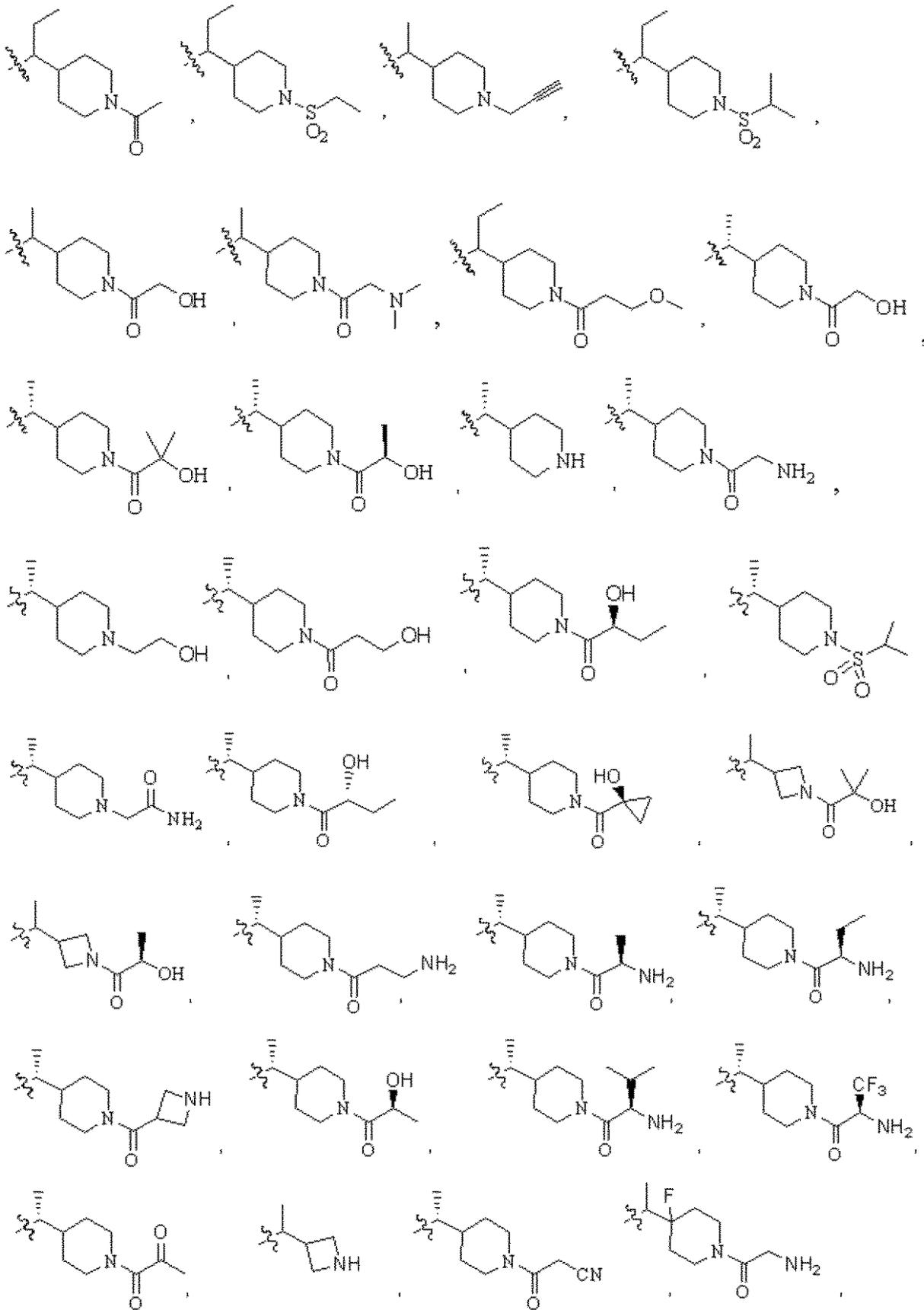


で示される化合物が供される。

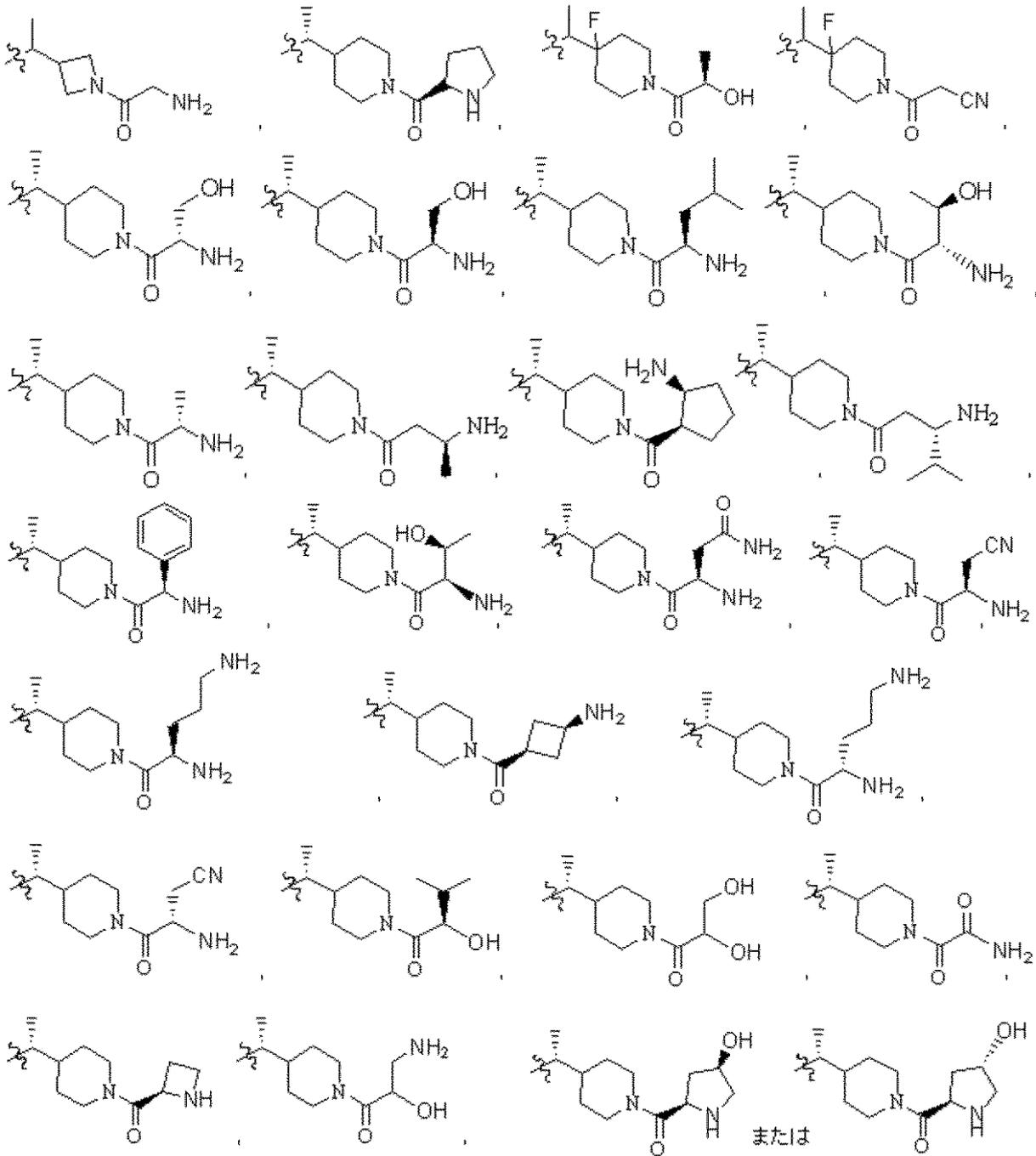
【0027】

他の態様において、 R^4 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、 R^5 は、それぞれ所望により置換されていてよく、

【化 1 4】



【化15】



10

20

30

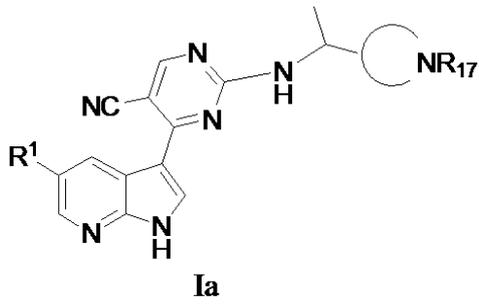
から選択される、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル(アルキル)である。

40

【0029】

いくつかの態様において、 R^4 はHであり、 R^5 は、ヘテロシクロアルキル(アルキル)であり、式I a

【化 1 6】



10

〔式中、

【化 1 7】



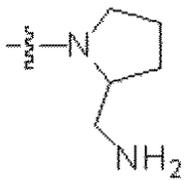
は、4 ないし 8 員の窒素含有ヘテロ環式環を示す。〕
 で示される化合物を提供する。

【0030】

一態様において、 R^4 および R^5 は、結合して一体となり、

20

【化 1 8】



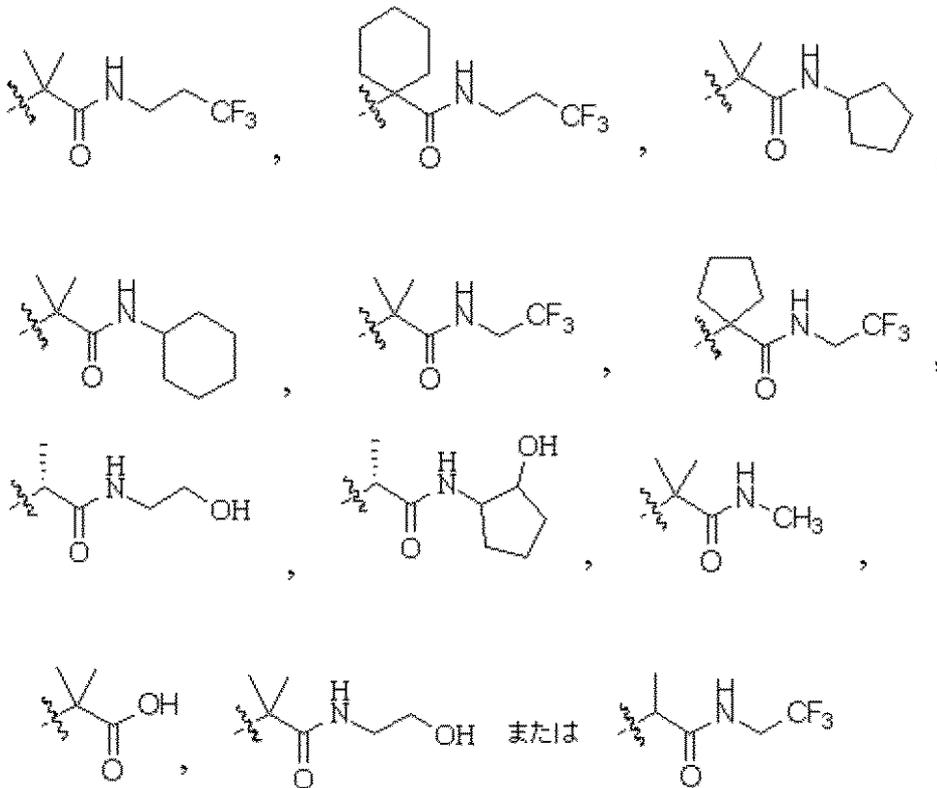
を形成する。

【0031】

他の態様において、 R^2 は、 $-NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} は H であり、 R^{11} は

30

【化19】



10

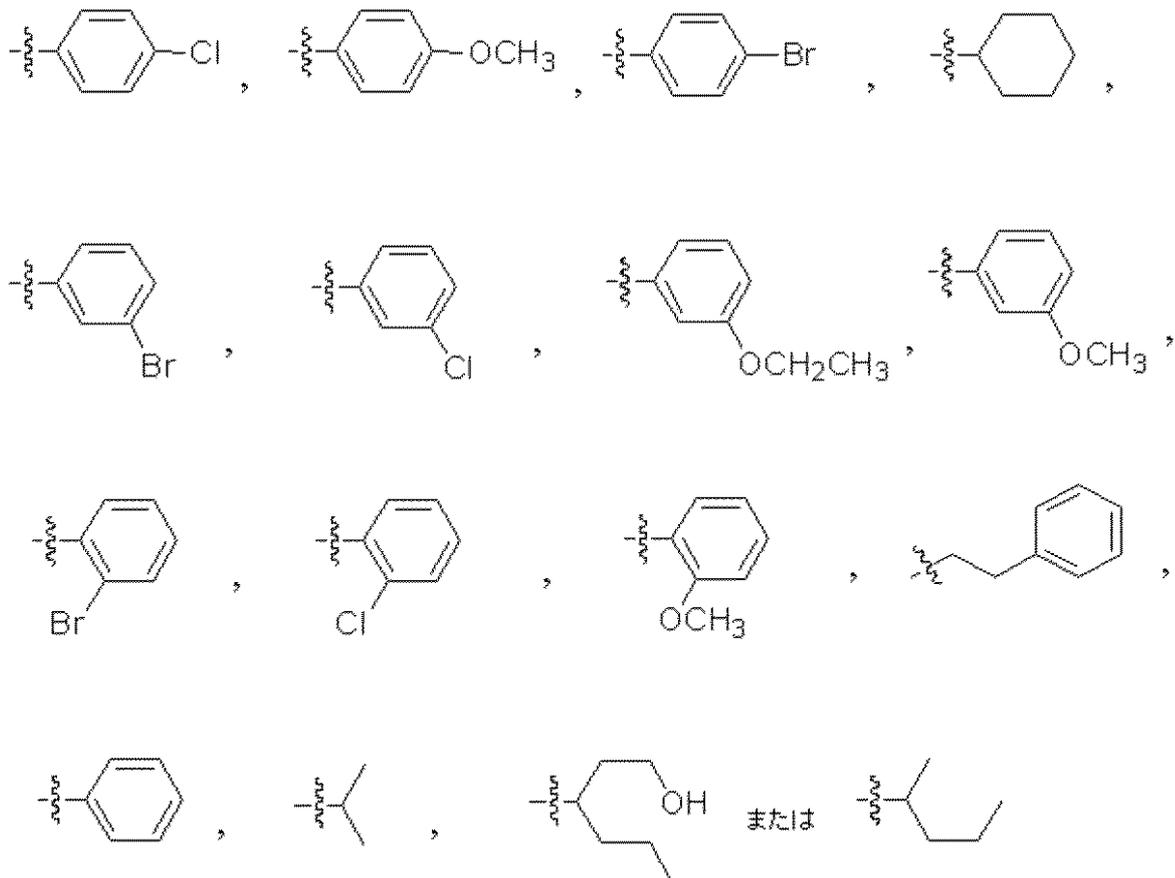
20

から選択される。)である。

【0032】

別の態様において、 R^2 は、 $-SR^6$ (ここで、 R^6 は、 CH_3 -、

【化20】



30

40

50

から選択される。)である。

【0033】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい4ないし10員のヘテロ環式単環式または二環式環である； R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい4ないし6員のヘテロ環式単環式環である； R^8 はQである；Qは、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-C(O)-O-W$ 、または $-SO_2-W$ から選択される；Qは、 $-C(O)-W$ である。

【0034】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい C_3-C_8 炭素環である；1個の R^8 はQである；Qは、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-W$ 、 $-N(W)_2$ 、 $-N(H)-SO_2-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、または $-O-C(O)-W$ から選択される；Qは、 $-N(H)-C(O)-W$ である。

【0035】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^1 は、ハロゲン(例えば、 $-Cl$)である； R^1 は、所望により1-3個の R^3 で置換されていてよい C_1-6 脂肪族(例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル)であり、 R^3 はそれぞれ独立して、ハロ、アリール、またはヘテロアリールである； R^1 は、所望により1-3個の R^3 で置換されていてよいメチルであり、 R^3 は、それぞれ独立して、ハロである； R^1 は、 $-CF_3$ である； R^1 は $-CH_3$ である； R^1 は、 $-NHR$ であり、Rは、H、 C_1-6 脂肪族(例えば、アルキル)、アリール、または C_3-8 シクロアルキルである。

【0036】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^2 は、 $-NR^4R^5$ または $-NR^{10}R^{11}$ である； R^2 は、 $-NR^4R^5$ (ここで、 R^4 は、Hまたは所望により1-3個の R^7 で置換されていてよい C_1-6 脂肪族であり、 R^5 は、所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい C_1-6 脂肪族、または所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい3ないし6員の単環式環もしくは6ないし10員の二環式環である。)である； R^4 は、Hまたは C_1-6 脂肪族であり、 R^5 は、所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい C_1-6 アルキルである； R^4 はHであり、 R^5 は、所望により1-4個の R^7 で置換されていてよい C_1-4 アルキルである； R^5 は、窒素原子と結合する炭素原子にて R^7 で置換されたエチルである； R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよいアリールまたはヘテロアリールである； R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよいフェニル、ピリジルまたはピリミジルである； R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよいフェニルである； R^7 は、オルトまたはメタ位にて、所望により R^8 で置換されていてよく(例えば、オルトまたはメタ位における、所望の置換基 R^8 は、存在するとき、ハロである)、またパラ位にて所望により R^8 で置換されていてよいフェニルである。

【0037】

本発明の化合物のいくつかの態様において、
 R^7 は、 $-R$ または $-N(R^9)_2$ でパラ位にて置換されたフェニルであり；
 Rは、 $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ からそれぞれ独立して選択される1-3個の基を所望により含んでいてよい4ないし8員のヘテロ環式環であり、該ヘテロ環式環は、所望により1-3個のQで置換されていてよく；
 Qは、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-6 アルキル、ベンジル、 $-CF_3$ 、W、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-C(O)-O-W$ から選択され；
 Wは、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_1-6 アルキルまたはシクロアルキルから選択され；
 R^9 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_3-6 ヘテロ環式環または C_1-3 脂肪族(ここで

10

20

30

40

50

、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環および $C_1 - 3$ 脂肪族はそれぞれ、所望により1 - 3個のQで置換されていてよい；または

2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、
 $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ からそれぞれ独立して選択される1または2個の基をさらに含む4ないし8員環（ここで、該4ないし8員環は、所望により、かつ独立して、1 - 3個のWで置換されていてよい。）を形成する。

【0038】

本発明の化合物のさらにいくつかの態様において、 R^7 は、所望によりフルオライドでオルト位にて置換されていてよい。

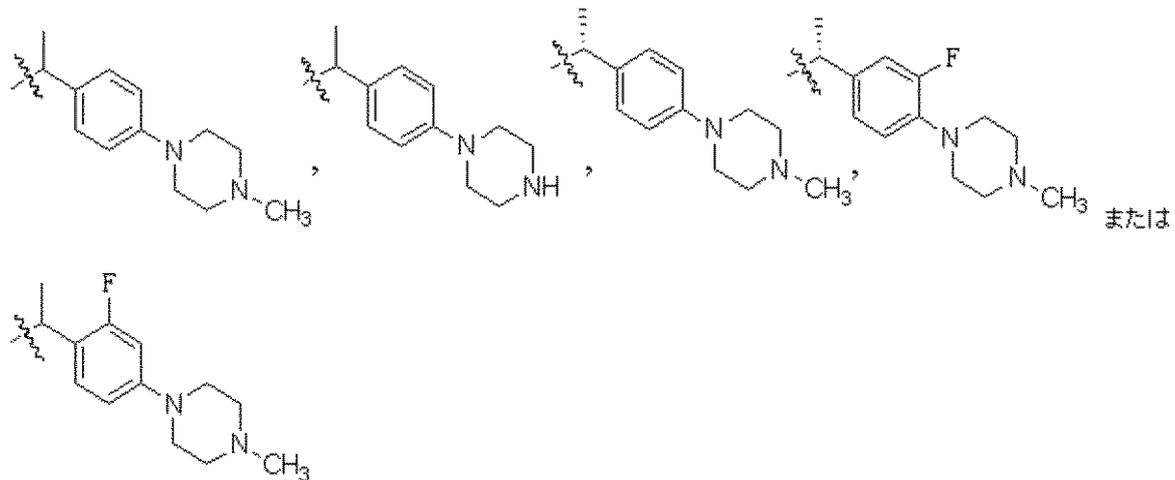
【0039】

いくつかの態様において、本発明の化合物は、以下の特徴を有する：
 R は、所望により2個の窒素原子を含んでいてよく、かつ所望により1 - 3個のQで置換されていてよい5ないし7員のヘテロ環式環であり；
 R^9 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環、または $C_1 - 3$ 脂肪族（ここで、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環および $C_1 - 3$ 脂肪族はそれぞれ、所望により1 - 3個のQで置換されていてよい。）であるか；または
 2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、窒素原子をさらに含み、所望により1 - 3個のWで置換されていてよい6ないし7員環を形成する。

【0040】

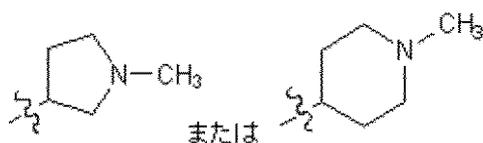
さらにいくつかの本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R は、所望により1 - 3個のQで置換されていてよいピペラジンである； R^7 は、

【化21】



である； R^7 は、 $-OR^9$ でパラ位にて置換されたフェニルである； R^9 は、 $-H$ 、 $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル環、または $C_1 - 3$ アルキル（ここで、 $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル環および $C_1 - 3$ アルキルはそれぞれ、所望により、1 - 3個のQで置換されていてよい。）である； R^9 は、所望により1 - 3個のQで置換されていてよいピロリジニルまたはピペリジニルである； R^9 は、

【化22】



である； R^9 は、

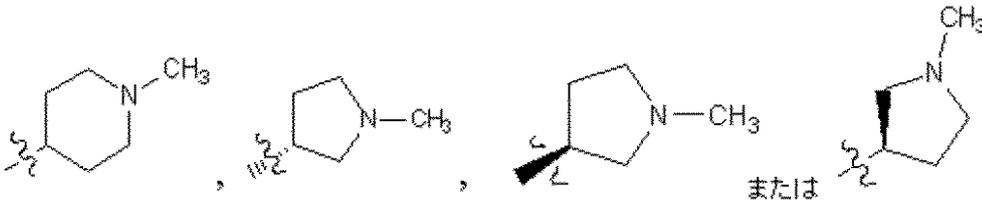
10

20

30

40

【化23】



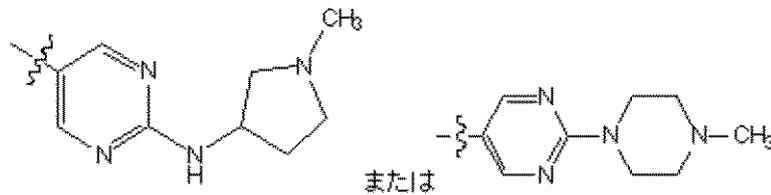
である。

【0041】

さらにいくつかの本発明の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する：R⁷は、所望により1-3個のR⁸で置換されているよいピリジニルである；R⁷は、所望によりR⁸で2位にて置換されているよい5-ピリジニルである；R⁸は、-R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲン、または-CNである；R⁹は、それぞれ独立して、-H、C₃₋₆炭素環式環、C₃₋₆ヘテロ環式環、またはC₁₋₃脂肪族（ここで、C₃₋₆炭素環式環、C₃₋₆ヘテロ環式環およびC₁₋₃脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されているよい。）である；R⁷は、

10

【化24】



20

である；R⁷は、所望により1-3個のR⁸で置換されているよいピリジニルである；R⁷は、所望により1-3個のR⁸で置換されているよい3-ピリジニルである；R⁷は、所望によりR⁸で6位にて置換されているよい3-ピリジニルである；R⁸は、-Q、-R⁹、-OR⁹、-N(R⁹)₂、ハロゲンまたは-CNである；R⁹は、それぞれ独立して、-H、C₃₋₆ヘテロ環式環またはC₁₋₃脂肪族（ここで、C₃₋₆ヘテロ環式環およびC₁₋₃脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されているよい。）であるか；または、2個のR⁹基は、それらが結合するN原子と一体となって、所望により-N(R¹⁷)-、-O-または-S-から選択される1または2個の基をさらに含んでよい4ないし8員のヘテロシクロアルキル環（ここで、該4ないし8員のヘテロシクロアルキル環は、所望により、かつ独立して、1-3個のWで置換されているよい。）を形成する；R¹⁷は、それぞれ独立して、水素またはC₁₋₄脂肪族（ここで、C₁₋₄脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されているよい。）である；Qは、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、-CF₃、-NH₂、-N(H)-Wまたは-N(W)₂から選択される；Wは、それぞれ独立して、-H、C₁₋₆アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環（C₁₋₆アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により1-3個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁₋₆アルキルまたは-NR¹⁸R¹⁹で置換されているよい。）であるか；または、1個のW基は、それが結合する窒素原子およびRの炭素原子と一体となって、4ないし8員環を形成するか；または、2個のW基は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4ないし8員のヘテロ環式環を形成する。

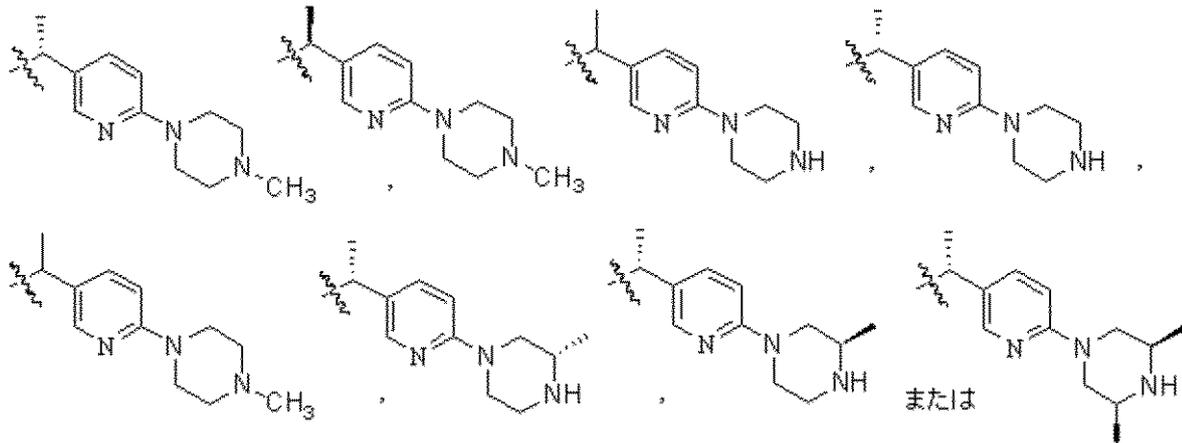
30

40

【0042】

本発明の化合物のいくつかの他の態様は、1個以上の以下の特徴を有する：R⁷は、

【化25】



10

20

30

である；1個の R^8 は、それぞれ所望により1-3個のQで置換されていてよい、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または4ないし8員のヘテロ環式環である； R^8 は、所望により1-3個のQで置換されていてよい4ないし8員のヘテロ環式環である；1個の R^8 は、所望により1-3個のQで置換されていてよい5ないし6員のヘテロ環式環である；1個の R^8 は、所望により1-3個のQで置換されていてよいピペラジン環である；1個の R^8 は、Qである；Qは、 $-NHW$ 、 $-NW_2$ 、 $-NH-SO_2W$ 、 $-NH-COW$ 、 $-CO-NHW$ 、 $-CO-NW_2$ 、 $-SO_2NHW$ 、 $-SO_2-NW_2$ 、 $-SW$ 、 $-OW$ 、または $-W$ である；Qは、 $-NHW$ 、 $-NW_2$ または $-OW$ である；Wは、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環（ C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により1-3個のハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは $-NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよい。）である；Wは、 C_{1-6} アルキルまたはヘテロ環式環（ C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環は、所望により1-3個のハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルまたは $-NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよい。）である；1個の R^8 は、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ または $-N(R^9)_2$ である； R^9 は、独立して、 H 、 $C_3 - C_6$ 炭素環式環、 $C_3 - C_6$ ヘテロ環式環または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 $C_3 - C_6$ 炭素環式環、 $C_3 - C_6$ ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により1-3個のQで置換されていてよい。）であるか；または、2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、所望により $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される1または2個の基をさらに含んでよい4ないし8員環（ここで、4ないし8員環は、所望により、かつ独立して、1-3個のWで置換されていてよい。）を形成する。

【0043】

本発明のさらにいくつかの他の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい4ないし10員のヘテロ環式単環式または二環式環である； R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい4ないし6員のヘテロ環式単環式環である； R^8 は、Qである；Qは、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-C(O)-O-W$ または $-SO_2-W$ から選択される；Qは、 $-C(O)-W$ から選択される。

40

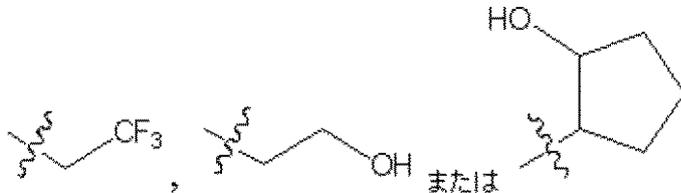
【0044】

本発明のさらにいくつかの他の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^7 は、所望により1-3個の R^8 で置換されていてよい $C_3 - C_8$ 炭素環である；1個の R^8 は、Qである；Qは、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-W$ 、 $-N(W)_2$ 、 $-N(H)-SO_2-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、または $-O-C(O)-W$ から選択される；Qは、 $-N(H)-C(O)-W$ から選択される； R^2 は、 $-NR$

50

R^{10} R^{11} である； R^{10} は、 $-H$ であり、 R^{11} は、 $-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$ である； R^{12} は H である； R^{13} は、 C_{1-3} アルキルである； R^{14} は H である；そして、 R^{15} は、トリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、または R^{15} は、ヒドロキシで置換されたシクロアルキルである； R^{15} は、

【化26】



10

である。

【0045】

本発明のさらにいくつかの他の化合物は、1個以上の以下の特徴を有する： R^2 は、 $-OR^6$ または $-SR^6$ である； R^6 は、所望により置換されていてよいフェニルである。

【0046】

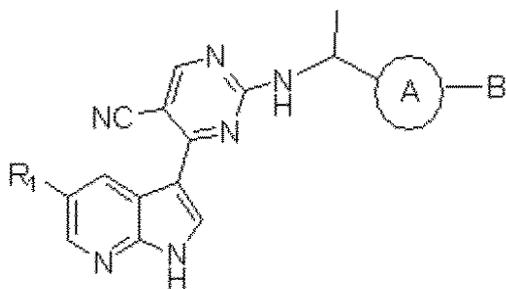
本発明の化合物の特定の例には、化合物I-1ないしI-304またはその薬学的に許容される塩；化合物IA-0ないしIA-13またはその薬学的に許容される塩；化合物II-0ないしII-17またはその薬学的に許容される塩；ならびに、化合物EG4、EG5、EG6、EG7およびEG8またはその薬学的に許容される塩が含まれる。これらの特定の化合物の構造は、以下に示す。

20

【0047】

別の局面において、本発明は、式Id

【化27】



30

Id

[式中、Aは、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

Bは、 $-NR'R''$ であり；

R' は、 H または C_{1-4} アルキルであり；

R'' は、 $-NH_2$ または $-NHCH_3$ で置換された C_{2-4} 脂肪族であるか；または

R'' は、所望により CH_3 でN上に置換されていてよいN-ヘテロシクロ脂肪族であるか；または

R' および R'' は、それらが結合するNと一体となって、2個のN原子を含む5ないし7員のヘテロシクロ脂肪族環を形成する。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0048】

式Idの化合物は、PLK2およびPLK3よりも、PLK1に選択性を示す。

いくつかの態様において、 R^1 は、トリフルオロメチルである。

いくつかの態様において、 R' は、 H またはメチルであり、 R'' は、2-アミノ-また

50

は 2 - メチルアミノ - エタンである。

他の態様において、B は、所望によりメチルで 4 位にて置換されていてよいピペラジニルまたはジアゼパニルである。

【 0 0 4 9 】

ある態様において、R' は、H またはメチルであり、R'' は、所望によりメチルで N にて置換されていてよいピロリジンまたはピペリジンである。

ある態様において、R'' は、-NH₂ または -NHCH₃ で置換された C₂ - 4 脂肪族である。

ある態様において、R'' は、-NH₂ または -NHCH₃ で置換されたシクロヘキシルである。

10

ある態様において、R'' は、ピペラジンまたはピロリジンである。

【 0 0 5 0 】

本発明の化合物には、本明細書に記載のものが含まれ、本明細書に記載のクラス、サブクラスおよび種によりさらに説明される。

【 0 0 5 1 】

本発明の別の局面は、上記の化合物のうち 1 個、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルを含む医薬組成物を提供する。該組成物は、合成小分子 VEGF 受容体アンタゴニスト、小分子増殖因子受容体アンタゴニスト、EGF 受容体および / または VEGF 受容体および / またはインテグリン受容体または何れか他のタンパク質チロシンキナーゼ受容体の阻害剤（これらは、合成小分子に分類されない。）、EGF 受容体および / または VEGF 受容体および / またはインテグリン受容体または何れか他のタンパク質チロシンキナーゼ受容体に対する阻害剤（これらは、融合タンパク質である。）、核酸と相互作用し、アルキル化剤または白金化合物として分類される化合物、DNA マイナーグロブ結合化合物を含む、核酸と相互作用し、アントラサイクリン、DNA 挿入剤または DNA 架橋剤として分類される化合物、代謝拮抗剤、天然に生じる、半合成または合成ブレオマイシン型抗生物質、DNA 転写酵素の阻害剤、ならびにとりわけトポイソメラーゼ I またはトポイソメラーゼ II 阻害剤、クロマチン修飾剤、有糸分裂阻害剤、抗有糸分裂剤、細胞周期阻害剤、プロテアソーム阻害剤、酵素、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、ホルモン阻害剤、ステロイド生合成の阻害剤、ステロイド、サイトカイン、低酸素症選択的細胞毒素、サイトカインの阻害剤、リンホカイン、サイトカインに対する抗体、経口および非経腸的耐性誘導剤、補助剤 (supportive agent)、化学的放射線増感剤および保護剤、光化学的に活性化された薬剤、合成ポリまたはオリゴヌクレオチド、所望により修飾されるか、または複合体化されていてよい非ステロイド系抗炎症剤、細胞毒性抗生物質、増殖因子またはそれらの受容体を標的とする抗体、癌細胞の表面分子を標的とする抗体、メタロプロテイナーゼの阻害剤、金属、癌遺伝子の阻害剤、遺伝子転写または RNA 翻訳またはタンパク質発現の阻害剤、希土類元素の複合体、1 個以上の ABC 運搬体により仲介されるヒアルロン酸の輸送を低下する化合物、ならびに光化学療法剤からなる群から選択される別の治療剤をさらに含み得る。

20

30

【 0 0 5 2 】

さらに、本発明の医薬組成物は、パタラニブ (PTK - 787 / ZK 222584)、SU - 5416、SU - 6668、SU - 11248、SU - 14813、AZD - 6474、AZD - 2171、CP - 547632、CEP - 7055、AG - 013736、IM - 842 または GW - 786034 のような小分子 VEGF 受容体アンタゴニスト；ゲフィチニブ、エルロチニブ、CI - 1033 または GW - 2016 のような二重 EGF R / HER2 アンタゴニスト；イレッサ (ZD - 1839)、タルセバ (OSI - 774)、PKI - 166、EKB - 569、HKI - 272 またはハーセプチンのような EGF R アンタゴニスト；BAY - 43 - 9006 または BAY - 57 - 9006 のようなマイトージェン活性化タンパク質キナーゼのアンタゴニスト；4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]アミノ} - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ

40

50

) - キナゾリン、または 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (ホモホルリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、またはそれらの薬学的に許容される塩のようなキナゾリン誘導体；アトラセンタン、リツキシマブ、セツキシマブ、Avastin (商標) (ベバシズマブ)、IMC - 1C11、エルビタックス (C - 225)、DC - 101、EMD - 72000、バイタクシン、イマチニブのようなタンパク質キナーゼ受容体アンタゴニスト (これらは、合成小分子に分類されない。) ；VEGF trap のような融合タンパク質であるタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；メルファラン、シクロホスファミド、オキサザホスホリン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、テトラプラチン、イプロプラチン、マイトマイシン、ストレプトゾシン、カルムスチン (BCNU)、ロムスチン (CCNU)、ブスルファン、イホスファミド、ストレプトゾシン、チオテバ、クロラムブシルのようなアルキル化剤または白金化合物；メクロレタミンのような窒素マスタード；エチレンイミン化合物、スルホン酸アルキル、ダウノルピシン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、リポソーム化ドキシソルピシン (doxil)、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ダクチノマイシン、ジスタマイシンまたはその誘導体、ネトロブシン、ピベンジモール、マイトマイシン、CC - 1065、デュオカルマイシン、ミトラマイシン、クロモマイシン、オリボマイシン、プロパミジンまたはスチルパミジンのようなフタラニリド (phthalanilide) ；

10

【 0053】

20

アントラマイシン、アジリジン、ニトロソウレアまたはその誘導体、シタラピン、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、ペメトレキセド、テガフルノウラシル、ウラシルマスタード、フルダラビン、ゲムシタピン、カペシタピン、メルカプトプリン、クラドリピン、チオグアニン、メトトレキサート、ペントスタチン、ヒドロキシウレアまたは葉酸のようなピリミジンもしくはプリン類似体またはアンタゴニストまたはヌクレオシドニリン酸レダクターゼの阻害剤、フレオマイシン、ブレオマイシンまたはその誘導体もしくは塩、CHPP、BZPP、MTPP、BAPP、リプロマイシン、アクリジンまたはその誘導体、リファマイシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン (adramycin)、イリノテカンまたはトポテカンのようなカンプトテシン、アムサクリンまたはその類似体、三環式カルボキサミド、SAHA、MD - 275、トリコスタチン A、CBHA、LAQ824、またはバルプロ酸のようなヒストン脱アセチラーゼ阻害剤；バクリタキセル (タキソール)、ドセタキセルまたはタキソテルからなる群から選択される植物由来の抗癌剤；ナベルピン、ピンラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンおよびピノレルピンのようなピンカアルカロイド；コルヒチンまたはその誘導体のようなトロポロンアルカロイド；マイタンシン、アンサミトシンまたはリゾキシンのようなマクロライド；ホモブシンおよびドラスタチンのような抗有糸分裂ペプチド；エトポシドまたはテニポシドのようなエピポドフィロトキシシンまたはポドフィロトキシンの誘導体；ステガナシン、コンプレタスタチンまたはアンフェチニル (amphetinile) のような抗有糸分裂カルバメート誘導体；プロカルバジン、ボルテゾミブのようなプロテアソーム阻害剤、アスパラギナーゼ、ペグ化アスパラギナーゼ (ペガスパルガーゼ) またはチミジン - ホスホリラーゼ阻害剤のような酵素；エストラムスチン (T - 66) またはメゲストロールのようなゲスターゲンまたはエストロゲン、フルタミド、カソデックス、アナンドロンまたは酢酸シプロテロンのような抗アンドロゲン剤、アミノグルテチミド、アナストロゾール、フォルメスタンまたはレトロゾールのようなアロマターゼ阻害剤；ロイプロレリン、プセレリン、ゴセレリンまたはトリプトレリンのような GNRH 類似体；タモキシフェンまたはそのクエン酸塩、ドロロキシフェン、トリオキシフェン、ラロキシフェンまたはジンドキシフェンのような抗エストロゲン剤、ICI 164, 384 または ICI 182, 780 のような 17 - エストラジオールの誘導体；アミノグルテチミド、フォルメスタン、ファドロゾール、フィナステリド、ケトコナゾール、リユープロリドのような LH - RH アンタゴニスト、プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、ブデソニド (budenoside)、

30

40

50

フルオコルトロンまたはトリアムシノロンのようなステロイド；

【 0 0 5 4 】

インターフェロン のようなインターフェロン、I L - 1 0 または I L - 1 2 のようなインターロイキン；エタネルセプトのような抗 T N F 抗体、サリドマイド、その R - および S - エナンチオマーおよびその誘導体、またはレプリミド (C C - 5 0 1 3) のような免疫調節剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、マイトマイシン C、B M Y - 4 2 3 5 5、A Z Q または E O - 9 のようなアジリドキノン (aziridoquinone)；ミソナダゾール、N L P - 1 または N L A - 1 のような 2 - ニトロイミダゾール；ニトロアクリジン、ニトロキノリン、ニトロピラゾロアクリジン、R S U - 1 0 6 9 または R B - 6 1 4 5 のような “ 二官能性 ” ニトロ芳香族剤；C B - 1 9 5 4、ニトロミン、窒素マスタードの金属複合体のような窒素マスタードの N - オキシド、抗 C D 3、および抗 C D 2 5 抗体、耐性誘導剤、ミノドロン酸またはその誘導体 (Y M - 5 2 9、O n o - 5 9 2 0、Y H - 5 2 9) のようなビホスホネートまたはその誘導体、ゾレドロン酸一水和物、イバンドロン酸ナトリウム水和物またはクロドロン酸二ナトリウム；メトロナダゾール、ミソナダゾール、ベンズナダゾールまたはニモラゾールのようなニトロイミダゾール；R S U - 1 0 6 9 のようなニトロアリアル化合物、S R - 4 2 3 3 のようなニトロキシルまたは N - オキシド；プロデオキシウリジン、ヨードデオキシウリジンのようなハロゲン化ピリミジン類似体、W R - 2 7 2 1 のようなチオホスフェート、ポルフィマー、ホトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、フェオフォルビド誘導体、メロシアニン 5 4 0 (M C - 5 4 0) または錫エチオプルプリン (tin etioporpurin) のような光化学的に活性化される薬剤；オブリメルセンのようなアンチテンプレート (ant-template) またはアンチセンス R N A もしくは D N A、アセチルサリチル酸、メサラジン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、ナブメトン、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、アルクロフェナク、プロムフェナク、イブフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、エトドラク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、テノキシカム、ロモキシカム (l o moxicam)、ニメスライド、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、または非ステロイド性炎症剤の薬学的に許容される塩のような非ステロイド性炎症剤；細胞毒性抗生物質、アポリズマブまたは 1 D 0 9 C 3 のような癌細胞の表面分子を標的とする抗体；T I M P - 1 または T I M P - 2 のようなメタロプロテイナーゼの阻害剤；亜鉛、P 5 3 または R b のような癌遺伝子の阻害剤；ランタノイドのヘテロ環式複合体のような希土類元素の複合体；P U V A のような光化学療法剤、転写因子複合体 E S X / D R I P 1 3 0 / S u r - 2 の阻害剤、熱ショックタンパク質 H S P 9 0 調節剤であるゲルダナマイシンおよびその誘導体である 1 7 - アリルアミノゲルダナマイシン、または 1 7 - A A G のような H E R - 2 発現の阻害剤；P - 糖タンパク質 (P - g p) 阻害分子または阻害ペプチドから選択される 1 種以上の A B C 輸送体により仲介されるヒアルロン酸の輸送を低減する化合物、M R P 1 阻害剤、A B C 輸送体に対する抗体または A B C 輸送体を阻止し得る抗体、1 種以上の A B C 輸送体に対するアンチセンスオリゴマー、i R N A、s i R N A または aptamer、または I M - 8 4 2、テトラチオモリブデート、スクアラミン、コンプレスタチン A 4、T N P - 4 7 0、マリマスタット、ネオバスタット、ピカルタミド、アバレリクス、オレゴボマブ、ミツモマブ、T L K - 2 8 6、アレムツズマブ、イブリツモマブ、テモゾロミド、デニロイキンジフチトクス、アルデスロイキン、ダカルバジン、フロクスウリジン、プリカマイシン、ミトタン、ピボプロマン、プリカマイシン、タモキシフェン (tamoxifen)、およびテストラクトンから選択される治療剤、からなる群から選択される別の治療剤をさらに含み得る。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセルまたはタキソテールのような植物由来の抗癌剤；ナベルピン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンまたはピノレルピンのようなピンカアルカロイド；メルファラン、シクロホスファミド、オキサザホスホリン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、テトラプラチン、イプロプラチン、マイトマイシン、ストレプトゾシン、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、ブスルファン、イホスファミド、ストレプトゾシン、チオテパ、クロラムブシルのようなアルキル化剤または白金化合物、メクロレタミンのような窒素マスタード；サリドマイド、そのR-およびS-エナンチオマーおよびその誘導体、またはレプリミド（CC-5013）のような免疫調節剤、エチレンイミン化合物、アルキルスルホネート、ダウノルピシン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、リポソーム化ドキシソルピシン（doxil）、エピルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、アムサクリン、ダクチノマイシン、ジスタマイシンまたはそれらの誘導体、ネトロプシン、ピベンジモール、マイトマイシン、CC-1065、デュオカルマイシン、ミトラマイシン、クロモマイシン、オリボマイシン、プロバミジンまたはスチルバミジンのようなフタラニリド（phthalanilide）、アントラマイシン、アジリジン、ニトロソウレアまたはその誘導体、ピリミジンまたはプリン類似体；シタラビン、5-フルオロウラシル（5-FU）、ペメトレキセド、テガフル/ウラシル、ウラシルマスタード、フルダラビン、ゲムシタピン、カペシタピン、メルカプトプリン、クラドリピン、チオグアニン、メトトレキサート、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、または葉酸のようなヌクレオシドニリン酸レダクターゼのアンタゴニストまたは阻害剤、アクリジンまたはその誘導体、リファマイシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン（adramycin）、イリノテカンおよびトポテカンのようなカンプトテシン、アムサクリンまたはその類似体、三環式カルボキサミド、SAHA、MD-275、トリコスタチンA、CBHA、LAQ824またはバルプロ酸のようなヒストン脱アセチラーゼ阻害剤；

【0056】

ボルテゾミブのようなプロテアソーム阻害剤、パタラニブ（PTK-787/ZK222584）、SU-5416、SU-6668、SU-11248、SU-14813、AZD-6474、AZD-2171、CP-547632、CEP-7055、AG-013736、IM-842またはGW-786034のような小分子VEGF受容体アンタゴニスト；BAY-43-9006またはBAY-57-9006のようなマイトージェン活性化タンパク質キナーゼのアンタゴニスト；ゲフィチニブ、エルロチニブ、CI-1033またはGW-2016のような二重EGFR/HER2アンタゴニスト；イレッサ（ZD-1839）、タルセバ（OSI-774）、PKI-166、EKB-569、HKI-272またはハーセプチンのようなEGFRアンタゴニスト；4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、または4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(ホモホルリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、またはその薬学的に許容される塩のようなキナゾリン誘導体、転写因子複合体ESX/D RIP130/Sur-2の阻害剤、熱ショックタンパク質HSP90調節剤であるゲルダナマイシンおよびその誘導体である17-アリルアミノゲルダナマイシンまたは17-AAGのようなHER-2発現の阻害剤；アトラセンタン、リツキシマブ、セツキシマブ、アバスチン（商標）（ベバシズマブ）、IMC-1C11、エルビタックス（C-225）、DC-101、EMD-72000、ピタキシン、イマチニブのような合成小分子に分類されないタンパク質キナーゼ受容体アンタゴニスト；ゾスキダル（LY335973）、その塩（とりわけ、三塩化塩）およびその多形体のようなP-糖タンパク質（P-gp）阻害分子、シクロスポリンA、ベラパミルまたはそのR-異性体、タモキシフェン、キニジン、d-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート、VX-710、PSC833、フェノチアジン、GF120918（II）、SDZPSC

10

20

30

40

50

833、TMBY、MS-073、S-9788、SDZ 280-446、XR(9051)およびこれらの機能的誘導体、類似体および異性体；または、アポリズマブまたはID09C3のような癌細胞の表面分子を標的とする抗体、からなる群から選択される別の治療剤をさらに含み得る。

【0057】

いくつかの態様において、本発明の組成物には、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{ [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{ [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{ [4-(ホモモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{ [4-(ホモモルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、3-Z-[1-(4-(N-((4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン、3-Z-[1-(4-(N-((4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン、3-Z-[1-(4-ジメチルアミノメチルアニリノ)-1-(4-(2-カルボキシエチル)フェニル)メチレン]-6-フルオロ-2-インドリノン、またはそれらの薬学的に許容される塩がさらに含まれ得る。

10

20

【0058】

本発明の化合物は、生物学的サンプルにおいてPLKタンパク質キナーゼ活性を阻害するために用いられ得る。

【0059】

故に、本発明はさらに、患者においてPLKタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、上記の化合物のうち1個または上記の組成物のうち1個を該患者に投与することを含む方法を提供する。

30

【0060】

本発明の別の局面は、患者における増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に仲介される障害の処置方法を提供する。該方法は、治療的有効量の上記の化合物または組成物のうち1個を、それを必要とする患者に投与することを含む。この方法は、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患の処置剤、骨破壊障害の処置剤、肝臓疾患の処置剤、抗ウイルス剤、血液障害の処置剤、糖尿病の処置剤、または免疫不全障害の処置剤から選択される付加的治療剤を患者に投与することをさらに含んでいてよく、

(1) 該付加的治療剤は、処置されるべき疾患に適当であり；そして

(2) 該付加的治療剤は、単回投与量形態として該組成物と共に、または複数回投与量形態の一部として該組成物と別個に投与される。

40

【0061】

さらに別の局面において、本発明は、患者における腫瘍疾患の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的有効量の上記の化合物または医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。該腫瘍疾患の例には、難治性または再発性多発性骨髄腫、急性または慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性症候群、急性リンパ芽球性白血病、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

本発明はさらに、患者に上記の化合物または医薬組成物のうち1個を投与することにより、該患者における、固形腫瘍、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または

50

直腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系（CNS）の癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌を処置する方法をさらに提供する。

【0063】

本発明はさらに、患者における癌の処置方法であって、該患者に上記の化合物または医薬組成物のうち1個を投与することを含む方法を提供する。該癌の例には、泌尿生殖器癌、肺癌、消化器癌、頭頸部癌、悪性中皮腫、乳癌、悪性黒色腫、小児癌、および骨肉腫または軟部肉腫が含まれる。

【0064】

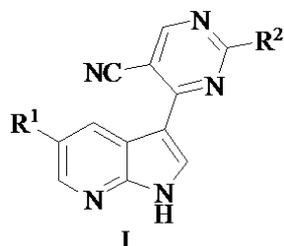
本発明はまた、対象に、治療的有効量の上記の化合物または医薬組成物のうち1個を同時、個別または連続投与することにより、ヒトまたは非ヒト哺乳動物体における、細胞増殖、癌細胞の転移もしくはアポトーシス、または血管形成に関する疾患を処置する方法に関する。かかる疾患の例には、セリアック病、1型真性糖尿病（IDDM）、全身性エリテマトーデス（SLE）、シェーグレン症候群、多発性硬化症（MS）、橋本甲状腺炎、グレーブス疾患、特発性血小板減少性紫斑病、およびリウマチ性関節炎（RA）が含まれる。

10

【0065】

また、式I

【化28】

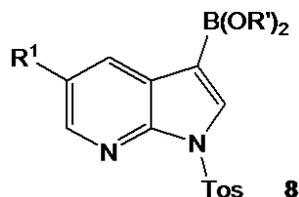


20

[式中、可変基 R¹ および R² は、上記に定義の通りである。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の製造方法も本発明の範囲内である。この方法は、適当な溶媒中、式8

【化29】



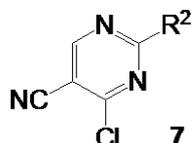
30

[式中、R' は、それぞれ独立して C₁₋₃ アルキルであるか、または2個の R' は、それらが結合する原子と一体となって、所望により1ないし4個のメチル基で置換されていてよい5または6員環を形成する。]

40

で示されるボロン酸エステル、式7

【化30】



で示されるピリミジン、およびアルカリ金属炭酸塩の混合物をパラジウム触媒と接触させる工程を含む。適当なパラジウム触媒の例は、ビス-(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)であり、適当な溶媒の例は、ジオキサンであり、アルカリ金属炭酸

50

塩は、炭酸カリウムである。この工程の実行のため、ピリミジンは、4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボニトリルであってよく、ボロン酸エステルは、5 - トリフルオロメチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキソボロラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジンであってよい。

【0066】

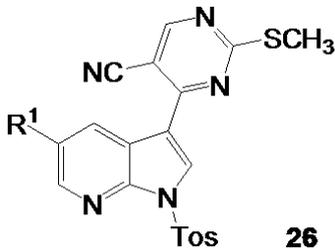
本発明の工程のいくつかの態様において、 R^2 は $-SCH_3$ である。

【0067】

本発明の工程は、

(a) 式 26

【化 3 1】



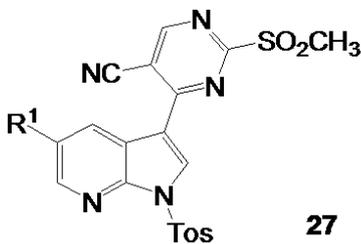
10

〔式中、 R^1 は、上記の通りである。〕

で示される化合物を、エタノール水溶液中、塩素で酸化して、式 27

20

【化 3 2】

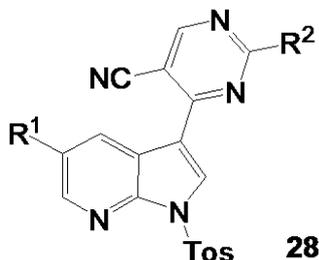


で示される化合物を得る工程；

30

b) 式 27 の化合物を、マイクロ波照射しながら、式 R^2H (ここで、 R^2 は、 HNR^4 、 R^5 、 HOR^6 または HSR^6 であり、 R^4 、 R^5 および R^6 は、上記の通りである。) と反応させて、式 28

【化 3 3】



40

で示される化合物を得る工程；

c) Tos 保護基を除去し、式 I の化合物を得る工程をさらに含み得る。

【0068】

定義

本明細書で用いる以下の定義が、他に特記しない限り用いられ得る。本発明の目的に関して、化学元素は、元素周期表、CAS version, Handbook of ChemistryおよびPhysics, 7 5th Edに従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、“Organic Chemistry”, T

50

Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, および “March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、これらの全開示内容は引用により本明細書に包含される。

【0069】

本明細書に記載の通り、原子の具体的な数の範囲はその間のいずれの整数も含む。例えば、1 - 4 個の原子を有する基は、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子を有し得る。

【0070】

本明細書に記載の通り、本発明の化合物は、一般に上記に示されているもの、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種類により例示されるものなどの、1 個以上の置換基で所望により置換されていてよい。語句 “所望により置換されていてよい” とは、語句 “置換または非置換” と互換的に用いられるものと理解され得る。一般に、用語 “置換されている” とは、用語 “所望により” が前にあるかないかに関わらず、所定の構造の水素基が特定の置換基のラジカルで置換されていることを意味する。他に特記しない限り、所望により置換されていてよい基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有してよく、所定の構造の 2 以上の位置が特定の基から選択される 2 以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は全ての位置で同じであっても異なっていてよい。本発明により意図される置換基の組合せは好ましくは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。

10

【0071】

本明細書で用いる用語 “安定な” は、それらの製造、検出、回収、精製および本明細書に開示されている 1 以上の目的のための使用、を可能とする条件下に置いたとき、実質的に変化しない化合物を意味する。いくつかの態様において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、40 以下の温度、水分の不存在下、または他の化学反応条件下で、少なくとも 1 週間維持した際に実質的に変化しないものである。

20

【0072】

本明細書で用いる用語 “脂肪族” または “脂肪族基” は、完全に飽和しているか、または 1 以上の不飽和単位を含む、分子の残りの部分とただ 1 つの結合点を有する直鎖（すなわち、非分枝型）、分枝鎖または環状の置換または非置換炭化水素鎖を意味する。他に特記されない限り、脂肪族基は、1 - 20 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの態様において、脂肪族基は 1 - 10 個の脂肪族炭素原子を含む。他の態様において、脂肪族基は 1 - 8 個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の態様において、脂肪族基は 1 - 6 個の脂肪族炭素原子を含み、なおさらに他の態様において、脂肪族基は 1 - 4 個の脂肪族炭素原子を含む。適当な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の置換または非置換アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が含まれるが、これらに限定されない。具体例としては、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*sec*-ブチル、ビニル、*n*-ブテニル、エチニルおよび *tert*-ブチルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0073】

本明細書で用いる用語 “ C_{0-3} アルキル” は、結合または C_{1-3} アルキルの何れかを意味する。0 を含む他の炭素数範囲は同様の意味を有する。

40

【0074】

脂肪族が、アルケニルまたはアルキニルであるとき、該脂肪族基は、少なくとも 2 個の炭素原子を有すると理解されるべきである。

【0075】

置換基についての用語 “オキソ” は、例えば、メチレン基の炭素原子上の 2 個の水素原子を置換して、 $-C(O)-$ ($-C(=O)-$ と均等)、すなわちカルボニル基を形成する、基 “ $=O$ ” を意味する。

【0076】

用語 “シクロ脂肪族” または “炭素環式” は、完全に飽和しているか、または 1 以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分とただ 1 つの結合点を有する単

50

環式 $C_3 - C_8$ 炭化水素または二環式 $C_7 - C_{12}$ 炭化水素（この二環式環系の個々の環は 3 ~ 7 員を有する。）を意味する。適当なシクロ脂肪族基としては、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、シクロアルケニルおよびビスシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体例としては、シクロヘキシル、シクロペンテニルおよびシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。具体例としては、シクロヘキシル、二環 [2 . 2 . 1] ヘプタニル、シクロプロペニルおよびシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いる用語“ヘテロ脂肪族”は、1 個または 2 個の炭素原子が、独立して、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうち 1 個以上により置換される脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分枝鎖または直鎖、環状または非環状であってよく、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクロ脂肪族”または“ヘテロ環式”基を含む。

10

【 0 0 7 7 】

本明細書で用いる用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”は、非芳香族、単環式、二環式または三環式環系を意味する（ここで、1 以上の環員は独立して選択されるヘテロ原子である。）。ヘテロ環式環には、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロシクロアルキニルを含む、ヘテロシクロ脂肪族が含まれる。いくつかの態様において、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”基は、3 ないし 14 環員を有し、ここで、1 以上の環員は酸素、硫黄、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、この系の各環は 3 ~ 7 環員を含む。

20

【 0 0 7 8 】

適当なヘテロ環には、3 - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、3 - (1 - アルキル) - ベンズイミダゾール - 2 - オン、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチオフエニル、3 - テトラヒドロチオフエニル、2 - モルホリノ、3 - モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - テトラヒドロピペラジニル、2 - テトラヒドロピペラジニル、3 - テトラヒドロピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、1 - ピラゾリニル、3 - ピラゾリニル、4 - ピラゾリニル、2 - チアゾリジニル、3 - チアゾリジニル、4 - チアゾリジニル、1 - イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアンおよび 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - オンが含まれるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 7 9 】

環式基（例えば、シクロ脂肪族およびヘテロ環）は、直線的に縮合していてもよく、架橋していてもよく、またはスピロ環式であってもよい。

【 0 0 8 0 】

用語“ヘテロ原子”とは、酸素、硫黄、窒素またはリン（窒素、硫黄またはリンの任意の酸化形態、塩基性窒素の第四級形態、またはヘテロ環式環の置換可能な窒素、例えば、N (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルの場合)、NH (ピロリジニルの場合) または $N R^+$ (N - 置換ピロリジニルの場合) を含む) の 1 個以上を意味する。

40

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いる用語“不飽和”とは、ある部分が 1 以上の不飽和単位を有することを意味する。

【 0 0 8 2 】

本明細書で用いる用語“非芳香族”とは、飽和または部分的な不飽和のいずれかである環を意味する。

【 0 0 8 3 】

本明細書で用いる用語“芳香族”とは、完全に不飽和である環を意味する。

【 0 0 8 4 】

本明細書で用いる用語“アルコキシ”または“チオアルキル”とは、酸素原子（“アル

50

コキシ”) または硫黄原子 (“チオアルキル”) を介して主炭素鎖に結合した、上記に定義のようなアルキル基を意味する。

【0085】

用語“ハロアルキル”、“ハロアルケニル”、“ハロ脂肪族”および“ハロアルコキシ”は、場合によって1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語“ハロゲン”、“ハロ”および“hal”とは、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0086】

単独で用いられる、または“アラルキル”、“アラルコキシ”もしくは“アリアルキル”のようにより大きな部分の一部として用いられる用語“アリアル”は、全部で5ないし14環員を有する単環式、二環式および三環式環系を意味する(この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の各環は3~7環員を含む)。用語“アリアル”は、“アリアル環”と互換的に使用できる。用語“アリアル”はまた、下記に定義の通りヘテロアリアル環系を意味する。

10

【0087】

単独で用いられる、または“ヘテロアラルキル”もしくは“ヘテロアリアルアルコキシ”のようなより大きな部分の一部として用いられる用語“ヘテロアリアル”は、全部で5ないし14環員を有する単環式、二環式および三環式環系を意味する(この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の少なくとも1つ環は1個以上のヘテロ原子を含み、この系の各環は3~7環員を含む)。用語“ヘテロアリアル”は、“ヘテロアリアル環”または“ヘテロ芳香族”と互換的に使用できる。適当なヘテロアリアル環としては、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル(例えば、5-テトラゾリル)、トリアゾリル(例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル)、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル(例えば、2-インドリル)、ピラゾリル(例えば、2-ピラゾリル)、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル(例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル)、およびイソキノリニル(例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル)が含まれるが、これらに限定されない。

20

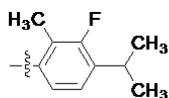
30

【0088】

用語“オルト”、“メタ”または“パラ”を、6員環系上の置換基の位置を同定するために用いるとき、それは、この環系が式の化合物のコアに結合する原子に対する位置である。例えば、オルト位にてメチルで置換され、メタ位にてフルオロで置換され、そしてパラ位にてイソプロピルで置換されたフェニルが、

40

【化34】



である。

【0089】

本明細書で用いる用語“保護基(protecting group)”および“保護する基(protective group)”は互換的であり、多官能性化合物の1以上の所望の反応性部位を一時的に遮断す

50

るために用いる薬剤を意味する。ある態様では、保護基は以下の特徴の1以上、または好ましくは全てを有する：a) 保護された基質を得るために良好な収率で官能基に選択的に付加されること、b) 他の1以上の反応性部位で起こる反応に対して安定であること、およびc) 再形成され、脱保護された官能基に作用しない試薬により良好な収率で選択的に除去されること。保護基の例は、Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (およびこの書籍の他の版) に詳しく述べられており、この全開示内容は引用により本明細書中に包含される。本明細書で用いる用語“窒素保護基”とは、多官能性化合物の1以上の所望の窒素反応性部位を一時的に遮断するために用いる薬剤を意味する。好ましい窒素保護基はまた、上記で例示された特徴を有し、窒素保護基の特定の例は、Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999の第7章に詳しく述べられており、その全開示内容は引用により本明細書中に包含される。

10

【0090】

いくつかの態様では、アルキルまたは脂肪族鎖は、別の原子または基で所望により置換されていてよい。このことは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、所望により該他の原子または基で置換されていてよいことを意味する。かかる原子または基の例としては、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRSO₂NR-、-SO-、または-SO₂- (ここで、Rは本明細書で定義されている。) が挙げられるが、これらに限定されない。他に特記されない限り、任意の置換は、化学的に安定な化合物を形成する。任意の挿入は、鎖内および鎖のいずれかの末端の双方、すなわち、結合点および/または末端の双方で起こり得る。2つの任意の置換は、それが化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接していてもよい。任意の挿入または置換はまた、鎖の炭素原子の全てを完全に置換し得る。例えば、C₃脂肪族は-NR-、-C(O)-および-NR-で所望により挿入または置換されて、-NRC(O)NR- (尿素) を形成することができる。

20

【0091】

本明細書で用いる用語“1-3”(または、他の同様の数字)は、1ないし3の範囲を意味する。

30

【0092】

他に特記されない限り、置換または挿入が末端で起こるとき、その置換原子は末端においてHと結合している。例えば、-CH₂CH₂CH₃に-O-が所望により挿入されたとき、得られる化合物は-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃または-CH₂CH₂OHであり得る。

【0093】

他に特記しない限り、本明細書で示される構造はまた、全ての異性体(例えば、その構造のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体(または、配座異性体)形態)を含むことを意味する。例えば、各不斉中心に関するRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)配座異性体が含まれる。よって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体(または、配座異性体)混合物は、本発明の範囲内である。

40

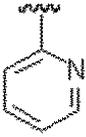
【0094】

他に特記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形も本発明の範囲内である。

【0095】

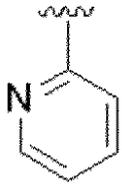
他に特記しない限り、置換基は、何らかの回転可能な結合の周囲を自由に回転可能である。例えば、下記

【化 3 5】



で示される置換基は、

【化 3 6】



10

も意味する。

【0096】

さらに、他に特記しない限り、本明細書で示される構造はまた、1以上の同位元素に富む原子の存在のみが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素の重水素またはトリチウムによる置換または炭素の ^{13}C - もしくは ^{14}C 富化炭素による置換以外は、本構造を有する化合物は本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば分析ツールまたは生物アッセイにおけるプローブとして有用である。

20

【0097】

次の略語を用いる。

【表 1】

PG	保護基	
LG	脱離基	
DCM	ジクロロメタン	
Ac	アセチル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EtOAc	酢酸エチル	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
MeCN	アセトニトリル	
TCA	トリクロロ酢酸	10
ATP	アデノシン三リン酸	
EtOH	エタノール	
Ph	フェニル	
Me	メチル	
Et	エチル	
Bu	ブチル	
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
BSA	ウシ血清アルブミン	20
DTT	ジチオスレイトール	
MOPS	4-モルホリンプロパンスルホン酸	
NMR	核磁気共鳴	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
Rt	保持時間	

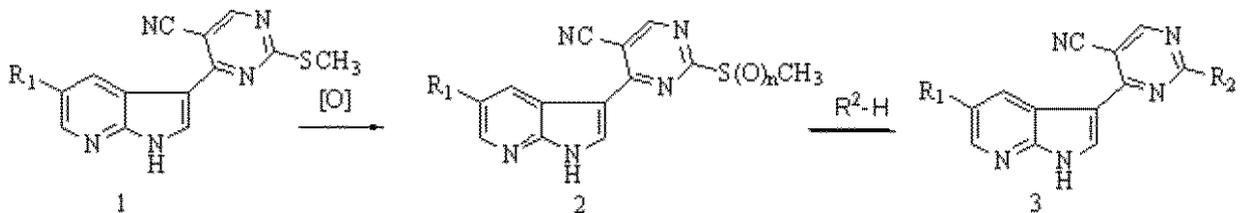
【0098】

化合物の合成

本発明の化合物は、一般に、以下の一般的スキームに示される方法によって製造することができる。他に特記しない限り、下記のスキームの全ての変数は本明細書で定義される通りである。

スキーム 1

【化 37】



【0099】

スキーム 1 について、化合物 1 の酸化は、アルコール、アセトニトリルまたはジクロロメタン水溶液のような溶媒中、オキシソムまたは m-CPBA または塩素ガスのような公知の酸化剤を用いて達成されて、化合物 2 が得られる。R²-H (ここで、R²-H は、HNR⁴R⁵、HOR⁶ または HSR⁶ である。) での置換は、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、エタノール、イソプロパノールまたはブタノールのような溶媒中、熱的またはマイクロ波を用いる加熱により達成され、化合物 3 が得られる。

【0100】

30

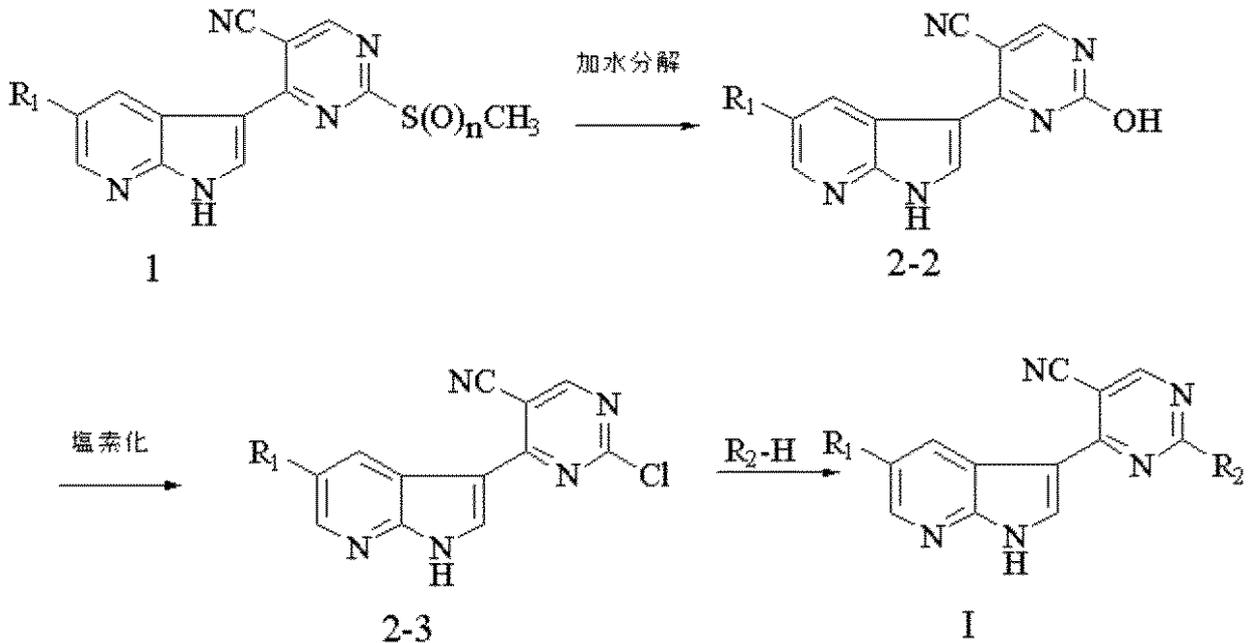
40

50

本発明の化合物の別の製造方法をスキーム 2 に示す。

スキーム 2

【化 3 8】



10

20

【0101】

スキーム 2 について、化合物 1 の加水分解は、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような溶媒中、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンのような塩基の存在下で水により達成され、化合物 2 - 2 が得られる。化合物 2 - 2 の塩素化は、トルエンのような溶媒中、オキシ塩化リンにより達成され、化合物 2 - 3 が得られる。化合物 2 - 3 と R_2-H (ここで、 R_2-H は、 HNR^4R^5 、 HOR^6 または HSR^6 である。) の反応は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール、イソプロパノールまたはブタノールのような溶媒中、熱的にまたはマイクロ波を使用して加熱して達成され、化合物 I が得られる。

【0102】

いくつかの例において、アザインドール 1 - 窒素は、所望により、トシルまたはベンゼンスルホネートのようなアリールスルホネート、tert-ブチルジメチルシリルまたはトリイソプロピルシリルのようなシリル基で保護されていてよいが、または非保護である。窒素が、スルホネート基で保護されるとき、その後それは、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのような溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは炭酸カリウム水溶液のような塩基での処理によりその後の工程で除去され得る。窒素がシリル基で保護されるとき、その後それは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような溶媒中、塩酸または硫酸のような酸水溶液での処理によりその後の工程で除去され得る。

【0103】

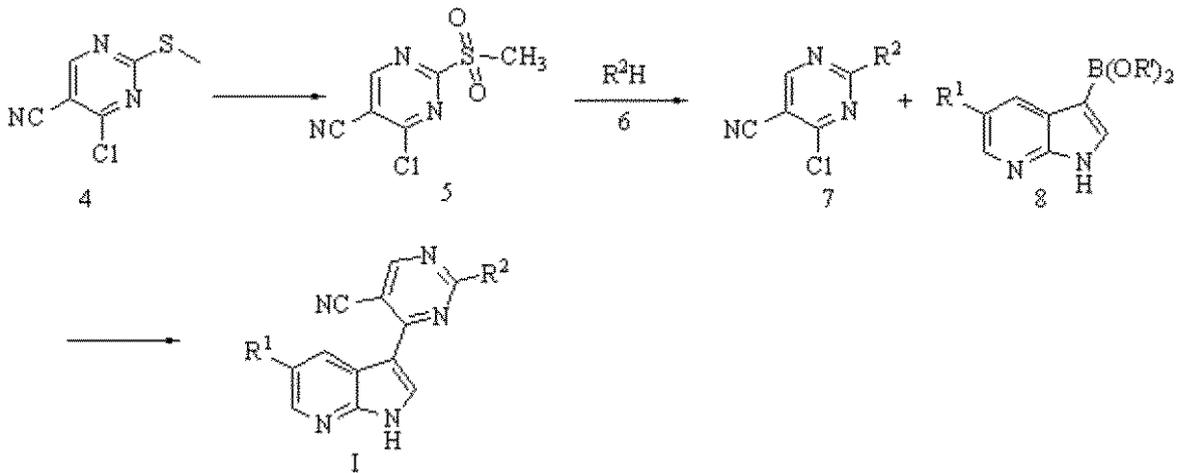
本発明の化合物の別の製造方法をスキーム 3 に示す。

スキーム 3

30

40

【化 3 9】



10

【0104】

スキーム 3 について、化合物 4 の酸化は、アセトニトリルまたはジクロロメタンのような溶媒中、オキソンまたは mCPBA のような標準的酸化剤により達成され得る。化合物 5 と化合物 6 の反応は、スキーム I に記載の通りに実行可能であり、化合物 7 が得られる。化合物 7 と化合物 8 (ここで、 $-B(OR')_2$ は、 $-B(OH)_2$ のようなボロン酸、 $-B(OMe)_2$ のようなボロン酸エステルまたは

20

【化 4 0】



のような環状ボロン酸エステルである。) のカップリング反応により、化合物 I が得られる。

【0105】

アザインドール窒素は、トシルまたはベンゼンスルホネートのようなアリールスルホネート、tert-ブチルジメチルシリルまたはトリイソプロピルシリルのようなシリル基で保護され得るか、または非保護である。窒素がスルホネート基により保護されるとき、その後それは、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのような溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは炭酸カリウム水溶液のような塩基での処理によりその後の工程で除去され得る。窒素がシリル基で保護されるとき、その後それは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランまたはジオキサンのような溶媒中、塩酸または硫酸のような酸水溶液での処理によりその後の工程で除去され得る。

30

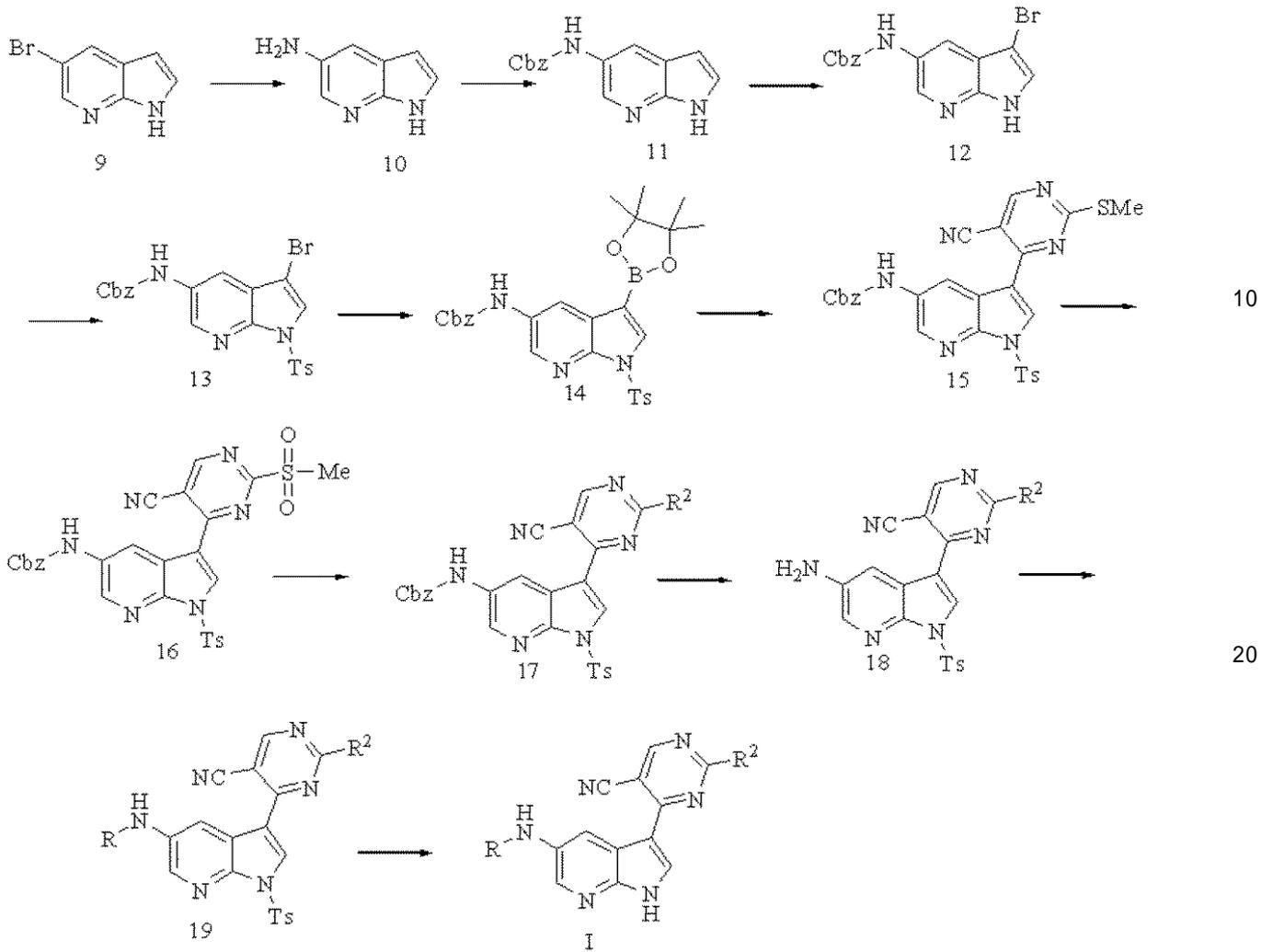
【0106】

本発明の化合物 (ここで、 R^1 は $-NHR$ であり、 R はアリールである。) を、スキーム 4 に記載の通りに製造できる。

スキーム 4

40

【化 4 1】



【0107】

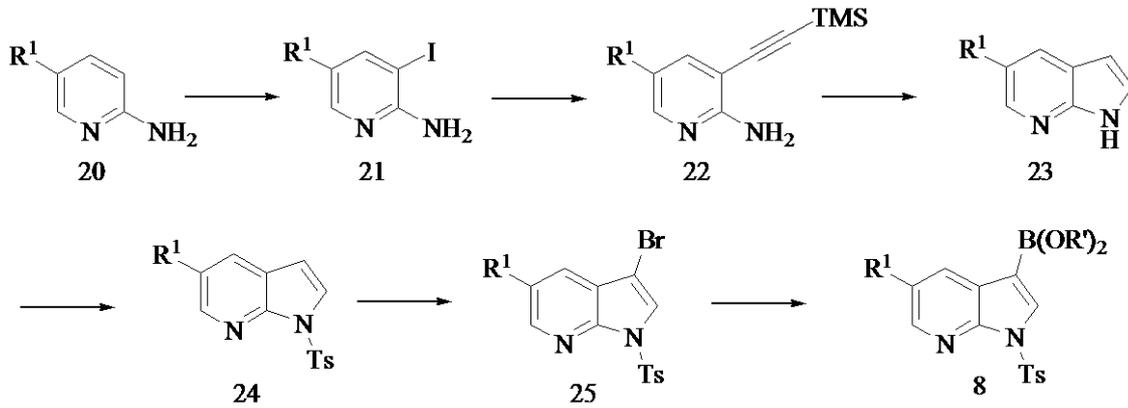
スキーム 4 について、プロモアザインドール化合物 9 とアンモニアの反応により、アミン化合物 10 が得られる。Cbz 誘導体化合物 11 としての化合物 10 の保護後、臭素化により、プロモ化合物 12 を得る。トシラート誘導体としてのアザインドール 1 - 窒素の保護により、化合物 13 を得て、それをボロネート化合物 14 に変換させる。パラジウム触媒の存在下で、化合物 14 とクロロピリミジン 4 のカップリングにより、化合物 15 を得る。上記の酸化および置換により、化合物 17 を得る。Cbz 基の除去、および上記のアリールボロネートとのカップリングにより、化合物 19 を得る。トシル基の除去により、本発明の化合物 I を得る。

【0108】

一方法において、アザインドールボロン酸エステル 8 を、スキーム 5 に記載の通りに製造できる。

スキーム 5

【化 4 2】



10

【 0 1 0 9 】

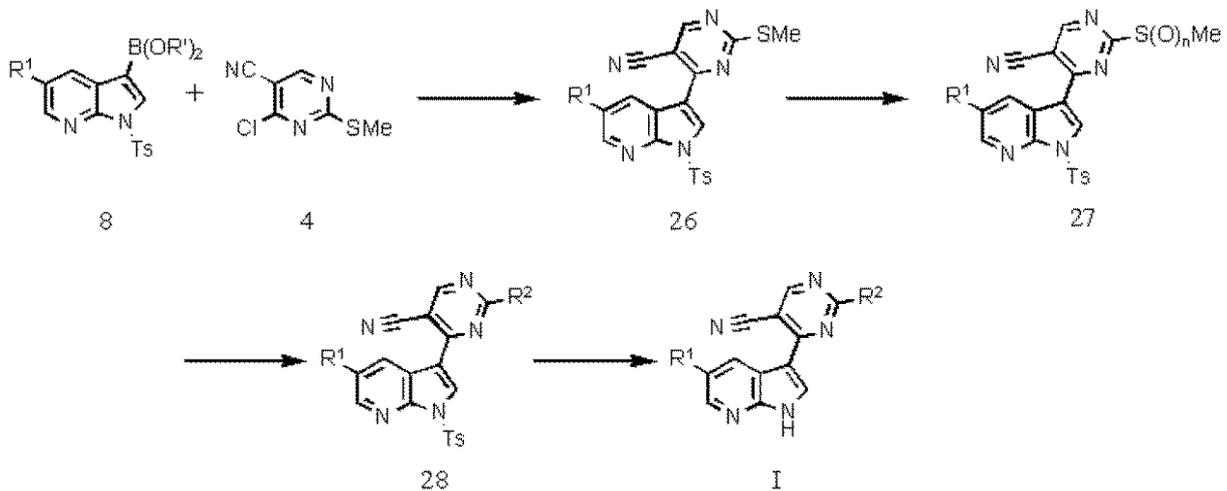
スキーム 5 について、アミノピリジン化合物 20 をヨウ素化して、ヨード化合物 21 を得る。化合物 21 とトリメチルシリルアセチレンの反応により、化合物 22 を得て、それを環化して、アザインドール化合物 23 を得ることができる。トシラートとしての化合物 23 の保護、次いで臭素化により、プロモアザインドール化合物 25 を得る。パラジウム触媒の存在下、化合物 25 とジボロネートの反応により、ボロネート中間体化合物 8 を得る。

【 0 1 1 0 】

該化合物の別の製造方法を、スキーム 6 に記載する。

スキーム 6

【化 4 3】



30

【 0 1 1 1 】

スキーム 6 について、パラジウム触媒の存在下、化合物 8 とクロロピリミジン化合物 4 のカップリングにより、化合物 26 を得る。m - C P B A または塩素による酸化、および上記の置換により、化合物 28 を得る。本発明の式 I の化合物を、トシル基の除去により得る。

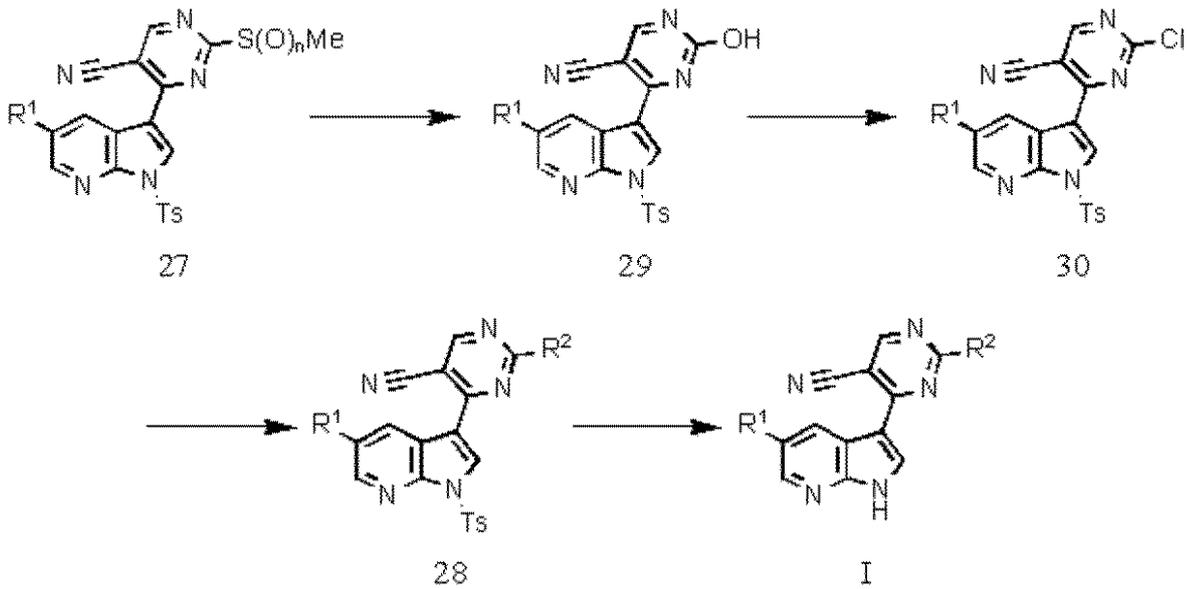
40

【 0 1 1 2 】

いくつかの態様において、該化合物は、スキーム 7 に記載の通り製造できる。

スキーム 7

【化 4 4】



10

【 0 1 1 3 】

スキーム 7 について、化合物 27 ($n = 2$) の加水分解により、化合物 29 を得て、それを当技術分野で公知の条件下で塩素化して、化合物 30 を得る。上記の通りの、クロロピリミジン化合物 30 と適当な $R^2 - H$ の置換により、化合物 28 を得る。本発明の式 I の化合物は、トシル基の除去により得られる。

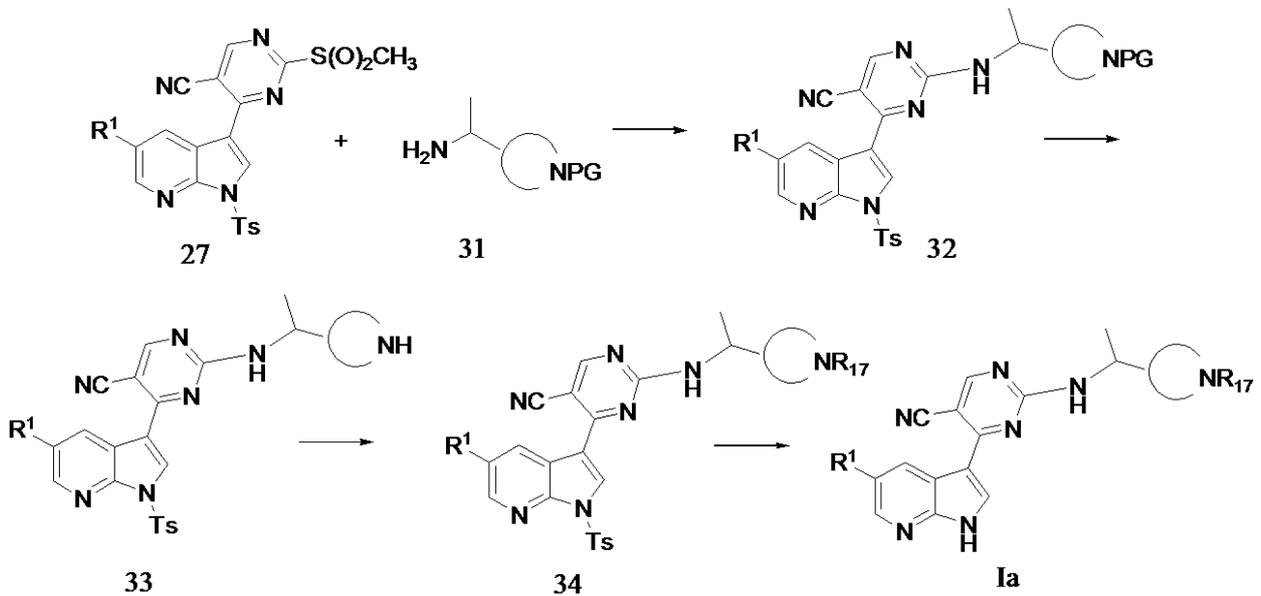
20

【 0 1 1 4 】

他の態様において、当該化合物を、スキーム 8 に記載の通りに製造することができる。

スキーム 8

【化 4 5】



30

40

【 0 1 1 5 】

スキーム 8 について、

【化 4 6】



は、4 ないし 8 員の所望により置換されていてよい窒素含有ヘテロ環（ここで、PG は保

50

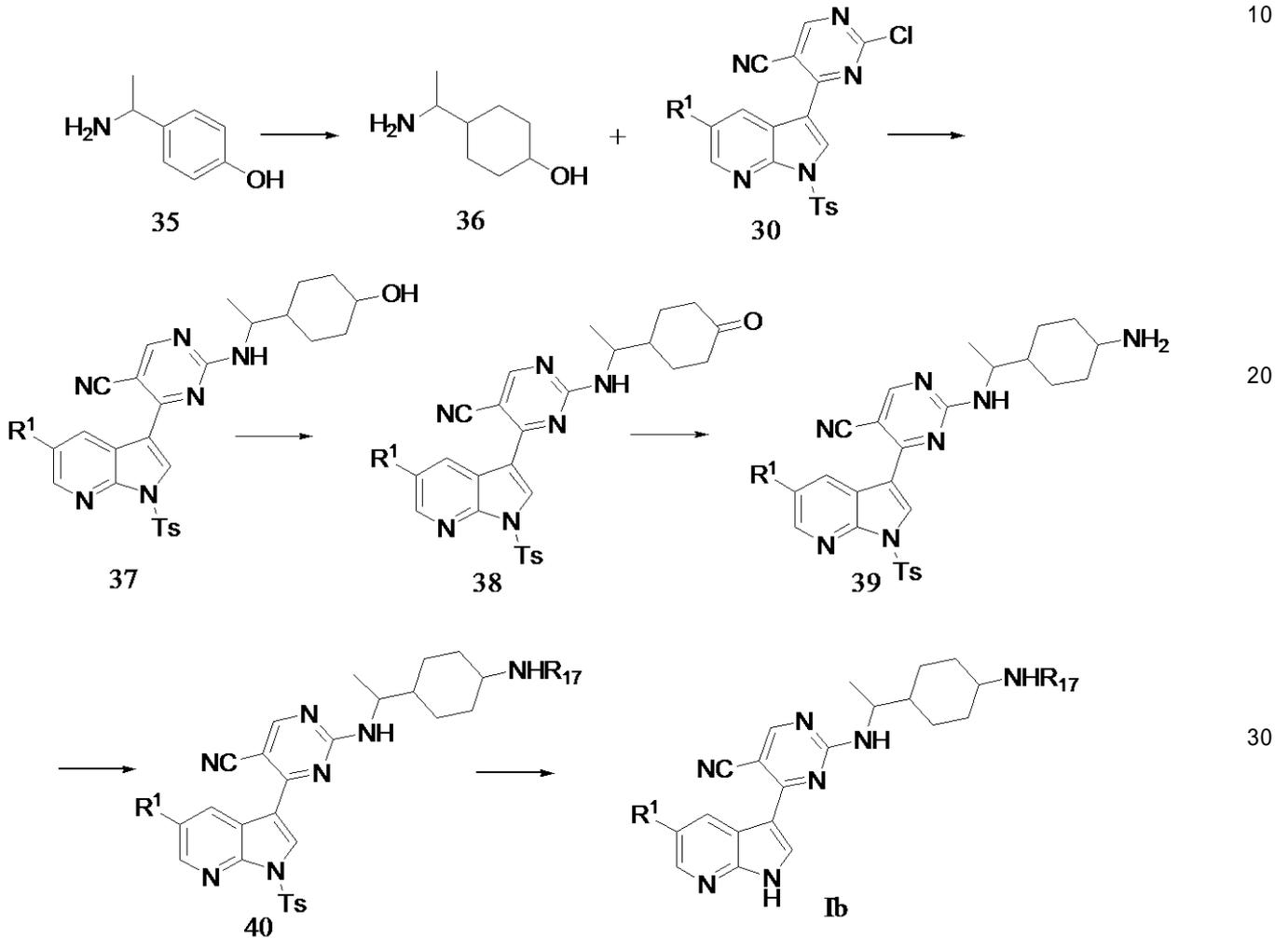
護基である。)を示す。化合物 27 とアミン化合物 31 の反応、次いで脱保護により、化合物 33 を得る。化合物 33 のさらなる修飾を、例えばアシル化、アルキル化、および還元的アミノ化のような公知の反応により達成して、中間体化合物 34 を得ることができる。次いで、本発明の式 I a の化合物を、トシル基の除去により得る。

【0116】

ある態様において、本発明の化合物を、スキーム 9 に記載の置換基の修飾により製造する。

スキーム 9

【化 47】



【0117】

スキーム 9 について、PtO₂ の存在下での化合物 35 の水素化により、化合物 36 を得る。化合物 30 とアミン化合物 36 の反応により、化合物 37 を得る。その後のアルコール化合物 37 から化合物 38 への酸化、次いで化合物 38 の還元的アミノ化により、化合物 39 を得る。化合物 39 のさらなる修飾を、例えばアシル化、アルキル化、および還元的アミノ化のような公知の反応により達成して、中間体化合物 40 を得ることができる。次いで、本発明の式 I b の化合物を、トシル基の除去により得る。

【0118】

他の態様において、本発明の化合物を、スキーム 10 に記載の置換基の修飾により製造する。

スキーム 10

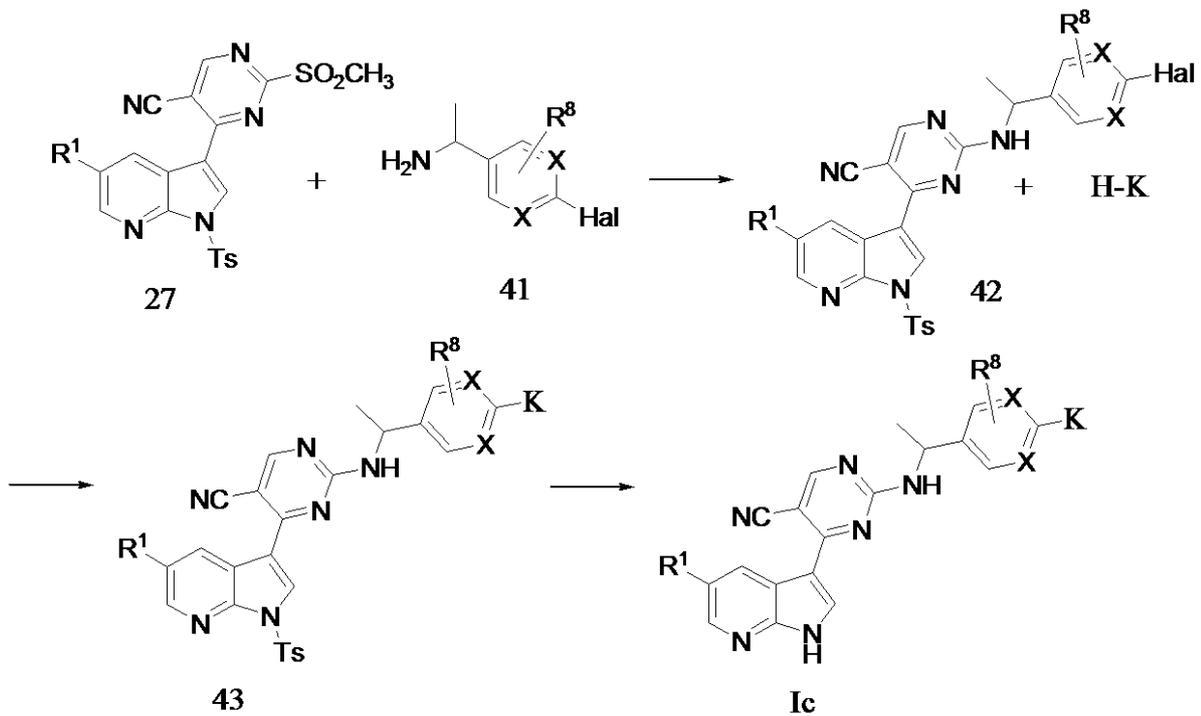
10

20

30

40

【化 4 8】



10

20

30

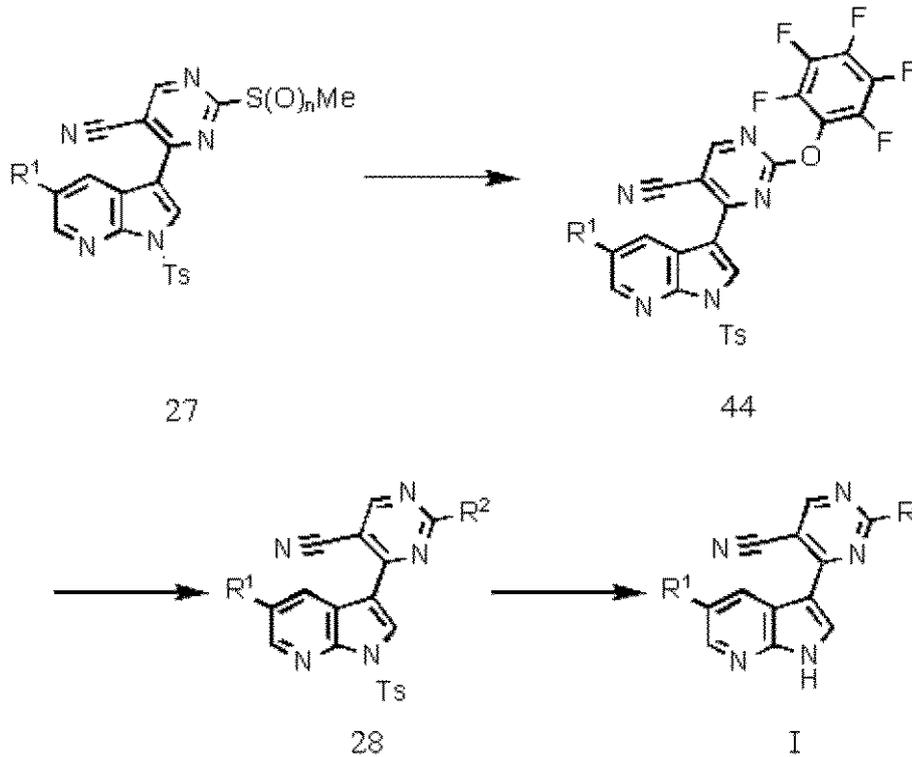
【0119】

スキーム10について、化合物27とアミン化合物41（ここで、Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、Xは、それぞれ独立して、 CR^8 またはNである。）の反応により、化合物42を得る。化合物42とH-K（ここで、Kは、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、または $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ である。）の反応を、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール、イソプロパノールまたはブタノールのような溶媒中、常套の加熱またはマイクロ波照射を用いて熱的に達成することができる。H-Kが $\text{HN}(\text{R}^9)_2$ であるとき、該反応を、Buchwaldカップリング条件下で達成することができる。次いで、本発明の式Icの化合物を、化合物43のトシル基の除去により得る。化合物41のキラルバージョンを、公知の方法により製造することができる：Tetrahedron Asymmetry 2006, 17, 3163-9。

【0120】

該化合物の別の製造方法を、スキーム11に記載する。
スキーム11

【化49】



10

20

【0121】

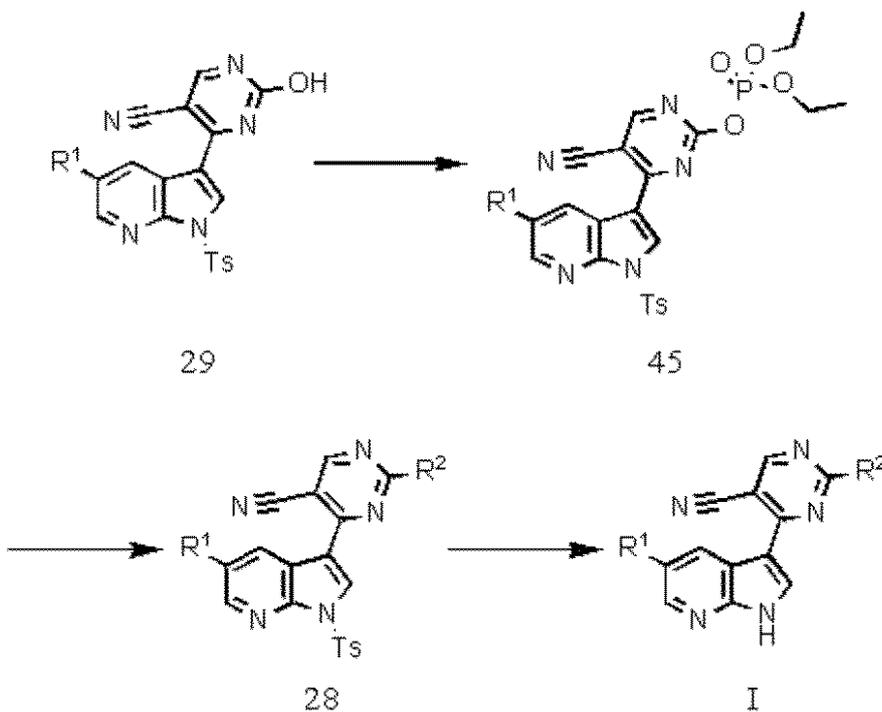
スキーム11について、化合物27とペンタフルオロフェノールの反応により、化合物44を得て、それを上記のスキーム10と同様の条件下で、一連のHN R²で置換し得る。本発明の式Iの化合物を、化合物28のトシル基の除去により得る。

【0122】

該化合物のさらなる製造方法を、スキーム12に記載する。

スキーム12

【化50】



30

40

【0123】

スキーム12について、化合物29とジエチルクロロホスフェートの反応により、化合

50

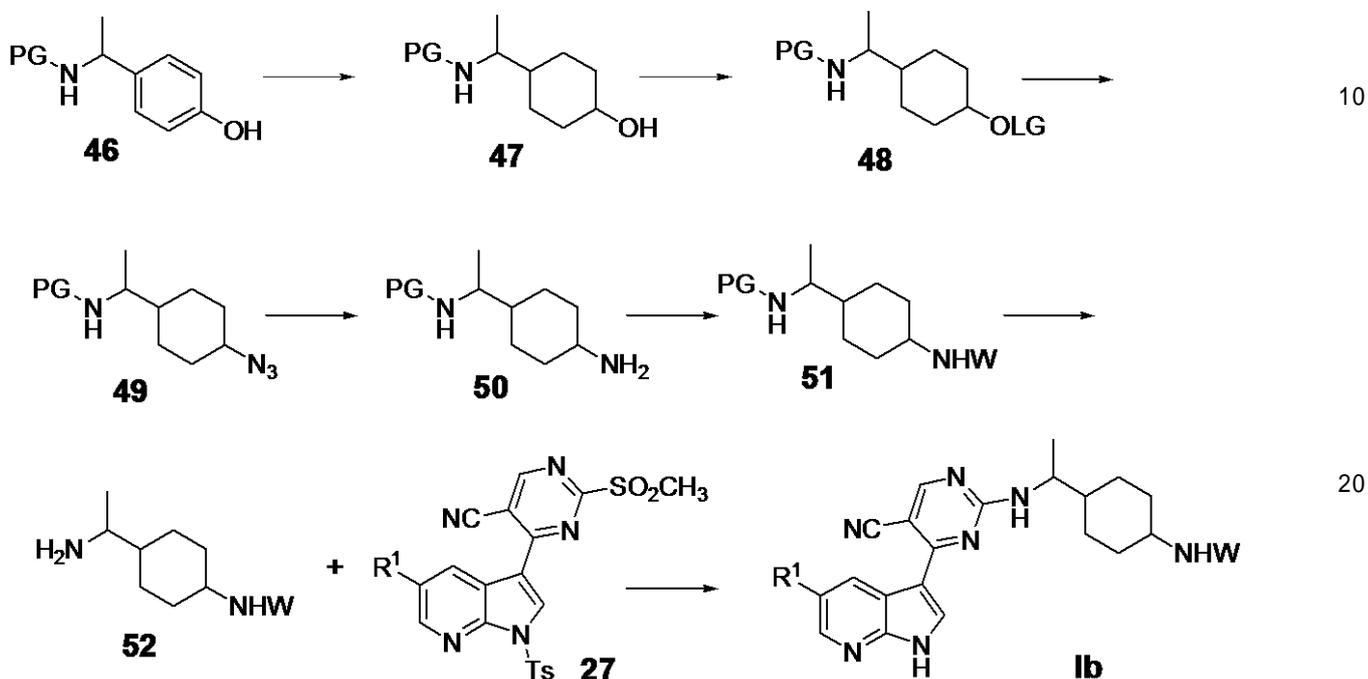
物 4 5 を得る。上記と同様の条件下での化合物 4 5 と HR^2 の反応により、中間体化合物 2 8 を得る。次いで、本発明の式 I の化合物を、化合物 2 8 のトシル基の除去により得る。

【 0 1 2 4 】

式 I b の化合物の別の製造方法を、スキーム 1 3 に記載する。

スキーム 1 3

【 化 5 1 】



【 0 1 2 5 】

スキーム 1 3 について、ロジウム / アルミナの存在下、化合物 4 6 (ここで、PG は、適当な保護基 (例えば Boc) である。) の水素化により、化合物 4 7 を得る。適当な脱離基 LG 1 (例えば、Tos または Mes) でのアルコール化合物 4 7 の活性化により、化合物 4 8 を得て、次いで NaN_3 との反応により、化合物 4 9 を得る。アジド化合物 4 9 の還元後、アミン化合物 5 0 を、当技術分野で公知の反応により W - X の範囲でカップリングして、誘導体化合物 5 1 を得る。本発明の式 I b の化合物を、脱保護したアミン化合物 5 2 と、例えば式 2 7 の化合物の反応、次いで、トシル基の除去により得る。

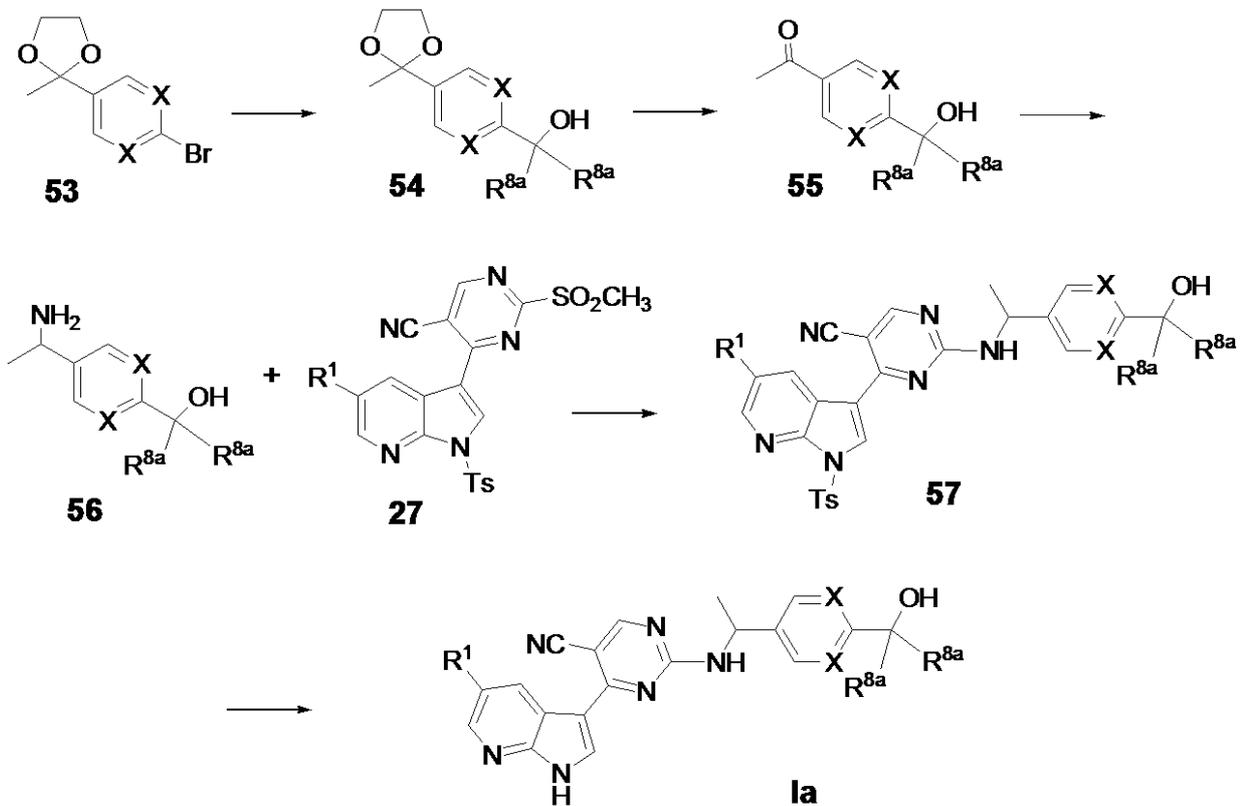
30

【 0 1 2 6 】

式 I a の化合物の別の製造方法を、スキーム 1 4 に示す。

スキーム 1 4

【化 5 2】



【0127】

スキーム 1 4 について、X は、それぞれ独立して、C R⁸ または N であり、R^{8 a} は、R⁸ であるか、または 2 個の R^{8 a} は、それらが結合する原子と一体となって、5 ないし 7 員のヘテロ環式環を形成し得る。出発物質 5 3 (例えば、Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 6763 を参照) をリチオ化し、ケトン R^{8 a} C(O) R^{8 a} と反応させる。アミン化合物 5 6 を、ケタール化合物 5 4 の脱保護、次いで中間体化合物 5 5 の還元的アミノ化後に形成する。化合物 5 6 と化合物 2 7 の反応により、中間体化合物 5 7 を得る。本発明の式 I a の化合物を、トシル基の除去により得る。

30

【0128】

上記のスキーム 1 ないし 1 4 は、本発明の化合物を提供するために用いられ得る合成方法を示す。従って、本発明はまた、スキーム 1 ないし 1 4 に従い本発明の化合物を合成する方法を提供する。

【0129】

化合物の使用

本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、免疫学的に仲介される疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息、およびアルツハイマー病を含むが、これらに限定されない疾患、障害および状態の処置に有用である化合物を提供する。本発明の別の局面は、タンパク質キナーゼの阻害剤である化合物を提供し、故に、本明細書に記載の他の使用と共に、疾患、障害および状態の処置に有用である。本発明の別の局面において、本明細書に記載の化合物のいずれか、および所望により薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルを含む、薬学的に許容される組成物を提供する。ある態様において、これらの組成物は、所望により、1 個以上の付加的治療剤をさらに含んでよい。

40

【0130】

任意の本発明の化合物は、処置のために遊離形で、または適当なとき、その薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される誘導体として存在し得ることも認められ得る。

【0131】

本明細書で用いる“薬学的に許容される誘導体”は、必要とする患者に投与した際に、他に本明細書に記載がなければ化合物、またはその代謝産物もしくは残基を直接的または間接的にもたらし得る、付加物または誘導体である。薬学的に許容される誘導体の例としては、薬学的に許容されるプロドラッグが含まれるが、これに限定されない。

【0132】

本明細書で用いる用語“薬学的に許容される塩”は、医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激性、アレルギー反応などなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して用いるのに好適であり、合理的な利益/リスク比で釣り合っている化合物の塩を意味する。

【0133】

薬学的に許容される塩は当技術分野で公知である。例えば、S. M. Berge et al.は、引用により本明細書の一部とされるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 - 19で薬学的に許容される塩を詳しく記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適当な無機および有機の酸および塩基由来のものを含む。これらの塩類は化合物の最終的な単離および精製の際にインサイチュウで製造され得る。酸付加塩は、遊離塩基形態の精製化合物を適当な有機酸または無機酸と反応させ、次いでそのようにして形成された塩を単離することにより製造できる。

10

【0134】

薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、またはイオン交換などの当技術分野で用いられる他の方法を用いて形成されるアミノ基の塩がある。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンズルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パルモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンズルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸などが挙げられる。適当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の塩基性窒素含有基の四級化を意図する。このような四級化により水溶性もしくは油溶性または分散性製品が得られる。

20

30

【0135】

塩基付加塩は、酸形態の精製化合物を適当な有機塩基または無機塩基と反応させ、次いでこのようにして形成された塩を単離することにより製造することができる。塩基付加塩としては、アルカリまたはアルカリ土類金属塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適当なとき、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、スルホン酸低級アルキル、およびスルホン酸アリールなどの対イオンを用いて形成されるアミン陽イオンが挙げられる。他の酸および塩基は、それら自体薬学的に許容されるものではないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩または塩基付加塩を得る際の間合体として有用な塩の製造に使用可能である。

40

【0136】

本明細書に記載の通り、薬学的に許容される本発明の組成物は、薬学的に許容される担

50

体、アジュバントまたはビークルをさらに含み、それは本明細書において、所望の特定の投与量形に適合する限り、溶媒、希釈剤または他の液体ビークル、分散剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑剤などのいずれか、また全てを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に許容される組成物の製剤に用いられる種々の担体およびその製造のための公知の技術を開示している。常套の担体媒体が、望ましくない生物学的作用をもたらすか、そうでなければ薬学的に許容される組成物の他のいずれかの成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによるなど、本発明の化合物に不適合である場合以外は、その使用が本発明の範囲内にあると考えられる。

10

【0137】

薬学的に許容される担体として作用し得る物質のいくつかの例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖類（ラクトース、グルコースおよびスクロースなど）；コーンスターチおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど）；粉末状トラガカントガム；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質不含有水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒の適合性滑剤が含まれるが、これらに限定されず、また着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、防腐剤および抗酸化剤も製剤者の判断に従って当該組成物中に存在してもよい。

20

30

【0138】

本発明の一局面は、自己免疫疾患、炎症性疾患、癌のような増殖性および過増殖性疾患、免疫仲介疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、アレルギー、喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連疾患から選択される疾患を処置する、または重篤度を軽減するための方法であって、有効量の化合物、または化合物を含む薬学的に許容される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。用語“癌”には、次の癌：乳癌；卵巣癌；子宮頸癌；前立腺癌；精巣癌、尿生殖器系癌；食道癌；喉頭癌、膠芽腫；神経芽腫；胃癌；皮膚癌、角化棘細胞腫；肺癌、類表皮癌腫、大細胞癌腫、小細胞癌腫、肺腺癌腫；骨癌；結腸癌；腺腫；膵臓癌、腺癌腫；甲状腺癌、濾胞性癌腫、未分化癌腫、乳頭癌腫；精上皮腫；黒色腫；肉腫；膀胱癌腫；肝臓癌腫および胆道癌；腎臓癌腫；骨髄性障害；リンパ性障害、ホジキン腫、ヘアリー細胞腫；口腔および咽頭（口内）癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌；小腸癌；結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌；脳癌および中枢神経系癌；および白血病が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0139】

任意の態様において、化合物または薬学的に許容される組成物の“有効量”は、上記疾患を処置するのに有効な量である。本発明の方法の化合物および組成物は、上記疾患を処置する、またはその重篤度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。いくつかの態様において、該疾患は、増殖性障害、神経変性障害、自己免疫性障害および炎症性障害、ならびに免疫により仲介される障害から選択される。いくつかの態様において、該疾患は増殖性障害である。いくつかの態様において、該疾

50

患は癌である。

【0140】

本発明の他の態様において、該疾患は、タンパク質キナーゼにより仲介される状態である。いくつかの態様において、該タンパク質キナーゼはPLKである。

【0141】

本明細書で用いる用語“タンパク質キナーゼにより仲介される状態”とは、タンパク質キナーゼが役割を果たしている疾患または他の有害な状態を意味する。このような状態としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過増殖性疾患、免疫仲介疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息およびアルツハイマー病が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0142】

本明細書で用いる用語“PLK仲介状態”としては、PLKが役割を果たしている疾患または他の有害な状態を意味する。このような状態としては、癌のような増殖性障害、神経変性障害、自己免疫性障害、および炎症性障害、ならびに免疫仲介障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

いくつかの態様において、本発明の化合物および組成物は、タンパク質キナーゼの阻害剤である。タンパク質キナーゼの阻害剤として、本発明の化合物および組成物は、特に、タンパク質キナーゼが、疾患、状態または障害に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減するために有用である。一局面において、本発明は、タンパク質キナーゼが疾患状態に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減する方法を提供する。別の局面において、本発明は、酵素活性の阻害が疾患の処置に関係するとき、該疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減する方法を提供する。他の局面において、本発明は、タンパク質キナーゼとの結合により酵素活性を阻害する化合物を用いて、疾患、状態または障害を処置する、またはその重篤度を軽減する方法を提供する。いくつかの態様において、該タンパク質キナーゼはPLKである。

20

【0144】

タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイには、キナーゼ活性または活性化されたキナーゼのATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイでは、その阻害剤のタンパク質キナーゼとの結合能を定量し、結合の前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤/キナーゼ複合体を単離し、結合している放射性標識の量を決定することにより、または新規な阻害剤を、公知の放射性リガンドと結合させたキナーゼとともにインキュベートする競合実験を行うことにより測定することができる。

30

【0145】

タンパク質キナーゼ阻害剤またはその薬学的塩は、動物またはヒトに投与するための医薬組成物として製剤され得る。タンパク質キナーゼ仲介状態の処置または予防に有効な量のタンパク質阻害剤と薬学的に許容される担体とを含むこれらの医薬組成物は、本発明のもう一つの局面である。いくつかの態様では、該タンパク質キナーゼ仲介状態はPLK仲介状態である。いくつかの態様では、PLK1仲介状態である。

40

【0146】

処置に必要な化合物の正確な量は、対象の種、年齢および全般的状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与方法などによって対象ごとに異なり得る。本発明の化合物は、投与の簡便性および投与量の均一性のために単位投与量形態で製剤されるのが好ましい。本明細書で用いる語句“単位投与量形態”とは、処置されるべき患者に適切な薬剤の物理的に別個の単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の一日使用総量は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医により決定されることが理解され得る。特定の患者または生物に対する特定の有効投与量レベルは、処置される障害およびその障害の重篤度；用いる特定の化合物の活性；用いる特定の組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別およ

50

び食習慣；用いる特定の化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；処置の期間；用いる特定の化合物と併用される、または同時使用される薬剤、ならびに医学分野で周知の因子を含む種々の因子によって異なっている。本明細書で用いる用語“患者”とは、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0147】

本発明の薬学的に許容される組成物はヒトおよび他の動物に、処置される感染の重篤度に応じて、経口投与、直腸投与、非経腸投与、嚢内投与、腔内投与、腹腔内投与、局所投与（散剤、軟膏または滴剤による）、頬側投与、経口または鼻腔スプレーなどとして投与することができる。ある特定の態様では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kg対象体重の投与量レベルで1日1回以上、経口または非経腸投与され得る。

10

【0148】

経口投与用の液体投与量形態は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。活性化化合物に加えて、これらの液体投与量形態は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で常用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含み得る。不活性希釈剤の他、これらの経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤および香料などのアジュバントも含むことができる。

20

【0149】

注射製剤、例えば、滅菌注射水溶液または油性懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用い、公知の技術に従って製剤され得る。滅菌注射製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール溶液など、無毒な非経腸的に許容される希釈剤または溶媒の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。使用可能な許容されるピークルおよび溶媒としては、水、リンゲル溶液、U.S.Pおよび等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油も溶媒または懸濁媒体として常用される。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの銘柄の固定油も使用可能である。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の製造に用いられる。

30

【0150】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解または分散させることができる滅菌固形組成物の形態の滅菌剤を配合することにより滅菌することができる。

【0151】

本発明の化合物の作用を延長するために、皮下注射または筋肉注射からの化合物の吸収を緩慢にすることが望ましい場合が多い。これは、難水溶性の結晶性または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。この化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、ひいては、それは結晶の大きさおよび結晶形によって変化し得る。あるいは、非経腸投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油状ピークル中に溶解または懸濁させることにより達成される。注射デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。ポリマーと化合物の比および使用する特定のポリマーの性質によって、化合物の放出速度が制御できる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）がある。デポー注射製剤はまた、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによっても製造される。

40

【0152】

50

直腸または膣投与用組成物は好ましくは、環境温度では固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または膣腔内で融解し、活性化化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスのような適当な非刺激性賦形剤または担体と本発明の化合物を混合することにより製造され得る坐剤である。

【0153】

経口投与用の固体投与量形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。このような固体投与量形態では、活性化化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1種類の不活性な、薬学的に許容される賦形剤または担体、および/または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤または増量剤、 b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアラビアゴムのような結合剤、 c) グリセロールのような湿潤剤、 d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、 e) パラフィンのような溶解遅延剤、 f) 第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、 g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤、 h) カオリンおよびベントナイトクレーのような吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような滑剤、ならびにそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投与量形態は緩衝剤も含んでもよい。

10

【0154】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用い、ゼラチン軟カプセルおよび硬カプセル中の充填剤として使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与量形態は、腸溶コーティングおよび製剤分野で公知の他のコーティング剤のようなコーティングおよびシェルを用いて製造することができる。それらは任意に乳白剤を含んでもよく、また、それらが活性成分(複数可)のみを、または好ましくは遅延型の様式で、所望により腸管の特定の部分に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスを含む。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用い、ゼラチン軟カプセルおよび硬カプセル中の充填剤として使用することができる。

20

30

【0155】

活性化化合物はまた、上記のような1以上の賦形剤を用いてマイクロカプセル化した形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与量形態は、腸溶コーティング剤、徐放性コーティング剤、製剤分野で公知の他のコーティング剤などのコーティングおよびシェルを用いて製造することができる。このような固体投与量形態では、活性化化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンのような少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してよい。このような投与量形態はまた、通常の慣行と同様に、不活性希釈剤以外の付加的物質、例えば、錠剤化滑剤ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロースなどの他の錠剤助剤を含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの投与量形態は緩衝剤も含み得る。それらは所望により乳白剤を含んでもよく、また、それらが活性成分(複数可)のみを、または好ましくは遅延型の様式で、所望により腸管の特定の部分に放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスを含む。

40

【0156】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の投与量形態としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチ剤が含まれる。活性成分を滅菌条件下で、必要に応じて、薬学的に許容される担体および必要とされる任意の防腐剤または緩衝剤と混合する。眼用製剤、点耳薬および点眼薬も本発明の範囲内であると考えられる。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達を提供する付加的利点を有する経皮パッチの使用を意図する。このような投与量形態は、化合物を適切な媒体に

50

溶解または分散させることにより製造することができる。また、皮膚への化合物の流入を高めるために、吸収促進剤を使用することもできる。該速度は、速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散させることによって制御することができる。

【0157】

上記の障害を処置または予防するためにはまた、本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグを組成物に用いることもできる。

【0158】

“薬学的に許容される誘導体またはプロドラッグ”とは、レシピエントに投与した際に本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物または残基を直接的または間接的にもたらし得る、本発明の化合物の薬学的に許容されるエステル、エステルの塩またはその他の誘導体のいずれをも意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、かかる化合物を患者に投与した際に本発明の化合物のバイオアベイラビリティを高めるもの（例えば、経口投与化合物を血中へより容易に吸収させることによる）、または親種に比べて、ある生物学的コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）へのその親化合物の送達を高めるものである。

10

【0159】

本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグには、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0160】

これらの医薬組成物において使用可能な薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血漿タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムのような緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0161】

本発明の組成物は経口投与、非経腸投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、鼻腔投与、口腔内投与、腔内投与または埋め込み型リザーバーによる投与が可能である。本明細書で用いる用語“非経腸”とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内注射または注入技術を含むが、これらに限定されない。好ましくは、当該組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。

【0162】

本発明の組成物の滅菌注射形態は水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用い、当技術分野で公知の技術に従って製剤することができる。この滅菌注射製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、無毒の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用可能な許容されるビークルおよび溶媒としては水、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油も溶媒または懸濁媒体として常用される。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの銘柄の固定油も使用可能である。オレイン酸のような脂肪酸およびそのグリセリド誘導体も、オリーブ油またはヒマシ油のような天然の薬学的に許容される油状物、特にそれらのポリオキシエチル化型と同様、注射剤の製造に有用である。これらの油状溶液または懸濁液はまた、エマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容される投与量形態の製剤に汎用されるカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤のような長鎖アルコール希釈剤または

40

50

分散剤も含み得る。T w e e n系、S p a n系およびその他の乳化剤のような汎用される他の界面活性剤、または薬学的に許容される固体、液体もしくは他の投与量形態の製造に汎用されるバイオアベイラビリティ増強剤もまた、製剤に使用可能である。

【0163】

本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むが、これらに限定されない、いずれかの経口的に許容される投与量形態で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、汎用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが含まれるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムのような滑剤も一般に添加される。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要とされるとき、活性成分を乳化剤および懸濁化剤と合わせる。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を加えてもよい。

10

【0164】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与してもよい。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で融解して薬剤を放出する、適当な非刺激性賦形剤と該薬剤を混合することにより製造され得る。かかる物質としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0165】

本発明の医薬組成物はまた、特に治療標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用により容易に接近可能な領域または臓器を含むとき、局所投与することができる。これらの領域または臓器の各々について適当な局所製剤が容易に製造される。

20

【0166】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または適当な浣腸製剤で達成することができる。局所的経皮パッチも使用可能である。

【0167】

局所適用では、当該医薬組成物は1以上の担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当な軟膏として製剤することができる。本発明の化合物の局所投与用の担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、当該医薬組成物は、1以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適当なローションまたはクリームとして製剤することができる。適当な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0168】

眼用としては、当該医薬組成物は等張pH調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含む、もしくは含まない、等張pH調整滅菌生理食塩水の溶液として製剤することができる。あるいは、眼用として、当該医薬組成物はワセリンのような軟膏として製剤してもよい。

40

【0169】

本発明の医薬組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入により投与してもよい。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って製造され、ベンジルアルコールまたは他の適当な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロ炭素および/または他の常套の可溶化剤または分散剤を用い、生理食塩水の溶液として製造することができる。

【0170】

単回投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせられ得るタンパク質キナーゼ阻害剤の量は、処置される宿主、特定の投与方法によって異なり得る。好ましくは、当該組成物は、阻害剤0.01~100mg/kg体重/日の間の投与量がこれらの組成物を受容

50

する患者に投与され得るように製剤されるべきである。

【0171】

また、特定の患者に対する特定の投与量および処置レジメンは、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食習慣、投与時間、排泄速度、薬剤の組合せ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度を含む種々の因子によって異なると理解されるべきである。また、阻害剤の量は組成物中の特定の化合物によっても異なり得る。

【0172】

別の態様によれば、本発明は、タンパク質キナーゼ仲介状態（いくつかの態様では、PLK仲介状態）を処置または予防する方法であって、患者に上記の医薬組成物の1つを投与する工程を含む方法を提供する。本明細書で用いる用語“患者”とは、動物、好ましくはヒトを意味する。

10

【0173】

好ましくは、該方法は、乳癌、結腸癌、前立腺癌、皮膚癌、膵臓癌、脳癌、尿生殖器系癌、リンパ系癌、胃癌、喉頭癌および肺癌（肺腺癌腫および小細胞肺癌を含む）などの癌、脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝肥大、心肥大、アルツハイマー病、嚢胞性繊維症およびウイルス疾患または上記のいずれかの特定の疾患から選択される状態を処置または予防するために使用される。

【0174】

本発明の別の局面は、患者におけるタンパク質キナーゼ活性の阻害であって、式Iの化合物または該化合物を含む組成物を該患者に投与することを含む方法に関する。

20

【0175】

処置または予防すべき特定のタンパク質キナーゼ仲介状態によって、その状態を処置または予防するために通常投与される付加的薬剤を、本発明の阻害剤とともに投与してもよい。例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を、増殖性疾患を処置するために本発明のタンパク質キナーゼ阻害剤と組み合わせることができる。

【0176】

そのような付加的薬剤は、タンパク質キナーゼ阻害剤含有化合物または組成物とは別に複数回投与量レジメンの一部として投与され得る。あるいは、そのような薬剤は、単一の組成物中にタンパク質キナーゼ阻害剤と混合した単回投与量形態の一部であってもよい。

30

【0177】

いくつかの態様において、該タンパク質キナーゼ阻害剤は、PLKキナーゼ阻害剤である。他の態様において、該タンパク質キナーゼ阻害剤は、PLK1キナーゼ阻害剤である。

【0178】

本発明はまた、患者に投与すること以外の方法でも使用可能である。

【0179】

本発明の一局は、生物学的サンプルまたは患者においてタンパク質キナーゼ活性を阻害することに関し、その方法は、該生物学的サンプルを式Iの化合物または該化合物を含む組成物と接触させることを含む。本明細書で用いる用語“生物学的サンプル”とは、細胞培養物またはその抽出液；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出液；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出液を含むが、これらに限定されない、インビトロまたはエクスピボサンプルを意味する。

40

【0180】

生物学的サンプルにおけるタンパク質キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的で有用である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植および生物検体保管が含まれるが、これらに限定されない。

【0181】

本発明の別の局面は、生物学的現象および病理学的現象におけるタンパク質キナーゼの研究、このようなタンパク質キナーゼにより仲介される細胞内シグナル伝達経路の研究お

50

よび新規なタンパク質キナーゼ阻害剤の比較評価に関する。このような使用の例としては、酵素アッセイおよび細胞に基づくアッセイのような生物アッセイが含まれるが、これらに限定されない。

【0182】

本発明の化合物は、一般に当業者に公知の方法によって製造され得る。これらの化合物は、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）およびNMR（核磁気共鳴）を含むが、これに限定されない公知の方法によって分析され得る。本発明の化合物はまた、これらの例に従って試験され得る。以下に示される特定の条件は単なる例示であり、本発明の化合物を製造、分析または試験するために使用することができる条件の範囲を限定するものではないと理解されるべきである。実際、本発明はまた、本発明の化合物を製造、分析および試験するために当業者に公知の条件も含む。

10

【0183】

本明細書中で引用される全ての文献は、参照により本明細書中に包含される。

【実施例】

【0184】

実施例

質量スペクトルサンプルは、エレクトロスプレーイオン化法を用い、単一MSモードにて作動するMicroMass Quattro Micro質量分光計で分析され得る。サンプルはクロマトグラフィーを用い、この質量分光計に導入され得る。

20

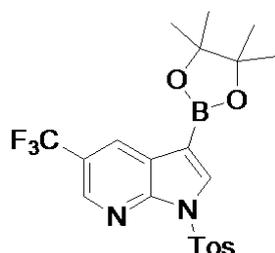
【0185】

¹H-NMRスペクトルは、Bruker DPX 400装置を用いて400MHzで記録され得る。

【0186】

製造例1：5-トリフルオロメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

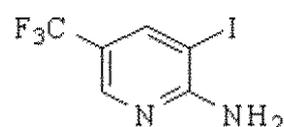
【化53】



30

工程1：3-ヨード-5-トリフルオロメチルピリジン-2-アミン。

【化54】



40

【0187】

2-アミノ5-トリフルオロメチルピリジン（50g、308mmol）に、酢酸（500mL）を添加し、次いで、予め混合した水（35mL）および濃硫酸（5mL）を添加し、完全に溶解するまで攪拌した。過ヨウ素酸（13.3g、58mmol）を添加し、次いでヨウ素（31.2g、123mmol）を添加し、その後反応混合物を18時間の間85℃まで加熱した。

【0188】

反応混合物を室温まで冷却し、次いで4M NaOH溶液をゆっくり添加してpH10-14まで塩基性とした。これにより沈殿が得られ、それを濾過により単離し、水（1リ

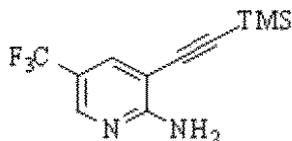
50

ットル)中に攪拌し、濾過し、乾燥させて、生成物を褐色粉末として得た(61.38g、69%)。

【0189】

工程2: 5-トリフルオロメチル-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン。

【化55】



10

【0190】

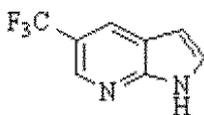
無水THF(200mL)中、3-ヨード-5-トリフルオロメチルピリジン-2-アミン(61.38g、213mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、Pd(PPh)₃Cl₂(1.5g、2.1mmol)およびヨウ化銅(0.406g、2.1mmol)を添加し、反応混合物を窒素下で脱気した。反応混合物を氷浴中で冷却し、TMSアセチレン(36mL、256mmol)を30分かけて滴下した。添加の完了により、反応物を室温まで温め、反応が完了するまで観察した。混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、シリカを通して、4×150mLの酢酸エチルで洗浄して濾過した。濾液を濃縮し、固体をヘプタン(250mL)から粉末化して、56gの生成物を得た。

20

【0191】

工程3: 5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

【化56】



無水NMP(200mL)中、カリウムtert-ブトキシド(53.6g、479mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、80℃にて、NMP(100mL)中、5-トリフルオロメチル-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(62g、239mmol)の溶液を、100℃以下の内部温度を維持する速度で添加した。添加の完了後、反応は、LCMSにより完了したと見なされた。反応混合物を室温まで冷却し、氷浴中で10℃まで冷却した飽和塩水(700mL)中に注意深く注いだ。形成した沈殿をこの温度で45分間静置し、プフナー漏斗を通して濾過により単離した。集めた沈殿を酢酸エチル(1リットル)および水中で攪拌し、次いでセライトを通して濾過して、不溶性ポリマー材を除去し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮し、褐色固体を得て、それを温ヘプタン中で1時間攪拌して粉末化し、次いで冷却し、その後濾過して、5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを結晶性固体として得る(26.38g、59%収率)。

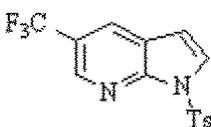
30

40

【0192】

工程4: 5-トリフルオロメチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

【化57】



無水THF(200mL)中、水素化ナトリウム(6.2g、156mmol、60%

50

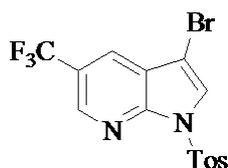
分散)、塩化トシル(27 g、141.8 mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、THF(150 mL)中、5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(26.38 g、141.8 mmol)の溶液を、40℃以下の反応の内部温度を維持する速度で滴下した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、この時間後、LCMSによる分析が出発物質が残っていないことを示した。反応混合物を濃縮して、ほとんどのTHFを除去し、DCMおよび水で希釈した。有機層を分離し、水層をDCMでさらに抽出した。有機層を合わせて塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、予めDCMで湿らせたシリカプラグ(300 mL)の上部にローディングするのに適当な容量まで濃縮し、そして該シリカを2.5 L DCMで洗浄した。濾液を濃縮して、生成物を褐色がかった固体として得た(44.1 g、92%収率)。

10

【0193】

工程5: 3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

【化58】



20

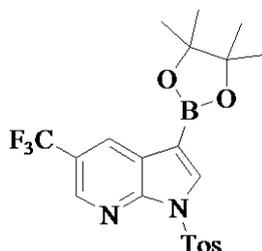
DCM(250 mL)中、5-トリフルオロメチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(53.7 g、158 mmol)の攪拌溶液に、DCM(50 mL)中、臭素(16 mL、316 mmol)の溶液を滴下した。有意な発熱は観察されなかった。室温で1時間後、反応混合物を濃縮し、攪拌を停止した。反応は、TLCにより完了したと見なされ、1.2リットルのDCMおよび50:50飽和重炭酸:飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分離し、50:50水性混合物でさらに洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。粗黄色固体をジエチルエーテルで粉末化し、固体を単離し、乾燥させて、生成物を黄色粉末として得た(59 g、59%収率)。

【0194】

工程6: 5-トリフルオロメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

30

【化59】



40

3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(5 g、11.9 mmol)、ビス-(ピナコラート)ジボロン酸(40 g、95.5 mmol)、酢酸カリウム(28.1 g、266.7 mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(800 mL)を添加した。反応混合物を激しく攪拌し、その間、窒素ガスを、溶液を通して2時間パージした。この時間後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mol%)を一度に添加し、反応混合物を還流により1時間後に得た。4時間後、さらなるテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10 mol%)を添加し、反応混合物を、窒素下で一晩、還流した。出発物質が残っていないことがTLCで確認されるまで加熱を継続した。反応混合物を冷却し、次いで、等量の石油エーテルで希釈した。固体の酢酸カリウムをセライトを通して濾過により除去した。濾液を蒸発乾

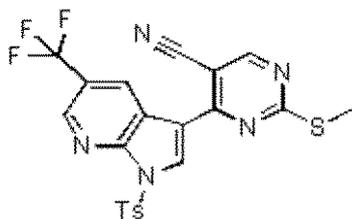
50

固させ、残渣を20%酢酸エチル+80%石油エーテル中に懸濁し、フロリジルプラグを通して濾過し、3容量の同溶媒、次いで1容量の30%酢酸エチル+70%石油エーテルで溶出した。混合物を濃縮し、ヘプタンで粉末化して、オフホワイト色の粉末を得た(35.72g、80%収率)。

【0195】

製造例2: 2-(メチルチオ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。

【化60】



10

5-トリフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(415mg、1.08mmol、1.0Eq.)および4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル(146mg、1.08mmol、1.0Eq.)の混合物を、トルエン(20mL)およびEtOH(5mL)中に懸濁し、2M K₂CO₃(1.62mL、3.24mmol、3.0Eq.)で処理した。混合物を、窒素雰囲気下で20分間、超音波分解し、その後、Pd(PPh₃)₄(75mg、0.06mmol、0.1eq.)で処理した。さらに5分間超音波分解した後、反応物を、マイクロ波条件下で、130にて15分間、加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ISCO Companion(商標)、80gカラム、0-100%EtOAc/石油エーテル)により精製した。生成物は、貯留チューブ中で沈殿して観察され、濾取した。さらなる生成物を画分の濃縮により得て、Et₂Oで粉末化し、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た(195mg、40%)。

20

30

【0196】

製造例2a: 2-(メチルチオ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル; 別法

5-トリフルオロメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50g、107.2mmol)および4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル(39.8g、214.4mmol)を、ジオキサン(900mL)中に溶解した。炭酸カリウム(44.45g、321.6mmol)を添加し、次いで水(135mL)を添加した。混合物を3回の真空/窒素サイクルで脱気し、次いで、ビス-(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(Strem、5.0g、9.78mmol)を添加した。30分後、さらに50mLの水を添加した。次々と沈殿が形成した。混合物を濾過し、生成物を水で洗浄した。生成物を60にて18時間、真空オープン中で乾燥させた。これにより、2-(メチルチオ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリルをオフホワイト色固体として得た(48.1g、91%)。

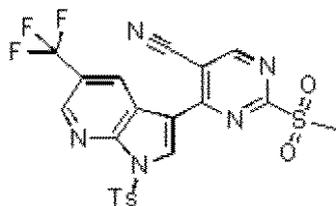
40

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 2.07 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.49 (2H, d), 8.12 (2H, d), 8.93 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.17 (1H, s); MS (ES⁺) 490, (ES⁻) 488.

【0197】

50

製造例 3 : 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル
【化 6 1】



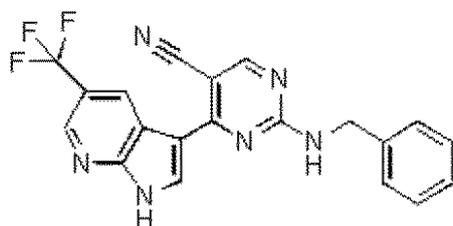
【0198】

DCM (10 mL) 中、2 - (メチルチオ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、0.1 mmol) を、MCPBA (38 mg、0.22 mmol、2.2 Eq) で処理し、室温で一晩撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、EtOAc で処理した。不溶性物質を濾過し、得られた濾液を濃縮して、表題化合物を得て、それを次に用いた (33 mg、63%)。

【0199】

実施例 1 : 2 - (ベンジルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル。

【化 6 2】



I-1

【0200】

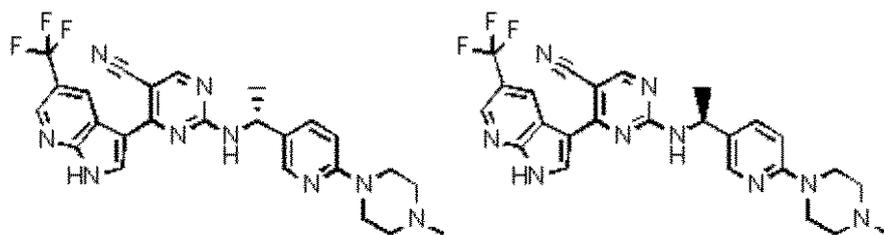
2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、0.096 mmol) を、THF (2 mL) 中、ベンジルアミン (21 μ L、0.19 mmol、2.0 Eq.) および DIPEA (50 μ L、0.29 mmol、3.0 Eq.) と共に、マイクロ波条件下で、100 にて 10 分間、加熱した。反応物を濃縮し、残渣を THF (5 mL) 中に溶解した。水 (1 mL) 中、LiOH \cdot H₂O (20 mg、0.48 mmol、5.0 Eq.) を添加し、反応物を 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を MeOH で処理した。得られた白色沈殿を濾過により単離し、真空下で乾燥させた (13 mg、2 工程で 36%)。

MS (ES⁺) m/e = 395. ¹H NMR (DMSO) 4.67 (2H, d), 4.74 (2H, d), 7.21 - 7.38 (10H, m), 8.68 (1H, s), 8.72 - 8.74 (5H, m), 8.86 (1H, t), 8.93 (1H, s), 9.03 (1H, t), 9.27 (1H, s), 12.77 (2H, vbrs). [1:1 回転異性体の混合物]

【0201】

実施例 2 : 2 - ((R) - 1 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (I - 147) および 2 - ((S) - 1 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (I - 129)

【化 6 3】



I-147

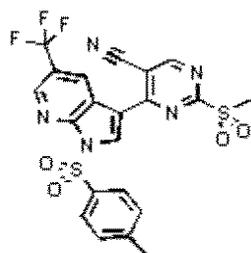
I-129

10

【 0 2 0 2】

工程 1 : 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 6 4】



20

【 0 2 0 3】

2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (1.4 g、2.86 mmol) を、エタノール (60 mL) および水 (4 mL) 中に懸濁した。混合物を氷浴中で冷却し、塩素ガスを、20 分間、溶液にゆっくりバブリングした。添加後、懸濁液を 0 にてさらに 30 分間攪拌した。反応混合物を 15 分間通気させ、次いでエーテル (100 mL) を添加し、固体を濾取した。該固体を真空下で乾燥させて、淡いピンク色固体を得た (1.3 g、87% 収率)。

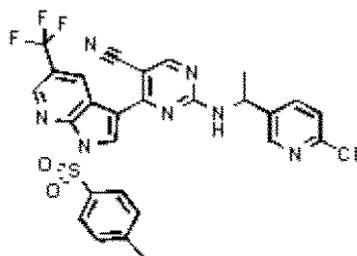
30

MS (ES⁺) 522.

【 0 2 0 4】

工程 2 : 2 - ((R) - (1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル)エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 6 5】



40

【 0 2 0 5】

ジイソプロピルエチルアミン (730 μL、4.2 mmol) を、テトラヒドロフラン (3 mL) 中、2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (330 mg、2.1 mmol) および 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル)エタナミン (文献 : EP 3 759 07 (B1) に記載) (500 mg、1 mmol) の混合物に

50

添加した。反応混合物を、110 にて15分間、マイクロ波照射下で加熱した。反応混合物を、EtOAcと水の間に分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をワックスとして得た(345mg、58%収率)。

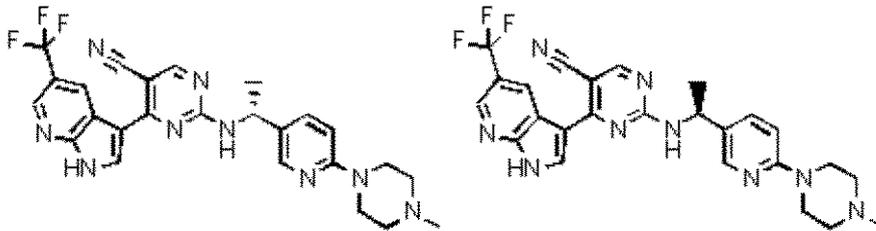
MS (ES⁺) 598.

【0206】

工程3: 2-((R)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル(I-147)および2-((S)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル(I-129)

10

【化66】



I-147

I-129

20

【0207】

2-(1-(6-クロロピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル(157mg、0.26mmol)およびN-メチルピペラジン(2mL)の混合物を、180 にて40分間、マイクロ波照射下で加熱した。反応混合物をEtOAcと水の間に分配させた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た(52mg、39%収率)。

30

【0208】

2個のエナンチオマーを、Berger Minigram SFC system [250 x 4.6mm Daicel Chiralcel OD-H カラム; 4mL/s 流速; 共溶媒は、32%メタノール(0.25%TEA(トリ-エチルアミン)調整剤を添加); カラム温度: 35]を用いて分離した。

I-147のデータ(第一溶出):

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.54 (3H, m), 2.00 (3H, m), 2.32 - 2.37 (4H, m), 3.38 (4H, m), 5.19 - 5.26 (1H, m), 6.77 - 6.84 (1H, m), 7.56 - 7.62 (1H, m), 8.08 - 8.16 (1H, m), 8.70 - 8.77 (4H, m), 9.01 - 9.19 (1H, m), 12.98 (1H, m) 回転異性体の混合物; MS (ES⁺) 508, (ES⁻) 506.

40

I-129についてのデータ(第二溶出):

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.54 (3H, m), 2.18 (3H, m), 2.33 - 2.37 (4H, m), 3.38 - 3.43 (4H, m), 5.18 - 5.27 (1H, m), 6.77 - 6.84 (1H, m), 7.56 - 7.62 (1H, m), 8.08 - 8.16 (1H, m), 8.70 - 8.77 (4H, m), 9.04 - 9.18 (1H, m), 12.98 (1H, m) 回転異性体の混合物; MS (ES⁺) 508, (ES⁻) 506.

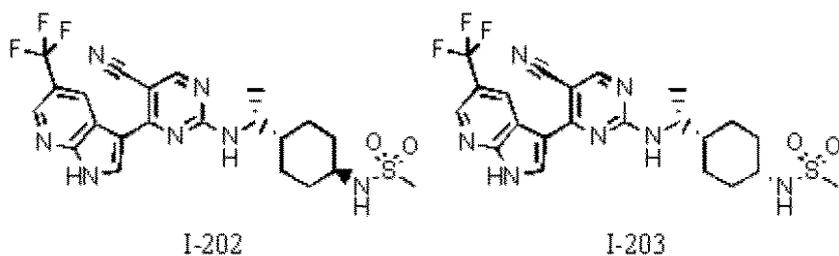
【0209】

実施例3: N-((1R, 4r)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)メタンスルホンアミド(I-202)およびN-((1S, 4s)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメ

50

チル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ
)エチル)シクロヘキシル)メタンスルホンアミド (I - 203)

【化67】

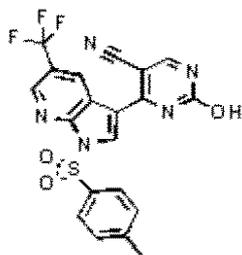


10

【0210】

工程1: 2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化68】



20

【0211】

DIPEA (7.421 g、10.00 mL、57.42 mmol) を、アセトニトリル (20 mL) 中、2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (1 g、1.918 mmol) の懸濁液に添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) を添加した。混合物を、室温にて18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、所望の生成物を得た (880 mg、定量的収率)。

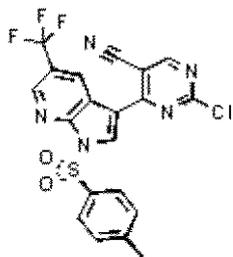
30

MS (ES⁺) 460, (ES⁻) 458 .

【0212】

工程2: 2 - クロロ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化69】



40

【0213】

2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (880.2 mg、1.916 mmol) を、氷浴中で冷却した。オキシ塩化リン (2.938 g、1.786 mL、19.16 mmol) を滴下し、反応混合物を0℃にて30分間攪拌し、次いで室温まで温め、室温にて18時間攪拌した。反応混合物を氷上にゆっくり添加してクエンチした。攪拌の1時間後、混合物を酢酸エチル中に抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで

50

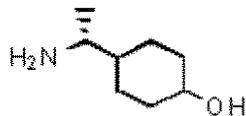
乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡橙色固体を得た。固体をEtOAc中でさらに粉末化し、濾取した(715.4 mg、78%収率)。

MS (ES⁺) 478.

【0214】

工程3: (R)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサノール.

【化70】



10

【0215】

水(2.9 mL)中、白金酸化物(285.5 mg、1.257 mmol)のスラリーを、メタノール(100 mL)中、4-[(1R)-1-アミノエチル]フェノール(5.025 g、36.63 mmol)に添加した。酢酸(2.9 mL)を反応混合物に添加した。該反応混合物を、水素化反応装置(Parr hydrogenator)中、60 psiにて18時間、水素化した。白金酸化物を濾過し、母液を真空下で濃縮して、無色油状物(8.44 g、粗生成物:主に、(R)-1-シクロヘキシルエタンアミンと出発物質の混合した生成物)を得た。

【0216】

該粗混合物を、THF(35 mL)およびMeCN(7 mL)中に溶解した。NaOH(0.5 Mを73.32 mL、36.66 mmol)を添加し、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(12.00 g、54.99 mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を、環境温度にて18時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機抽出物を、1 M HClおよび塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(R)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルカルバメートを白色固体として得た(4.49 g、50%収率)。

20

【0217】

Tert-ブチル(R)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルカルバメート(4.49 g、18.45 mmol)を、ジクロロメタン(25 mL)中に溶解し、そして窒素下で0℃まで冷却した。エーテル中、2 M HCl(2 Mを27.68 mL、55.35 mmol)を添加し、反応物を18時間かけて環境温度までゆっくり温めた。反応混合物を真空下で濃縮した。粗混合物をMeOH(25 mL)中に溶解した。MP-カーボネートを添加し(11.75 g、36.90 mmol)、反応混合物を3時間撹拌した。レジンを通り、母液を濃縮乾固させて、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(2.39 g、90%収率)。

30

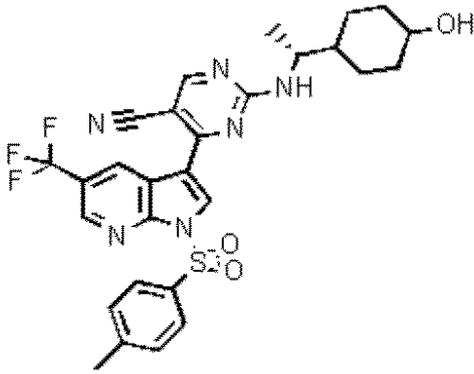
MS (ES⁺) 144.

【0218】

工程4: 2-((R)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルアミノ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル.

40

【化 7 1】



10

【 0 2 1 9 】

4 - ((R) - 1 - アミノエチル) シクロヘキサノール (3 0 9 . 4 m g 、 2 . 1 6 m m o l) を、 T H F (1 0 m L) および D M F (4 m L) 中に溶解し、モレキュラー・シーブ上で 1 0 分間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (3 7 6 . 3 μ L 、 2 . 1 6 0 m m o l) を添加し、次いで 2 - クロロ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (5 1 6 . 1 m g 、 1 . 0 8 0 m m o l) を添加した。反応混合物を、窒素下で、環境温度にて 1 8 時間攪拌した。モレキュラー・シーブを濾過により取り除き、 E t O A c で洗

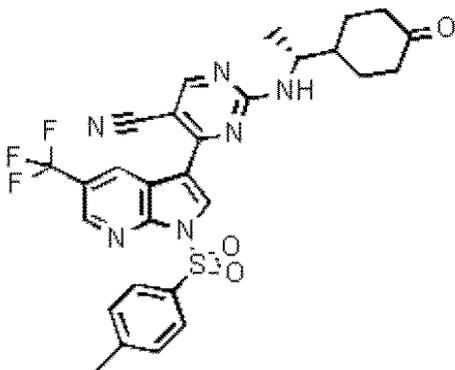
20

浄した。濾液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (I S C O C o m p a n i o n 、 8 0 g カラム、 0 - 1 0 0 % E t O A c / D C M) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (5 5 8 m g 、 8 8 % 収率) 。

【 0 2 2 0 】

工程 5 : 2 - ((R) - 1 - (4 - オキシシクロヘキシル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 7 2】



30

【 0 2 2 1 】

2 - ((R) - 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (4 4 2 m g 、 0 . 7 5 6 1 m m o l) を、ジクロロメタン (2 0 m L) 中に溶解し、 0 ° C まで冷却した。 Dess - M a r t i n ペルヨージナン (3 8 4 . 8 m g 、 0 . 9 0 7 3 m m o l) を添加し、反応物を室温まで温めた。混合物を 1 8 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンとヒドロ亜硫酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムの 1 : 1 飽和溶液の間に分配させた。水層をジクロロメタンでさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカ

40

50

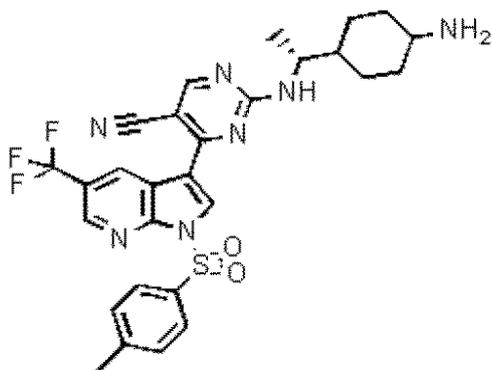
ゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ISCO Companion、40 g カラム、0 - 20 % EtOAc / DCM）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（411 mg、93 % 収率）。

MS (ES⁺) 583, (ES⁻) 581.

【0222】

工程6：2 - ((R) - 1 - (4 - アミノシクロヘキシル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル.

【化73】



10

【0223】

2 - ((R) - 1 - (4 - オキシシクロヘキシル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (105 mg、0.1802 mmol) を、メタノール (5 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中に溶解した。酢酸アンモニウム (138.9 mg、118.7 μL、1.802 mmol) を添加し、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (38.19 mg、0.1802 mmol) を添加し、反応混合物を、室温で4時間撹拌した。混合物をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム飽和溶液の間に分配させた。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、所望の生成物を黄色固体として得た (95 mg、90 % 収率)。

20

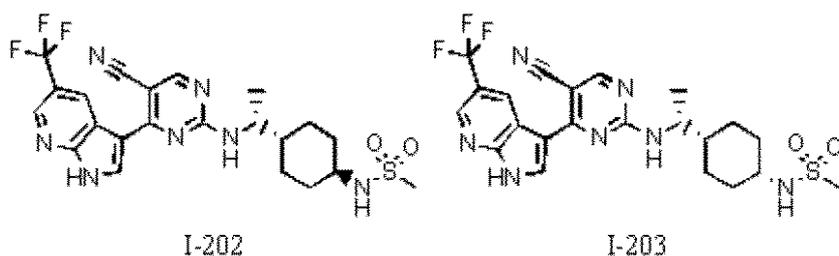
MS (ES⁺) 584, (ES⁻) 582.

30

【0224】

工程7：N - ((1R, 4r) - 4 - ((1R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) シクロヘキシル) メタンスルホンアミド (I-202) および N - ((1S, 4s) - 4 - ((1R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) シクロヘキシル) メタンスルホンアミド (I-203)

【化74】



40

【0225】

2 - ((R) - 1 - (4 - アミノシクロヘキシル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (95 mg、0.1628 mmol) を、THF (5 mL) 中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (25.25 mg、34.03 μL、0.19

50

5.4 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下で 0 °C まで冷却し、塩化メタンスルホン (15.12 μL、0.1954 mmol) を添加した。反応混合物を環境温度まで温め、その温度で 1 時間撹拌した。水酸化リチウム水溶液 (1 M を 651.2 μL、0.6512 mmol) を添加し、反応物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水の間で分配させた。水層を 1 M HCl で pH 1 まで酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。シスおよびトランス異性体を、逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 カラム、25 mL/分で 16 分かけて、勾配 10% - 95% B (溶媒 A : 0.05% TFA 水溶液; 溶媒 B : CH₃CN)] により分離し、得られた画分を、重炭酸塩カートリッジを通して塩基性とした。真空下で濃縮して、所望の生成物を得た (I-202 : 12 mg、27% 収率; I-203 : 16 mg、37% 収率)。

I-202 についてのデータ (第一溶出) :

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.19 - 1.27 (7H, m), 1.85 - 1.97 (2H, m), 2.06 - 2.10 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.16 - 3.22 (1H, m), 4.08 - 4.17 (2H, m), 5.47 - 5.55 (1H, m), 8.43 - 8.50 (1H, m), 8.65 - 8.80 (2H, m), 9.02 - 9.14 (1H, m), 10.07 (1H, br d); MS (ES⁺) 508, (ES⁻) 506.

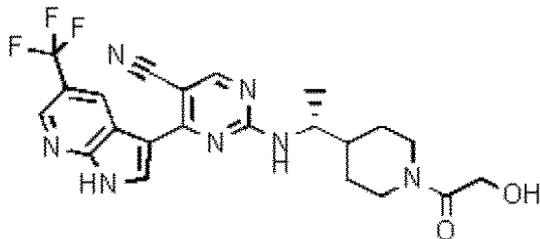
I-203 についてのデータ (第二溶出) :

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.39 - 1.86 (11H, m), 2.97 & 3.00 (3H 回転異性体), 3.70 - 3.74 (1H, m), 4.27 - 4.32 (1H, s), 4.46 - 4.58 (1H, m), 5.49 - 5.64 (1H, m), 8.48 - 8.58 (1H, m), 8.71 - 8.88 (2H, m), 9.10 - 9.23 (1H, m), 9.56 - 10.10 (1H, m); MS (ES⁺) 508, (ES⁻) 506.

【0226】

実施例 4 : 2 - ((R)-1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル (I-205)

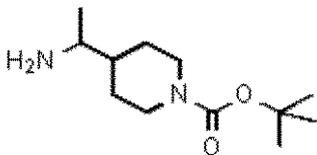
【化 75】



【0227】

工程 1 : tert-ブチル 4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 76】



【0228】

メタノール (2 L) 中、tert-ブチル 4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレート (145 g、0.64 mol) および酢酸アンモニウム (225 g、2.9 mol) の混合物を、室温にて 1.5 時間撹拌した。ナトリウムシアノボロヒドライド (30 g、0.48 mol) を一度に添加し、室温での撹拌を一晩継続した。反応混合物を 2 N NaOH 水溶液 (2 L) 中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した (2 x 1 L)。合わせた抽出物を水 (1 L)、塩水 (0.3 L) で洗浄し、蒸発乾固させた。残渣を TBME (1.5 L) 中に溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で蒸発乾固させた

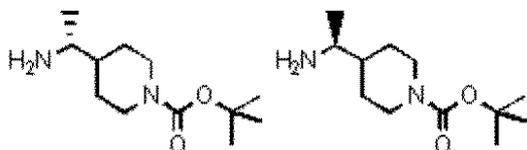
。残渣を、180にて0.1mbarでの蒸留(bulb to bulb distillation)により精製して、表題化合物を、静置により一部固化した無色油状物として得た(131g、90%収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 4.21 - 4.08 (2H, m), 2.75 - 2.58 (3H, m), 1.78 - 1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 - 1.05 (5H, m), 1.04 (3H, d)。

【0229】

工程2：(R)-および(S)-tert-ブチル4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化77】



10

【0230】

アセトン(400mL)中、tert-ブチル4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(40g、175mmol)および(S)-(+)-マンデル酸(27g、177mmol)の懸濁液を、透明溶液が得られるまで加熱した。溶液を5時間かけて室温まで冷却した。新しく形成した沈殿を単離し、アセトン(30mL)で濯いだ。該物質を、300mLのアセトンおよびエタノール(約25mL)から2回再結晶させた。乾燥後、18gの塩を得て、それを酸塩基分離にて、100mLのジクロロメタンおよび100mLの1N NaOH水溶液で処理した。2層を分離し、有機層を40mLの1N NaOH水溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮して、(S)-tert-ブチル4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(9.0g、99+% ee、22.5%収率)を得た。

20

【0231】

上記の母液から、第一結晶のtert-ブチル4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20g、88mmol)を単離することができた(他のエナンチオマーに富む)。該物質に(R)-(-)-マンデル酸(14g、92mmol)およびアセトン(300mL)を添加した。混合物を透明溶液が得られるまで加熱し、攪拌しながら室温まで冷却した。得られた沈殿を集め、アセトンで濯ぎ、上記の通り一度に再結晶させた。酸塩基分離後、(R)-tert-ブチル4-(1-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(7.5g、99+% ee、19%収率)。

30

【0232】

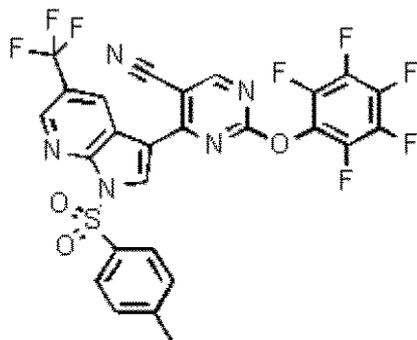
E. e. を以下の通りに決定した：1mLジクロロメタン中、サンプル(1滴)のアミンおよび1滴の1-ナフチルイソシアネートを混合し、室温にて1日静置した(ほとんどのジクロロメタンが蒸発した)。サンプルを濃縮し、5mLエタノールを添加し、50-60まで短時間で加熱した。1mLのサンプルを用いた。Chiracel OJ-H、溶離剤ヘプタン/EtOH/Et₂NH(85/15/0.2)、Rf11.8および13.0分。

【0233】

工程3：2-(ペルフルオロフェノキシ)-4-(1-トシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル。

40

【化 7 8】



10

【 0 2 3 4】

2 - (メチルチオ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (150 mg、0.31 mmol) を、室温にて、ジクロロメタン中に溶解した。メタクロロ過安息香酸 (110 mg、0.64 mmol) を一度に添加し、反応物を5分間攪拌した。ペンタフルオロフェノール (285 mg、1.55 mmol) を添加し、溶液を室温にて3時間攪拌した。粗混合物を、重炭酸ナトリウムおよび塩水の希釈溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を固体として得た (60 mg、31% 収率)。

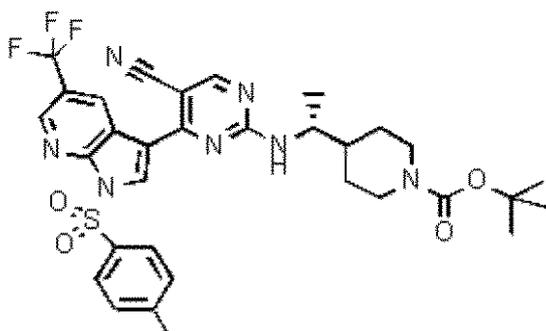
20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.44 (3H, s), 7.38 (2H, d), 8.21 (2H, d), 8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.95 (1H, s), 9.32 (1H, s); MS (ES^+) 626.

【 0 2 3 5】

工程 4: tert - ブチル 4 - ((1R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 9】



30

【 0 2 3 6】

(R) - tert - ブチル 4 - (1 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (43.82 mg、0.19 mmol) を、2 - (ペルフルオロフェノキシ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (100 mg、0.16 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。粗混合物を濃縮乾固し、得られる残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (70 mg、65% 収率)。

40

MS (ES^-) 668.

【 0 2 3 7】

この中間体をまた、工程 3 B および 4 B により製造することもできた。

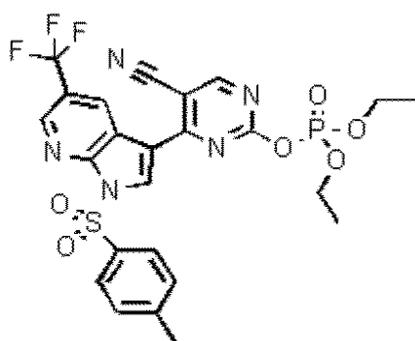
【 0 2 3 8】

工程 3 B: 5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ

50

[2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルジエチルホスフェート .

【化 8 0】



10

【 0 2 3 9】

乾燥 THF (2 4 . 6 0 m L) 中、2 - ヒドロキシ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (8 7 % 純度、1 . 2 3 g、2 . 3 2 9 m m o l) を、 -25°C にて攪拌し、THF 中カリウム *t* - ブトキシド (1 . 0 M を 2 . 7 9 5 m L、2 . 7 9 5 m m o l) で処理した。反応混合物を 0°C まで 2 0 分間温め、 -50°C まで冷却し、そしてジエチルクロロホスフェート (4 8 2 . 3 m g、4 0 3 . 9 μL 、2 . 7 9 5 m m o l) で処理した。反応混合物を -40°C で 2 0 分間、および室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷酢酸エチル (6 0 m L) で希釈し、氷で冷却し、1 M H C l 含有氷冷水 (2 . 8 m L、2 . 8 m m o l) ですばやく振とうし、NaHCO₃ 水溶液で塩基性とし、酢酸エチル中に抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、淡黄色固体を得て、それをエーテルを用いて粉末化し、濾過して、淡黄色固体を得た (8 1 0 m g)。母液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体を得た (2 1 9 m g) (全量 : 1 . 0 2 9 g、7 4 % 収率)。

20

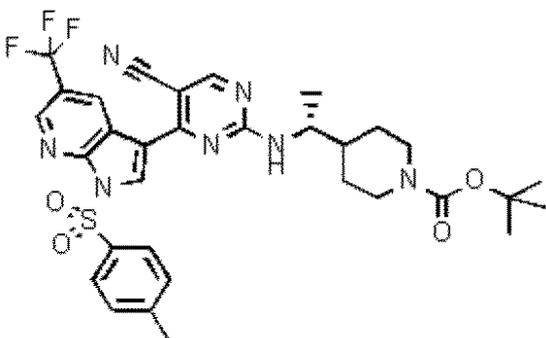
¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 1.19 - 1.28 (6H, m), 2.33 (3H, s), 4.17 - 4.27 (4H, m), 7.51 (2H, d), 8.15 (2H, d), 8.94 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.41 (1H, s), 9.48 (1H, s); MS (ES⁺) 596.

【 0 2 4 0】

工程 4 B : *tert* - ブチル 4 - ((1 R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート .

30

【化 8 1】



40

【 0 2 4 1】

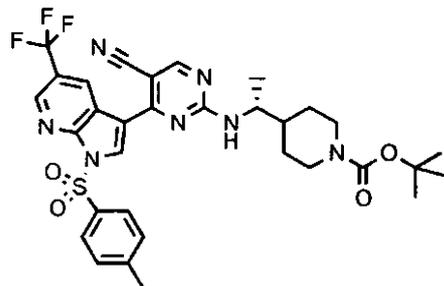
5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルジエチルホスフェート (2 0 0 m g、0 . 3 3 5 9 m m o l) を、THF (2 m L) 中、(R) - *tert* - ブチル 4 - (1 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 6 . 7 0 m g、0 . 3 3 5 9 m m o l) の溶液およびジイソプロピルエチルアミン (7 0 . 2 2 μL 、0 . 4 0 3 1 m m

50

o 1) で処理した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色ガラス状物質として得た (188 mg、84% 収率)。

MS (ES^-) 668.

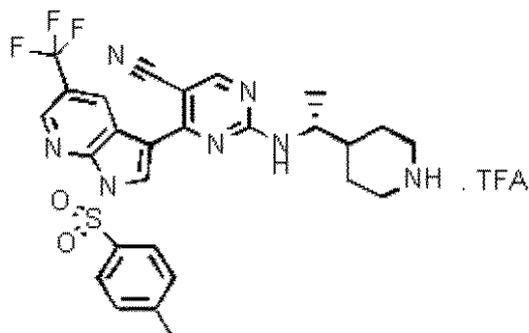
【化 8 2】



10

工程 5 : 2 - ((R) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2,2,2 - トリフルオロアセテート.

【化 8 3】



20

30

【0242】

トリフルオロ酢酸 (2 mL、25.96 mmol) を、ジクロロメタン (25 mL) 中、tert - ブチル 4 - ((1R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、1.79 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗混合物を濃縮乾固して、表題化合物を白色固体として得た (1.021 g、98% 収率)。

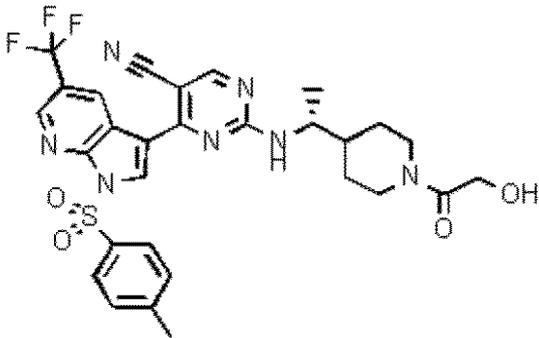
MS (ES^+) 570, (ES^-) 568.

【0243】

工程 6 : 2 - ((R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル.

40

【化 8 4】



10

【 0 2 4 4】

ジイソプロピルエチルアミン (179 μ l、1.025 mmol) を、テトラヒドロフラン (3 mL) 中、2 - ((R) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (140 mg、0.205 mmol)、TBTU (131.7 mg、0.14 mmol) およびグリコール酸 (15.6 mg、0.205 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル中に再溶解した。有機層を、重炭酸ナトリウムおよび塩水の飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (60 mg、47% 収率) を得た。また、20 mg (21% 収率) の脱トシル化合物が得られた。

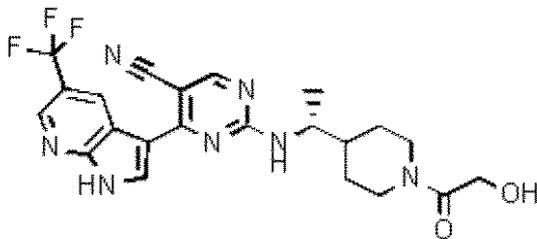
20

MS (ES⁺) 628、(ES⁻) 626。

【 0 2 4 5】

工程 7: 2 - ((R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。

【化 8 5】



30

【 0 2 4 6】

水酸化リチウム (382.5 μ l、0.38 mmol) の 1M 溶液を、テトラヒドロフラン (2 mL) 中、2 - ((R) - 1 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) エチルアミノ) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (80 mg、0.128 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。粗混合物を濃縮乾固し、酢酸エチル中に再溶解した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (30 mg、50% 収率)。

40

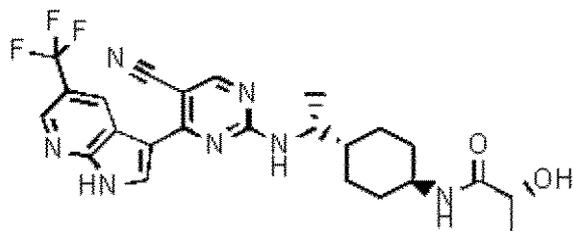
¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 1.05 - 1.2 (5H,m), 1.75 - 1.95 (5H,m), 2.85 - 2.95 (1H,m), 3.63 - 3.68 (2H,m), 3.97 - 4.03 (2H,m), 4.4 - 4.5 (1H,m), 8.23 - 8.28 (1H,m), 8.7 - 8.8 (3H,m), 9.1 - 9.2 (1H,m), 13.1 - 13.2 (1H,m); MS (ES⁺) 474, (ES⁻) 472。

【 0 2 4 7】

50

実施例 5 : トランス - (2 R) - N - (4 - ((1 R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (I - 2 6 5)

【化 8 6】

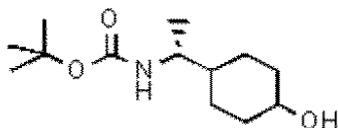


10

【 0 2 4 8】

工程 1 : (R) - tert - ブチル 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチルカルバメート

【化 8 7】



20

【 0 2 4 9】

(R) - tert - ブチル 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルカルバメート (文献 : WO 2 0 0 7 0 3 5 1 5 4 (A 1) 中に記載) (1 0 0 m g 、 0 . 4 2 1 4 m m o l) を、メタノール (5 m L) 中に溶解した。ロジウム / アルミナ (1 0 W t % 、 1 0 m g) のメタノール溶液 (5 m L) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下に静置し、室温にて 1 8 時間攪拌した。ロジウム触媒を濾過により取り除き、母液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (6 2 m g 、 6 1 % 収率) 。

シス異性体についてのデータ (白色固体として 2 6 m g) :

R_f (3 0 % EtOAc / 石油) 0 . 4 0 ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) 1.04 (3H, d), 1.19 (1H, m), 1.30 - 1.40 (6H, m), 1.37 (9H, s), 1.52 - 1.62 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.73 (1H, br s), 4.21 (1H, d), 6.59 (1H, d) .

トランス異性体についてのデータ (無色油状物として 36mg) :

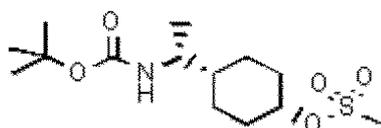
R_f (30% EtOAc / 石油) 0.33;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6 , 400 MHz) 0.85 - 1.21 (5H, m), 1.03 (3H, d), 1.37 (9H, s), 1.60 - 1.67 (2H, m), 1.78 - 1.82 (2H, m), 3.20 - 3.30 (2H, m), 4.41 (1H, br s), 6.62 (1H, d) .

【 0 2 5 0】

工程 2 : シス - (R) - 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) エチル) シクロヘキシルメタンスルホネート

【化 8 8】



40

【 0 2 5 1】

シス - (R) - tert - ブチル 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチルカルバ

50

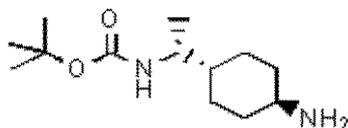
メート (575 mg、2.363 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解し、窒素下で 0 °C まで冷却した。トリエチルアミン (478.2 mg、658.7 μL、4.726 mmol) を滴下し、次いでメタンスルホニルクロライド (284.2 mg、192.0 μL、2.481 mmol) を滴下した。反応混合物を室温にて 30 分間撹拌した。粗混合物を 1 M HCl、水および重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物を白色固体として得た (706 mg、93% 収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.11 (3H, d), 1.38 - 1.52 (12H, m), 1.54 - 1.70 (4H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.60 (1H, br s), 4.39 (1H, d), 5.00 (1H, s).

【0252】

工程 3 : トランス - (R) - tert - ブチル 1 - (4 - アミノシクロヘキシル) エチルカルバメート

【化 89】



【0253】

シス - (R) - 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) エチル) シクロヘキシルメタンスルホネート (706 mg、2.196 mmol) を、DMF (10 mL) 中に溶解した。アジ化ナトリウム (713.8 mg、10.98 mmol) を添加し、反応物を 80 °C まで 18 時間加熱した。反応混合物を環境温度まで冷却し、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) の間に分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。酢酸エチル溶液を、さらに操作することなく次工程に用いた。

【0254】

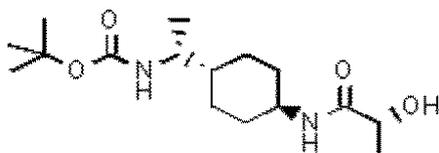
上記の溶液を、MeOH (50 mL) で希釈し、10% Pd 炭素 (Degussa) (120 mg) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で静置し、室温で 18 時間撹拌した。触媒を濾過により取り除き、母液を真空下で濃縮して、表題化合物を油状物として得た (558.4 mg、定量的収率)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.02 - 1.32 (8H, m), 1.45 (9H, s), 1.62 - 1.84 (4H, m), 1.87 - 1.95 (2H, m), 2.60 (1H, m), 3.53 (1H, m), 4.39 (1H, m).

【0255】

工程 4 : トランス - tert - ブチル (R) - 1 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) エチルカルバメート

【化 90】



【0256】

トランス - tert - ブチル (R) - 1 - (4 - アミノシクロヘキシル) エチルカルバメート (125 mg、0.52 mmol) を、DMF (3 mL) 中に溶解した。D - 乳酸 (49.52 mg、0.52 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (166.6 mg、224.5 μL、1.29 mmol) および TBTU (165.6 mg、0.5158 mmol) を、連続して添加した。反応混合物を環境温度で 3 時間撹拌した。粗混合物を酢酸エチルと塩水の間で分配させた。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion、12 g カラム、0 - 10% MeOH / DCM) により精製して、表題化合物を得た (66.1 mg、41% 収率)。

10

20

30

40

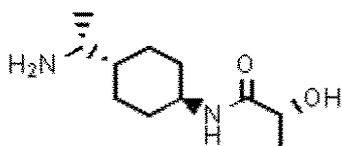
50

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 1.10 (3H, d), 1.12 - 1.38 (5H, m), 1.44 (3H, d), 1.46 (9H, s), 1.73 - 1.88 (2H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.40 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.22 (1H, q), 4.37 (1H, m), 6.24 (1H, m).

【0257】

工程5：トランス - (R) - N - (4 - ((R) - 1 - アミノエチル)シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド

【化91】



10

【0258】

トランス - tert - ブチル (R) - 1 - (4 - ((R) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル)エチルカルバメート (66 mg、0.21 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解した。ジオキサン中、HCl の溶液 (4 M を 209.9 μ L、0.84 mmol) を添加した。反応混合物を環境温度にて18時間攪拌した。粗混合物を真空下で濃縮し、ジエチルエーテルで3回共蒸発させた。残渣をメタノール (10 mL) 中に溶解し、重炭酸ナトリウムカートリッジを通して、真空下で濃縮して、所望の化合物を白色固体として得た (45 mg、定量的収率)。

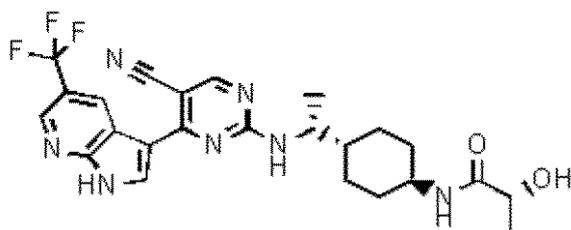
20

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.12 - 1.40 (6H, m), 1.50 - 1.82 (5H, m), 2.54 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.91 (1H, quint), 5.40 (1H, d), 7.35 (1H, d).

【0259】

工程6：トランス - (2R) - N - (4 - ((1R) - 1 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (I - 265)

【化92】



30

【0260】

トランス - (R) - N - (4 - ((R) - 1 - アミノエチル)シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (45 mg、0.21 mmol) を THF (6 mL) および DMF (2 mL) 中に溶解し、4 モレキュラー・シーブ下で10分間攪拌した。4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル (131.9 mg、0.2100 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下で環境温度にて18時間攪拌した。該モレキュラー・シーブを濾過により除去し、EtOAc で洗浄した。濾液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (6 mL) 中に溶解した。水酸化リチウム (1 M を 840.0 μ L、0.8400 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて18時間攪拌した。粗混合物を、酢酸エチルと塩水の間で分配させた。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μ M、100 カラム、25 mL / 分にて16分間、勾配 10% - 95% B (溶媒 A : 0.05% TFA 水溶液; 溶媒

40

50

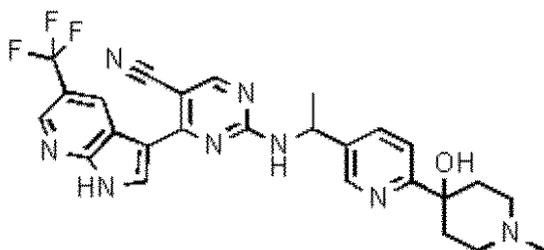
B : C H 3 C N)] により精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジを通して、凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た (1 9 m g 、 1 8 % 収率) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.20 - 1.35 (8H, m), 1.44 (3H, d), 1.90 - 2.09 (4H, m), 2.34 (1H, d), 3.69 - 3.81 (1H, m), 4.18 - 4.28 (2H, m), 5.52 (0.33H, d), 5.58 (0.67H, d), 6.27 (1H, d), 8.50 (0.66H, s), 8.58 (0.33H, s), 8.72 (1H, s), 8.77 (0.33H, d), 8.86 (0.67H, d), 9.09 (0.33H, s), 9.23 (0.67H, s), 9.64 (1H, br s); MS (ES^+) 502, (ES^-) 500.

【 0 2 6 1 】

実施例 6 : 2 - (1 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (I - 2 6 6)

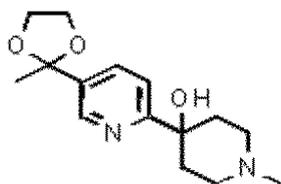
【 化 9 3 】



【 0 2 6 2 】

工程 1 : 1 - メチル - 4 - (5 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール

【 化 9 4 】



【 0 2 6 3 】

2 - ブロモ - 5 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ピリジン (5 0 0 m g 、 2 . 0 4 8 m m o l) (文献 : Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 6763 に記載) を、無水テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中に溶解し、窒素下で - 7 8 まで冷却した。n - B u L i (2 . 5 M を 9 0 1 . 2 μ L 、 2 . 2 5 3 m m o l) を滴下し、反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。1 - メチル - 4 - ピペリドン (6 0 2 . 6 m g 、 6 5 5 . 0 μ L 、 5 . 3 2 5 m m o l) を添加し、反応物を - 7 8 で 2 0 分間攪拌し、次いで環境温度までゆっくり温めた。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を粘性の橙色固体として得た (4 8 3 . 4 m g 、 8 5 % 収率) 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 1.20 - 1.70 (5H, m), 2.03 - 2.40 (9H, m), 3.74 (2H, t), 4.00 (2H, t), 5.03 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.54 (1H, s); MS (ES^+) 279.

【 0 2 6 4 】

工程 2 : 4 - (5 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール

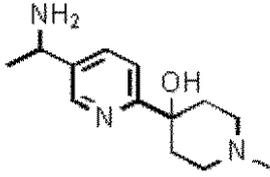
10

20

30

40

【化95】



【0265】

1 - メチル - 4 - (5 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール (483 mg、1.735 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中に懸濁した。1 M HCl (6.97 mL、6.97 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて48時間攪拌し、真空下で濃縮した。

10

【0266】

残渣を MeOH (20 mL) 中に溶解した。酢酸アンモニウム (1.337 g、17.35 mmol)、酢酸 (1.5 mL、26.38 mmol) および MP - CNBH₃ (2.871 g、6.947 mmol) を連続して添加した。反応混合物を室温にて18時間攪拌し、次いで40℃にてさらに7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。レジンを濾過により取り除き、母液を真空下で濃縮した。残渣をメタノール (20 mL) 中に溶解し、MP - カーボネート (2.763 g、8.675 mmol) を添加した。反応混合物を6時間攪拌した。該レジンを濾過により取り除き、母液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (159 mg、39% 収率)。

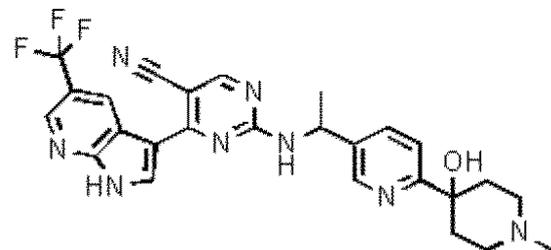
20

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 1.27 (3H, d), 1.44 - 1.48 (2H, m), 2.08 - 2.60 (9H, m), 4.02 (1H, q), 4.12 (2H, br s), 4.97 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.46 (1H, d); MS (ES⁺) 236.

【0267】

工程3 : 2 - (1 - (6 - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (I - 266)

【化96】



30

【0268】

2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (160.2 mg、0.255 mmol) を、テトラヒドロフラン (8 mL) 中、4 - (5 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルピペリジン - 4 - オール (66.01 mg、0.28 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を窒素下で室温にて18時間攪拌した。1 M 水酸化リチウム (1 M を 1.020 mL、1.020 mmol) を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。粗混合物を酢酸エチルと塩水の間で分配させた。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μM、100 カラム、25 mL / 分で16分かけて、勾配 10% - 95% B (溶媒 A : 0.05% TFA 水溶液 ; 溶媒 B : CH₃CN)] により精製した。画分を集め、重炭酸ナトリウムカートリッジを通して、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (12.5 mg、9% 収率)。

40

50

^1H NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.59 (3H, d), 2.05 - 2.21 (2H, m), 2.16 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.25 - 2.33 (2H, m), 2.50 - 2.55 (2H, m), 4.96 (1H, d), 5.31 - 5.41 (1H, m), 7.58 - 7.65 (1H, m), 7.78 - 7.87 (1H, m), 8.51 (0.5H, s), 8.57 (0.5H, s), 8.70 - 8.72 (3H, m), 8.52 - 8.56 (1H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.03 (1H, br s); MS (ES⁺) 523, (ES⁺) 521.

【 0 2 6 9 】

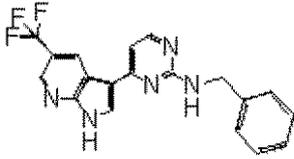
実施例 1 - 6 の方法を用いて製造した化合物である表題化合物 I - 1 ないし I - 2 9 9 を、表 1 に示す。

これらの化合物についての、LC / MS (観測値) および ^1H NMR データを含む特性データを、以下の表 I I - A にまとめる。

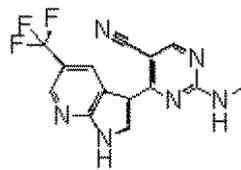
【 0 2 7 0 】

表 1

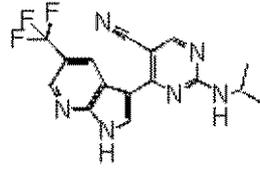
【化 97】



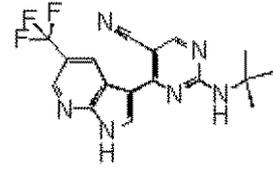
I-1



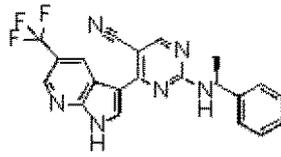
I-2



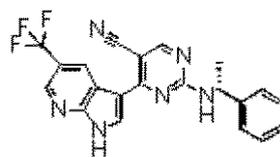
I-3



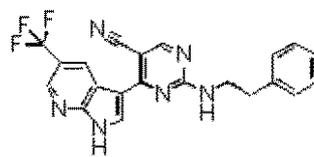
I-4



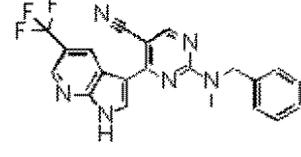
I-5



I-6

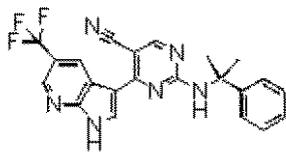


I-7

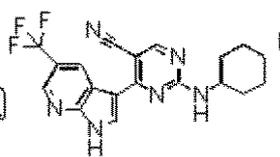


I-8

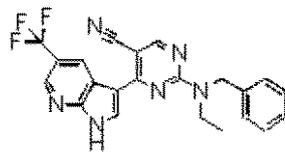
10



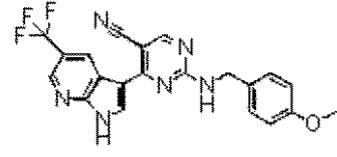
I-9



I-10

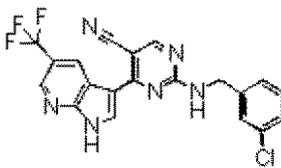


I-11

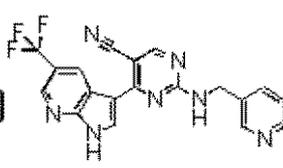


I-12

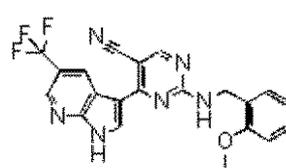
20



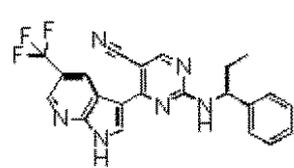
I-13



I-14

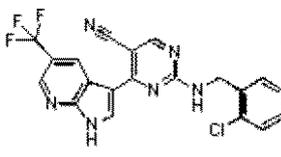


I-15

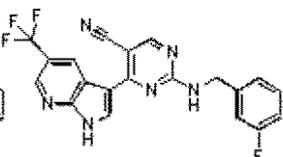


I-16

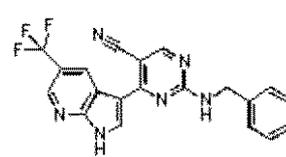
30



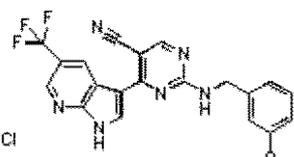
I-17



I-18

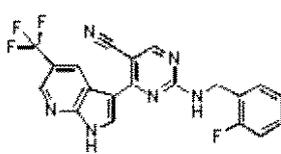


I-19

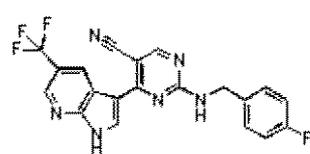


I-20

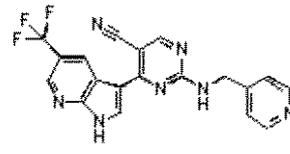
40



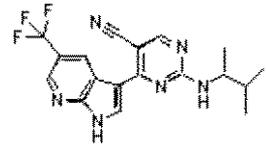
I-21



I-22

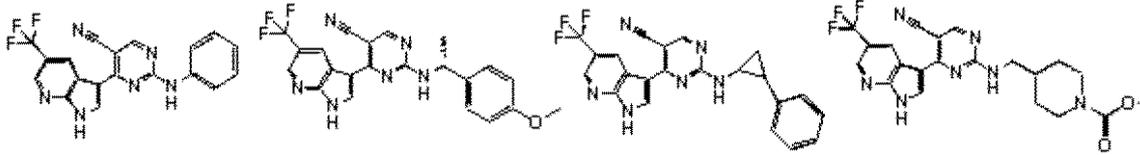


I-23



I-24

【化 9 8】

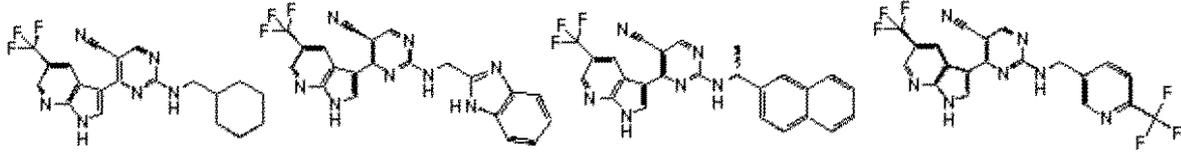


I-25

I-26

I-27

I-28

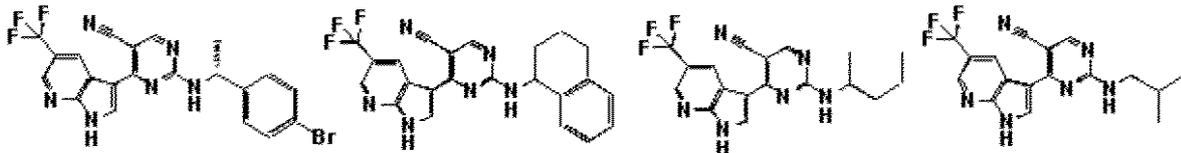


I-29

I-30

I-31

I-32

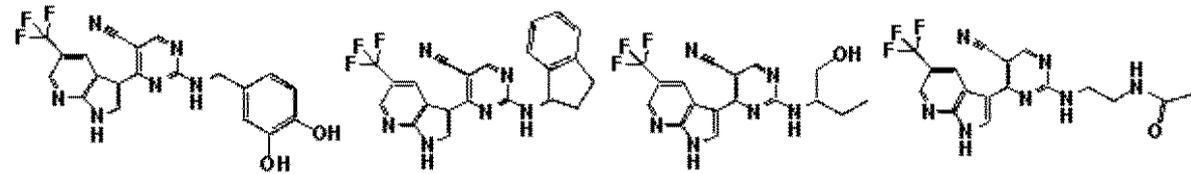


I-33

I-34

I-35

I-36

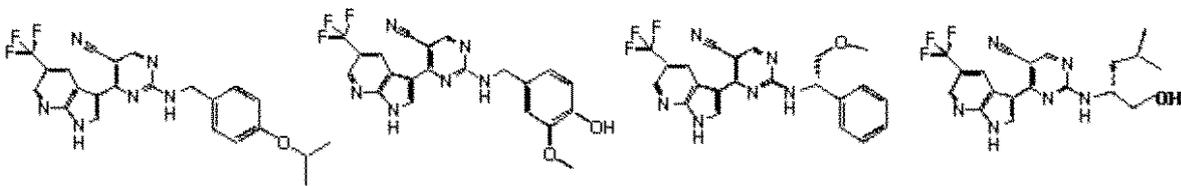


I-37

I-38

I-39

I-40

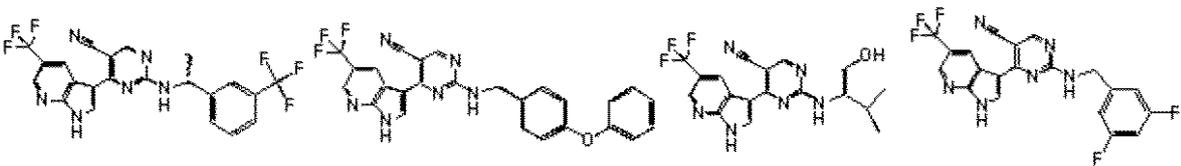


I-41

I-42

I-43

I-44



I-45

I-46

I-47

I-48

【 0 2 7 1】

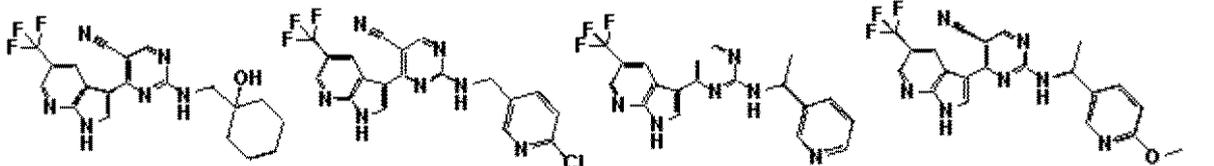
10

20

30

40

【化 9 9】

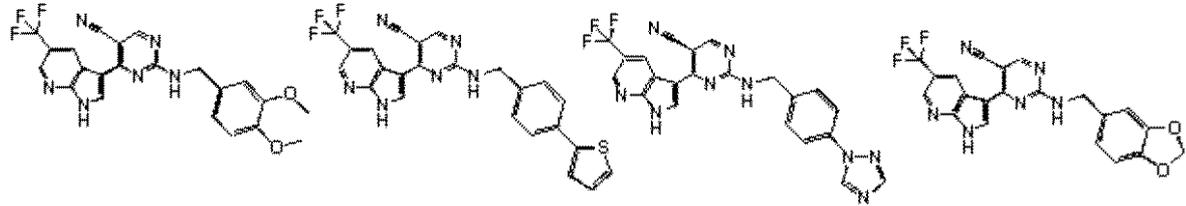


I-49

I-50

I-51

I-52



I-53

I-54

I-55

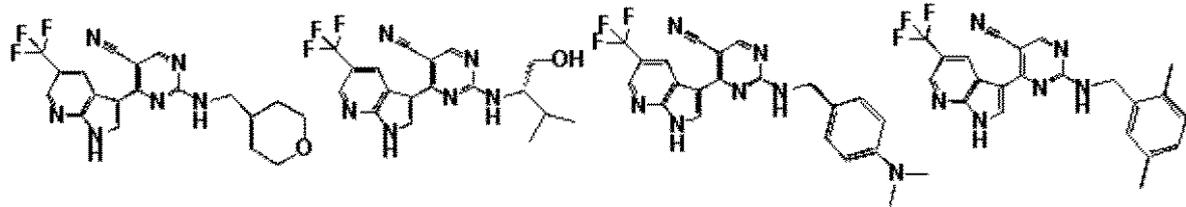
I-56

10

20

30

40

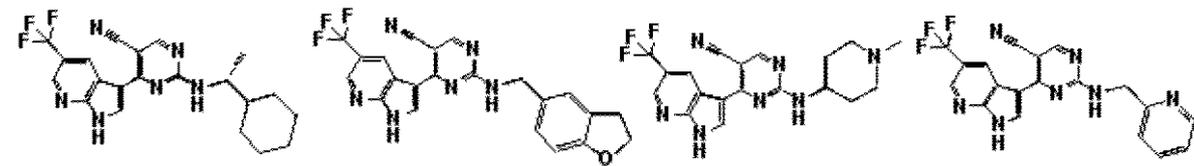


I-57

I-58

I-59

I-60

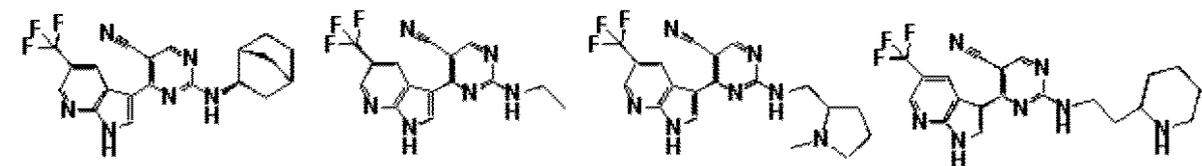


I-61

I-62

I-63

I-64

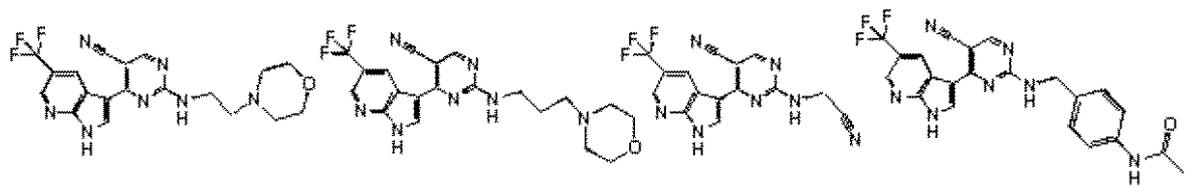


I-65

I-66

I-67

I-68



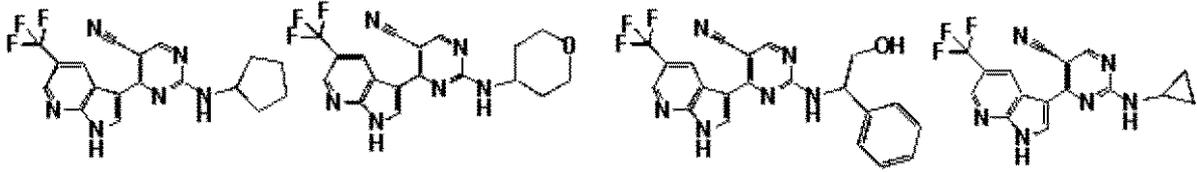
I-69

I-70

I-71

I-72

【化 1 0 0】

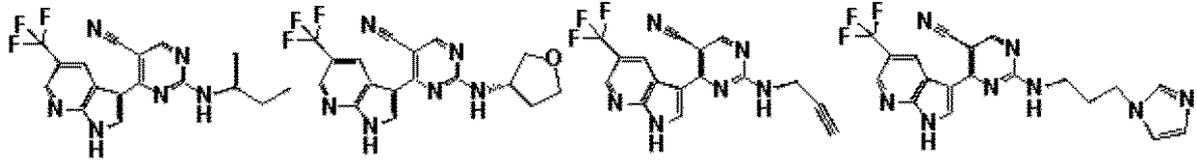


I-73

I-74

I-75

I-76

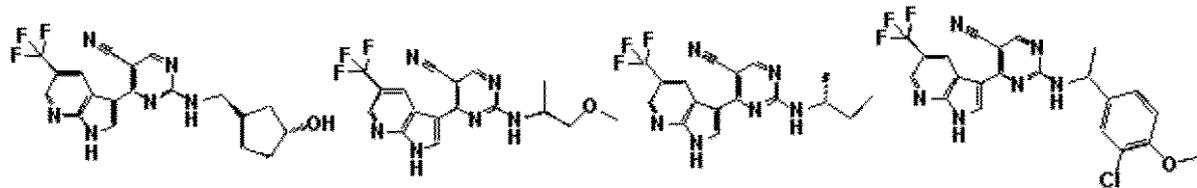


I-77

I-78

I-79

I-80

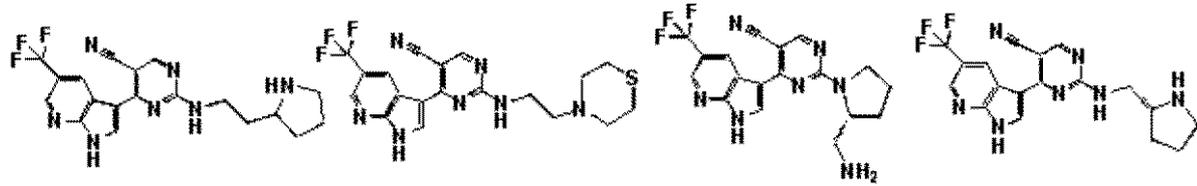


I-81

I-82

I-83

I-84

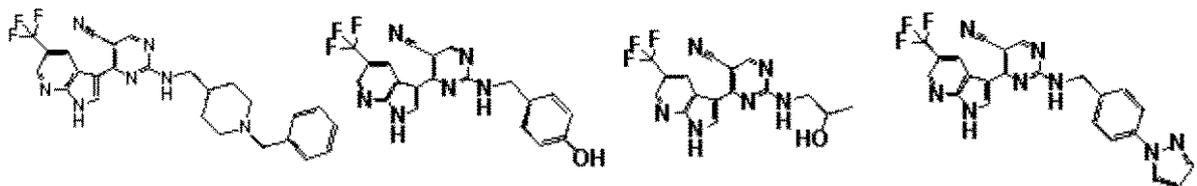


I-85

I-86

I-87

I-88

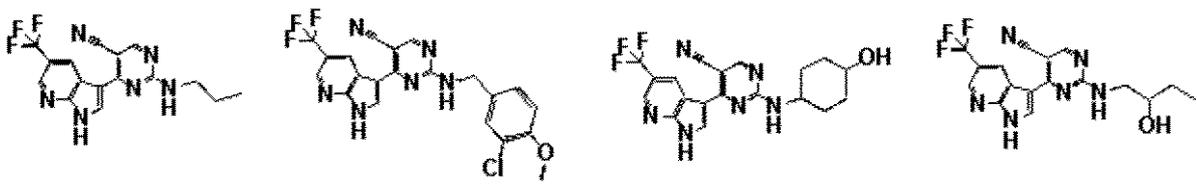


I-89

I-90

I-91

I-92



I-93

I-94

I-95

I-96

【 0 2 7 2】

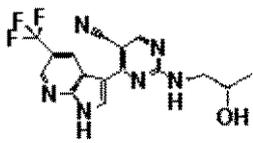
10

20

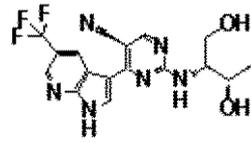
30

40

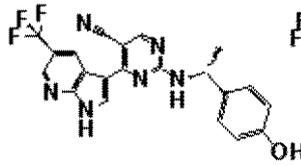
【化 1 0 1】



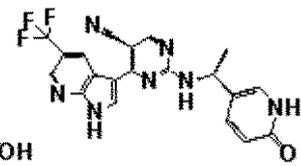
I-97



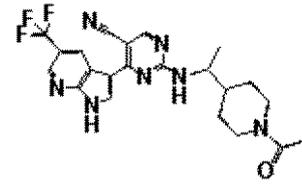
I-98



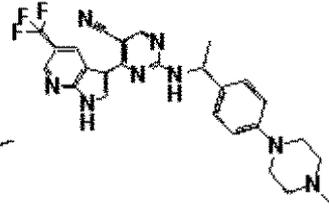
I-99



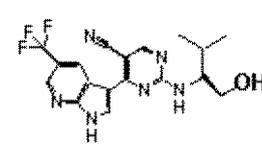
I-100



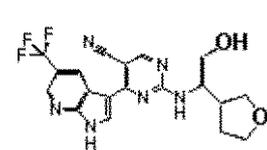
I-101



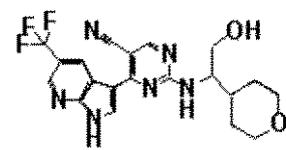
I-102



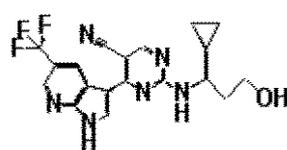
I-103



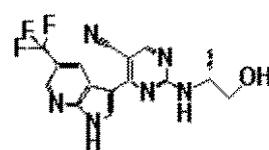
I-104



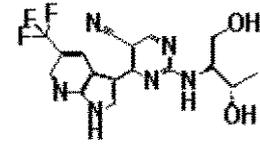
I-105



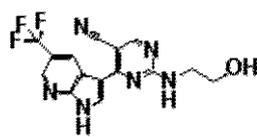
I-106



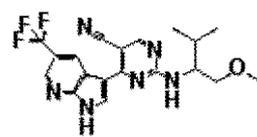
I-107



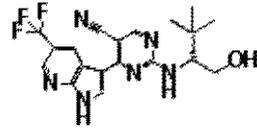
I-108



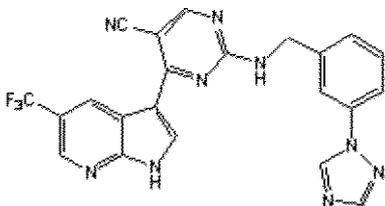
I-109



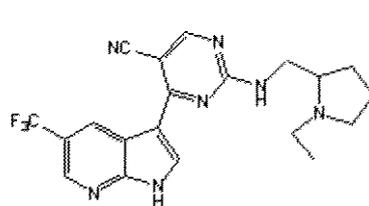
I-110



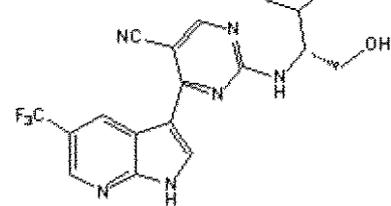
I-111



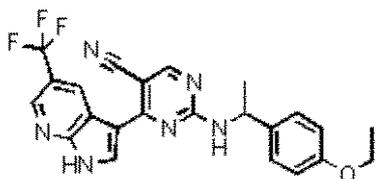
I-55



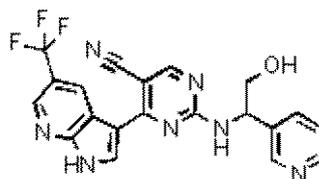
I-67



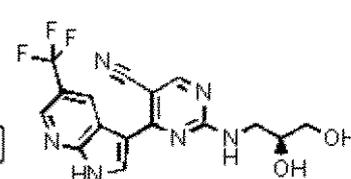
I-103



I-112



I-113



I-114

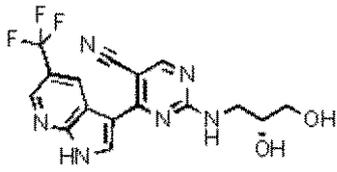
10

20

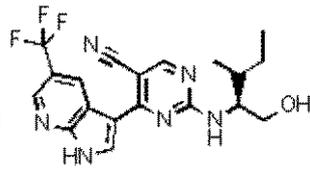
30

40

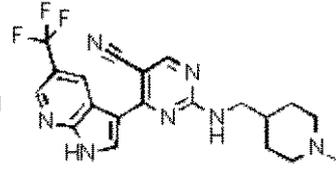
【化 1 0 2】



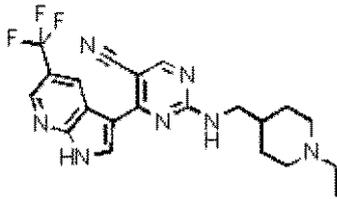
I-115



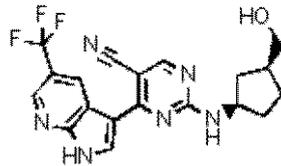
I-116



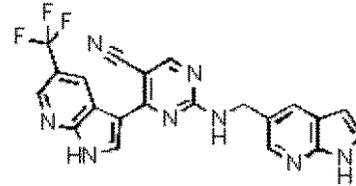
I-117



I-118

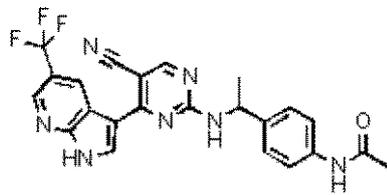


I-119

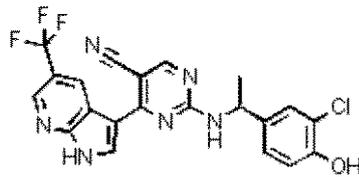


I-120

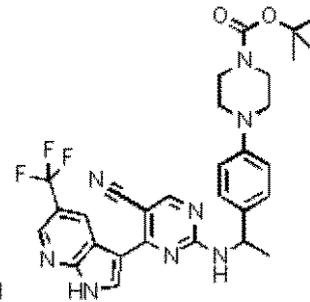
10



I-121

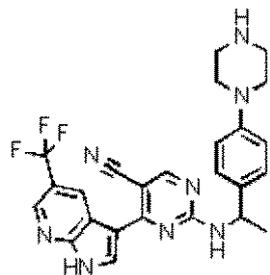


I-122

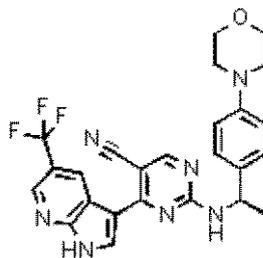


I-123

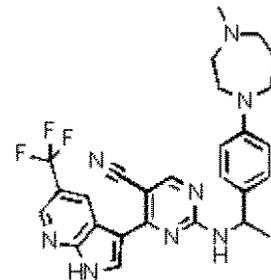
20



I-124

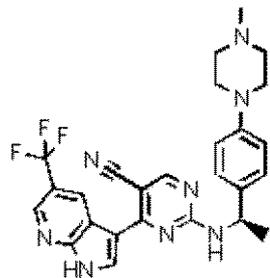


I-125

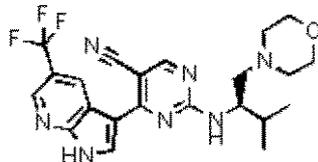


I-126

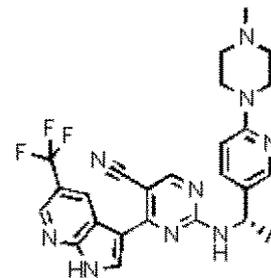
30



I-127



I-128

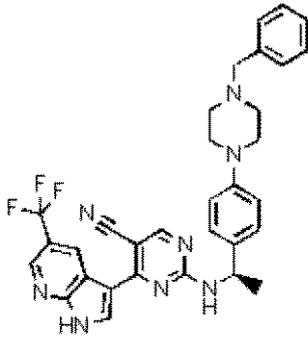


I-129

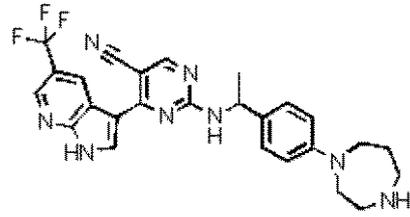
40

【 0 2 7 3】

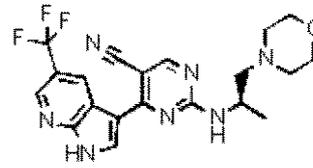
【化 1 0 3】



I-130

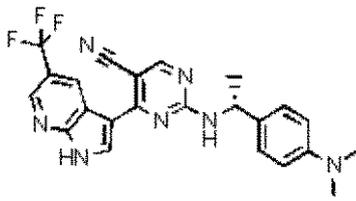


I-131

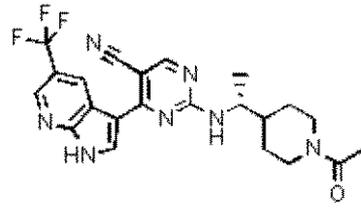


I-132

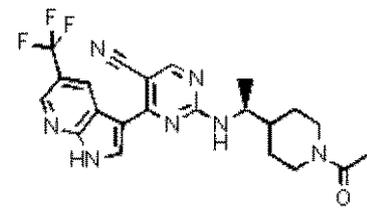
10



I-133

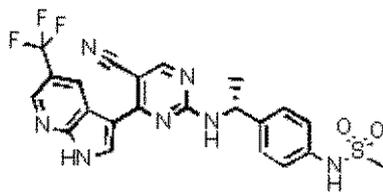


I-134

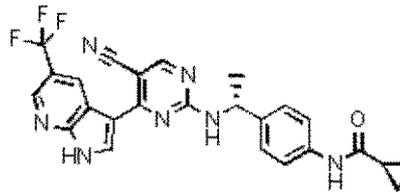


I-135

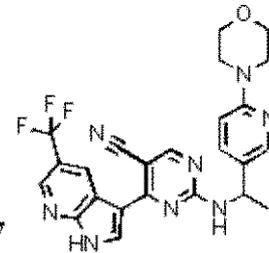
20



I-136

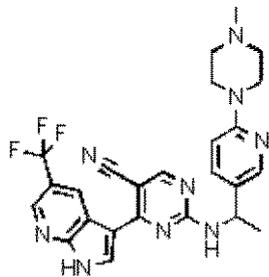


I-137

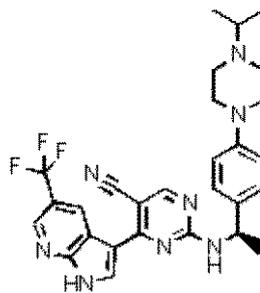


I-138

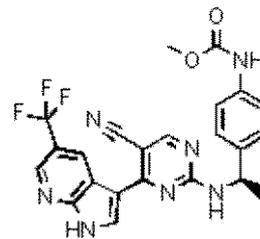
30



I-139



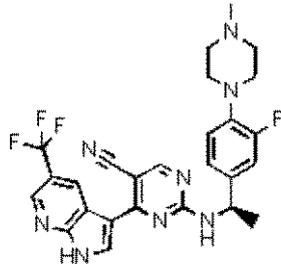
I-140



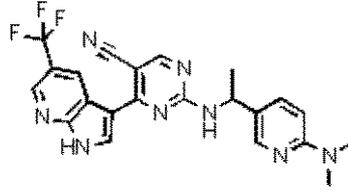
I-141

40

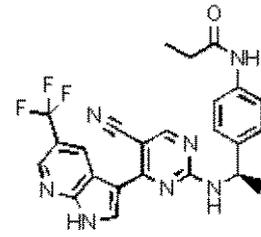
【化 1 0 4】



I-142

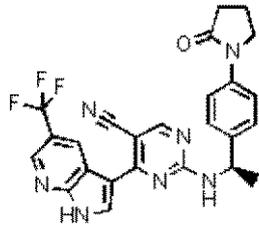


I-143

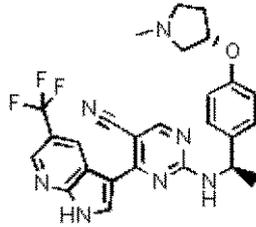


I-144

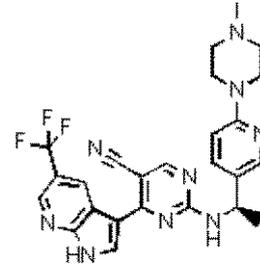
10



I-145

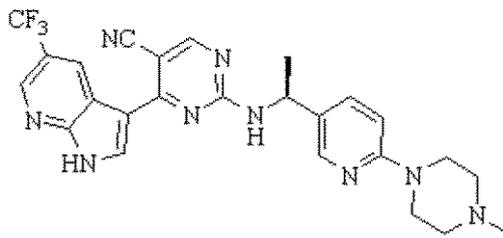


I-146

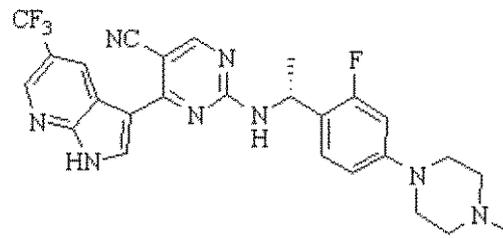


I-147

20

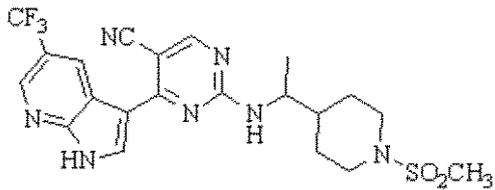


I-148

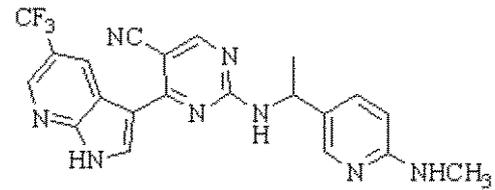


I-149

30

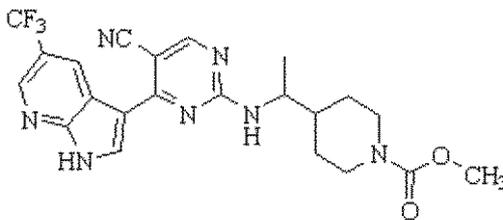


I-150

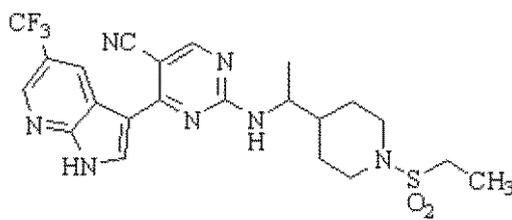


I-151

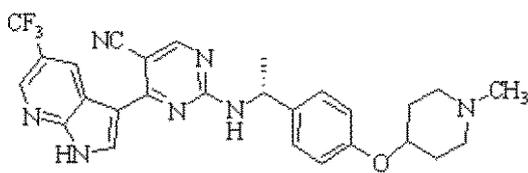
40



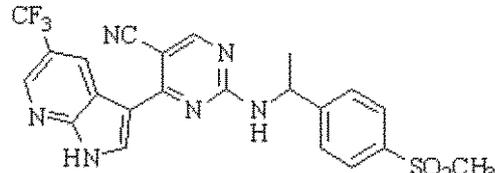
I-152



I-153



I-154

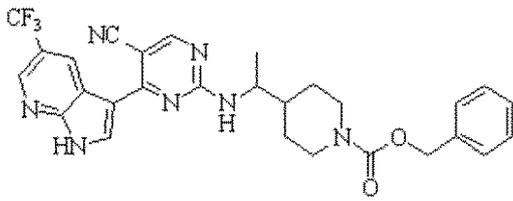


I-155

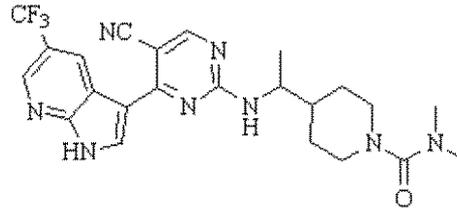
【 0 2 7 4】

50

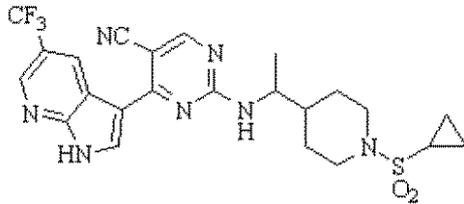
【化 1 0 5】



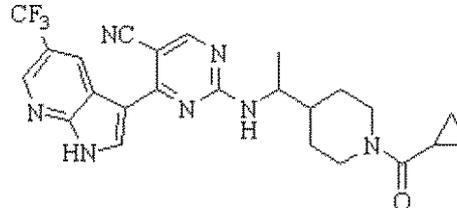
I-156



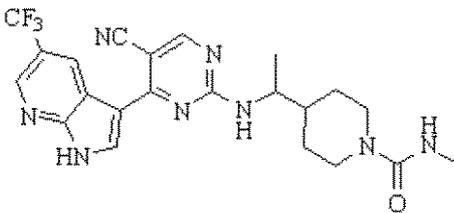
I-157



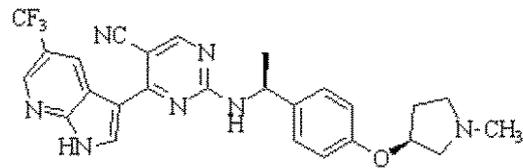
I-158



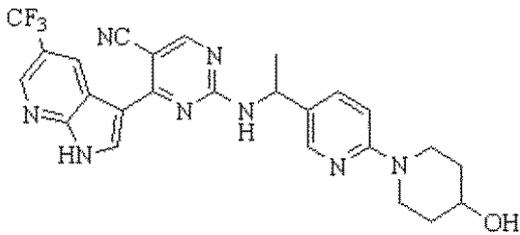
I-159



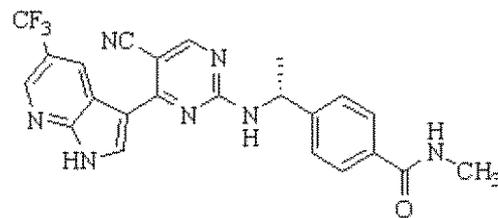
I-160



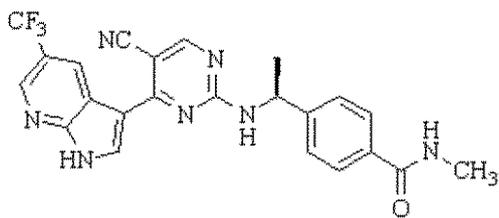
I-161



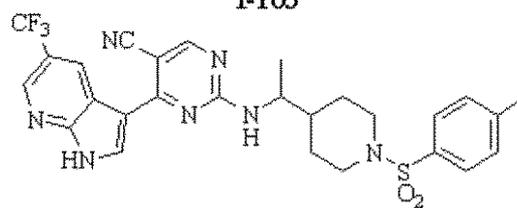
I-162



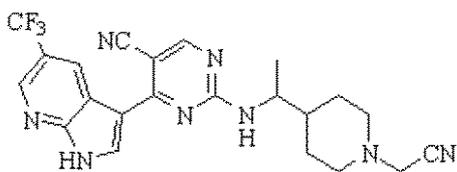
I-163



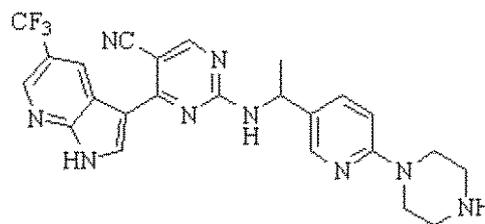
I-164



I-165



I-166



I-167

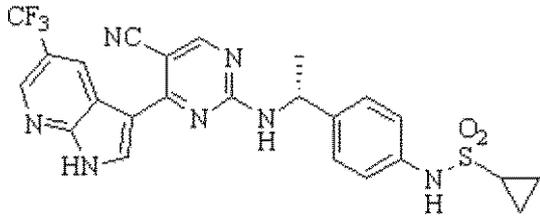
10

20

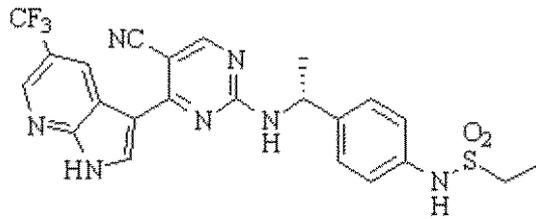
30

40

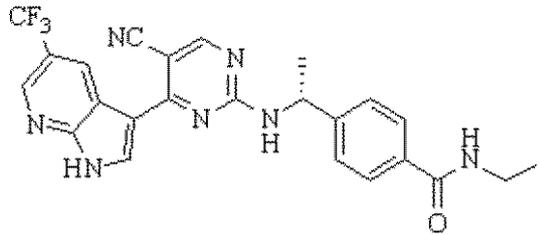
【化 1 0 6】



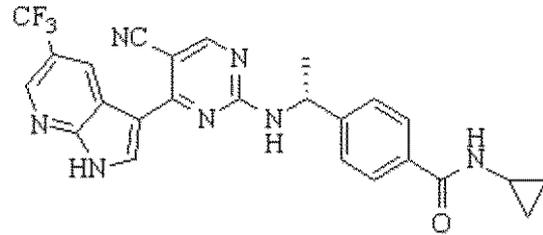
I-168



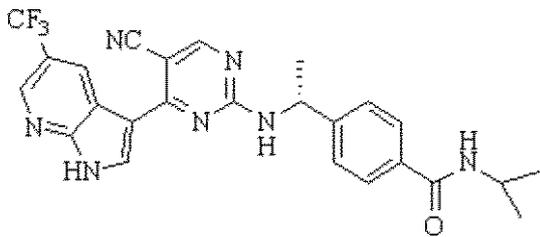
I-169



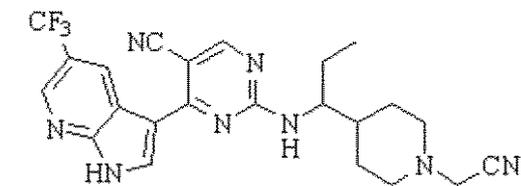
I-170



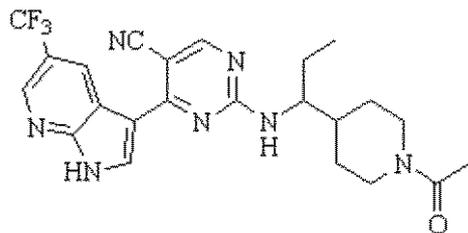
I-171



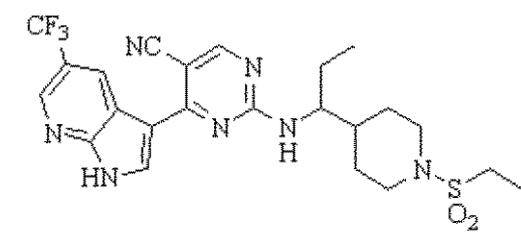
I-172



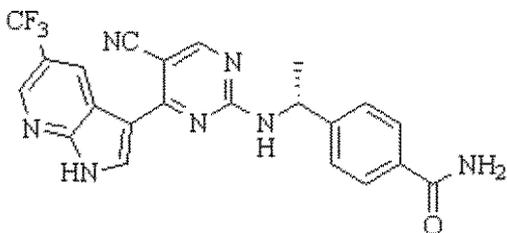
I-173



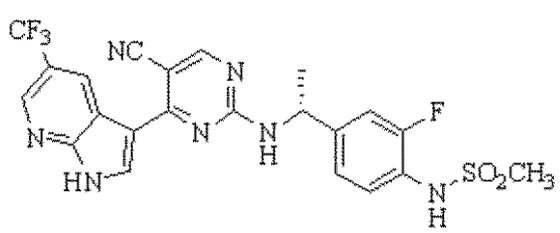
I-174



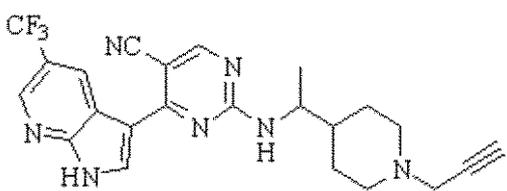
I-175



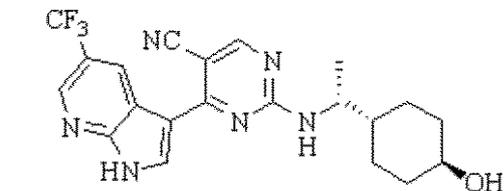
I-176



I-177



I-178



I-179

【 0 2 7 5】

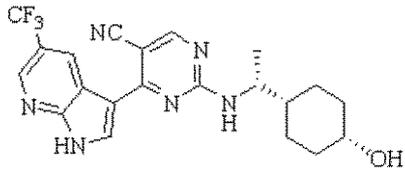
10

20

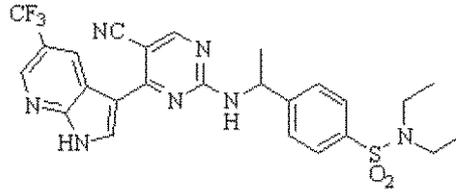
30

40

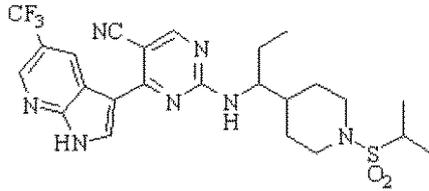
【化 1 0 7】



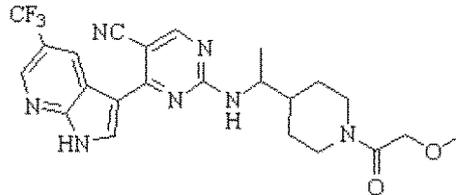
I-180



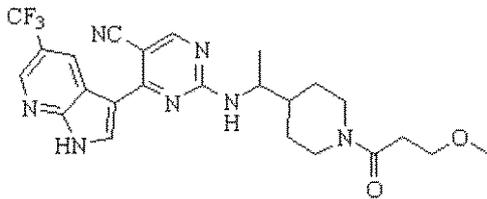
I-181



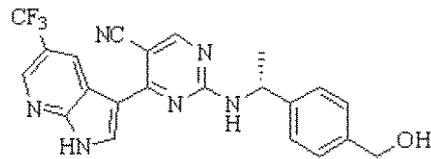
I-182



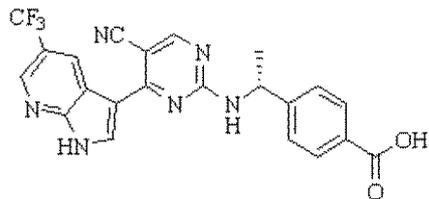
I-183



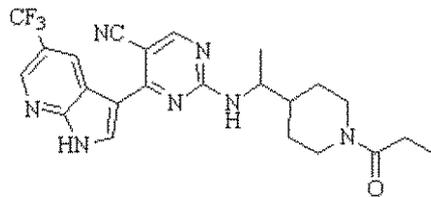
I-184



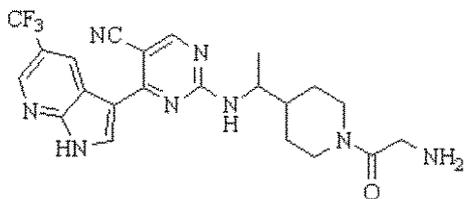
I-185



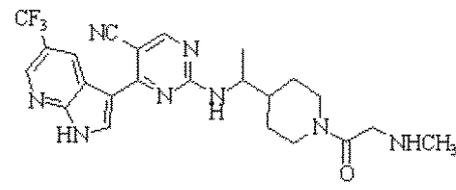
I-186



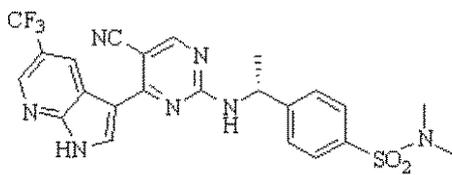
I-187



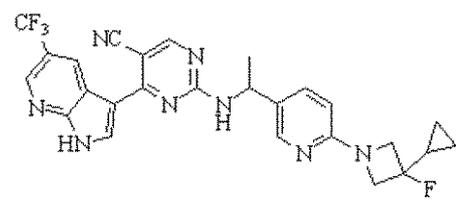
I-188



I-189



I-190



I-191

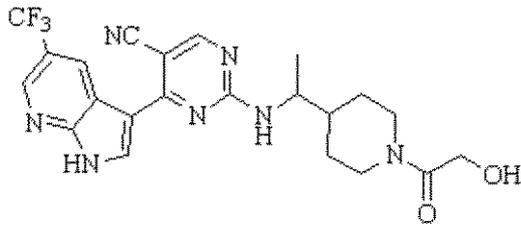
10

20

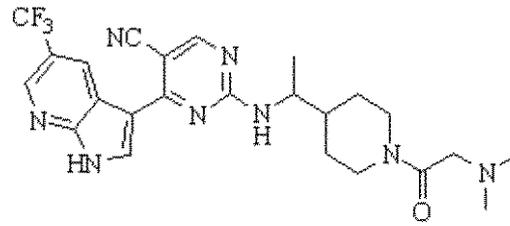
30

40

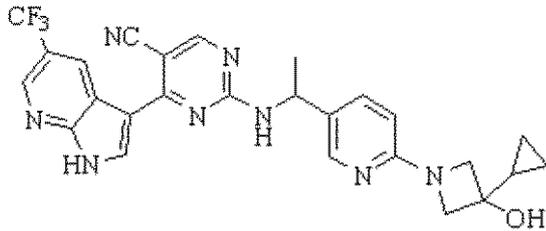
【化 1 0 8】



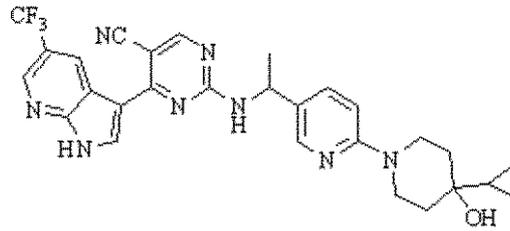
I-192



I-193

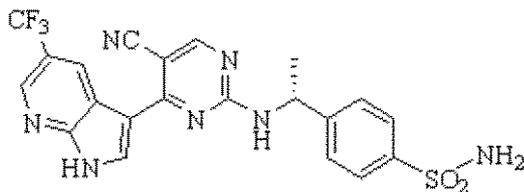


I-194

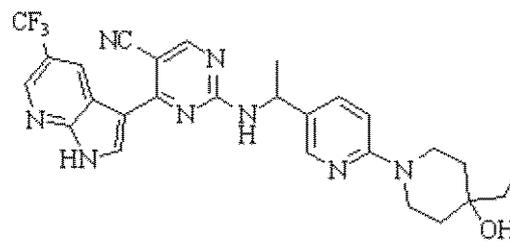


I-195

10

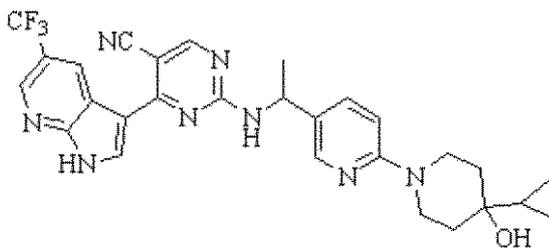


I-196

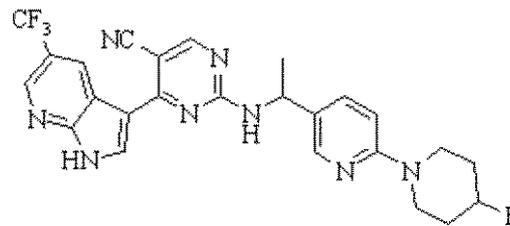


I-197

20

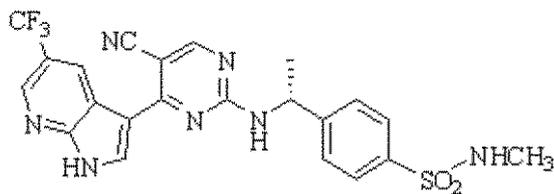


I-198

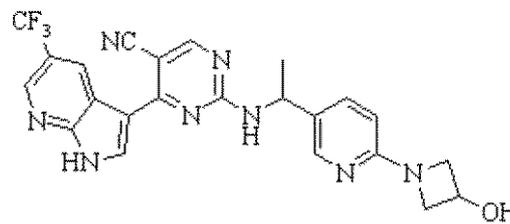


I-199

30

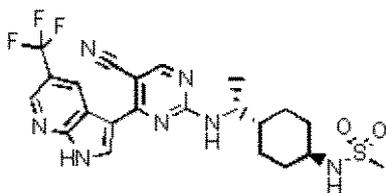


I-200

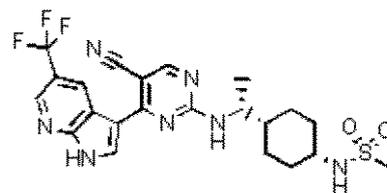


I-201

40



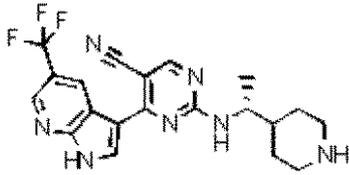
I-202



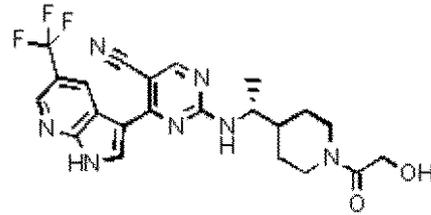
I-203

【 0 2 7 6】

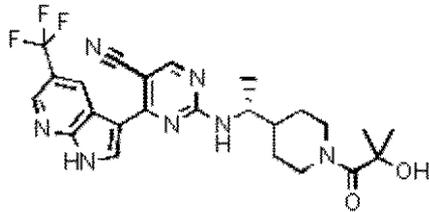
【化 1 0 9】



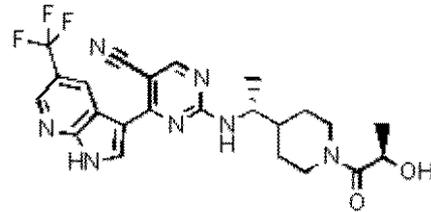
I-204



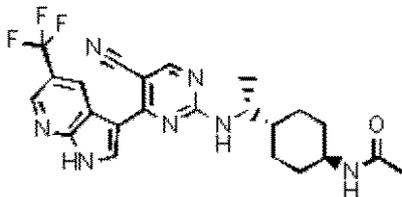
I-205



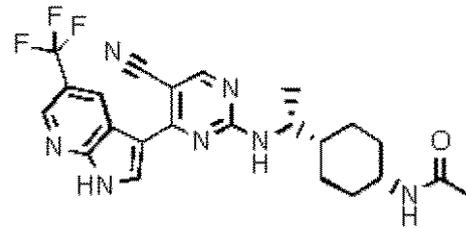
I-206



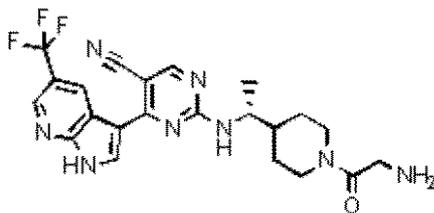
I-207



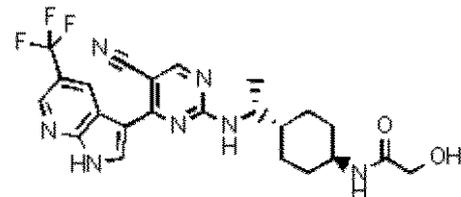
I-208



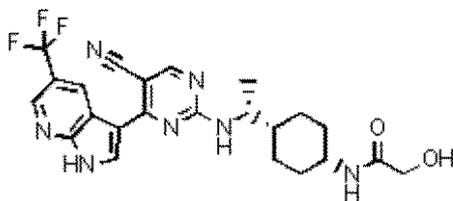
I-209



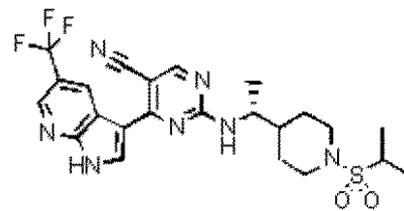
I-210



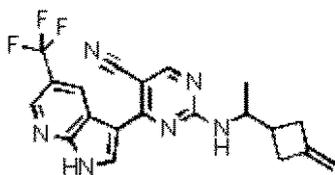
I-211



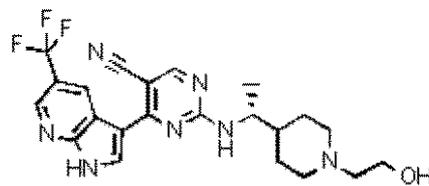
I-212



I-213



I-214



I-215

10

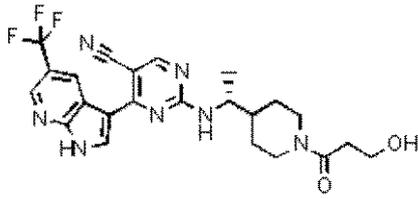
20

30

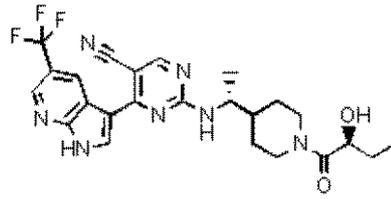
40

50

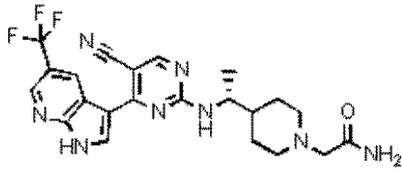
【化 1 1 0】



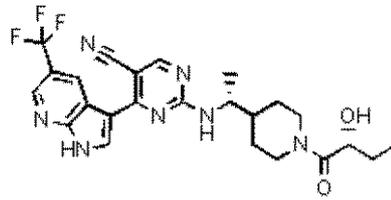
I-216



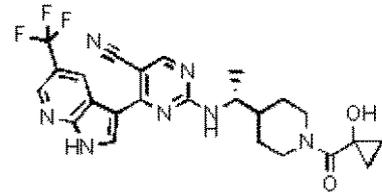
I-217



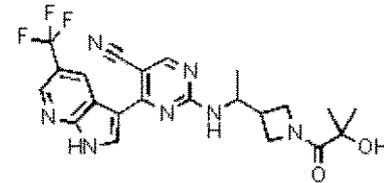
I-218



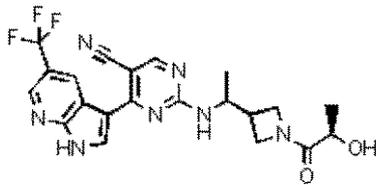
I-219



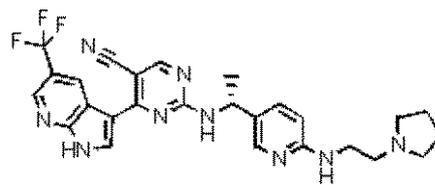
I-220



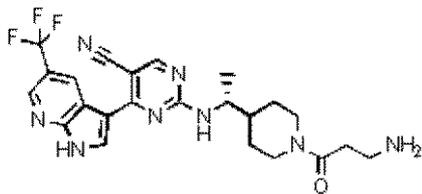
I-221



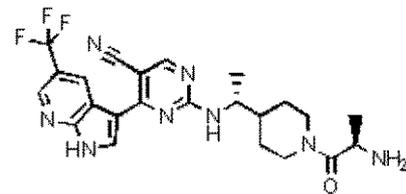
I-222



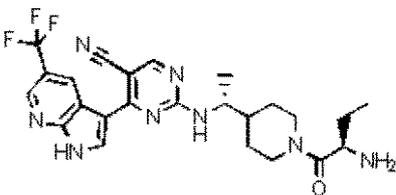
I-223



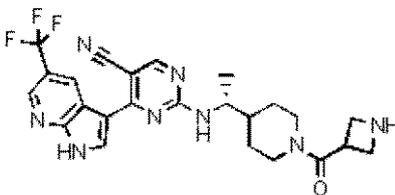
I-224



I-225



I-226



I-227

【 0 2 7 7 】

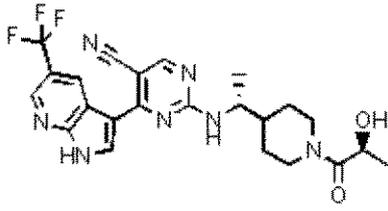
10

20

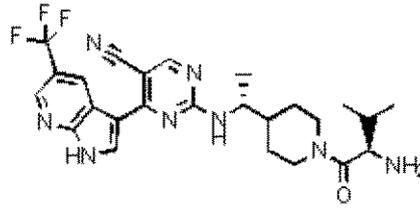
30

40

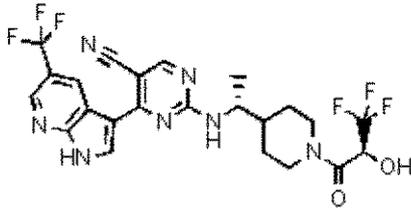
【化 1 1 1】



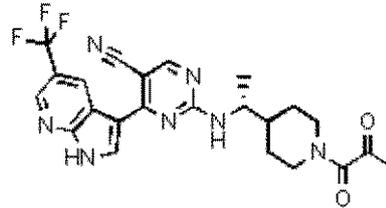
I-228



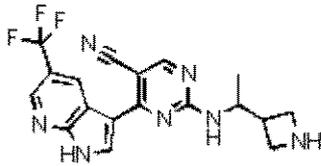
I-229



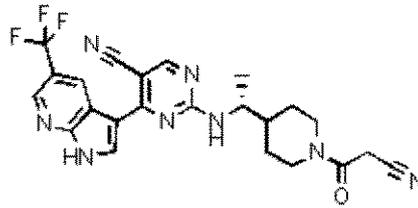
I-230



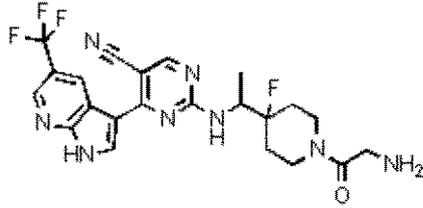
I-231



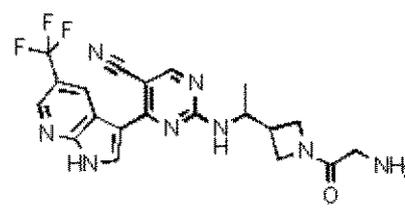
I-232



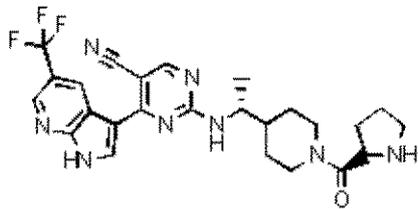
I-233



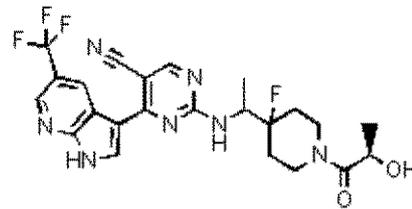
I-234



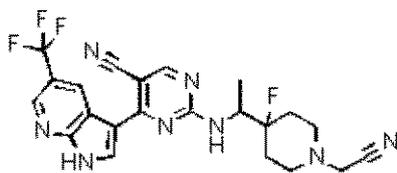
I-235



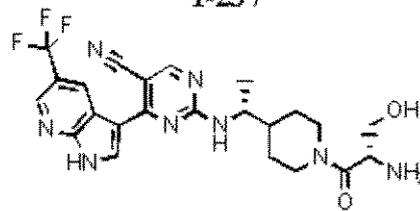
I-236



I-237



I-238



I-239

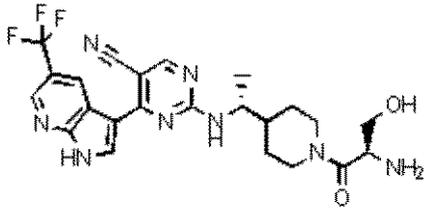
10

20

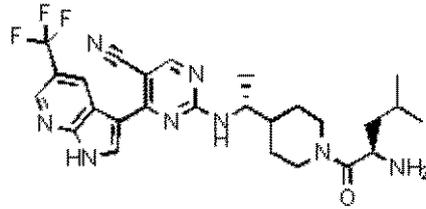
30

40

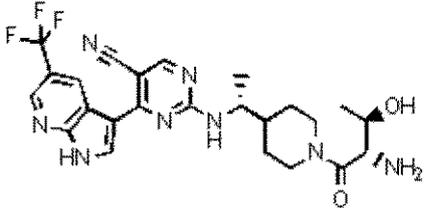
【化 1 1 2】



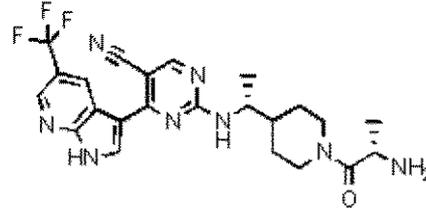
I-240



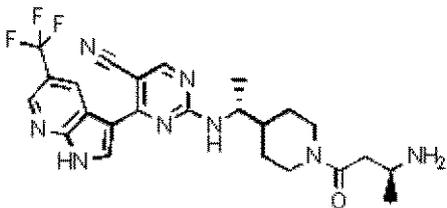
I-241



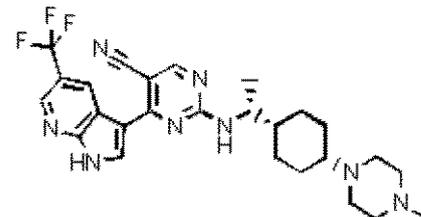
I-242



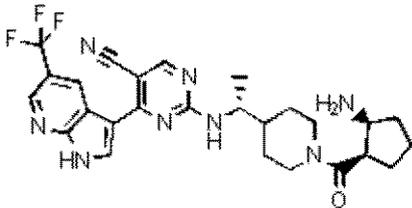
I-243



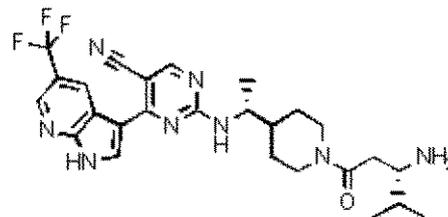
I-244



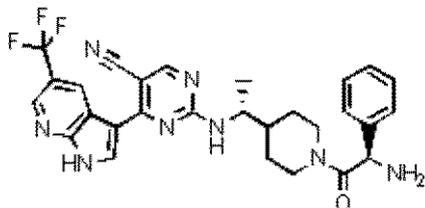
I-245



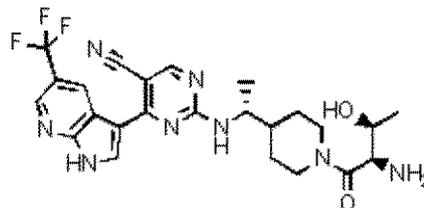
I-246



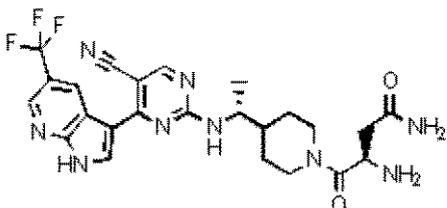
I-247



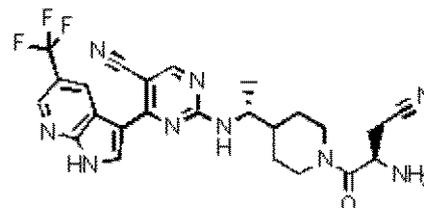
I-248



I-249



I-250



I-251

【 0 2 7 8 】

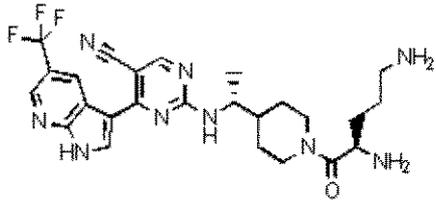
10

20

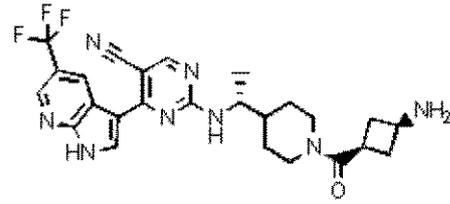
30

40

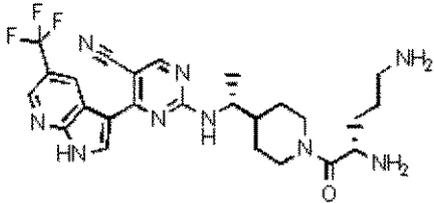
【化 1 1 3】



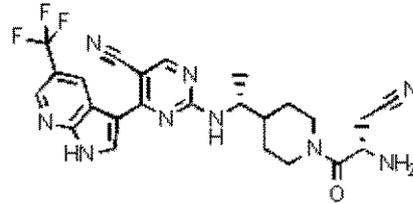
I-252



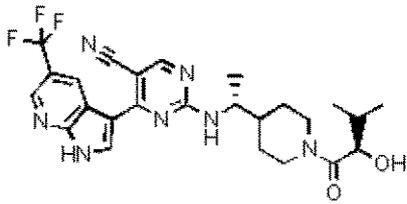
I-253



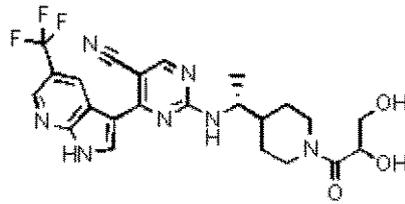
I-254



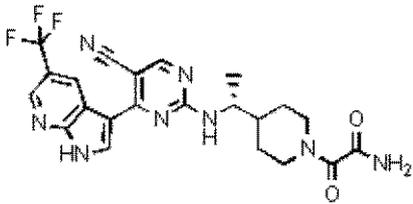
I-255



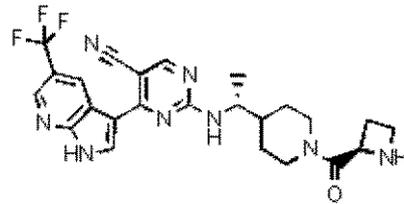
I-256



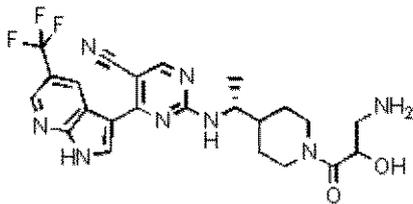
I-257



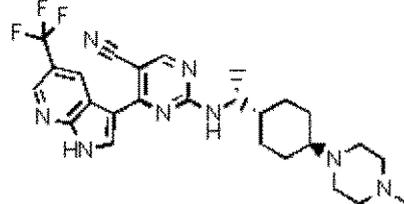
I-258



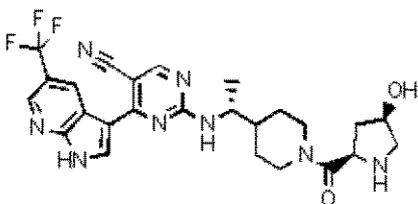
I-259



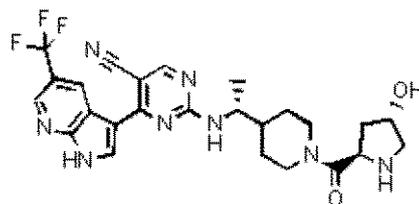
I-260



I-261



I-262



I-263

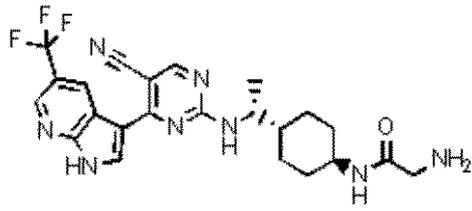
10

20

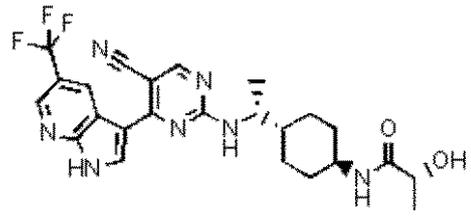
30

40

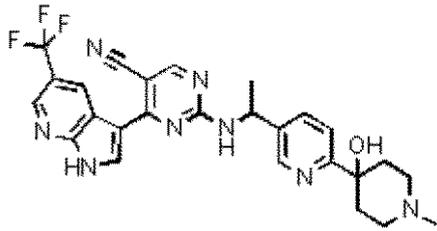
【化 1 1 4】



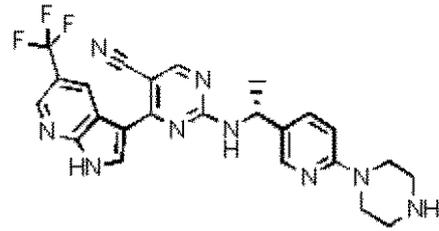
I-264



I-265

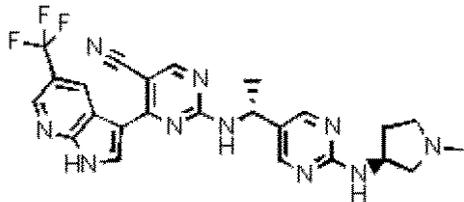


I-266

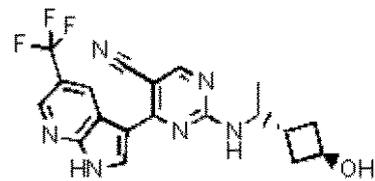


I-267

10

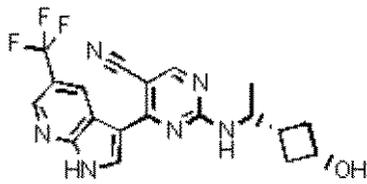


I-268

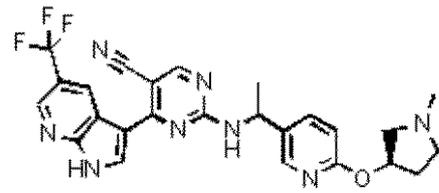


I-269

20

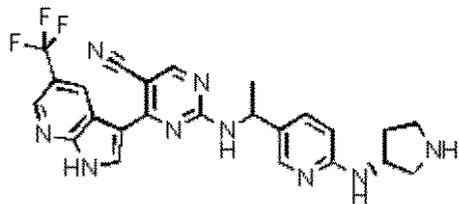


I-270

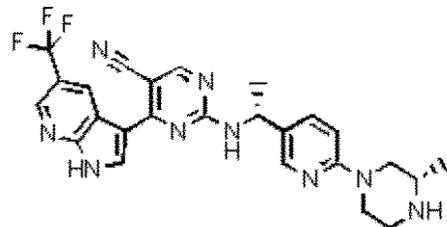


I-271

30

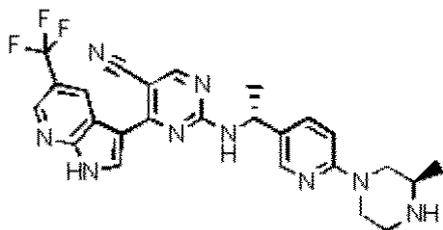


I-272

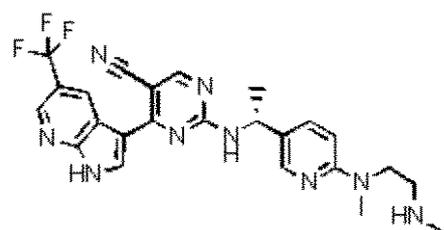


I-273

40



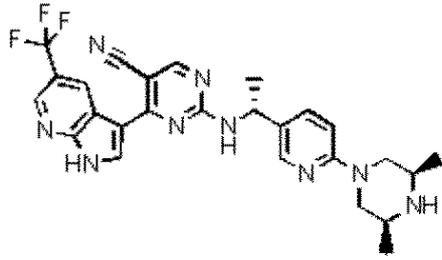
I-274



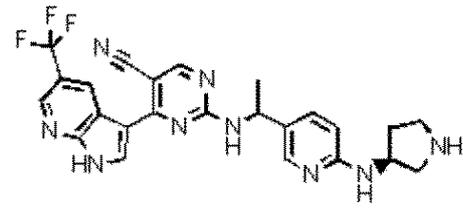
I-275

【 0 2 7 9 】

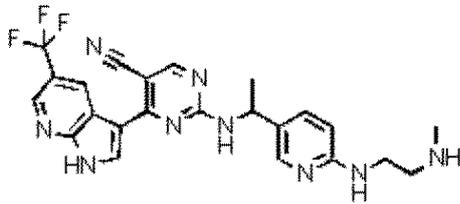
【化 1 1 5】



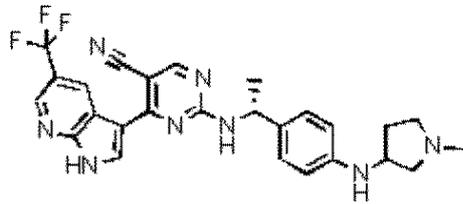
I-276



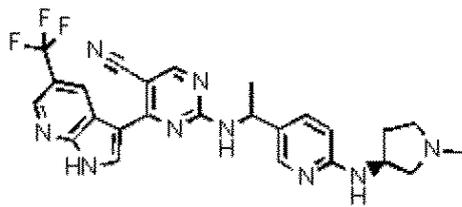
I-277



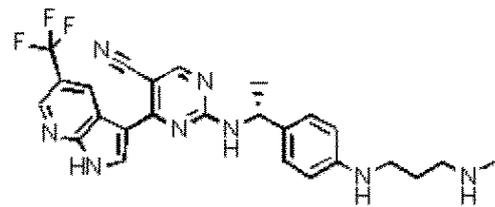
I-278



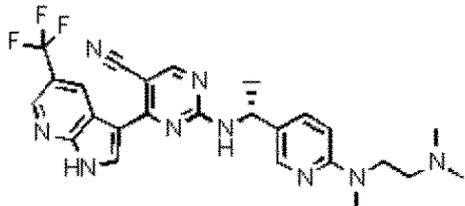
I-279



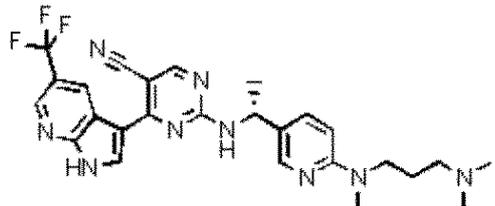
I-280



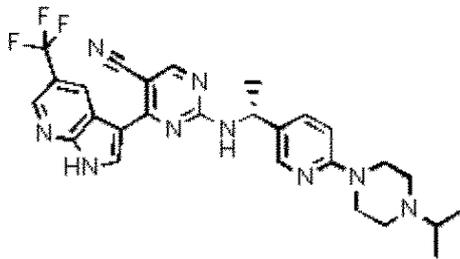
I-281



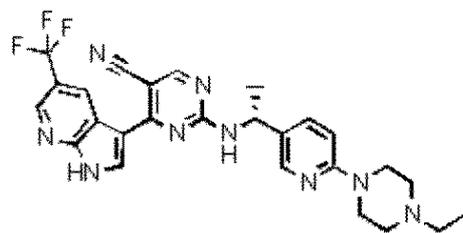
I-282



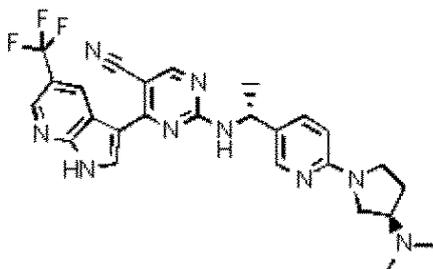
I-283



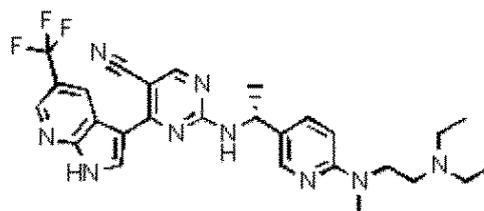
I-284



I-285



I-286



I-287

10

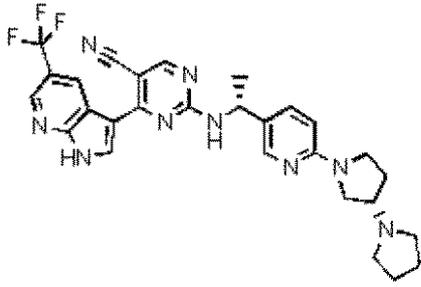
20

30

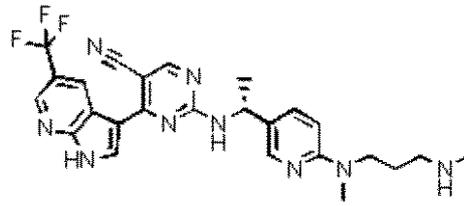
40

50

【化 1 1 6】

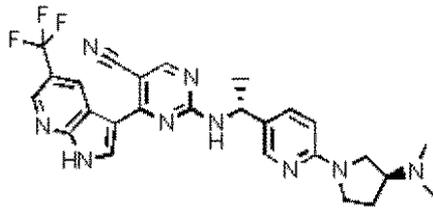


I-288

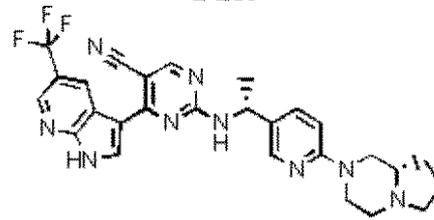


I-289

10

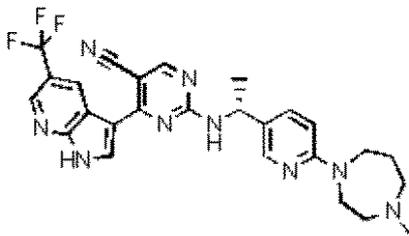


I-290

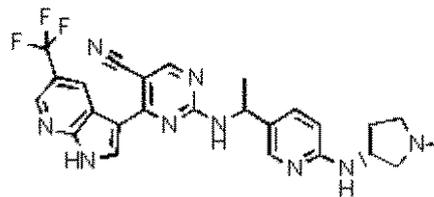


I-291

20

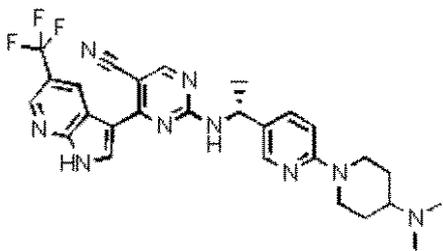


I-292

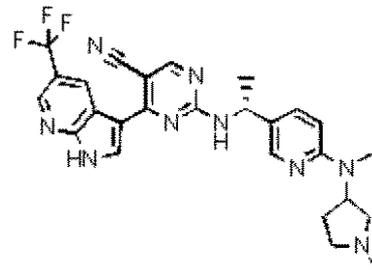


I-293

30

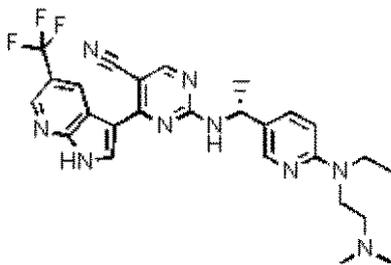


I-294

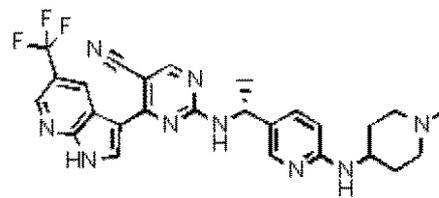


I-295

40

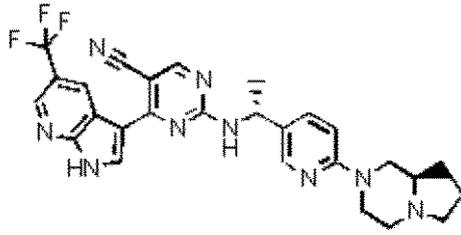


I-296

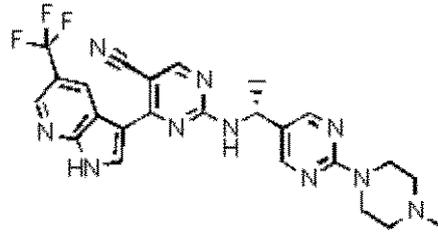


I-297

【化 1 1 7】

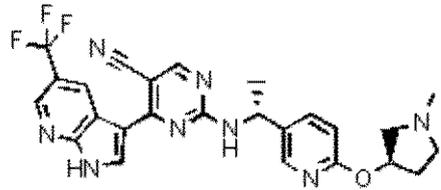


I-298

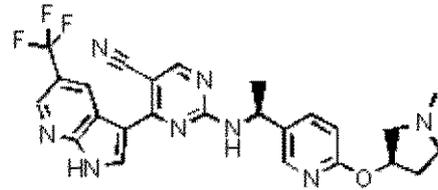


I-299

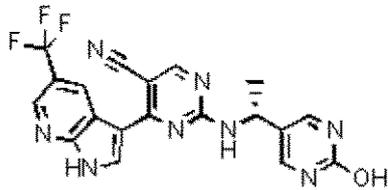
10



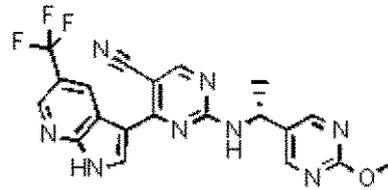
I-300



I-301

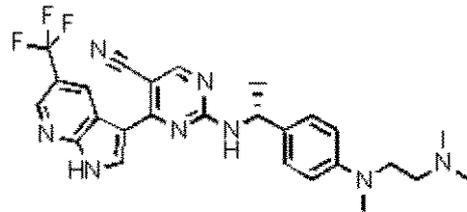


I-302



I-303

20



I-304

30

【 0 2 8 0 】

表 I I A :

【表 2】

化合物番号(I-)	化合物名	M+1 (obs)	¹ H NMR (DMSO-D ₆)
2	2-(メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	319	2.95 (3H, d), 3.02 (3H, d), 8.26 (1H, t), 8.44 (1H, t), 8.67 (1H, s), 8.72-8.76 (5H, m), 9.24 (2H, d), 13.04 (1H, brs), 13.10 (1H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物]
3	2-(イソプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	347	1.24 (6H, d), 1.29 (6H, d), 4.19-4.25 (2H, m), 8.26 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 9.17 (2H, d), 13.10 (1H, vbrs). [回転異性体の混合物]
4	2-(tert-ブチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	361	1.47 (9H, s), 1.50 (9H, s), 8.00 (1H, brs), 8.05 (1H, brs), 8.67-8.74 (6H, m), 9.02 (2H, brs), 13.02 (1H, brs), 13.11 (1H, brs). [~1:1回転異性体の混合物].
5	2-((S)-1-フェニルエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	409	1.54-1.57 (6H, m), 5.31-5.35 (2H, m), 7.17-7.44 (10H, m), 8.69-8.71 (4H, m), 8.74 (2H, s), 8.88 (2H, d), 8.97 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.09 (1H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物]

10

20

30

【表 3】

6	2-((R)-1-フェニルエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	409	1.54-1.57 (6H, m), 5.31-5.35 (2H, m), 7.17-7.44 (10H, m), 8.69-8.71 (4H, m), 8.74 (2H, s), 8.88 (2H, d), 8.97 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.09 (1H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物]	10
7	2-(フェネチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	409	2.90-2.97 (4H, m), 3.63-3.65 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 7.19-7.31 (10H, m), 8.42 (1H, t), 8.60 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.73-8.77 (5H, m), 9.12 (1H, s), 9.21 (1H, s), 13.05 (1H, brs), 13.10 (1H, brs). [~2:3 回転異性体の混合物]	20
8	2-(ベンジル(メチル)アミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	409	3.23 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.26-7.35 (10H, m), 8.65 (1H, s), 8.75-8.79 (5H, m), 8.85 (1H, s), 9.16 (1H, s), 13.09 (2H, brs). [1:1 回転異性体の混合物].	30
9	2-(2-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	423	1.77 (12H, s), 7.05-7.07 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.27 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.61-8.75 (8H, m), 9.27 (1H, s), 13.00 (1H, brs), 13.03 (1H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物]	40

【表 4】

10	2-(シクロヘキシルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	387	1.25-1.32 (2H, m), 1.33-1.41 (8H, m), 1.65 (2H, brd), 1.78 (4H, m), 1.95 (4H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 8.24 (2H, d), 8.31 (1H, d), 8.64 (2H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 9.09 (2H, s), 9.12 (1H, s), 13.09 (2H, brs). [~2:1 回転異性体の混合物]
11	2-(ベンジル(エチル)アミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	423	1.15 (3H, t), 1.26 (3H, t), 3.70 (2H, q), 3.79 (2H, q), 4.98 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.27-7.36 (10H, m), 8.63 (1H, s), 8.75-7.8 (4H, m), 8.80 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.11 (1H, s), 13.11 (2H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物].
12	2-(4-メトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	425	3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.58 (2H, d), 4.66 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.28 (2H, d), 8.68-8.77 (7H, m), 8.95-8.98 (2H, m), 9.25 (1H, s), 13.06 (2H, brs). [~1:1 回転異性体の混合物].
13	2-(3-クロロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	429	4.68 (2H, d), 4.74 (2H, d), 7.26-7.41 (8H, m), 8.68 (1H, s), 8.71-8.75 (5H, m), 8.83 (2H, s), 9.00 (1H, t), 9.26 (1H, s), 12.13 (2H, vbrs). [~1:1 回転異性体の混合物].

10

20

30

【表 5】

14	2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	396	4.70 (2H, d), 4.76 (2H, d), 7.35-7.39 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.72-8.76 (5H, m), 8.88 (2H, m), 9.03 (1H, t), 9.24 (1H, s), 13.07 (1H, s), 13.12 (1H, s). [~1:1 回転異性体の混合物]
15	2-(2-メトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	425	3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.62 (2H, d), 4.69 (2H, d), 6.85 (1H, t), 6.91 (1H, t), 6.99-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, d), 7.21-7.26 (3H, m), 8.60 (1H, t), 8.65 (1H, s), 8.70-8.74 (4H, m), 8.81 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.88 (1H, t), 9.29 (1H, s), 12.54 (2H, vbrs). [~1:1 回転異性体の混合物]
16	2-(1-フェニルプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	423	0.85-0.89 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 7.12-7.38 (5H, m), 8.65 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.84 (1H, d), 9.01 (1H, s), 13.04 (1H, s). [~2:1 回転異性体の混合物]

10

20

30

【表 6】

17	2-(2-クロロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	429	
18	2-(3-フルオロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	413	4.69 (2H, d), 4.75 (2H, d), 7.03-7.21 (6H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 8.65 (2H, s), 8.71-8.76 (4H, m), 8.82 (2H, s), 8.99 (1H, t), 9.25 (1H, s), 12.70 (2H, vbrs). [~1:1 回転異性体の混合物]
19	2-(4-クロロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	429	
20	2-(3-メトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	425	
21	2-(2-フルオロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	413	4.68 (2H, m), 6.57 (1H, s), 7.25 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, m), 8.80 (2H, m), 9.20 (1H, s)

10

20

30

【表 7】

22	2-(4-フルオロベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	413	
23	2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	396	
24	2-(3-メチルブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	375	0.93 (6H, m), 1.17 (3H, m), 1.87 (1H, m), 4.00 (1H, m), 8.27 (1H, m), 8.70 (3H, m), 9.17 (1H, m)
25	2-(フェニルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	381	7.14 (1H, t), 7.36 (2H, t), 7.69 (2H, d), 8.72 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.38 (1H, s), 13.15 (1H, brs).
26	2-((R)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	440	1.53 (3H, d), 3.71 (3H, d), 5.26 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.33 (2H, m), 8.70 (3H, m), 8.81 (1H, m), 8.99 (1H, d), 13.08 (1H, d)

10

20

30

【表 8】

27	2-(2-フェニルシクロプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	421	1.30 (2H, m), 2.17 (H, m), 3.14 (1H, m), 7.17 (5H, m), 8.74 (4H, m), 9.34 (1H, d), 13.12 (1H, m)
28	tert-ブチル 4-((5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	502	1.04 (3H, m), 1.38 (9H, s), 1.72 (4H, m), 2.67 (2H, br s), 3.37 (1H, m), 3.92 (1H, br s), 8.42 (1H, m), 8.71 (3H, m), 9.20 (1H, d), 13.11 (1H, d)
29	2-(シクロヘキシルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	401	1.10 - 1.90 (13H, m), 7.37 (1H, m), 8.52 (1H, m), 8.70 (2H, m), 9.20 (1H, d), 13.10 (1H, d)
30	2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	435	
31	2-((R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	459	

10

20

30

40

【表 9】

32	4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル	464	
33	2-((R)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	487	
34	2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	435	
35	2-(ペンタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	375	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.06 (3H, m), 1.39 (3H, m), 1.49 (2H, m), 1.66 (2H, m), 4.29 (1H, m), 7.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.26 (1H, s)

10

20

30

【表 10】

36	2-(イソブチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	361	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.02 (6H, m), 1.31 (2H, m), 2.04 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.27 (1H, s)
37	2-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	427	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.37 (2H, m), 6.74 (3H, m), 6.80 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.23 (1H, s)
38	2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	421	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.28 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.64 (2H, m), 5.71 (1H, m), 7.21 (4H, m), 8.48 (3H, m), 8.73 (1H, d), 9.19 (1H, s)
39	2-(1-ヒドロキシブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	377	
40	N-(2-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)アセトアミド	390	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.39 (3H, m), 1.96 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.68 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, m), 8.80 (1H, m), 9.27 (1H, s)

10

20

30

【 0 2 8 2 】

【表 1 1】

41	2-(4-イソプロポキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	453	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.28 (6H, m), 1.31 (2H, m), 4.45 (1H, m), 6.76 (2H, m), 7.20 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, m), 8.68 (1H, m), 9.05 (1H, s)
42	2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	441	
43	2-((S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	439	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 3.40 (3H, s), 3.78 (2H, m), 5.53 (1H, m), 7.31 (5H, m), 8.51 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.04 (1H, s)
44	2-((R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	405	
45	4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル	477	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 1.67 (3H, m), 5.55 (1H, m), 7.49 (3H, m), 8.49 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.35 (1H, s)

10

20

30

40

【表 1 2】

46	2-(4-フェノキシベン ジルアミノ)-4-(5-(ト リフルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-イル)ピリミジン -5-カルボニトリル	487	MeOD/CDCl ₃ (400 MHz): 4.75 (2H, m), 6.96 (4H , m), 7.20 (5H, m), 8.43 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8. 69 (1H, s), 9.03 (1H, s)
47	2-((R)-1-ヒドロキシ -3-メチルブタン-2- イルアミノ)-4-(5-(ト リフルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-イル)ピリミジン -5-カルボニトリル	391	(110°Cで行われた) 1.00 (3H, d), 2.06 (1H, q), 3.67 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.25 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.68 (2H, s), 9.14 (1H, s), 12.64 (1H, br s)
48	2-(3,5-ジフルオロベン ジルアミノ)-4-(5-(ト リフルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-イル)ピリミジン -5-カルボニトリル	431	
49	2-((1-ヒドロキシシク ロヘキシル)メチルアミ ノ)-4-(5-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イ ル)ピリミジン-5-カル ボニトリル	417	

10

20

30

【表 13】

50	2-((6-クロロピリジン-3-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	430	
51	2-(1-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	411	1.57 (3H, d), 5.33 (1H, m), 7.47-7.60 (1H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.47-8.86 (7H, m), 13.02 (1H, m) 回転異性体の混合物
52	2-(1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	441	1.57 (3H, d), 3.78-3.82 (3H, d), 5.29 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.12-8.21 (1H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.97 (1H, m), 13.06 (1H, m) 1:1 回転異性体の混合物
53	2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	455	
54	2-(4-(チオフェン-2-イル)ベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	477	

10

20

30

40

【表 1 4】

55	2-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	462	4.75 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.54 (1H, t), 7.75 (2H, t), 7.87 (2H, s), 8.19 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.72-8.76 (6H, m), 8.86 (1H, s), 8.92 (1H, t), 9.09 (1H, t), 9.23 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.30 (1H, s), 13.10 (2H, brs). [1:1 回転異性体の混合物]
56	ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	439	4.56 (2H, d), 4.64 (2H, d), 6.77-6.89 (5H, m), 6.93 (1H, s), 8.71-8.75 (6H, m), 8.80 (1H, t), 8.94 (2H, brs), 9.25 (1H, s), 13.07 (2H, vbrs).[1:1 回転異性体の混合物]

10

20

【表 15】

57	2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	403	1.19-1.27 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 3.22-3.39 (4H, m), 3.83-3.87 (2H, m), 8.43および8.56 (1H total, 2t), 8.67 (1H, s), 8.71-8.76 (2H, m), 9.15および9.21 (1H, total, 2s), 13.03および13.12 (1H total, 2brs). [~2:3 回転異性体の混合物]	10
58	2-((S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	391	0.92-0.97 (6H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 3.55-3.58および3.61-3.70 (2H total, 2m), 3.99 (1H, brs), 4.68および4.72 (1H total, 2t), 8.07および8.20 (1H total, 2d), 8.66-8.75 (3H, m), 9.13および9.23 (1H 全, 2s), 13.05 (1H, brs).	20
59	2-(4-(ジメチルアミノ)ベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	438	MeOD/CDCl ₃ , 1.26 (2H, s), 3.09 (6H, s), 7.18 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.56 (2H, m), 8.78 (1H, s), 9.01 (1H, s)	30

【表 16】

60	2-(2,5-ジメチルベンジ ルアミノ)-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 5-カルボニトリル	423	MeOD/CDCl ₃ 2.24 (3H, s), 2.28 (2H, s), 2.33 (3 H, s), 7.08 (3H, m), 8.57 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9 .07 (1H, s)
61	2-((R)-1-シクロヘキ シルエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピリミ ジン-5-カルボニトリ ル	415	(CDCl ₃) 1.30 (8H, m), 4. 18 (7H, m), 4.18 (1H, m) , 7.54 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.01 (1 H, s), 9.34 (1H, s)
62	2-((2,3-ジヒドロベン ゾフラン-5-イル)メチ ルアミノ)-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 5-カルボニトリル	437	

10

20

【表 17】

63	2-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	402	
64	2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	396	4.80 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.73 (1H, m), 8.51 (1H, d), 8.70 (4H, m), 9.09 (1H, d)
65	2-((1R,2R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	399	
66	2-(エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	333	
67	2-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	416	

10

20

30

【表 18】

68	2-(2-(ピペリジン-2-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	416	
69	2-(2-モルホリノエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	418	
70	2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	432	
71	2-(シアノメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		4.49-4.53 (2H, m), 8.76-8.85 (3H, m), 8.92 (0.5H, s), 9.00 (0.5H, t), 9.23 (1H, s), 13.14 (0.5H, brs), 13.18 (0.5H, brs).
72	N-(4-((5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド		2.00 (3H, d), 4.60 (1H, d), 4.68 (1H, d), 7.25 (2H, dd), 7.51 (2H, dd), 8.71-8.74 (3H, m), 8.80-8.82 (0.5H, m), 8.97-8.99 (1H, m), 9.26 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.92 (0.5H, s), 13.06 (0.5H, brs), 13.09 (0.5H, brs).

10

20

30

【 0 2 8 3 】

【表 19】

73	2-(シクロペンチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		1.59-1.65 (4H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.18 および 9.20 (1H total, 2s), 13.03 および 13.09 (1H 全, 2s).
74	2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		1.38-1.45 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, partly obscured m), 3.69-3.74 (2H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 8.46-8.54 (3H, m), 8.85 および 8.95 (1H 全, 2s), 12.81 および 12.89 (1H total, 2brs).
75	2-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		3.69-3.78 (2H, m), 5.04-5.09 (1H, m), 5.22-5.27 (1H, m), 7.19-7.44 (5H, m), 8.68-8.82 (4H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.25 (0.5H, s), 13.06 および 13.09 (1H 全, 2brs).
76	2-(シクロプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		0.63-0.69 (2H, m), 0.78-0.87 (2H, m), 2.85-2.88 (1H, m), 8.53-8.79 (4H, m), 9.18 および 9.46 (1H 全, 2s), 13.01 (1H, vbrs).

10

20

30

【表 20】

77	2-(sec-ブチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		0.85-0.91 (3H, m), 1.22-1.26 (3H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.14 および 9.18 (1H 全, 2s), 13.03 および 13.09 (1H 全, 2s).
78	2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		2.25-2.29 (1H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 3.67-3.88 (2H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.57-4.59 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 8.71-8.76 (3H, m), 9.11 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.07 (1H, brs).
79	2-(プロパ-2-イニルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		3.11および3.19 (1H total, 2s), 4.21 (2H, m), 8.68-8.91 (4H, m), 9.26 および 9.36 (1H 全, 2s), 13.08 および 13.12 (1H 全, 2brs).
80	2-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		2.15-2.24 (2H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 7.64 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.83 (1H, d), 8.43 (0.5H, t), 8.51 (0.5H,t), 8.72-8.76 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.10 (0.5H, s), 9.14 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.08 (0.5H, s), 13.13 (0.5H, s), 14.25 (1H, vbrs).

10

20

30

【表 2 1】

81	2-(((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		1.20-1.35 (1H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.82-1.91 (3H, m), 3.31-3.47 (2H, 一部可視 m), 4.13 (1H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 8.44および8.54 (1H 全, 2t), 8.66-8.74 (3H, m), 9.17および9.20 (1H 全, 2s), 13.03 および 13.11 (1H 全, 2brs).	10
82	2-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		1.21-1.25 (3H, m), 3.25 (3H, d), 3.36-3.51 (2H, partly obscured m), 4.33-4.39 (1H, m), 8.23および8.32 (1H 全, 2d), 8.68-8.75 (3H, m), 9.13および9.20 (1H 全, 2s), 13.09 (1H, brs).	20
83	2-(sec-ブチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル		0.85-0.91 (3H, m), 1.22-1.26 (3H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.66-8.75 (3H, m), 9.14および9.18 (1H 全, 2s), 13.03および13.09 (1H 全, 2s).	
84	2-(1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	474	1.54 (3H, d), 3.82 遮蔽シグナル, 5.25 (1H, m), 7.04-7.47 (3H, m), 8.70-8.80 (4H, m), 8.97-9.20 (1H, m), 13.05 (1H, m) 1:1 回転異性体の混合物	30
85	2-(2-(ピロリジン-2-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	402		40

【表 2 2】

86	2-(2-チオモルホリノエチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	434	
87	2-((R)-2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	388	
88	2-((R)-ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	388	
89	2-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	492	
90	4-(5-(1,1-トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-ヒドロキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル	411	

10

20

30

【表 2 3】

91	2-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	363	
92	2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	461	
93	2-(プロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	347	

10

20

【表 2 4】

94	2-(3-クロロ-4-メトキシベンジルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	459	
95	2-(4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	403	
96	2-(2-ヒドロキシブチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	377	

30

40

【表 25】

97	2-((R)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	363	
98	2-((2R,3S)-1,3-ジヒドロキシブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	393	
99	2-((R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	425	1.51 (3H, m), 5.23 (1H, m), 6.65-6.73 (2H, m), 6.96-7.18 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.69-8.79 (4H, m), 9.02-9.21 (1H, m), 9.27 (1H, m), 13.04 (1H, m) 回転異性体の混合物
100	2-(1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	426	1.51 (3H, m), 5.10 (1H, m), 6.33 (1H, m), 6.96-7.22 (2H, m), 7.51 (1H, m), 8.66-8.74 (4H, m), 8.98-9.18 (1H, m), 11.46 (1H, s), 13.06 (1H, m) 回転異性体の混合物

10

20

30

【0284】

【表 26】

101	2-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	458	1.15-1.23 (5H, m), 1.76 (3H, m), 1.93-1.98 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.10 (1H, m) 回転異性体の混合物
102	2-(1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	507	1.51 (3H, m), 2.82-2.89 (5H, m), 3.09 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.26 (1H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 8.70 (2H, m), 8.80 (1H, m), 9.03-9.21 (1H, m), 9.57 (1H, m), 13.10 (1H, m) 回転異性体の混合物
103	2-((R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	366	0.95-0.97 (6H, m), 1.97-2.03 (1H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.75 (1H, vbrs), 7.09 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 12.75 (1H, s).
104	2-(2-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	419	
105	2-(2-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	433	

10

20

30

40

【表 27】

106	2-(1-シクロプロピル -3-ヒドロキシプロピ ルアミノ)-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 5-カルボニトリル	403	
107	2-((R)-1-ヒドロキシ プロパン-2-イルアミ ノ)-4-(5-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イ ル)ピリミジン-5-カル ボニトリル	363	10
108	2-((2R,3S)-1,3-ジヒド ロキシブタン-2-イル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	393	20
109	2-(2-ヒドロキシエチ ルアミノ)-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 5-カルボニトリル	349	
110	2-(1-メトキシ-3-メ チルブタン-2-イルア ミノ)-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-5-カ ルボニトリル	405	30
111	2-((S)-1-ヒドロキシ -3,3-ジメチルブタン -2-イルアミノ)-4-(5 -(トリフルオロメチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピリミ ジン-5-カルボニトリ ル	405	40

【0285】

【表 28】

化合物番号I-	名称	M+1 (obs)	¹ H NMR(DMSO-D ₆)
112	2-(1-(4-エトキシフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	453	(DMSO) 1.28 (3H, q), 1.52 (1H, d), 3.98 (2H, m), 5.26 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 8.70-8.81 (4H, m), 9.01-9.22 (1H, m), 13.05 (1H, m) 1:1 回転異性体の混合物
113	2-(2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	426	(DMSO) 3.80 遮蔽シグナル, 5.30 (1H, m), 7.49-7.63 (1H, m), 7.98-8.14 (1H, m), 8.52-9.24 (8H, m), 13.09 (1H, m) 1:1 回転異性体の混合物
114	2-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	379	
115	2-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	379	
116	2-((2S,3R)-1-ヒドロキシ-3-メチルペンタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	405	

10

20

30

40

【表 29】

117	2-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	416	
118	2-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	430	
119	2-((1R,3S)-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	403	CDCl ₃ /MeOD 1.40-2.40 (9H, m), 4.51 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.26 (1H, m)
120	2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	435	CDCl ₃ /MeOD: 2.04 (2H, s), 2.66 (1H, s), 6.70 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.58 (3H, m), 8.90 (1H, s), 9.35 (1H, s)
121	N-(4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)アセトアミド	466	CDCl ₃ /MeOD: 1.63 (3H, m), 2.09 (3H, d), 5.39 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.49 (2H, d), 8.56 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.85 (1H, m)

10

20

30

40

【表 3 0】

122	2-(1-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	459	CDCl ₃ : 1.68 (3H, s), 5.32 (1H, m), 6.13 (1H, br s), 7.00 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.40 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.84 (1H, d), 9.11 (1H, s), 10.06 (1H, s)
123	tert-ブチル 4-(4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	593	
124	2-(1-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	493	1.52 (3H, s), 3.24 (8H, m), 5.30 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.29 (2H, m), 8.71 (6H, m), 9.21 (1H, d), 13.08 (1H, m)
125	2-(1-(4-モルホリノフェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.53 (3H, s), 3.03 (4H, m), 3.69 (4H, m), 5.26 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.26 (2H, m), 8.74 (4H, m), 9.21 (1H, d), 13.06 (1H, m)
126	2-(1-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	521	1.63 (3H, d), 2.01 (2H, m), 2.35(3H, s), 2.59 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.54 (2H, m), 5.33 (1H, d), 6.64 (2H, d), 7.24 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.19 (1H, s)

10

20

30

40

【表 3 1】

127	2-((R)-1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	507	1.53 (3H,d), 2.20-2.25 (3H,m), 2.4-2.5 (4H,m), 3.02-3.08 (4H,m), 5.2-5.3 (1H,m), 6.83-6.9 (2H,m), 7.23-7.28 (2H,m), 8.68-8.8 (4H,m), 9.1 (0.6H,s), 9.25 (0.4H,s), 13.2 (1H,s)
128	2-((R)-3-メチル-1-モルホリノブタン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	460	(110℃にて) 0.99(6H, m), 2.33-2.51(6H, m), 3.47(4H, br m), 4.27(1H, m), 7.56(1H, m), 8.61(1H, s), 8.70(2H, s), 9.12(1H, s), 12.66(1H, br s)
129	2-((S)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.54 (3H, m), 2.18 (3H, m), 2.33-2.37 (4H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.08-8.16 (1H, m), 8.70-8.77 (4H, m), 9.04-9.18 (1H, m), 12.98 (1H, m) 回転異性体の混合物
130	2-((R)-1-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	583	CDCl ₃ : 1.70 (3H, m), 2.61 (4H, s), 3.20 (4H, s), 3.58 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.31 (1H, m), 6.92 (2H, m), 7.34 (7H, m), 8.59 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, d), 9.24 (1H, d)

10

20

30

【表 3 2】

131	2-(1-(4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	507	
132	2-((R)-1-モルホリノプロパン-2-イルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	432	(110℃にて) 1.30(3H, d), 2.50-2.67(6H, m), 3.55(4H, m), 4.39(1H, m), 7.63(1H, m), 8.62(1H, s), 8.69(2H, s), 9.11(1H, s), 12.66(1H, br s)
133	2-((R)-1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	452	1.51 (3H, m), 2.81 (6H, m), 5.23 (1H, m), 6.63-6.71 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.70 (4H, m), 9.07-9.22 (1H, m), 13.07 (1H, m) 回転異性体の混合物
134	2-((R)-1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	458	1.03 (1H, m), 1.19-1.23 (4H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 1.93-1.98 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.07 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.57-8.65 (2H, m), 8.81 (1H, m), 9.12 (1H, m), 13.10 (1H, m) 回転異性体の混合物
135	2-((S)-1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	458	1.02 (1H, m), 1.21 (4H, m), 1.76-1.84 (3H, m), 1.93-1.96 (3H, m), 2.96 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.41 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.58-8.79 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.10 (1H, m) 回転異性体の混合物

10

20

30

40

【表 3 3】

136	N-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	502	1.54 (3H, m), 2.91 (3H, m), 5.29 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.97-9.21 (1H, m), 9.66 (1H, m), 13.06 (1H, m) 回転異性体の混合物	10
137	N-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド	492	0.75 (4H, m), 1.54 (3H, m), 1.74 (1H, m), 5.26 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.80 (1H, m), 9.00-9.22 (1H, m), 10.14 (1H, m), 13.07 (1H, m) 回転異性体の混合物	20
138	2-(1-(6-モルホリノピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	495	1.55 (3H, d), 3.38-3.42 (2H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 5.20-5.27 (1H, m), 6.78-6.85 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.11 (0.5H, s), 8.19 (0.5H, s), 8.71-8.77 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.03 (0.5H, s), 13.09 (0.5H, s). ~1:1 回転異性体の混合物, 水ピークはいくつかのシグナルを隠す	30
139	2-(1-(6-(4-メチルペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.54 (3H, d), 2.17 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 2.33-2.37 (4H, m), 3.37-3.43 (4H, m), 5.20-5.24 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.08 (0.5H, s), 8.16 (0.5H, s), 8.69-8.73 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 12.95 (1H, vbrs). ~ 1:1 回転異性体の混合物	40

【表 3 4】

140	2-((R)-1-(4-(4-イソ プロピルピペラジン-1 -イル)フェニル)エチル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	535	
141	メチル 4-((1R)-1-(5- シアノ-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 2-イルアミノ)エチル)フ ェニルカルバメート	482	1.53 (3H, m), 3.62 (3H, m), 5.28 (1H, m), 7.28- 7.41 (4H, m), 8.69-8.78 (4H, m), 8.99-9.21 (1H , m), 9.58 (1H, m), 13.03 (1H, br s) 回転異性体 の混合物
142	2-((R)-1-(3-フルオ ロ-4-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)フェニ ル)エチルアミノ)-4-(5- (トリフルオロメチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピリミ ジン-5-カルボニトリ ル	525	CDCl ₃ 1.55 (3H,d), 2.17 -2.24 (3H,m), 2.4-2.5 (4H,m), 2.95-3.02 (4H,m) , 5.22-5.28 (1H,m), 6.95 -7.02 (1H,m), 7.02-7.1 8 (2H,m), 8.7-8.8 (3H,m , 8.97 (0.5H,s), 9.12 (0. 5H,s), 13.1 (1H,brs)
143	2-(1-(6-(ジメチルア ミノ)ピリジン-3-イル) エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-イル)ピリミジ ン-5-カルボニトリル	453	1.54 (3H, d), 2.94 (3H, s , 2.98 (3H, s), 5.18-5.2 6 (1H, m), 6.61 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.0 5 (0.5H, s), 8.13 (0.5H, s), 8.70-8.75 (4H, m), 9 .07 (0.5H, s), 9.19 (0.5H , s), 13.02 (0.5H, brs), 1 3.09 (0.5H, brs). ~1:1 回転異性体の混合物
144	N-(4-((1R)-1-(5-シ アノ-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-2-イ ルアミノ)エチル)フェニ ル)プロピオンアミド.	480	1.05 (3H, m), 1.54 (3H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 5.26 (1H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.48-7.55 (2H , m), 8.69-8.74 (3H, m), 8.78 (1H, m), 9.00-9.2 2 (1H, m), 9.78 (1H, m), 13.03 (1H, m) 回転異性 体の混合物

10

20

30

40

【表 3 5】

145	2-((R)-1-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	492	1.54 (3H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 3.74-3.82 (3H, m), 5.29 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 8.67-8.71 (3H, m), 8.78 (1H, m), 8.99-9.21 (1H, m). 回転異性体の混合物
146	2-((R)-1-(4-((S)-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	MeOD 1.59 (3H, m), 2.34 (2H, m), 2.96 (3H,m), 3.32 (3H, m), 3.82 (2H, m), 5.25 (2H, m), 6.90 (2H, d), 7.39 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.04 (1H, d)
147	2-((R)-1-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	
149	2-((R)-1-(2-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	525	1.48-1.52 (3H, m), .212 (3H, s), 2.7-2.76 (2H, m), 2.9-3.03 (2H, m), 3.07-3.2 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 5.4-5.5 (0.4H, m), 5.53-5.6 (0.6H, m), 6.7-6.85 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 8.7-8.9 (4H, m), 8.97 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s), 9.63 (1H, br s), 13.0-13.15 (1H, m)

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

【表 3 6】

150	2-(1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.2-1.35 (5H, m), 1.5-1.62 (1H, m), 1.8-1.97 (2H, m), 2.6-2.74 (2H, m), 2.82-2.87 (3H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.3-8.36 (1H, m), 8.67-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.0-13.15 (1H, m)	10
151	2-(1-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	439	1.55 (3H, d), 2.85 (1.5H, brs), 2.89 (1.5H, brs), 5.17-5.22 (1H, m), 6.99 (1H, vbrs), 7.73 (0.5H, brs), 7.87 (1H, s), 7.96 (0.5H, m), 8.72-8.79 (4H, m), 8.91 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 13.08 (0.5H, s), 13.12 (0.5H, s); ~1:1 回転異性体の混合物	20
152	メチル 4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	474	1.0-1.3 (6H, m), 1.68-1.72 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.52-3.58 (3H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 8.25-8.29 (1H, m), 8.66-8.8 (3H, m), 9.12 (0.7H, s), 9.18 (0.3H, s), 13.0-13.15 (1H, m)	30
153	2-(1-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.15-1.3 (8H,m), 1.52-1.6 (1H,m), 1.82-1.95 (2H,m), 2.7-2.85 (2H,m), 2.92-2.98 (2H,m), 3.58-3.65 (2H,m), 4.03-4.1 (1H,m), 8.28-8.31 (1H,m), 8.7-8.8 (3H,m), 9.12-9.18 (1H,m), 13.0-13.1 (1H,m)	40

【表 3 7】

154	2-((R)-1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	
155	2-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	487	
156	ベンジル 4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	550	1.21 (5H, m), 1.76 (3H, m), 2.77 (2H, m), 4.05 (3H, m), 5.03 (2H, m), 7.34 (5H, m), 8.27 (1H, m), 8.66 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.04 (1H)
157	4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N,N-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド	487	1.21 (5H, m), 1.63 (3H, m), 2.68 (2H, m), 2.70 (6H, m), 2.74 (2H, m), 4.03 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.66 (3H, m), 9.11 (1H, m), 13.08 (1H)

10

20

30

【表 3 8】

158	2-(1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	520	0.85-0.98 (4H, m), 1.15-1.3 (5H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.05-13.15 (1H, m)	10
159	2-(1-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	484	0.65 (4H, m), 1.22 (6H, m), 1.84 (4H, m), 3.02 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.35 (2H, m), 8.27 (1H, m), 8.67 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.08 (1H, m)	20
160	4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	473	1.04 (2H, m), 1.22 (3H, m), 1.70 (3H, m), 2.50 (3H, m), 2.54 (2H, m), 3.99 (3H, m), 6.30 (1H, br s), 8.26 (1H, m), 8.67 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.03 (1H, s)	30
161	2-((S)-1-(4-((S)-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.55 (3H, m), 1.99 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.84-2.90 (3H, m), 3.67 (2H, m), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.82 (1H, m), 9.00-9.21 (1H, m), 9.99 (1H, m), 13.09 (1H, m) 回転異性体の混合物	40

【 0 2 8 8 】

【表 3 9】

162	2-(1-(6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.33-1.47 (2H, m), 1.54 (3H, d), 1.70-1.76 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 6.80 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.07 (0.5H, s), 8.14 (0.5H, s), 8.69-8.74 (4H, m), 9.06 (0.5H, s), 9.19 (0.5H, s), 13.04 (1H, br s); ~1:1 回転異性体の混合物	10
163	4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-メチルベンズアミド	466	1.57 (3H, m), 2.72-2.77 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.31-8.36 (1H, m), 8.67-8.73 (3H, m), 8.86 (1H, m), 8.94-9.22 (1H, m), 13.02 (1H, m) 回転異性体の混合物	20
164	4-((1S)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-メチルベンズアミド	466	1.56 (3H, m), 2.72-2.77 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m), 8.31-8.36 (1H, m), 8.67-8.73 (3H, m), 8.85 (1H, m), 8.94-9.22 (1H, m), 13.00 (1H, m) 回転異性体の混合物	30

【表 40】

165	2-(1-(1-tosylピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	570	1.17 (5H, m), 1.46 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.60 (2H, m), 8.19 (1H, m), 8.69 (3H, m), 9.06 (1H, m), 13.08 (1H, s)
166	2-(1-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	455	1.2-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (1H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.90-3.12 (1H, m), 3.7-4.1 (3H, m), 8.23-8.3 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m)
167	2-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.54 (3H, d), 2.72-2.76 (4H, m), 5.18-5.26 (1H, m), 6.76 (1H, dd), 7.56-7.61 (1H, m), 8.08 (0.5H, s), 8.16 (0.5H, s), 8.68-8.72 (4H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s). 水ピークはいくつかのシグナルを隠す, ~1:1 回転異性体の混合物
168	N-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド	528	0.72-0.9 (4H, m), 1.48 (3H, d), 3.12-3.14 (2H, m), 4.02-4.05 (1H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.05-7.16 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 8.63-8.71 (3H, m), 8.75-8.8 (1H, m), 8.92 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.5-9.6 (1H, m), 12.92-12.98 (1H, m)

10

20

30

40

【表 4 1】

169	N-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)フェニル)エタンスルホンアミド	516	1.1-1.25 (3H, m), 1.58 (3H, d), 2.95-3.07 (2H, m), 5.3-5.37 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 8.8-8.82 (1H, m), 8.95 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s), 9.71-9.76 (1H, m), 13.0-13.1 (1H, m)	10
170	4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-エチルベンズアミド	480	1.05-1.10 (3H, m), 1.56 (3H, m), 3.21 (2H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.34 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.88 (1H, m), 8.95-9.23 (1H, m), 13.04 (1H, br s)	20
171	4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-シクロプロピルベンズアミド	492	0.51-0.54 (2H, m), 0.64-0.69 (2H, m), 1.55 (3H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 5.33 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.29 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.88 (1H, m), 8.96-9.22 (1H, m), 13.06 (1H, br s)	30
172	4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N-イソプロピルベンズアミド	494	1.10-1.15 (6H, m), 1.56 (3H, m), 4.03-4.08 (1H, m), 5.31-5.37 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.08 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 8.89 (1H, m), 8.97-9.23 (1H, m), 13.05 (1H, br s)	40

【表 4 2】

173	2-(1-(1-(シアノメチル)ピペリジン-4-イル)プロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	469	0.914 (3H, m), 1.34 - 1.40 (2H, m), 1.50 - 1.98 (7H, m), 2.55 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.79 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.71 (3H, m), 9.14 (1H, m), 13.05 (1H, s)
174	2-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)プロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	472	1.04 (3H, m), 1.05 - 1.16 (2H, m), 1.52 (1H, m), 1.74 (5H, m), 1.96 (3H, m), 2.92 (1H, m), 3.99 (2H, m), 4.41 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.69 (3H, m), 9.11 (1H, m), 13.08 (1H, s)
175	2-(1-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロピルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	0.91 (3H, m), 1.25 (5H, m), 1.72 (1H, m), 1.74 - 1.80 (6H, m), 2.72 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.01 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.09 (1H, s)
176	4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ベンズアミド	452	1.56 (3H, m), 5.30-5.37 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 7.77-7.92 (3H, M), 8.68-8.73 (3H, m), 8.90-9.23 (2H, m), 13.06 (1H, m)
177	N-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	520	1.54 (3H, m), 2.95-3.00 (3H, m), 5.25-5.34 (1H, m), 7.11-7.34 (3H, m), 8.68-8.73 (3H, m), 8.82 (1H, m), 8.90-9.21 (1H, m), 9.53 (1H, m), 13.04 (1H, m)

10

20

30

40

【表 4 3】

178	2-(1-(1-(プロパ-2-イニル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	454	1.22-1.26 (3H, m), 1.41-1.47 (2H, m), 1.78 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.04 (3H, m), 8.29-8.35 (1H, m), 8.70-8.77 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 9.78 (1H, m), 13.06 (1H, m)
179	2-((R)-1-((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	431	(CDCl ₃) 1.18-1.36 (7H, m), 1.90-2.07 (4H, m), 3.61 (1H, m), 4.12-4.22 (2H, m), 5.64-5.65 (1H, m), 8.58.55 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.8.83 (1H, m), 9.18 (1H, m), 10.09 (1H, s)
180	2-((R)-1-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	431	
181	4-(1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-N,N-ジエチルベンゼンスルホンアミド	544	(CDCl ₃) 1.05 (6H, m), 1.75 (3H, m), 3.19 (4H,s), 5.46 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.53 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.22 (1H, d), 11.27 (1H, d)

10

20

30

【表 4 4】

182	2-(1-(1-(イソプロピル スルホニル)ピペリジ ン-4-イル)プロピルア ミノ)-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-5-カ ルボニトリル	536	0.91 (3H, m), 1.26 (8H, m), 1.55 (1H, m), 1.91 (5 H, m), 2.75 (2H, m), 3.5 4(2H, m), 4.01 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.12 (1H, m), 13.08 (1H, s)	10
183	2-(1-(1-(2-メトキシ アセチル)ピペリジン-4 -イル)エチルアミノ)-4 -(5-(トリフルオロメチ ル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-3-イル)ピリ ミジン-5-カルボニト リル	488	1.22 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.93 (1H, m), 3.30 (3 H, m), 3.95 (2H, m), 4.0 1(3H, m), 4.41 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.15 (1H, m), 13.08 (1H, s)	20
184	2-(1-(1-(3-メトキシ プロパノイル)ピペリジ ン-4-イル)エチルアミ ノ)-4-(5-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-5-カル ボニトリル	502	1.23 (5H, m), 1.81 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.21 (3 H, m), 3.51 (2H, m), 4.0 5(3H, m), 4.58 (3H, m), 8.28 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.15 (1H, m), 13.08 (1H, s)	30
185	2-((R)-1-(4-(ヒドロ キシメチル)フェニル)エ チルアミノ)-4-(5-(ト リフルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-イル)ピリミジン -5-カルボニトリル	439	1.55 (3H, m), 4.41 (2H, m), 5.28-3.34 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.33 -7.38 (2H, m), 8.67-8. 74 (3H, m), 8.84 (1H, m) , 9.01-9.23 (1H, m), 13. 03 (1H, m)	40
186	4-((1R)-1-(5-シアノ -4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルア ミノ)エチル)安息香酸	453	1.57 (3H, m), 5.34 (1H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.68 -8.74 (2H, m), 8.85-9. 23 (2H, m), 12.82 (1H, b r s), 13.05 (1H, m)	

【 0 2 8 9 】

【表 4 5】

187	2-(1-(1-プロピオニル ペリジン-4-イル)エ チルアミノ)-4-(5-(ト リフルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-3-イル)ピリミジン -5-カルボニトリル	472	1.03 (4H, m), 1.25 (5H, m), 1.75 (3H, m), 2.26 (2 H,m), 2.95 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.51(1H, m), 4.58 (3H, m) , 8.25 (1H, m), 8.73 (3H , m), 9.15 (1H, m), 13.09 (1H, s)
188	2-(1-(1-(2-アミノア セチル)ペリジン-4- イル)エチルアミノ)-4- (5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピリミ ジン-5-カルボニトリ ル	473	1.24 (6H, m), 1.89 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.63 (1 H, m), 3.01 (1H, m), 4.1 2 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.98 (2H, m), 8.30 (1H, m), 8.73 (3H, m), 9.16 (1H, m), 13.06 (1H, s)
189	2-(1-(1-(2-(メチル アミノ)アセチル)ペリ ジン-4-イル)エチルア ミノ)-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-5-カ ルボニトリル	487	1.22 (5H, m), 1.87 (3H, m), 2.51 (3H, m), 2.53 (1 H, m), 3.11 (1H, m), 4.0 5 (4H, m), 4.41 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.59 (2H, m), 8.74 (3H, m), 9.16 (1H, m), 13.10 (1H, s)
190	4-((1R)-1-(5-シアノ -4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルア ミノ)エチル)-N,N-ジ メチルベンゼンスルホン アミド	516	1.61 (3H, m), 2.55 (6H, m masked), 5.48 (1H,m), 7.67 (4H, m), 8.71 (3H, m), 8.80 (1H, m), 8.90 (1 H, m), 13.08 (1H, s)

10

20

30

【表 4 6】

191	2-(1-(6-(3-シクロブ ロピル-3-フルオロア ゼチジン-1-イル)ピリ ジン-3-イル)エチルア ミノ)-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-5-カ ルボニトリル	523	0.39-0.44 (2H, m), 0.57 -0.61 (2H, m), 1.36-1. 39 (1H, m), 1.55 (3H, d), 3.83-3.95 (4H, m), 5.2 2-5.27 (1H, m), 6.46 (1 H, dd), 7.64 (1H, dd), 8. 06 (0.5H, s), 8.15 (0.5H, s), 8.71-8.77 (4H, m), 9.03 (0.5H, s), 9.18 (0.5 H, s), 13.03 (0.5H, s), 1 3.09 (0.5H, s); 1:1 回転 異性体の混合物	10
192	2-(1-(1-(2-ヒドロキシ アセチル)ピペリジン -4-イル)エチルアミノ) -4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-5-カルボ ニトリル	474	1.23 (5H, m), 1.82 (3H, m), 2.59 (1H, m), 2.85 (1 H, m), 3.72 (1H, m), 4.0 2 (3H, m), 4.40 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.68 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.08 (1H, s)	20
193	2-(1-(1-(2-(ジメチ ルアミノ)アセチル)ピペ リジン-4-イル)エチル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	501	1.23 (5H, m), 1.87 (3H, m), 2.54 (1H, m), 2.77 (6 H, m), 3.03 (1H, m), 3.7 2 (1H, m), 4.02 -4.45 (5H, m), 8.31 (1H, m), 8. 68 (3H, m), 9.16 (1H, m) , 9.46(1H, m), 13.08 (1H, s)	30
194	2-(1-(6-(3-シクロブ ロピル-3-ヒドロキシ アゼチジン-1-イル)ピ リジン-3-イル)エチル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	521	0.29-0.41 (4H, m), 1.14 -1.19 (1H, m), 1.53 (3H , d), 3.60-3.75 (4H, m), 5.19-5.25 (1H, m), 5.4 7 (1H, d), 6.36 (1H, dd), 7.55-7.60 (1H, m), 8.0 2 (0.5H, s), 8.11 (0.5H, s), 8.70-8.76 (4H, m), 9 .06 (0.5H, s), 9.18 (0.5H , s), 13.05 (0.5H, br s), 13.11 (0.5H, br s); ~1:1 回転異性体の混合物	40

【表 47】

195	2-(1-(6-(4-シクロブ ロピル-4-ヒドロキシ ピペリジン-1-イル)ピ リジン-3-イル)エチル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	549	1.55 (4H, d), 2.05-2.25 (7H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.45-4.55 (1H, m). 5.15-5.30 (2H, m), 6.80 -6.85 (1H, m), 7.55-7. 65 (1H, m), 8.09-8.16 (1H, m), 8.69-8.72 (4H, m), 9.06-9.18 (1H, m)
196	4-((1R)-1-(5-シアノ -4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルア ミノ)エチル)ベンゼンス ルホンアミド	488	1.57 (3H, m), 5.28-5.39 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.73 -7.80 (2H, m), 8.67-8. 74 (3H, m), 8.94-9.24 (2H, m), 13.06 (1H, m)
197	2-(1-(6-(4-エチル- 4-ヒドロキシピペリジ ン-1-イル)ピリジン- 3-イル)エチルアミノ)- 4-(5-(トリフルオロメ チル)-1H-ピロロ[2,3 -b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-5-カルボ ニトリル	537	0.81 (3H, q), 1.31-1.47 (6H, m), 1.54 (3H, d), 3. 11-3.22 (2H, m), 3.81- 3.89 (2H, m), 4.10 (1H, d), 5.19-5.26 (1H, m), 6 .79 (1H, dd), 7.55 (1H, d d), 8.09 (1H, d), 8.67-8 .73 (4H, m), 9.12 (1H, d) , 13.05 (1H, br s)
198	2-(1-(6-(4-ヒドロキ シ-4-イソプロピルピ ペリジン-1-イル)ピリ ジン-3-イル)エチルア ミノ)-4-(5-(トリフル オロメチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-3- イル)ピリミジン-5-カ ルボニトリル	551	0.78-0.83 (6H, m), 1.36 -1.49 (6H, m), 1.53 (3H , d), 2.99-3.10 (2H, m), 3.97-4.03 (3H, m), 5.1 7-5.26 (1H, m), 6,78 (1 H, dd), 7.56 (1H, dd), 8. 09 (1H, d), 8.49-8.65 (3 H, m), 8.77 (1H, d), 9.07 (1H, d)

10

20

30

【 0 2 9 0 】

【表 4 8】

199	2-(1-(6-(4-フルオロ ピペリジン-1-イル)ピ リジン-3-イル)エチル アミノ)-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-3 -イル)ピリミジン-5- カルボニトリル	511	1.53 (3H, d), 1.58-1.69 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 4.7 7-4.88 (1H, d), 5.21-5. 27 (1H, m), 6.86 (1H, dd , 7.60 (1H, d), 8.12 (1H , d), 8.50-8.65 (3H, m), 8.77 (1H,d), 9.16 (1H, d)	10
200	4-((1R)-1-(5-シアノ -4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルア ミノ)エチル)-N-メチ ルベンゼンスルホンアミ ド	502	1.59 (3H, d), 2.31 (1.5H, d), 2.40 (1.5H, d), 5.32 -5.42 (1H, m), 7.36-7. 41 (1H, m), 7.62 (2H, dd , 7.73 (2H, dd), 8.85 (0. 5H, s), 8.94-8.97 (1H, m), 9.23 (0.5H, s), 13.08 (1H, brd); ~1:1回転異 性体の混合物	20
201	2-(1-(6-(3-ヒドロキ シアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル)エチ ルアミノ)-4-(5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジン- 5-カルボニトリル	481	1.53 (3H, d), 3.55-3.61 (2H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 5.19-5.25 (1H, m), 5.59 (1H, dd), 6.36 (1H, dd), 7.54-7.59 (1H, m), 8.02 (0.5H, s), 8.11 (0.5 H, s), 8.70-8.77 (4H, m , 9.06 (0.5H, s), 9.18 (0 .5H, s), 13.07 (2H, br s); ~1:1 回転異性体の混合 物	30
202	N-((1R,4r)-4-((1R)-1 -(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1 H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-イル)ピリミジ ン-2-イルアミノ)エチ ル)シクロヘキシル)メタ ンスルホンアミド	508	1.19-1.27 (7H, m), 1.85 -1.97 (2H, m), 2.06-2. 10 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.16-3.22 (1H, m), 4.0 8-4.17 (2H, m), 5.47-5 .55 (1H, m), 8.43-8.50 (1H, m), 8.65-8.80 (2H, m), 9.02-9.14 (1H, m), 10.07 (1H, br d)	40

【表 4 9】

203	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)メタンスルホンアミド	508	1.39-1.86 (11H, m), 2.97 & 3.00 (3H 回転異性体 s), 3.70-3.74 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, s), 4.46-4.58 (1H, m), 5.49-5.64 (1H, m), 8.48-8.58 (1H, m), 8.71-8.88 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, m), 9.56-10.10 (1H, m)	10
204	2-((R)-1-(ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	416	1.1-1.35 (5H, m), 1.6-1.85 (4H, m), 3.0-3.15 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 8.7-8.9 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m)	
205	2-((R)-1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	474	1.05-1.2 (5H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.2 (1H, m)	20
206	2-((R)-1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	502	1.1-1.35 (10H, m), 1.8-1.9 (5H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 8.3-8.33 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.17 (1H, m), 13.1-13.16 (1H, m)	30

【表 5 0】

207	2-((R)-1-(1-((R)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	488	1.05-1.25 (5H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.8-2.96 (1H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.65-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)
208	N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)アセトアミド	472	(CDCl ₃) 1.07-1.31 (4H, m), 1.34 (3H, d), 1.51-1.62 (2H, m), 1.88-1.92 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.06-2.12 (2H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 5.26 (1H, d), 5.52-5.64 (1H, 2 x d), 8.51-8.59 (1H, 2 x s), 8.73-8.88 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.96-10.00 (1H, 2 x s)
209	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)アセトアミド	472	(CDCl ₃) 1.27-2.16 (14H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 5.54-5.79 (1H, m), 6.10-6.32 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.60-8.81 (2H, m), 9.07-9.09 (1H, 2 x s), 9.23 (1H, s), 10.09-10.53 (1H, 2 x s)
210	2-((R)-1-(1-(2-アミノアセチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	473	0.8-0.9 (1H, m), 0.9-1.0 (5H, m), 1.6-1.7 (4H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.1-8.14 (1H, m), 8.5-8.58 (3H, m), 8.85-8.95 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)

10

20

30

40

【表 5 1】

211	N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)-2-ヒドロキシアセトアミド	488	(CDCl ₃) 1.27-1.34 (5H, m), 1.35 (3H, d), 1.85-2.14 (4H, m), 2.37-2.41 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.11 (1H, s), 4.18-4.29 (1H, m), 5.52-5.65 (1H, 2 x d), 6.21 (1H, d), 8.51-8.87 (3H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.74-9.80 (1H, 2 x br s)
212	N-((1S,4s)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)-2-ヒドロキシアセトアミド	488	(CDCl ₃) 1.04-1.74 (12H, m), 2.01-2.47 (1H, m), 3.94-4.22 (4H, m), 5.52-5.65 (1H, 2 x d), 6.40 (1H, d), 8.41-8.86 (3H, m), 9.01-9.17 (1H, 2 x s), 9.62-9.71 (1H, 2 x br s)
213	2-((R)-1-(1-(イソプロピルスルホニル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.15-1.28 (11H,m), 1.7-1.8 (1H,m), 1.85-1.95 (2H,m), 2.75-2.9 (2H,m), 3.28-3.33 (1H,m), 3.6-3.7 (2H,m), 4.02-4.1 (1H,m), 8.3-8.36 (1H,m), 8.7-8.8 (3H,m), 9.1-9.17 (1H,m), 13.05-13.12 (1H,m)
214	2-(1-(3-メチレンシクロブチル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	399	回転異性体の混合物 1.10-1.25 (3H, m), 2.35-2.85 (5H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 4.65-4.80 (2H, m), 8-8.15 (1H, m), 8.55-8.7 (2H, m), 8.80 (0.3H, s), 8.90 (0.7H, s), 9.10 (1H, s), 12.80-13.40 (1H, br s), 回転異性体の混合物

10

20

30

40

【表 5 2】

215	2-((R)-1-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	460	1.25-1.4 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.1-4.23 (1H, m), 5.255.35 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.7-8.83 (3H, m), 8.9-9.02 (1H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	10
216	2-((R)-1-(1-(3-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	488	1.0-1.22 (5H, m), 1.7-1.87 (3H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.9-3.02 (1H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.32-8.36 (1H, m), 8.75-8.82 (3H, m), 9.1-9.08 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	20
217	2-((R)-1-(1-((S)-2-ヒドロキシブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	502	0.75-0.82 (H, m), 0.8-0.9 (2H, m), 1.0-1.25 (4H, m), 1.35-1.52 (1H, m), 1.8-1.95 (3H, m), 2.9-3.1 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.7-8.82 (2H, m), 9.12-9.21 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	30
218	2-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド	473	1.2-1.3 (3H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.75-1.95 (3H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.5-3.57 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.32-8.42 (1H, m), 8.8-8.9 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 9.35-9.45 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	40

【表 5 3】

219	2-((R)-1-(1-((R)-2-ヒドロキシブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	502	0.8-0.9 (3H, m), 1.1-1.15 (2H, m), 1.2-1.26 (3H, m), 1.32-1.53 (2H, m), 1.78-1.9 (3H, m), 2.88-3.0 (1H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 8.3-8.34 (1H, m), 8.7-8.8 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
220	2-((R)-1-(1-(1-ヒドロキシシクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	500	0.72-0.78 (2H, m), 0.85-0.92 (2H, m), 1.1-1.27 (4H, m), 1.75-1.9 (4H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.3-4.5 (2H, m), 8.3-8.34 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)
221	2-(1-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)アゼチジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	474	1.06-1.24 (9H, m), 2.76-2.81 (1H, m), 3.60 遮蔽シグナル, 3.84-3.96 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.34-4.51 (2H, m), 8.31-8.39 (1H, m), 8.69-8.75 (3H, m), 9.13 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
222	2-(1-(1-((R)-2-ヒドロキシプロパノイル)アゼチジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	460	0.34-0.40 (1H, m), 0.47-0.56 (5H, m), 2.15 (1H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.30-3.47 (3H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 4.10 遮蔽シグナル, 7.76-7.87 (2H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m)

10

20

30

40

【表 5 4】

223	2-((R)-1-(6-(2-(ピロリジン-1-イル)エチルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.56 (3H, d), 1.89-1.93 (4H, m), 2.50 (2H, DMS Oにより遮蔽), 3.33 (4H, 水により遮蔽), 3.54-3.60 (2H, m), 5.10-5.30 (1H, m), 6.55-6.85 (1H, br s), 7.55-7.80 (1H, br s), 7.95 (0.5 H, s), 8.04 (0.5H, s), 8.65-8.80 (4 H, m), 9.01 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.50-9.70 (1H, br s), 13.15 (1H, d)	10
224	2-((R)-1-(1-(3-アミノプロパノイル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	487	1.04-1.24 (6H, m), 1.79 (3H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.94-2.99 (3H, m), 3.82 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.58 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m) 回転異性体の混合物	20
225	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノプロパノイル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	487	1.04-1.31 (8H, m), 1.79-1.91 (3H, m), 2.64 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.84-4.05 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.99-8.01 (3H, m), 8.35 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)	30
226	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノプタノイル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	501	0.85-0.90 (3H, m), 0.92-1.24 (5H, m), 1.63-1.91 (5H, m), 2.62 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.88-4.07 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.43 (1H, m), 8.02-8.05 (3H, m), 8.34 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.14 (1H, m) 回転異性体の混合物	40

【表 5 5】

227	2-((R)-1-(1-(アゼチジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	499	1.03-1.28 (5H, m), 1.79 (3H, m), 2.62 (1H, m), 2.91 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.82 遮蔽シグナル, 4.42 (1H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 8.67-8.74 (4H, m), 8.87 (1H, br s), 9.09-9.16 (1H, m), 13.07-13.14 (1H, m)
228	2-((R)-1-(1-((S)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	488	/
229	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノ-3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	515	0.84-1.24 (11H, m), 1.82-1.99 (4H, m), 2.64 (1H, m), 3.02 (1H, m), 4.03 遮蔽シグナル, 4.25 (1H, br s), 4.56 (1H, m), 7.98-8.01 (3H, m), 8.33 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.09-13.15 (1H, m) 観察された回転異性体
230	2-((R)-1-(1-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	542	/

10

20

30

40

【表 5 6】

231	2-((R)-1-(1-(2-オキソプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	486	1.0-1.22 (5H, m), 1.8-1.95 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.65-2.8 (1H, m), 3.0-3.14 (1H, m), 3.6-3.72 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 8.2-8.6 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.17 (1H, m)
232	2-(1-(アゼチジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	388	1.41 (3H, d), 2.43 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.42 (1H, m), 8.10 (3H, br s), 8.84-9.22 (4H, m), 10.82 (1H, br s)
233	2-((R)-1-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	483	1.0-1.25 (5H, m), 1.75-1.9 (3H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (3H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 8.3-8.37 (1H, m), 8.7-8.82 (3H, m), 9.1-9.2 (1H, m), 13.1-13.15 (1H, m)

10

20

30

【表 5 7】

234	2-(1-(1-(2-アミノアセチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	491	1.3-1.38 (3H, m), 1.65-2.0 (4H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 4.33-4.43 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 7.95-8.07 (2H, m), 8.45-8.58 (1H, m), 8.72-8.77 (3H, m), 9.1-9.13 (0.5H, m), 9.26-9.28 (0.5H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	10
235	2-(1-(1-(2-アミノアセチル)アゼチジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	445	/	20
236	2-((R)-1-(1-((S)-ピロリジン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	513	1.06-1.25 (5H, m), 1.68-1.92 (6H, m), 2.33 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.00-3.23 (3H, m), 3.86 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.54 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.09-9.27 (2H, m), 13.06-13.13 (1H, m)	30
237	2-(1-(4-フルオロ-1-((R)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	506	1.1-1.2 (3H, m), 1.27-1.33 (3H, m), 1.6-2.0 (5H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.3-4.6 (3H, m), 8.4-8.55 (1H, m), 8.73-8.82 (3H, m), 9.1-9.15 (0.6H, m), 9.26-9.28 (0.4H, m), 13.1-13.15 (1H, m)	40

【表 5 8】

238	2-(1-(1-(シアノメチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	473	1.25-1.3 (3H, m), 1.7-2.0 (5H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 8.45 (0.6H, d), 8.55 (0.4H, d), 8.74-8.82 (3H, m), 9.12 (0.6H, s), 9.27 (0.4H, s), 13.1-13.18 (1H, m)
239	2-((R)-1-(1-((S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	503	1.04-1.25 (5H, m), 1.85 (3H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.17 (2H, s), 3.68 (2H, m), 3.89 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.28-4.45 (2H, m), 8.04 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)
240	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	503	/
241	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノ-4-メチルペンタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	529	0.87-0.93 (6H, m), 1.04-1.24 (5H, m), 1.39-1.93 (6H, m), 2.62 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 8.04-8.36 (4H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.08-13.14 (1H, m)

10

20

30

40

【表 5 9】

242	2-((R)-1-(1-((2S,3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	517	0.97-1.26 (8H, m), 1.82-1.88 (3H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 4.12 遮蔽シグナル, 4.28 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.93-7.98 (3H, m), 8.33 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.07-13.13 (1H, m)	10
243	2-((R)-1-(1-((S)-2-アミノプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	487	1.03-1.29 (8H, m), 1.84 (3H, m), 2.65 (1H, m), 2.94-3.16 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 8.01 (3H, br s), 8.30-8.34 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)	20
244	2-((R)-1-(1-((S)-3-アミノブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	501	1.03-1.24 (8H, m), 1.78 (3H, m), 2.66 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.45 (1H, m), 7.68 (3H, br s), 8.31-8.34 (1H, m), 8.67-8.74 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)	30
245	2-((R)-1-((1s,4S)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	513	(CDCl ₃) 1.06-1.13 (2H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.28 (3H, d), 1.46 (3H, s), 1.54-1.98 (7H, m), 2.28-2.34 (3H, m), 2.38-2.70 (4H, m), 3.70 (1H, 2 s br s), 4.34-4.37 (1H, m), 5.63-5.69 (1H, m), 8.50-8.83 (3H, m), 9.23 (1H, 2 x s)	40

【表 6 0】

246	2-((R)-1-(1-((1R,2S)-2-アミノシクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	527	1.10-1.24 (5H, m), 1.65-1.99 (9H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.78 (3H, br s), 8.31-8.35 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m) 観察された回転異性体	10
247	2-((R)-1-(1-((S)-3-アミノ-4-メチルペンタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	529	0.84-0.93 (6H, m), 1.03-1.26 (5H, m), 1.77-1.86 (4H, m), 2.37 (1H, m), 2.57-2.73 (1H, m), 2.89-3.02 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.90- (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 7.64 (3H, br s), 8.32-8.35 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m)	20
248	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	549	0.90-1.26 (5H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.75-4.05 (2H, m), 4.47 (1H, m), 5.53 (1H, m), 7.35-7.46 (5H, m), 8.14-8.34 (1H, m), 8.49 (3H, m), 8.66-8.78 (3H, m), 8.95-9.18 (1H, m), 13.06-13.13 (1H, m) 観察された回転異性体	30
249	2-((R)-1-(1-((2R,3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	517	1.06-1.25 (8H, m), 1.82-1.86 (3H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 4.22 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 7.92-7.98 (3H, m), 8.33-8.36 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.13	40

【表 6 1】

250	(3R)-3-アミノ-4-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ペペリジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド	530	1.03-1.09 (1H, m), 1.21-1.25 (4H, m), 2.43 遮蔽シグナル, 2.59-2.67 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.80-4.04 (3H, m), 4.41-4.55 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.02-8.07 (3H, m), 8.31-8.35 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.07-9.17 (1H, m), 13.05-13.12 (1H, m) 観察された回転異性体	10
251	2-((R)-1-(1-((R)-2-アミノ-3-シアノプロパノイル)ペペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	512	1.04-1.32 (5H, m), 1.86 (3H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.92-3.17 (3H, m), 3.93-4.04 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.75 (1H, m), 8.32-8.43 (4H, m), 8.68-8.76 (3H, m), 9.09-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m) 回転異性体 observed	20
252	2-((R)-1-(1-((R)-2,5-ジアミノペンタノイル)ペペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	530	1.04-1.26 (5H, m), 1.50-1.92 (7H, m), 2.58-2.77 (3H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.44 (2H, m), 7.74 (3H, m), 8.10-8.13 (3H, m), 8.35 (1H, t), 8.70-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.08-13.14 (1H, m)	30

【表 6 2】

253	2-((R)-1-(1-((1s,3S)-3-アミノシクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	513	0.98-1.05 (2H, m), 1.19-1.23 (3H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 2.85-2.98 (1H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.40 (1H, m), 7.90 (3H, m), 8.31 (1H, m), 8.68-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)	10
254	2-((R)-1-(1-((S)-2,5-ジアミノペンタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	530	1.06-1.27 (5H, m), 1.40-1.66 (4H, m), 1.83-1.90 (3H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.87-4.12 (2H, m), 4.37-4.47 (2H, m), 7.68-7.73 (3H, m), 8.11 (3H, m), 8.34 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.09-9.16 (1H, m), 13.07-13.14 (1H, m), 観察された回転異性体	20
255	2-((R)-1-(1-((S)-2-アミノ-3-シアノプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	512	1.10-1.26 (5H, m), 1.81-1.88 (3H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 2.92-3.10 (3H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 8.30-8.43 (4H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m), 観察された回転異性体	30
256	2-((R)-1-(1-((R)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	516	0.70-0.87 (6H, m), 0.85-1.23 (6H, m), 1.76-1.81 (4H, m), 2.94 (1H, m), 4.02 (3H, m), 4.40 (1H, m), 8.31-8.33 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 13.04-13.10 (1H, m), 観察された回転異性体	40

【表 6 3】

257	2-((1R)-1-(1-(2,3-ジヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	504	1.05-1.24 (5H, m), 1.78-1.80 (3H, m), 2.93 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.43 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.04-13.10 (1H, m)
258	2-(4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソアセトアミド	487	1.11-1.24 (5H, m), 1.82 (3H, m), 2.62 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.75-3.78 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.31 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.67-8.76 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.03-13.10 (1H, m) 観察された回転異性体
259	2-((R)-1-(1-((R)-アゼチジン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	499	1.06-1.24 (5H, m), 1.78-1.87 (3H, m), 2.36 (1H, m), 2.61-2.82 (2H, m), 2.91 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.27 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.68-8.75 (4H, m), 9.10-9.16 (1H, m), 9.23 (1H, br s), 13.07-13.13 (1H, m)
260	2-((1R)-1-(1-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	503	1.08-1.24 (5H, m), 1.83 (3H, m), 2.60 (1H, m), 2.87-3.09 (3H, m), 4.47 (2H, m), 7.75 (3H, br s), 8.32 (1H, m), 8.67-8.75 (3H, m), 9.10-9.17 (1H, m), 13.07-13.13 (1H, m) 観察された回転異性体

10

20

30

40

【表 6 4】

261	2-((R)-1-((1r,4R)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	513	(CDCl ₃) 1.20-1.34 (6H, m), 1.38-2.23 (10H, m), 2.84 (3H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 3.45-3.75 (6H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 5.47-5.92 (1H, m), 8.48-8.87 (3H, m), 9.08-9.16 (1H, m), 9.92-10.03 (1H, m)
262	2-((R)-1-(1-((2R,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	529	1.10-1.25 (5H, m), 1.67-1.91 (4H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.97-3.16 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.36-4.51 (3H, m), 5.29 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.50 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.11-9.17 (1H, m), 9.34 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m)
263	2-((R)-1-(1-((2R,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル)ペリジン-4-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	529	1.05-1.25 (5H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.27 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.97-3.13 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.80 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.40 (2H, m), 4.67 (1H, m), 8.34 (1H, m), 8.60 (1H, m), 8.69-8.76 (3H, m), 9.11-9.17 (1H, m), 9.54 (1H, m), 13.06-13.12 (1H, m) 観察された回転異性体
264	2-アミノ-N-((1R,4r)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)エチル)シクロヘキシル)アセトアミド	487	(CDCl ₃) 1.12-1.35 (10H, m), 1.86-2.10 (4H, m), 3.34 (2H, s), 3.35-3.42 (1H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 5.52-5.60 (1H, 2 x d), 7.11-7.13 (1H, m), 8.51-8.59 (1H, 2 x s), 8.72-8.86 (2H, m), 9.10-9.23 (1H, 2 x s), 9.73 (1H, br s)

10

20

30

40

【表 6 5】

265	(2R)-N-((1R,4R)-4-((1R)-1-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)シクロヘキシル)-2-ヒドロキシプロパンアミド	502	(CDCl ₃) 1.20-1.35 (8H, m), 1.44 (3H, d), 1.90-2.09 (4H, m), 2.34 (1H, d), 3.69-3.81 (1H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 5.52 (0.33H, d), 5.58 (0.67H, d), 6.27 (1H, d), 8.50 (0.66H, s), 8.58 (0.33H, s), 8.72 (1H, s), 8.77 (0.33H, d), 8.86 (0.67H, d), 9.09 (0.33H, s), 9.23 (0.67H, s), 9.64 (1H, br s)	10
266	2-(1-(6-(4-ヒドロキシ-1-メチルペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	523	1.40-1.49 (2H, m), 1.59 (3H, d), 2.05-2.21 (2H, m), 2.16 (1.5H, s), 2.16 (1.5H, s), 2.25-2.33 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 4.96 (1H, d), 5.31-5.41 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.51 (0.5H, s), 8.57 (0.5H, s), 8.70-8.72 (3H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.97 (0.5H, s), 9.20 (0.5H, s), 13.03 (1H, br s)	20
267	2-((R)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.58 (3H, d), 2.3 (3H, s), 3.1-3.22 (4H, m), 3.63-3.73 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-6.96 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15 (0.6H, s), 8.26 (0.4H, s), 8.7-8.83 (5H, m), 9.03 (0.6H, s), 9.22 (0.4H, s)	30

【 0 2 9 4 】

【表 6 6】

268	2-((R)-1-(2-((S)-1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.52-1.6 (3H, m), 1.85-2.0 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.08-3.3 (1.5H, m), 3.52-3.8 (1.5H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.2-5.33 (1H, m), 7.51-7.53 (0.55H, m), 7.67-7.70 (0.45H, m), 8.4-8.52 (2H, m), 8.7-8.8 (4H, m), 9.05 (0.55H, s), 9.18 (0.45H, s), 9.67-9.8 (1H, m)
269	2-((S)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	403	1.1-1.5 (4H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.10 (3H, m), 4.1-4.4 (2H, m), 4.90 (1H, br s), 7.20-7.90 (2H, m), 8.35 (2H, d), 8.95 (2H, s)
270	2-((S)-1-((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブチル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	403	1.05-1.20 (4H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, d), 8.45-8.65 (2H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 9.10 (1H, s)
271	2-(1-(6-((R)-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.56 (3H, d), 1.99 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.80-3.17 (4H, m), 5.27-5.41 (2H, m), 6.79 (1H, t), 7.78 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.71-8.82 (4H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 13.05 (1H, m)

10

20

30

40

【表 67】

272	2-(1-(6-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.52 (3H, d), 1.91-2.15 (1H, m), 2.50-2.71 (1H, m), 2.72-3.315 (3H, m), 3.20-3.58 (1H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 5.10-5.27 (1H, m), 6.38-6.55 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.88-8.05 (1H, m), 8.42-8.80 (4H, m), 9.05+9.17 (1H, 2xs)
273	2-((R)-1-(6-((S)-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.2-1.3 (3H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.0-3.13 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.55-8.8 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.08 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)
274	2-((R)-1-(6-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.2-1.3 (3H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.0-3.13 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.87-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.55-8.8 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.08 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)

10

20

30

【表 6 8】

275	2-((R)-1-(6-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	496	1.5-1.6 (3H, m), 2.5-2.6 (3H, m), 2.9-3.0 (3H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.85 (1H, m), 7.7-7.82 (1H, m), 8.07-8.15 (1H, m), 8.32-8.47 (2H, m), 8.7-8.84 (4H, m), 9.1 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 13.05-13.1 (1H, m)	10
276	2-((R)-1-(6-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.2-1.3 (6H, m), 1.52-1.57 (3H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 4.38-4.45 (2H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.15 (0.6H, s), 8.25 (0.4H, s), 8.38-8.45 (1H, m), 8.7-8.82 (4H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.1 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 13.1-13.2 (1H, m)	20
277	2-(1-(6-((S)-ピロリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	494	1.52 (3H, d), 1.85-2.01 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.72-3.01 (3H, m), 3.18-3.55 (1H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 5.12-5.30 (1H, m), 6.37-6.55 (2H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.55-8.77 (4H, m), 9.05 + 9.16 (1H, 2xs)	30
278	2-(1-(6-(2-(メチルアミノ)エチルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	482	1.54 (3H, m), 2.56 (3H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 2.19 (1H, m), 6.63 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.96-8.04 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.72 (4H, m), 9.03-9.18 (1H, m), 13.06-13.11 (1H, m)	40

【表 6 9】

279	2-((1R)-1-(4-(1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	507	1.49 - 1.50 (4H, m), 2.11 - 2.40 (7H, m), 2.62 - 2.74 (1H, m), 3.72 - 3.88 (1H br, s), 5.20 (1H, m), 5.60 (1H, m), 6.46 (1.2H, d), 6.51 (0.8H, d), 7.10 - 7.14 (2H, m), 8.67 - 8.74 (4H, m), 9.07 (0.6H, s), 9.21 (0.4 H, s)および13.05 (1H, br s)	10
280	2-(1-(6-((S)-1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	2.08-2.40 (4H, m), 2.45 - 2.55(1H, m), 2.61-2.75 (1H, m), 4.15-4.25 (1 H, m), 5.12-5.22(1H, m), 6.40-6.46 (1H, dd), 6.56 (1H, t), 7.43 (1H, t), 7.92+8.00 (1H, 2xs), 8.69-8.74 (4H, m), 9.07+9.19 (1H, 2xs), 13.00 (1 H, br s)	20
281	2-((R)-1-(4-(3-(メチルアミノ)プロピルアミノ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	496	(MeOH-d ₄) 1.62-1.75 (3H,m), 2.0-2.1 (2H,m), 2.7-2.8 (3H,m), 3.07-3.15 (2H,m), 3.4-3.55 (2H,m), 5.25-5.42 (1H,m), 7.03-7.1 (1H,m), 7.85 (0.5H,s), 7.95 (0.5H,s), 8.0-8.1 (1H,m), 8.6-8.73 (2H,m), 8.8 (1H,s), 9.02 (1H,s), 9.42 (1H,s)	30
282	2-((R)-1-(6-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	510	1.2-1.3 (3H, m). 1.5-1.6 (3H, m), 2.8 (3H, d), 2.92 (3H, d), 3.2-3.3 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 6.65-6.8 (1H, m), 8.1-8.22 (1 H, m), 8.7-8.85 (3H, m), 9.05-9.25 (1H, m), 9.3-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)	40

【表 70】

283	2-((R)-1-(6-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	525	1.25-1.35 (2H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 1.85-1.95 (3H, m), 2.74 (3H, d), 2.82 (3H, d), 2.95-3.1 (4H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.08-8.17 (1H, m), 8.72-8.85 (3H, m), 9.1 (0.5H, s), 9.23 (0.5H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.15 (1H, m)
284	2-((R)-1-(6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	536	
285	2-((R)-1-(6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.2-1.28 (3H, m), 1.53-1.58 (3H, m), 2.95-3.1 (4H, d), 3.15-3.25 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.18 (0.6H, m), 8.25 (0.4H, s), 8.7-8.85 (3H, m), 9.05 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)

10

20

30

【表 7 1】

286	2-((R)-1-(6-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.55 (3H, d), 2.1-2.3 (2H, m), 2.8-2.9 (6H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.9 (1H, m), 7.75-7.85 (0.55H, m), 7.85-7.95 (0.45H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.95-10.05 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
287	2-((R)-1-(6-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	538	1.02 (3H, t), 1.1 (3H, t), 1.42 (3H, d), 2.8-2.9 (3H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 5.1-5.2 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.95 (0.55H, s), 8.05 (0.45H, s), 8.6-8.72 (4H, m), 8.95 (0.55H, s), 9.1-9.2 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
288	2-((R)-1-(6-((S)-1,3'-biピロリジン-1'-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	548	

10

20

30

【 0 2 9 6 】

【表 7 2】

289	2-((R)-1-(6-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	510	0.8-0.9 (3H, m). 1.2-1.35 (2H, m), 1.85-2.0 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.35-2.5 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 4.45-4.6 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.7-7.85 (2H, m), 8.0 (1H, s), 8.25 (0.5H, m), 8.6 (0.5H, s)
290	2-((R)-1-(6-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.55 (3H, d), 2.2-2.35 (2H, m), 2.8-2.9 (6H, m), 3.4-3.75 (3H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.7-6.9 (1H, m), 7.75-7.85 (0.55H, m), 7.85-7.95 (0.45H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.95-10.05 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)
291	2-((R)-1-(6-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	534	1.55 (3H, d), 1.8-2.2 (4H, m), 3.0-3.08 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.15 (0.65H, d), 8.25 (0.35H, d), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.6H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.7-9.8 (0.5H, m), 10.07-10.12 (0.5H, m), 13.05-13.1 (1H, m)

10

20

30

40

【表 7 3】

292	2-((R)-1-(6-(4-メチル-1,4-diazepan-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	1.55 (3H, d), 2.1-2.2 (2 H, m), 2.7-2.8 (1.5H, m), 3.08-3.2 (1.5H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 4.2-4.33 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.75-6.9 (1H, m), 7.7-7.85 (1H, m), 8.12 (0.5H, s), 8.2 (0.5H, s), 8.75-8.9 (3H, m), 9.15 (0.5H, s), 9.23 (0.5 H, s), 9.5-9.65 (1H, m), 10.05-10.15 (1H, m)
293	2-(1-(6-((R)-1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	508	1.54 (3H, d), 1.85-2.10 (1H, br s), 2.80-2.95 (4 H, m), 3.47 (4H, 水ピークによる遮蔽), 4.30-4.50 (1H, br s), 5.15-5.30 (1H, br s), 6.55-6.75 (1 H, m), 7.55-7.75 (1H, m), 8.70-8.80 (4H, m), 9.05-9.20 (2x 0.5H, 2 s), 9.65-10.0 (1H, br m), 13.10 (1H, d)
294	2-((R)-1-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	536	1.45-1.6 (6H, m), 1.95-2.1 (3H, m), 2.7-2.9 (8H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.93-7.05 (1H, m), 7.65-7.79 (1H, m), 8.05 (0.55H, s), 8.15 (0.45H, s), 8.72-8.9 (4 H, m), 9.05 (0.5H, s), 9.18 (0.5H, s), 9.4-9.55 (1H, m), 13.05-13.1 (1H, m)

10

20

30

40

【表 7 4】

295	2-((1R)-1-(6-(メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	/
296	2-((R)-1-(6-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	524	/
297	2-((R)-1-(6-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	522	/

10

20

30

【表 7 5】

298	2-((R)-1-(6-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	534	1.55 (3H, d), 1.8-2.2 (4 H, m), 3.0-3.08 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (1 H, m), 4.45-4.55 (0.5H, m), 4.65-4.75 (0.5H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 6.85-7.02 (1H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.15 (0.6H, d), 8.25 (0.4H, d), 8.75-8.9 (3H, m), 9.05 (0.6 H, s), 9.18 (0.4H, s), 9.68-9.8 (0.5H, m), 10.07-10.15 (0.5H, m), 13.05-13.15 (1H, m)
299	2-((R)-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.52-1.56 (3H, m), 2.2 (3H, d), 2.3-2.4 (4H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 5.1-5.22 (1H, m), 8.38-8.47 (1H, m), 8.72-8.8 (4 H, m), 9.02 (0.5H, s), 9.15 (0.5H, s), 13.05-13.1 (1H, m)
300	2-(1-1-(6-(1-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.56 (3H, d), 1.99-2.30 (2H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 5.27-5.36 (1H, m), 5.51-5.55 (1H, m), 6.80 (1H, t), 7.79 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.71-8.86 (4 H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 10.01 (1H, m), 13.08 (1H, m)

10

20

30

【表 76】

301	2-((S)-1-(6-(1-1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.56 (3H, d), 1.99-2.30 (2H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.67 (2H, m), 5.27-5.35 (1H, m), 5.51-5.55 (1H, m), 6.83 (1H, t), 7.79 (1H, m), 8.14-8.22 (1H, m), 8.72-8.86 (4H, m), 8.96-9.18 (1H, m), 10.01 (1H, m), 13.08 (1H, m)
302	2-(1-1-(2-ヒドロキシピリミジン-5-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	427	(MeOH-d ₄) 1.65-1.75 (3H, m), 5.1-5.2 (0.8H, m), 5.3-5.4 (0.6H, m), 8.42-8.55 (2H, m), 8.6-8.7 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.15 (0.4H, s), 9.4 (0.6H, s)
303	2-(1-1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	441	1.62-1.68 (3H, m), 3.87-3.92 (3H, m), 5.26-5.32 (1H, m), 8.42-8.55 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.7-8.8 (4H, m), 8.82 (1H, d), 8.9 (0.6H, s), 9.2 (0.4H, s), 15.1-15.2 (1H, m)
304	2-((R)-1-(4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)フェニル)エチルアミノ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	509	1.48-1.52 (3H, m), 2.13-2.16 (6H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.80-2.87 (3H, m), 3.33-3.55 (3H, m), 6.56-6.66 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.65-8.75 (4H, m), 9.05+9.21 (1H, 2xs), 13.02 (1H, br s)

10

20

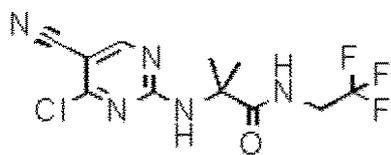
30

40

【0297】

製造例 4: 2-(4-クロロ-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド.

【化118】



【0298】

2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボニトリル(E. F. Godefroi, J. Org. Chem, 1962, 27(6), 2264-6)(0.10g、0.57mmol)、2-アミノ-2-メチル-N-

50

(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド . 1 T F A (Meinke, Peter T.; Shih, Thomas L.; Fisher, Michael H., US 6,221,894 B1) (0.171 g、1.14 mmol) および D I P E A (0.39 mL、2.29 mmol) を、密封管中、18 時間、90 °C まで加熱して、無水 T H F (5 mL) 中で混合し、その後室温まで冷却した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40 g S i O₂、ペンタン / 酢酸エチル、14 カラム容量で 30 - 70 %) により精製して、表題化合物を無色のろう様固体として得た (0.036 g、19.7%)。

MS(ES+) : 322.28.

MS(ES-) : 320.39.

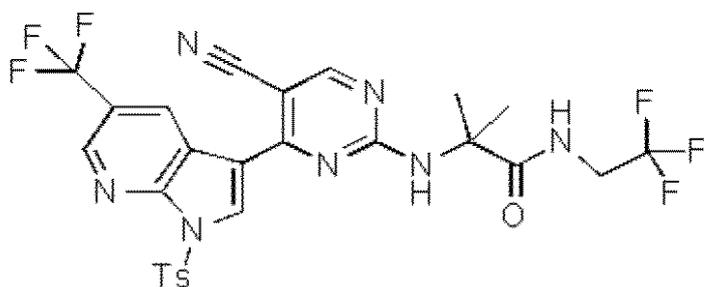
【0299】

10

実施例 5 : 2 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド .

工程 1 : 2 - (5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ) 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド .

【化 119】



20

【0300】

5 - トリフルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (23 mg、0.07 mmol、1.0 当量) および 2 - (4 - クロロ - 5 - シアノピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロメチル) プロパンアミド (33 mg、0.07 mmol、1.0 当量) の混合物を、トルエン (2.0 mL) および E t O H (0.5 mL) 中に懸濁し、2 M K₂CO₃ (105 μl、0.21 mmol、3.0 当量) で処理した。混合物を窒素雰囲気下で、20 分間超音波分解し、その後、Pd (PPh₃)₄ (8 mg、0.07 mmol、0.1 当量) で処理した。さらに 5 分間の超音波分解後、反応物を、マイクロ波条件下で、140 °C にて 20 分間加熱した。反応物を E t O A c および水の間で分配させ、水層を E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機層を乾燥させ (M g SO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、12 g カラム、0 - 100% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (29 mg、66%)。

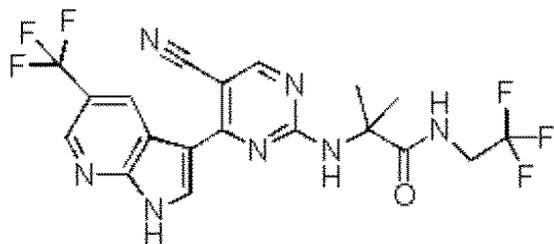
30

【0301】

40

工程 2 : 2 - (5 - シアノ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド .

【化 1 2 0】

**IA-0**

10

【 0 3 0 2】

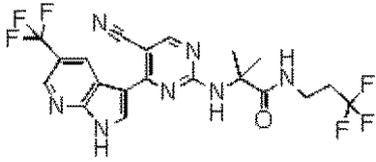
2 - (5 - シアノ - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) 2 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) プロパンアミド (29 mg、0.046 mmol、1.0 Eq.) を、THF (4 mL) および水 (1 mL) 中に溶解し、LiOH · H₂O (10 mg、0.23 mmol、1.5 当量) で処理し、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc と水の間に分配させた。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、次いで塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、12 g カラム、0 - 100 % EtOAc / 石油エーテル) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (13 mg、60 %)。MS (ES⁺) m/e = 472. ¹H NMR (DMSO) 1.53 (6H, s), 1.58 (6H, s), 3.65 - 3.69 (2H, m), 3.75 - 3.79 (2H, m), 8.26 - 8.34 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.65 - 8.78 (6H, m), 8.96 (1H, s), 9.29 (1H, s), 13.05 (2H, brs) [1:1 回転異性体の混合物]

20

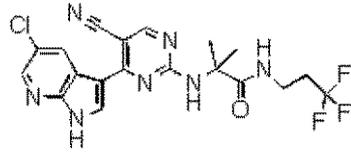
【 0 3 0 3】

式 I の種々の他の化合物は、実施例 5 の方法により製造される。これらの化合物の特性データは、以下の表 II - B にまとめられ、LC / MS (観測値) および ¹H NMR データが含まれる。

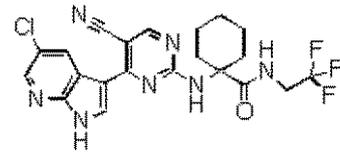
【化 1 2 1】



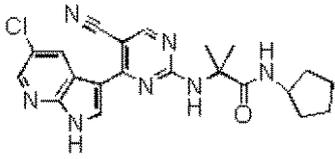
IA-1



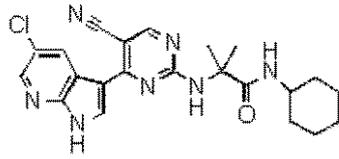
IA-2



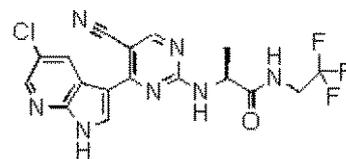
IA-3



IA-4

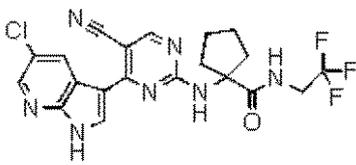


IA-5

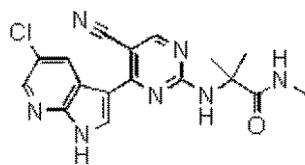


IA-6

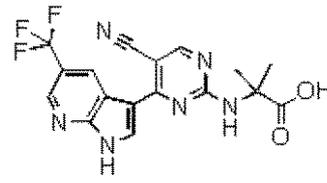
10



IA-7

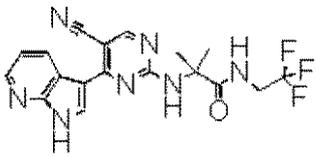


IA-8

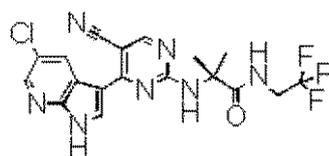


IA-9

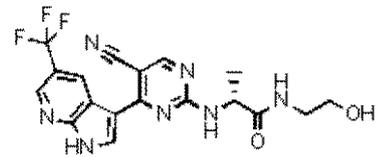
20



IA-10

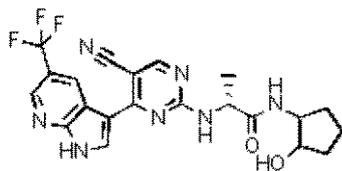


IA-11

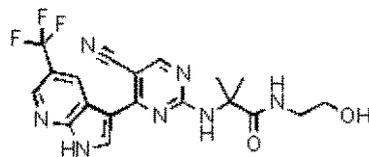


IA-12

30



IA-13



IA-14

【 0 3 0 4 】
表 I I - B

【表 77】

化合物番号	化合物名	M+1 (obs)	¹ H NMR
IA-1	2-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチル-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)プロパンアミド	486	(DMSO) 1.51 (6H, s), 1.56 (6H, s), 1.76-1.91 (2H, m), 2.01-2.39 (2H, m), 3.06 (2H, brq), 3.24 (2H, brq), 7.90 (2H, t), 8.33 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.70-8.77 (6H, m), 8.99 (1H, s), 9.28 (1H, s), 13.04 (1H, brs). [1:1 回転異性体の混合物]
IA-2	1-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサンカルボキサミド	452	(DMSO) 1.54 (6H, d), 2.10 (1H, m), 2.35 (1H, m), 3.25 (2H, m), 6.56 (1H, brs), 7.90 (1H, m), 8.38 (2H, m), 8.66 (2H, m), 9.20 (1H, d), 12.80 (1H, s)

10

20

【表 7 8】

IA-3	1-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサニルカルボキサミド	478	
IA-4	2-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-シクロペンチル-2-メチルプロパンアミド	424	
IA-5	2-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド	438	

10

20

30

【表 7 9】

IA-6	(2S)-2-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド	424	(DMSO) 1.47 (3H, m), 3.81 (3H, m), 7.53 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.26 (2H, br s), 8.43 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.97 (1H, s)
IA-7	1-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロペンタンカルボキサミド	464	(MeOD) 1.87 (4H, br s), 2.20 (2H, m), 2.45 (2H, m), 3.83 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.41 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.30 (1H, s)

10

20

【表 80】

IA-8	2-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-N,2-ジメチルプロパンアミド	370	(MeOD/CDCl ₃) 1.63 (6H, br s), 2.71 (3H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.25 (1H, br s)
IA-9	2-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパン酸	391	(MeOD) 1.58 (3H, s), 1.67 (3H, s), 8.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.31 (1H, s)
IA-10	2-(5-シアノ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド	404	(MeOD) 1.64 (br, 6H), 3.80 (br, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.58 - 8.36 (m, 2.78H), 8.69 (br, 1H), 8.92 (br, 0.44H), 9.30 (br, 0.47H)
IA-11	2-(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-シアノピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド	438	(CD ₃ OD/CDCl ₃) 1.64 (6H, s), 3.82 (2H, m), 7.60 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.75 (1H, br s), 8.99 (1H, br s)

10

20

30

【表 8 1】

IA-12	(2R)-2-(5-シア ノ-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピ リミジン-2-イル アミノ)-N-(2-ヒ ドロキシエチル)- プロパンアミド	420	1.42 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.46 遮蔽 シグナル, 4.54-4.5 8 (2H, m), 7.84-8. 03 (1H, m), 8.23- 8.61 (1H, m), 8.70 -8.76 (3H, m), 8.9 3-9.30 (1H, m), 1 3.07 (1H, m) 観察 された回転異性体
IA-13	(2R)-2-(5-シア ノ-4-(5-(トリフ ルオロメチル)-1H -ピロロ[2,3-b]ピ リジン-3-イル)ピ リミジン-2-イル アミノ)-N-(2-ヒ ドロキシシクロペ ンチル)プロパンア ミド	460	1.24-1.44 (7H, m), 1.76-1.99 (2H, m) , 3.77-3.83 (2H, m), 4.54-4.72 (2H, m), 7.91-8.12 (1 H, m), 8.57-8.82 (4 H, m), 8.96-9.30 (1H, m), 13.07 (1 H, m) 観察された 回転異性体
IA-14	2-(5-シアノ-4-(5-(トリフルオロ メチル)-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン -3-イル)ピリミジ ン-2-イルアミノ) -N-(2-ヒドロキ シエチル)-2-メチ ルプロパンアミド	434	0.84 (6H, m), 2.34 (2H, m), 2.75 (2H, m), 7.06 (1H, br s), 7.78 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.30-8.6 1 (1H, m)

10

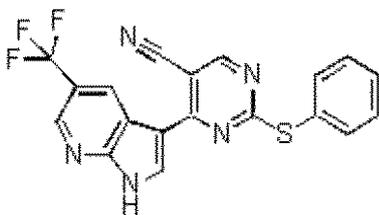
20

30

【0305】

実施例 6 : 2 - (フェニルチオ) - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 1 2 2】



II-0

40

【0306】

2 - (メチルスルホニル) - 4 - (1 - トシル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (7 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を、マイクロ波条件下で、100 にて10分間、THF (2 m L) 中、ベンゼンチオール (3 1 u L 、 0 . 3 0 m m o l 、 2 . 0 E q .) およびDIPE

50

A (78 μ L、0.45 mmol、3.0当量)と共に加熱した。LiOH \cdot H₂O (32 mg、0.75 mmol、5.0当量)の水溶液(1 mL)を該混合物に添加し、反応物を90分間撹拌した。反応物をEtOAcと水の間に分岐させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた固体を、カラムクロマトグラフィー(ISCO Companion(商標)、12 gカラム、0-30% EtOAc/石油エーテル)により精製して、凍結乾燥し、表題化合物を淡黄色固体として得た(28 mg、2工程で47%)。

MS (ES⁺) m/e = 398. ¹H NMR (DMSO) 7.48 - 7.50 (3H, m), 7.68 - 7.71 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.25 (1H, brs).

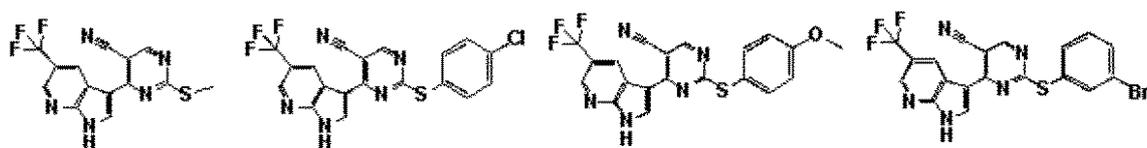
【0307】

10

実施例3の方法により製造される式Iの他の化合物を、表III-Aに記載する。これらの化合物の特性データを、以下の表III-Bにまとめ、LC/MS(観測値)および¹H NMRデータが含まれる。

表III-A

【化123】



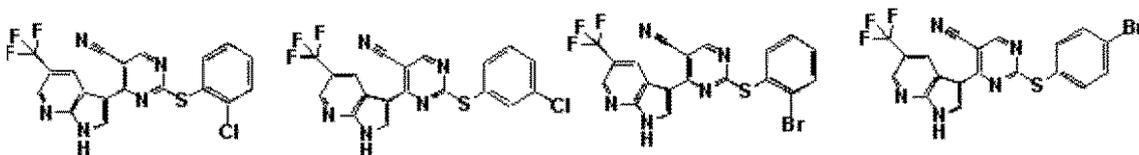
II-1

II-2

II-3

II-4

20



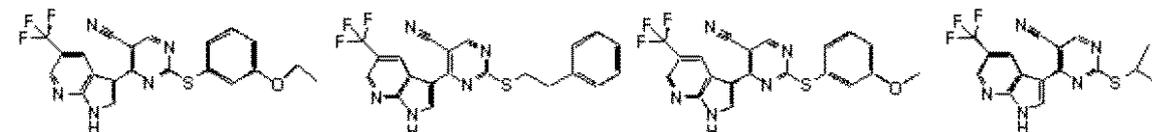
II-5

II-6

II-7

II-8

30



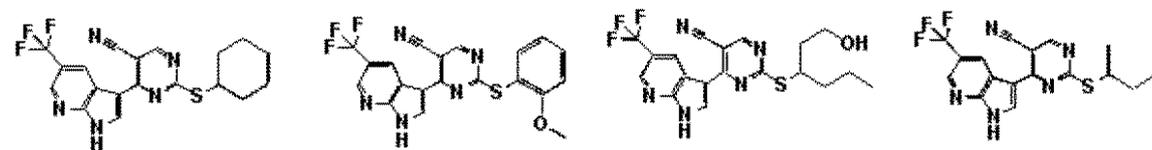
II-9

II-10

II-11

II-12

40

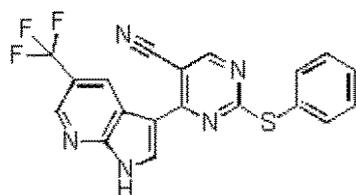


II-13

II-14

II-15

II-16



II-0

【0308】

表III-B

50

【表 8 2】

化合物番号(II-)	化合物名	M+1 (obs)	¹ H NMR(DMSO-D ₆ 記載されないとき除く)
1	2-(メチルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	336	2.70 (3H, s), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.13 (1H, s), 13.32 (1H, brs).
2	2-(4-クロロフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	432	7.55 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.04 (1H, s), 13.30 (1H, brs).
3	2-(4-メトキシフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	428	3.80 (3H, s), 7.03 (2H, d), 7.60 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.28 (1H, brs).
4	2-(3-プロモフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	476	7.45 (1H, t), 7.71 (2H, t), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.01 (1H, s), 13.32 (1H, brs).
5	2-(2-クロロフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	432	7.47 (1H, t), 7.56 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.06 (1H, s), 13.31 (1H, brs).
6	2-(3-クロロフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	432	

10

20

30

40

【表 8 3】

7	2-(2-プロモフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	476	7.27 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.84 (1H, s)
8	2-(4-プロモフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	476	
9	2-(3-エトキシフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	442	
10	2-(フェネチルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	426	
11	2-(3-メトキシフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	428	
12	2-(イソプロピルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	364	1.45 (6H, d), 4.07 (1H, m), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.04 (2H, m), 13.32 (1H, s)

10

20

30

40

【表 8 4】

13	2-(シクロヘキシルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	404	1.44 (8H, m), 2.09 (2H, m), 3.91 (1H, m), 8.79 (2H, d), 9.00 (2H, d), 13.31 (1H, s)
14	2-(2-メトキシフェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	428	3.71 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.16 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.99 (1H, s), 13.31 (1H, s)
15	2-(1-ヒドロキシヘキサn-3-イルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	422	
16	2-(ペンタン-2-イルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	392	(MeOD/CDCl ₃) 0.97 (6H, d), 1.69 (2H, m), 1.80 (1H, m), 3.36 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.20 (1H, s)
17	2-(フェニルチオ)-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル	398	7.48-7.50 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.02 (1H, s), 13.25 (1H, brs)

10

20

30

【0309】

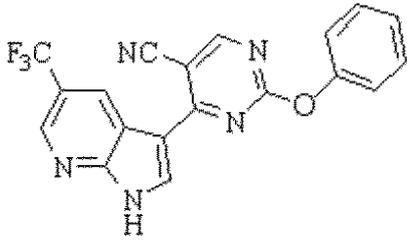
実施例3の方法を用いて、R²が-OR⁶である化合物を以下の通りに製造した。

【0310】

実施例7：2-フェノキシ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル

40

【化 1 2 4】

**EG-4**

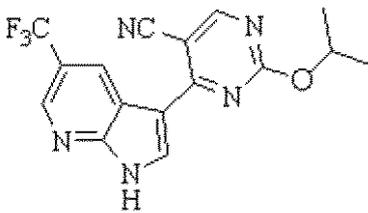
10

MS (ES⁺) m/e = 382。¹H NMR (DMSO) 7.4 - 7.45 (3H,m), 7.48 - 7.53 (2H,m), 8.3 (1H, s), 8.72 (1H,s), 8.9 (1H,s), 9.23 (1H,s)

【0 3 1 1】

実施例 8 : 2 - イソプロポキシ - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化 1 2 5】

**EG-5**

20

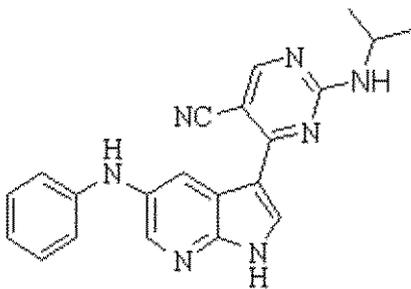
MS (ES⁺) m/e = 349。¹H NMR (MeOH) 1.55 (6H,d), 5.55 (1H,m), 8.95 (1H,s), 8.9 (1H,s), 8.97 (1H,s), 9.32 (1H,s)

【0 3 1 2】

実施例 9 : 2 - (イソプロピルアミノ) - 4 - (5 - (フェニルアミノ) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

30

【化 1 2 6】

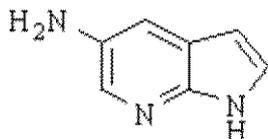
**EG-6**

40

【0 3 1 3】

工程 1 : 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - アミン

【化127】



【0314】

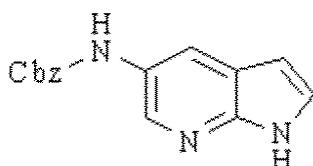
水酸化アンモニウム (120 mL) 中、5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 . 0 g 、 3 0 . 4 5 m m o l) を、硫化銅五水和物 (1 . 5 0 g 、 6 . 0 9 m m o l 、 0 . 2 当量) で処理し、密封管中で一晩加熱した。反応物を E t O A c で希釈し、不溶性黒色固体を濾過により取り除いた。濾液を抽出し (E t O A c / 水) 、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、次いで水および塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固し、生成物を淡褐色固体として得た (2 . 5 7 g 、 6 3 %) 。

10

【0315】

工程 2 : ベンジル 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルカルバメート .

【化128】



20

【0316】

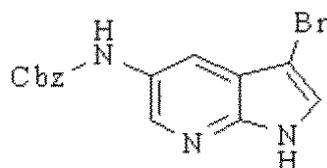
1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - アミン (9 . 4 5 g 、 7 1 . 0 5 m m o l) を、T H F (1 5 0 m L) 中に溶解し、窒素雰囲気下にて 0 で攪拌した。クロロギ酸ベンジル (2 0 . 3 m L 、 1 4 2 . 1 0 m m o l 、 2 . 0 当量) を、15 分かけて滴下し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 4 M N a O H (水溶液) (5 3 . 3 m L 、 2 1 3 . 1 6 m m o l 、 3 . 0 当量) で 1 5 分かけて処理し、得られた褐色溶液を 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、p H 4 とし (1 0 % クエン酸水溶液を 1 2 5 m L) 、2 層を分離させた。水層を E t O A c で逆抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5 0 % E t O A c / 石油エーテル) により精製して、1 4 . 5 9 g (7 7 %) の淡黄色固体を得た。

30

【0317】

工程 3 : ベンジル 3 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルカルバメート .

【化129】



40

【0318】

クロロホルム (1 0 0 m L) 中、ベンジル 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルカルバメート (9 . 4 8 g 、 3 5 . 5 m m o l) を 5 まで冷却し、臭素 (1 . 8 6 m L 、 3 6 . 2 1 m m o l 、 1 . 0 2 当量) を滴下処理した。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、1 : 1 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 / 重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 0 m L) で洗浄した。有機層を分離させ、水層を p H 1 2 とし、E t O A c で再抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で乾燥させて、得られた褐色固体をジエチルエーテル / E t O A c で

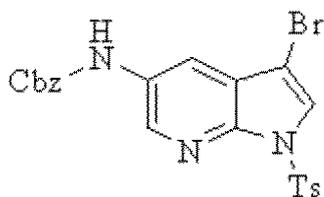
50

粉末化して、10.24 g (83%) の表題化合物を得た。

【0319】

工程4：ベンジル3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート

【化130】



10

【0320】

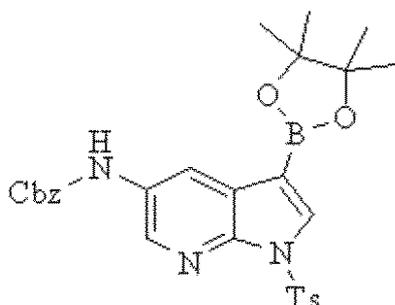
乾燥THF(120 mL)中、ベンジル3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート(10.22 g、29.53 mmol)を、0℃まで冷却し、水素化ナトリウム(1.193 g、29.83 mmol、1.01当量)を少しずつ添加処理した。混合物をこの温度で1時間攪拌し、次いでTHF(15 mL)中、塩化トシル(5.744 g、30.13 mmol、1.02当量)で10分間処理した。混合物を室温でさらに4時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで希釈し、有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH / DCM)により精製して、11.09 g (75%) の褐色固体を得た。

20

【0321】

工程5：ベンジル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート

【化131】



30

【0322】

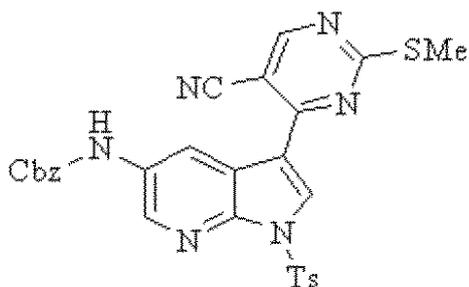
乾燥ジオキサソラン(35 mL)中、ベンジル3-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート(3.51 g、7.02 mmol)を、ビス(ピナコレート)ジボロン(2.14 g、8.42 mmol、1.2当量)および酢酸カリウム(2.06 g、98.15 mmol、3.0当量)で処理し、反応混合物を脱気し、窒素下で20分間攪拌し、次いでPd(PPh₃)₄(0.811 g、0.70 mmol、0.1当量)で処理した。混合物を脱気し、窒素下で2時間、加熱還流した。混合物をEtOAcと飽和塩化アンモニウム水溶液の間に分配させ、有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。残渣をFlorisilプラグを通して50% EtOAc / 石油エーテルで溶出して濾過し、得られた固体をEtOAcで粉末化して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(2.805 g、73%)。

40

【0323】

工程6：ベンジル3-(5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート

【化 1 3 2】



【 0 3 2 4】

トルエン/エタノール(7.5 mL : 2.0 mL)中、ベンジル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート(0.50 g、0.91 mmol)を、4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル(0.186 g、1.00 mmol、1.1当量)および2 M炭酸カリウム水溶液(1.37 mL、2.74 mmol、3.0当量)で処理し、脱気し、窒素下で20分間撹拌した。Pd(dppf)₂Cl₂(0.075 g、0.1当量)を添加し、混合物を100℃にて1.5時間加熱した。反応物をEtOAcと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させ、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。混合物をカラムクロマトグラフィーにより10% EtOAc/石油エーテルで溶出して精製して、白色固体を得た(0.219 g、42%)。

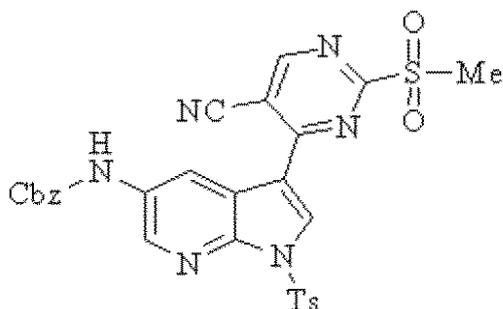
10

20

【 0 3 2 5】

工程 7 : ベンジル3-(5-シアノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート。

【化 1 3 3】



30

【 0 3 2 6】

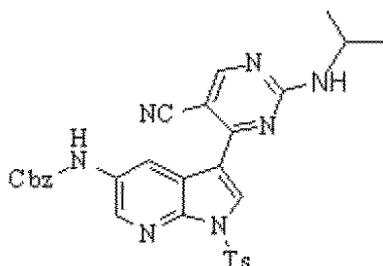
DCM(75 mL)中、ベンジル3-(5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート(1.316 g、2.308 mmol)を、mCPBA(0.877 g、5.08 mmol、0.2当量)で処理し、室温で一晩撹拌した。混合物を蒸発させて容量を少なくし、得られた固体を濾取して、EtOAcで洗浄した(0.826 g、60%)。

【 0 3 2 7】

工程 8 : ベンジル3-(5-シアノ-2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルカルバメート。

40

【化 1 3 4】



【 0 3 2 8】

10

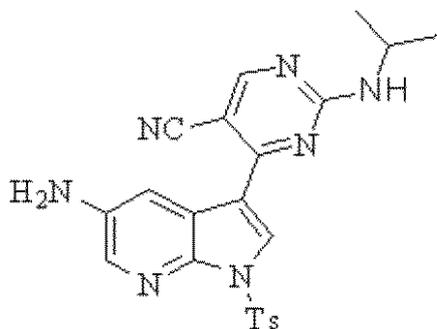
THF (30 mL) 中、ベンジル 3 - (5 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルカルバメート (0.826 g、1.372 mmol) を、イソプロピルアミン (0.234 mL、2.744 mmol、2.0 当量) および DIPEA (0.478 mL、2.744 mmol、2.0 当量) で処理し、1 時間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、40 g カラム、0 - 100% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、0.651 g (82%) の表題化合物を得た。

【 0 3 2 9】

工程 9 : 4 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。

20

【化 1 3 5】



30

【 0 3 3 0】

EtOH (15 mL) 中、ベンジル 3 - (5 - シアノ - 2 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルカルバメート (0.199 g、0.342 mmol) を、ギ酸アンモニウム (0.129 g、2.055 mmol、6.0 当量) および 10% Pd/C (0.040 g、0.2 当量) と共に充填し、3 時間加熱還流した。

【 0 3 3 1】

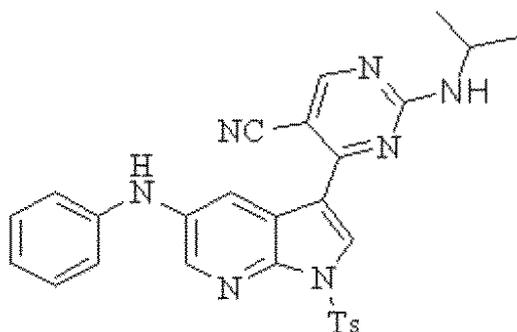
反応混合物を冷却し、セライトプラグを通して濾過し、さらなる EtOAc で洗浄した。混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、12 g カラム、0 - 100% (EtOAc / 石油エーテル) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0.103 g、67%)。

40

【 0 3 3 2】

工程 10 : 2 - (イソプロピルアミノ) - 4 - (5 - (フェニルアミノ) - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。

【化 1 3 6】



10

【 0 3 3 3】

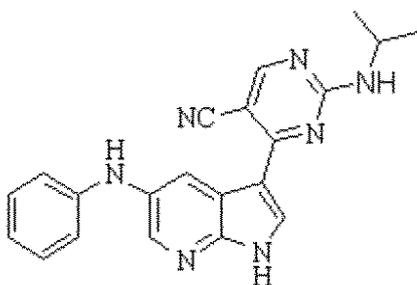
DCM (12 mL) 中、4 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (0.204 g、0.455 mmol) を、フェニルボロン酸 (0.111 g、0.910 mmol、2.0 当量)、酢酸銅 (0.124 g、0.682 mmol、1.5 当量)、ピリジン (0.074 mL、0.910 mmol、2.0 当量) および 4 モレキュラー・シーブ (0.600 g) で処理し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、MeOH 中、4 M アンモニア (12 mL) でクエンチし、セライトプラグを通して濾過し、さらに DCM / MeOH で洗浄した。合わせた洗浄液を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (ISCO Companion (商標)、12 g カラム、0 - 100% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (85 mg、36%)。

20

【 0 3 3 4】

工程 11 : 2 - (イソプロピルアミノ) - 4 - (5 - (フェニルアミノ) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル。

【化 1 3 7】



30

EG-6

【 0 3 3 5】

THF (7 mL) および水 (1.5 mL) 中、2 - (イソプロピルアミノ) - 4 - (5 - (フェニルアミノ) - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (0.083 g、0.158 mmol) を攪拌し、LiOH · H₂O (0.066 g、1.60 mmol、10.0 当量) で処理し、室温で 16 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (50% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、生成物を黄色固体として得る (29 mg、50%)。

40

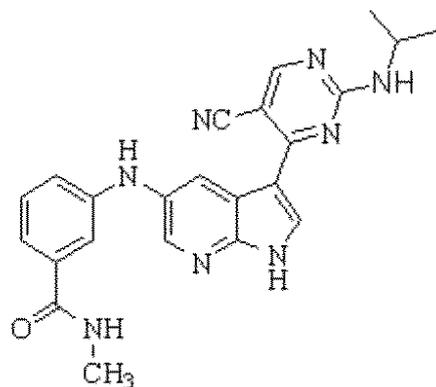
MS (ES⁺) m/e = 370. ¹H NMR (DMSO) 1.12 (6H, m), 4.13 (1H, m), 6.79 (1H, m), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.31 (1H), 8.19 (1H, m), 8.51 (2H, m), 8.63 (1H, m), 11.98 (1H)

【 0 3 3 6】

実施例 10 : 3 - (3 - (5 - シアノ - 2 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ) - N - メチルベンズアミド。

50

【化 1 3 8】



EG-7

【 0 3 3 7】

表題化合物を、4 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリルから、実施例 9 に記載の方法を用いて製造した。

MS (ES⁺) m/e = 427. ¹H NMR (DMSO) 1.12 (6H, m), 2.80 (3H, m), 4.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.24 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.83 (2H, br s), 8.20 (1H, m), 8.52 (2H, m), 8.66 (1H, m), 12.00 (1H).

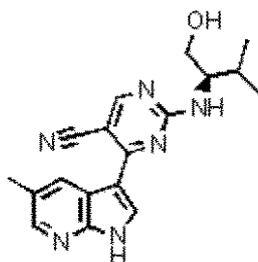
10

20

【 0 3 3 8】

実施例 11 : 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルアミノ) - 4 - (5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 1 3 9】



EG-8

【 0 3 3 9】

工程 1 : 5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【化 1 4 0】



30

40

【 0 3 4 0】

THF (1 5 0 m L) および水 (1 5 m L) 中、5 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (5 g、1 4 . 2 9 m m o l)、トリフルオロ (メチル) ホウ酸カリウム (2 . 6 2 g、2 1 . 4 3 m m o l)、炭酸セシウム (1 2 . 5 6 g、3 8 . 5 7 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1 . 1 6 g、1 . 4 3 m m o l) の溶液を、還流温度で 1 8 時間加熱した。反応混合物を環境温度まで冷却し、EtOAc (1 0 0 m L) と水 (1 0 0 m L) の間に分配させた。有機層を分離し、1 N HCl (1 0 0 m L) および塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリ

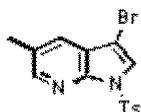
50

カゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー上で精製し、表題化合物を白色固体として得た (1.903 g、47% 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.83 (2H, s), 7.95 (2H, d), 8.20 (1H, s); MS (ES+) 287.

【0341】

工程 2 : 3 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン .
【化 1 4 1】



10

【0342】

ジクロロメタン (40 mL) 中、5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1.9 g、6.62 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中、臭素 (0.678 mL、13.24 mmol) の溶液で滴下処理した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (150 mL) および NaHCO_3 飽和水溶液と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液 (250 mL) の 1 : 1 混合物の間に分配させた。有機層を分離し、水層を DCM (50 mL) で2回再抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の化合物をオフホワイト色固体として得た (2.381 g、99% 収率)。

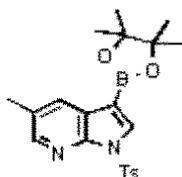
20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.14 (1H, s), 8.21 (1H, s); MS (ES+) 365.

【0343】

工程 3 : 5 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン .

【化 1 4 2】



30

【0344】

ジオキサン (25 mL) 中、3 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1.0 g、2.75 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (1.046 g、4.12 mmol) および酢酸カリウム (0.851 g、8.67 mmol) の混合物を脱気し、窒素下で30分間攪拌した。反応混合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.317 g、0.27 mmol) で処理し、再び脱気した。次いで、反応混合物を16時間加熱還流した。得られた混合物を室温まで冷却し、セライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、フロリジルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.779 g、69% 収率)。

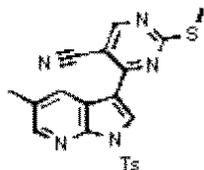
40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) 1.32 (12H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.42 (2H, d), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.04 (2H, d), 8.22 (1H, s); MS (ES+) 413.

【0345】

工程 4 : 4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 1 4 3】



【 0 3 4 6】

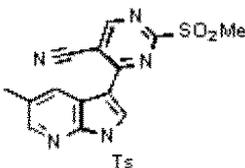
ジオキササン (9 mL) 中、5 - メチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (3 0 6 m g 、 0 . 7 4 m m o l) および 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (2 0 7 m g 、 1 . 1 2 m m o l) の混合物を脱気し、窒素下で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウム (3 3 6 m g 、 2 . 2 3 m m o l) およびピス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (3 8 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l) で処理し、再び脱気した。反応混合物を窒素下で 1 0 分間攪拌した。水 (1 . 3 5 m L) を添加し、反応混合物を脱気し、窒素下で 2 時間攪拌した。懸濁液を観察した。得られた混合物を濾過し、固体をジオキササンおよび水で洗浄した。固体を真空オープン下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (2 8 2 m g 、 8 7 % 収率) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - D_6 , 400 MHz) 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.46 (2H, d), 8.07 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.15 (1H, s); MS (ES+) 436.

【 0 3 4 7】

工程 5 : 4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 1 4 4】



【 0 3 4 8】

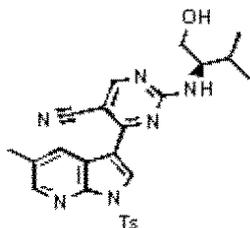
ジクロロメタン (1 5 m L) 中、4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (2 1 6 m g 、 0 . 4 9 8 m m o l) を、m - クロロ過安息香酸 (2 1 5 m g 、 1 . 2 4 4 m m o l) で処理した。得られた懸濁液を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび NaHCO₃ 飽和水溶液と Na₂S₂O₃ 飽和水溶液 (5 0 m L) の間に分配させた。有機層を分離し、水層を DCM で 2 回再抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた固体を EtOH で粉末化し、濾過して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た (1 8 6 m g 、 8 0 % 収率、LCMS により 1 0 : 9 0 スルホキシド : スルホン混合物) 。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - D_6 , 400 MHz) 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.54 (3H, s), 7.48 (2H, d), 8.10 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.64 (1H, s); MS (ES+) 468 (スルホン), (ES+) 452 (スルホキシド) .

【 0 3 4 9】

工程 6 : 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルアミノ) - 4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル .

【化 1 4 5】



【 0 3 5 0】

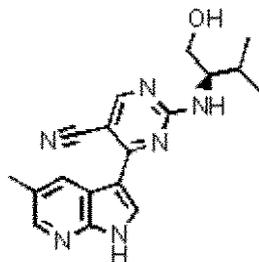
THF (4 mL) 中、4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (120 mg、0.257 mmol)、(R) - (-) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (57 μ l、0.515 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (90 μ l、0.515 mmol) の混合物を、1 時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色ガラス状固体として得た (97 mg、77% 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - D_6 , 400 MHz) 0.92 (3H, d), 0.94 (3H, d), 1.98 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.40 および 2.45 (3H, 2 s 回転異性体 s), 3.50 - 3.64 (2H, m), 3.97 (1H, m), 4.68 (1H, dt), 7.45 (2H, d), 8.05 (2H, dd), 8.19 (1H, t), 8.33 (1H, dd), 8.54 および 8.80 (1H, 2 br s 回転異性体), 8.73 および 8.76 (1H, 2 s 回転異性体), 8.82 および 8.86 (1H, 2 s 回転異性体); MS (ES+) 491, (ES-) 489.

【 0 3 5 1】

工程 7 : 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルアミノ) - 4 - (5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル.

【化 1 4 6】



EG-8

【 0 3 5 2】

THF (7 mL) および水 (1.5 mL) 中、2 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イルアミノ) - 4 - (5 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (97 mg、0.198 mmol) を、水酸化リチウム - 水和物 (83 mg、1.98 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と水の間に分配させた。有機層を分離し、水層を EtOAc で 2 回、そして DCM で 2 回再抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、次いで逆相分取 HPLC [Waters Sunfire C18、10 μ M、100 カラム、25 mL / 分で 16 分かけて、勾配 10% - 95% B (溶媒 A : 水中 0.05% TFA; 溶媒 B : CH_3CN)] により精製して、表題化合物をオフホワイト色固体および TFA 塩として得た (12.5 mg、14% 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - D_6 , 400 MHz) 0.94 (6H, m), 2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 3.59 (2H, m), 4.08 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, m), 8.61 (2H, m), 8.87 (1H, s), 12.42 (1H, s); MS (ES+) 337, (ES-) 335

【0353】

実施例12：PLKアッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイを用いてヒトPLKキナーゼの阻害剤として評価する。

【0354】

PLK1阻害アッセイI：

放射性リン酸塩組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK1阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは25mM HEPES (pH7.5)、10mM MgCl₂、および1mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は350μM [- 33 P] ATP (136mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および450μM ペプチド (KKKISDELMDATFADQEAQ) [配列番号：1] であった。アッセイは2nMのPLK1の存在下、25で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30μLを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (典型的に終濃度10μMから始まり、2倍の連続希釈) を含むDMSO原液2μLをデュプリケートで加えた (DMSO終濃度5%)。このプレートを25で10分間プレインキュベートし、8μL [- 33 P] ATP (終濃度350μM) を加えることにより反応を開始させた。

10

【0355】

240分後に、100μLの0.14Mリン酸を加えることにより、反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を100μLの0.1Mリン酸で前処理した後、125μLの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4×200μLの0.1Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100μLのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

20

【0356】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ (Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析からKi (見掛け値) データを算出した。

30

【0357】

PLK1阻害アッセイII：

放射性リン酸塩組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK1阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは25mM HEPES (pH7.5)、10mM MgCl₂、0.1% BSA、および2mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は150μM [- 33 P] ATP (115mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および300μM ペプチド (KKKISDELMDATFADQEAQ) [配列番号：2] とした。アッセイは4nM PLK1の存在下、25で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30μLを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度10μMから始まり、2倍の連続希釈) を含むDMSO原液2μLをデュプリケートで加えた (DMSO終濃度5%)。このプレートを25で10分間プレインキュベートし、8μL [- 33 P] ATP (終濃度150μM) を加えることにより反応を開始させた。

40

【0358】

90分後、100μLの0.14Mリン酸を加えることにより反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を100μLの0.1Mリン酸で前処理した後、125μLの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4×200μLの0.1Mリン酸で洗浄

50

した。乾燥させた後、100 μ LのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った(1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

【0359】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ(Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA)を用い、初速度データの非線形回帰分析から K_i (見掛け値)データを算出した。

【0360】

以下の表は、これらのアッセイにおける化合物の結果を含む。表中、PLK1阻害 K_i が < 3 nMは、+++、PLK1阻害 K_i が、3 nMないし40 nMは、++、そしてPLK1阻害 K_i が > 40 nMは、+であり、; NTは、化合物が評価されなかったことを意味する。

【表 8 5】

IA-0	++
IA-1	+
I-1	+
II-1	+
I-2	+
I-3	++
I-4	+
I-5	+
I-6	+++
I-7	+
I-8	+
II-0	++
IA-9	+
I-9	++
I-10	++
I-11	+
I-12	+
I-13	+
I-14	++
I-15	+
I-16	++
I-17	+
I-18	++
I-19	+
I-20	+
I-21	+
I-22	+
I-23	+
I-24	++
I-25	++
II-2	+
II-3	+
II-4	+

II-5	+
II-6	+
II-7	+
II-8	+
II-9	+
II-10	+
II-11	+
I-26	+++
I-27	+
II-12	+
II-13	+
I-28	+
I-29	++
II-14	+
I-30	+
I-31	++
I-32	+
I-33	+
I-34	+
I-35	++
I-36	++
II-15	+
I-37	+
I-38	+
I-39	++
I-40	+
I-41	+
I-42	+
II-16	+
I-43	+
I-44	+
I-45	++
I-46	+

I-47	+++
I-48	+
I-49	++
I-50	+
I-51	+++
I-52	+++
I-53	+
I-54	+
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
EG4	+
I-59	++
I-60	++
I-61	+++
I-62	++
I-63	++
I-64	+
I-65	++
I-66	+
I-67	+
I-68	+
I-69	+
I-70	+
I-71	+
I-72	++
I-73	++
I-74	++
I-75	++
I-76	+
I-77	++
I-78	++

10

20

30

40

【表 8 6】

I-79	+
I-80	+
I-81	++
I-82	++
I-83	+++
I-84	+++
I-85	+
I-86	+
I-87	+
I-88	+
I-89	+
I-90	++
I-91	++
I-92	+
I-93	++
I-94	++
I-95	++
I-96	++
I-97	++
I-99	+++
I-100	+++
EG5	+
I-101	+++
I-102	+++
I-104	+
I-105	++
I-106	++
I-107	++
I-108	++
I-109	++
I-110	++
I-111	+++
I-98	++
I-112	+++

I-113	+
I-114	++
I-115	++
I-116	++
I-117	+
I-118	+
I-119	++
I-120	++
I-121	+++
I-122	+++
I-123	++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++
I-128	++
I-130	+++
I-131	+++
I-132	++
I-133	+++
I-134	+++
I-135	++
I-136	+++
I-137	+++
I-138	+++
I-139	+++
I-140	+++
I-141	+++
I-142	+++
I-143	+++
I-144	+++
I-145	+++
I-146	+++
I-147	+++

I-148	++
I-149	+++
I-150	+++
I-151	+++
I-152	+++
I-153	+++
I-154	++
I-155	+++
I-156	NT
I-157	+++
I-158	+++
I-159	+++
I-160	+++
I-161	+++
I-162	+++
I-163	+++
I-164	++
I-165	++
I-166	+++
I-167	+++
I-168	+++
I-169	+++
I-170	+++
I-171	++
I-172	++
I-173	+++
I-174	+++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	+++
I-178	++
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++

10

20

30

40

【表 8 7】

I-182	++
I-183	+++
I-184	+++
I-185	+++
I-186	+++
I-187	+++
I-188	+++
I-189	+++
I-190	+++
I-191	++
I-192	+++
I-193	+++
I-194	++
I-195	++
I-196	+++
I-197	++
I-198	++
I-199	++
I-200	+++
I-201	+++
I-202	+++
I-203	+++
I-204	++
I-205	+++
I-206	+++
I-207	+++
I-208	+++
I-209	++
I-210	+++
I-211	+++
I-212	+++
I-213	+++
IA-12	++
IA-13	++

I-214	++
I-215	+++
I-216	+++
I-217	+++
I-218	+++
I-219	+++
I-220	+++
I-221	++
I-222	+++
IA-14	+
I-223	++
I-224	+++
I-225	+++
I-226	+++
I-227	+++
I-228	+++
I-229	+++
I-230	+++
I-231	+++
I-232	NT
I-233	+++
I-234	+++
I-235	+
I-236	+++
I-237	+++
I-238	+++
I-239	+++
I-240	+++
I-241	++
I-242	+++
I-243	+++
I-244	+++
I-245	+
I-246	+++
I-247	+++

I-248	++
I-249	+++
I-250	+++
I-251	+++
I-252	++
I-253	+++
I-254	+++
I-255	+++
I-256	+++
I-257	+++
I-258	+++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	+++
I-263	+++
I-264	+++
I-265	+++
I-266	+++
I-267	+++
I-268	+++
I-269	++
I-270	+++
I-271	++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	+++
I-275	+++
I-276	+++
I-277	+++
I-278	+++
I-279	++
I-280	++
I-281	+++
I-282	+++

10

20

30

40

【表 8 8】

I-283	++
I-284	+++
I-285	+++
I-286	++
I-287	++
I-288	++
I-289	+++
I-290	++
I-291	+++
I-292	+++
I-293	+++
I-294	++
I-295	+++
I-296	+++
I-297	+++
I-298	+++
I-299	+++
IA-2	+
IA-3	++
IA-4	++
IA-5	++
IA-6	+
IA-7	+
IA-8	+
EG6	++
EG7	++
EG8	++
IA-10	+
IA-11	++
I-300	+++
I-301	+
I-302	+++
I-303	+++
I-304	NT

10

20

30

40

PLK2 阻害アッセイ :

放射性リン酸塩組み込みアッセイを用いて、化合物をそれらのPLK2阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、0.1% BSAおよび2 mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は200 μM [- 33P] ATP (57 mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および300 μM ペプチド (KKKISDELMDA TFADQEA K) [配列番号 : 3] であった。アッセイは25 nM PLK2の存在下、25 で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30 μLを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度10 μMから始まり、2倍の連続希釈) を含むDMSO原液2 μLをデュプリケートで加えた (DMSO終濃度5%)。このプレートを25 で10分間ブレインキュベートし、8 μL [- 33P] ATP (終濃度200 μM) を加えることにより反応を開始させた。

10

【0363】

90分後、100 μLの0.14 Mリン酸を加えることにより反応を停止させた。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を100 μLの0.2 Mリン酸で前処理した後、125 μLの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4 x 200 μLの0.2 Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μLのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

20

【0364】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ (Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析からKi (見掛け値) データを算出した。

【0365】

PLK3 阻害アッセイ :

放射性リン酸塩組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK3阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂ および1 mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は75 μM [- 33P] ATP (60 mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および10 μM ペプチド (SAM68タンパク質 332 - 443) とした。アッセイは5 nM PLK3 (S38 - A340) の存在下、25 で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30 μLを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度10 μMから始まり、2倍の連続希釈) を含むDMSO原液2 μLをデュプリケートで加えた (DMSO終濃度5%)。このプレートを25 で10分間ブレインキュベートし、8 μL [- 33P] ATP (終濃度75 μM) を加えることにより反応を開始させた。

30

40

【0366】

60分後、100 μLの0.14 Mリン酸を加えることにより反応を停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を100 μLの0.2 Mリン酸で前処理した後、125 μLの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4 x 200 μLの0.2 Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μLのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

【0367】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェア

50

パッケージ (Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析から K_i (見掛け値) データを計算した。

【0368】

PLK4阻害アッセイ:

放射性リン酸塩組み込みアッセイを用い、化合物をそれらのPLK4阻害能に関してスクリーニングした。アッセイは8mM MOPS (pH7.5)、10mM MgCl₂、0.1% BSAおよび2mM DTTの混合物中で行った。最終の基質濃度は15 μM [- 33P] ATP (227mCi 33P ATP / mmol ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および300 μM ペプチド (KKKMDATFADQ) [配列番号: 4] とした。アッセイは25 nM PLK4の存在下、25 で行った。ATPおよび対象とする試験化合物を除く、上記の全ての試薬を含むアッセイバッファー原液を作製した。この原液30 μLを96ウェルプレートに入れた後、試験化合物の連続希釈液 (一般に終濃度10 μMから始まり、2倍の連続希釈) を含むDMSO原液2 μLをデュプリケートで加えた (DMSO終濃度5%)。このプレートを25 で10分間ブレインキュベートし、8 μL [- 33P] ATP (終濃度15 μM) を加えることにより反応を開始させた。

10

【0369】

180分後、100 μLの0.14Mリン酸を加えることにより反応を停止した。マルチスクリーンホスホセルロースフィルター96ウェルプレート (Millipore、カタログ番号MAPHN0B50) を100 μLの0.2Mリン酸で前処理した後、125 μLの反応停止したアッセイ混合物を加えた。プレートを4 × 200 μLの0.2Mリン酸で洗浄した。乾燥させた後、100 μLのOptiPhase「Super Mix」液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加えた後、シンチレーション計数を行った (1450 Microbeta液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

20

【0370】

全てのデータ点に関して平均バックグラウンド値を除いた後、Prismソフトウェアパッケージ (Macintosh用GraphPad Prismバージョン3.0cx、GraphPad Software, San Diego California, USA) を用い、初速度データの非線形回帰分析から K_i (見掛け値) データを算出した。

30

【0371】

式I dの化合物は、以下の表に記載の通り、PLK2およびPLK3よりもPLK1に選択性を示す。

【表 8 9】

化合物番号	$\frac{K_i(PLKD)}{K_i(PLKD)}$	$\frac{K_i(PLKD)}{K_i(PLKD)}$
I-102	113	28
I-124	323	185
I-126	211	126
I-127	210	140
I-131	180	163
I-139	1000	456
I-142	< 30	< 23
I-147	523	186
I-148	63	70
I-149	< 130	< 100
I-167	914	586
I-267	1152	
I-268	293	141
I-272	67	14
I-273	1813	581
I-274	4074	
I-275	313	919
I-276	2952	
I-277		39
I-278	208	142

10

20

【 0 3 7 2 】

他の態様

本発明がその詳細な説明と関連して記載されるとき、上記の記載は、説明を意図し、本発明の範囲を制限せず、本発明は特許請求の範囲により定義されることが理解されるべきである。他の局面、利点、および改変は、添付の特許請求の範囲内である。

30

【配列表】

2014051516000001.app

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成25年11月29日(2013.11.29)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

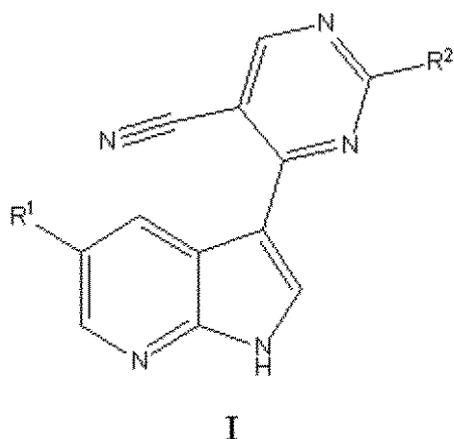
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

式 I :

【化 1】



[式中、

R^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、所望により 1 ~ 3 個の R^3 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族、所望により 1 ~ 3 個の R^3 で置換されていてよい $-O$ (C_{1-6} 脂肪族)、または $-N(H)R$ であり；

R は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または所望により $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される 1 ~ 3 個の基を含んでいてよい 4 ~ 12 員のヘテロ環式環（ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、オキソ、 $-CF_3$ 、 W 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-W$ 、 $-N(W)_2$ 、 $-N(H)-SO_2-W$ 、 $-S(O)_2-N(H)-W$ 、 $-S(O)_2-N(W)_2$ 、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、 $-O-C(O)-W$ 、 $-C(O)-O-W$ 、 $-SO_2-W$ 、 SW または $-OW$ から選択され；

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環から選択され； C_{1-6} アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個のハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキルまたは $NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよいか；または

1 個の W は、それが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員環を形成するか；または

2 個の W は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-3} アルキルであるか；または

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；

2 個の W は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく；

R^2 は、 $-NR^4R^5$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、または $-NR^{10}R^{11}$ であり；

R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^4 は、それぞれ独立して、 $-H$ または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

R^5 は、それぞれ独立して、所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族、または所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい 4 ~ 8 員の単環式環もしくは 6 ~ 10 員の二環式環であるか、または

R^4 および R^5 は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい単環式または二環式環を形成してよく；

R^6 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、-L-アリアル、または-L-ヘテロアリアル（ここで、 C_{1-6} アルキル、-L-アリアル、または-L-ヘテロアリアルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であり；

L は、 C_{0-3} アルキルであり；

R^7 は、それぞれ独立して、オキソ、アルキル、ハロゲン、-CN、-OR⁹、-SR⁹、-N(R^9)₂、 C_{3-8} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、または-N(R^{1-7})-、-O-もしくは-S-から選択される 1 ~ 3 個の基を含む 4 ~ 8 員のヘテロ環式環（ここで、アルキル、シクロアルキル、4 ~ 8 員のヘテロ環式単環式もしくは二環式環、アリアルおよびヘテロアリアルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であるか、または

同一原子または隣接原子上の 2 個の R^7 は、結合して、炭素環式環または-N(R^{1-7})-、-O-もしくは-S-から選択される 1 ~ 3 個の基を含む 4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し（ここで炭素環式環および 4 ~ 8 員のヘテロ環式環はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）；

R^8 は、それぞれ独立して、-R、-Q、-R⁹、-OR⁹、-N(R^9)₂、ハロゲン、または-CNであり；

R^9 は、それぞれ独立して、-H、-N(R^{1-6})₂、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2 個の R^9 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、-N(R^{1-7})-、-O-または-S-からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 個の基をさらに含む 4 ~ 8 員環を形成し（ここで 4 ~ 8 員環は、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。）；

R^{1-6} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または

2 個の R^{1-6} 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、NR¹⁻⁷、O または S から選択される 1 または 2 個の基を含む 4 ~ 8 員環を形成し；

R^{1-7} は、それぞれ独立して、水素、Q₁ または C_{1-4} 脂肪族もしくはシクロ脂肪族（ここで、 C_{1-4} 脂肪族またはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q₁ は、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-C(O)-N(H)-W、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、または-SO₂-Wであり；

R^{1-0} は、-H または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

R^{1-1} は、-C(R^{1-2} R^{1-3})C(=O)NR¹⁻⁴R¹⁻⁵であり；

R^{1-2} および R^{1-3} は、それぞれ独立して、H または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であるか；または

R^{1-2} および R^{1-3} は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよいか；または

R^{1-0} および R^{1-2} は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよく；そして

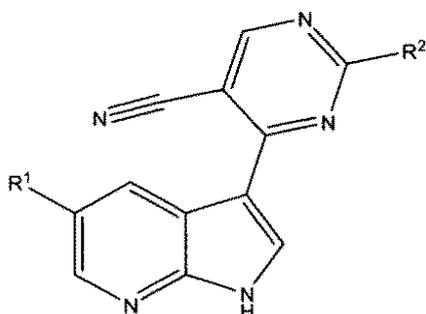
R^{1-4} および R^{1-5} は、それぞれ独立して、H、または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置

換されていてよい、 C_{1-6} アルキル、炭素環式もしくはヘテロ環式であるか；または
 R^{14} および R^{15} は、結合して一体となり、所望により1~3個の R^9 で置換されて
 いてよい環を形成してよい。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩（ただし、以下に定義される化合物
 およびその薬学的に許容される塩を除く）：

式：

【化2】



[式中、

R^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり；

R は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8}
 シクロアルキル、または所望により $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から選択され
 る1~3個の基を含んでいてよい4~12員のヘテロ環式環（ここで、脂肪族、アリール
 、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により1~3
 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、オキ
 ソ、 $-CF_3$ 、 W 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-W$ 、 $-N(W)_2$ 、 $-N(H)-S$
 O_2-W 、 $-S(O)_2-N(H)-W$ 、 $-S(O)_2-N(W)_2$ 、 $-C(O)-W$ 、
 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、 $-C(O)-O-W$ 、 $-SO_2-$
 W 、および $-OW$ から選択されるか；または

2個の Q は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換さ
 れていてよい4~8員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピルおよびピロリジン
 から選択され；該 C_{1-6} アルキル、シクロプロピルまたはピロリジンはそれぞれ、所望
 により1~3個の $-OR^6$ 、 $-CN$ 、または $NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよいか；ま
 たは

2個の W は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換さ
 れていてよい4~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく
 ；

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-3} アルキルであるか；ま
 たは

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C_{1-3}
 C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい4~8員のヘテロ環式環を形成し；

R^2 は、 $-NR^4R^5$ であり；

R^4 は、それぞれ、 $-H$ であり；

R^5 は、それぞれ独立して、1~4個の R^7 で置換されている C_{1-4} アルキルであり

；

R^6 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-L-$ アリール、または $-L-$ ヘ
 テロアリール（ここで、 C_{1-6} アルキル、 $-L-$ アリール、または $-L-$ ヘテロアリー
 ルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1~3個の R^8 で置換されていてよい。）で
 あり；

L は、 C_{0-3} アルキルであり；

R^7 は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジルまたはピリミジル（ここで、該フェニル、ピリジルまたはピリミジルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1～3個の R^8 で置換されていてよい。）であり；

R^8 は、それぞれ独立して、 $-R$ 、 $-Q$ 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、ハロゲン、または $-CN$ であり；

R^9 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 C_{3-6} 炭素環式環、5～6員のヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_{3-6} 炭素環式環、5～6員のヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により1～3個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2個の R^9 基は、それらが結合するN原子と一体となって、 $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ からそれぞれ独立して選択される1または2個の基をさらに含む4～8員環を形成し（ここで4～8員環は、所望により、かつ独立して、1～3個の W で置換されていてよい。）；

R^{16} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または

2個の R^{16} 基は、それらが結合するN原子と一体となって、 NR^{17} 、OおよびSから選択される1または2個の基を含む4～8員環を形成し；

R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 Q_1 または C_{1-4} アルキルもしくはシクロ脂肪族（ここで、 C_{1-4} アルキルまたはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により1～3個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q_1 は、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、 $-SO_2-W$ 、 $-S(O)_2-N(H)-W$ 、 $-S(O)_2-N(W)_2$ 、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-C(O)-N(H)-W$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、 $-O-C(O)-W$ 、 $-C(O)-O-W$ 、または $-SO_2-W$ である；

ここで、各ヘテロアリアルは、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル、およびイソキノリニルから選択される置換されていてよいヘテロアリアルであり；

各ヘテロ環式環は、アゼチニル、1,4-ジアゼパニル、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンズイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロペラジニル、2-テトラヒドロペラジニル、3-テトラヒドロペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアンおよび1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンから選択される置換されていてよいヘテロ環式環であり；

上記したヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1以上の環員が酸素、硫黄、窒素およびリンから独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の、単環式、二環式または三環

式環系である]
で示される化合物)。

【請求項 2】

R^1 がハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、所望により 1 ~ 3 個の R^3 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり、そして R^3 が、それぞれ独立して、ハロ、アリールまたはヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が -NHR であり、R が、H、 C_{1-6} 脂肪族、アリールまたは C_{3-8} シクロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、-NR⁴R⁵ または -NR¹⁰R¹¹ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、-NR⁴R⁵ (式中、 R^4 が、H または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり、そして R^5 が、所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族または所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい 3 ~ 6 員の単環式環もしくは 6 ~ 10 員の二環式環である。) である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が H であり、そして R^5 が、窒素原子に結合した炭素原子にて R^7 で置換されたエチルである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R^7 が、フェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、所望により 1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R^7 が、所望によりオルトまたはメタ位にて R^8 で置換されていてよいフェニルであり、さらにパラ位にて R^8 で置換されていてよい、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 が、パラ位にて -R または -N(R^9)₂ で置換されたフェニルであり；

R が、所望により -N(R^{17})-、-O- または -S- からそれぞれ独立して選択される 1 ~ 3 個の基を含んでいてよい 4 ~ 8 員のヘテロ環式環であり、該ヘテロ環式環が、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよく；

Q が、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、-CF₃、W、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-C(O)-O-W から選択され；

W が、それぞれ独立して、-H、 C_{1-6} アルキル、またはシクロアルキルから選択され；

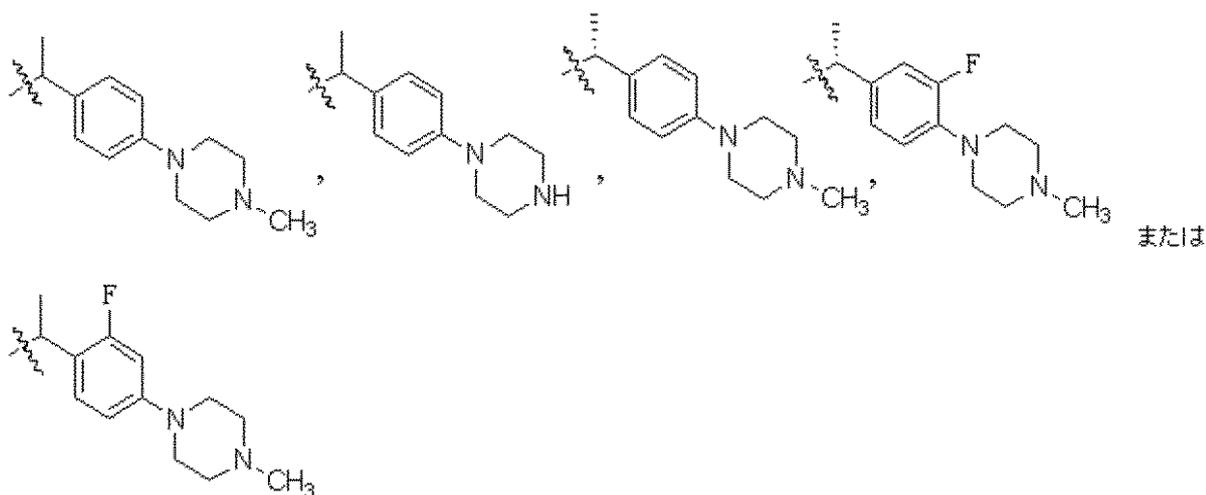
R^9 が、それぞれ独立して、-H、 C_{3-6} ヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族 (ここで、 C_{3-6} ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。) であるか；または

2 個の R^9 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、-N(R^{17})-、-O- または -S- からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 個の基をさらに含んでいてよい 4 ~ 8 員環を形成する (ここで、該 4 ~ 8 員環が、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。) 、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が、

【化3】



である、請求項10記載の化合物。

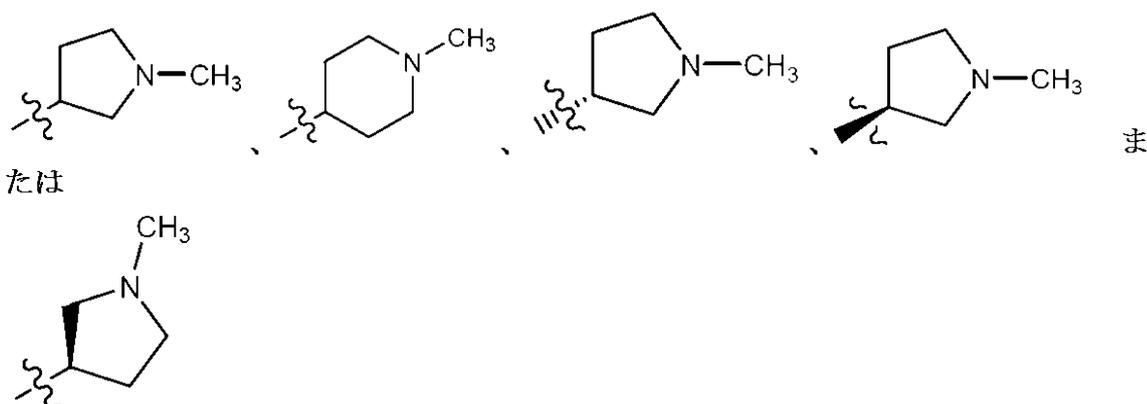
【請求項12】

R^7 が、パラ位にて $-OR^9$ で置換されたフェニルであり、 R^9 が、 $-H$ 、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環、または C_{1-3} アルキル（ここで、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル環および C_{1-3} アルキルはそれぞれ、所望により1~3個のQで置換されていてよい。）である、請求項9記載の化合物。

【請求項13】

R^9 が、

【化4】



である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

R^7 が、所望により1~3個の R^8 で置換されていてよいピリミジニルである、請求項8記載の化合物。

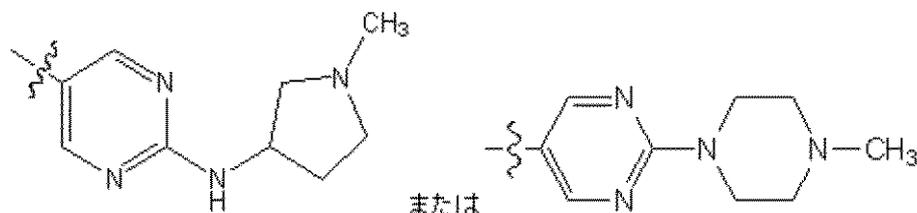
【請求項15】

R^7 が、所望により2位にて R^8 で置換されていてよい5-ピリミジニルであり、 R^8 が、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、ハロゲン、または $-CN$ であり； R^9 が、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_{3-6} 炭素環式環、 C_{3-6} ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により1~3個のQで置換されていてよい。）である、請求項8記載の化合物。

【請求項 16】

R⁷ が、

【化 5】



である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R⁷ が、所望により 1 ~ 3 個の R⁸ で置換されていてよいピリジニルである、請求項 8 記載の化合物。

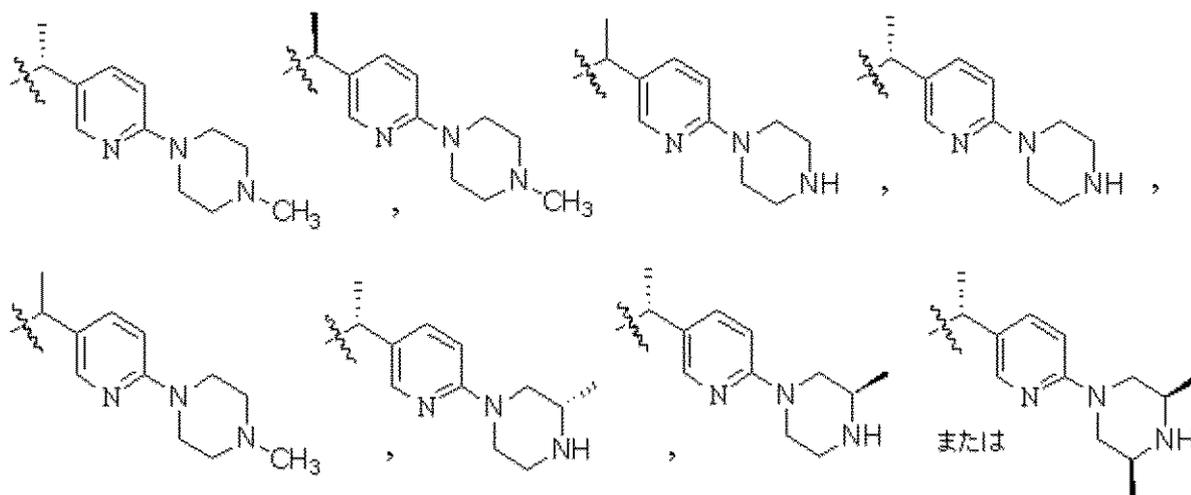
【請求項 18】

R⁷ が、所望により 1 ~ 3 個の R⁸ で置換されていてよい 3 - ピリジニルであり、R⁸ が、- Q、- R⁹、- OR⁹、- N(R⁹)₂、ハロゲン、または - CN であり；R⁹ が、それぞれ独立して、- H、C₃ - 6 員ヘテロ環式環、または C₁ - 3 脂肪族（ここで、C₃ - 6 員ヘテロ環式環および C₁ - 3 脂肪族がそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または 2 個の R⁹ 基が、それらが結合する N 原子と一体となって、所望により - N(R¹⁷) -、- O - または - S - から選択される 1 または 2 個の基をさらに含んでいてよい 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環を形成し（ここで、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環は、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。）；R¹⁷ が、それぞれ独立して、水素、または C₁ - 4 脂肪族（ここで、C₁ - 4 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；Q が、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、- CF₃、- NH₂、- N(H) - W、または - N(W)₂ から選択され；W が、それぞれ独立して、- H、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環から選択されるか（ここで、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環がそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個のハロゲン、- OR⁶、- CN、C₁ - 6 アルキルまたは - NR¹⁸ R¹⁹ で置換されていてよい。）；または 1 個の W 基が、それらが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員環を形成するか；または 2 個の W 基が、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員環を形成する、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷ が、

【化6】



である、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 20】

1 個の R^8 が、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または 4 ~ 8 員のヘテロ環式環（それぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 21】

1 個の R^8 が、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい 5 ~ 6 員のヘテロ環式環である、請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

1 個の R^8 が、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよいピペラジン環である、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

1 個の R^8 が Q である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 24】

Q が、 $-NHW$ 、 $-NW_2$ または $-OW$ である、請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

W が、 $C_1 - 6$ アルキルまたはヘテロ環式環（ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環がそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個のハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $-NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよい。）である、請求項 24 記載の化合物。

【請求項 26】

1 個の R^8 が、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、または $-N(R^9)_2$ である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 27】

R^9 が、独立して、H、 $C_3 - 6$ 炭素環式環、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環、または $C_1 - 3$ 脂肪族（ここで、 $C_3 - 6$ 炭素環式環、 $C_3 - 6$ ヘテロ環式環および $C_1 - 3$ 脂肪族が、それぞれ所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2 個の R^9 基が、それらが結合する N 原子と一体となって、所望により $-N(R^{17})$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ から選択される 1 または 2 個の基をさらに含んでいてよい 4 ~ 8 員環を形成する（ここで、4 ~ 8 員環が、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。）、請求項 26 記載の化合物。

【請求項 28】

R^7 が、所望により 1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい 4 ~ 10 員のヘテロ環式単環式または二環式環である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 29】

R⁷ が、所望により 1 ~ 3 個の R⁸ で置換されていてよい 4 ~ 6 員のヘテロ環式単環式環である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 30】

R⁷ が、所望により 1 ~ 3 個の R⁸ で置換されていてよい C₃ ~ C₈ 炭素環である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 31】

R² が、-NR¹⁰R¹¹ である、請求項 5 記載の化合物。

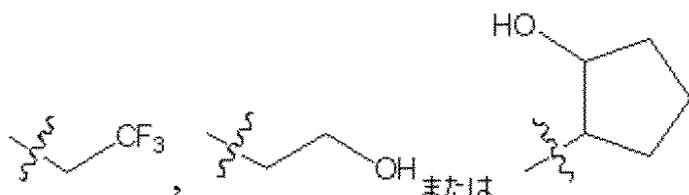
【請求項 32】

R¹⁰ が、-H であり、R¹¹ が、-C(R¹²R¹³)C(=O)NR¹⁴R¹⁵ であり、R¹² が H であり；R¹³ が C₁₋₃ アルキルであり；R¹⁴ が H であり；そして、R¹⁵ がトリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されたアルキルであるか、または R¹⁵ が、ヒドロキシで置換されたシクロアルキルである、請求項 31 記載の化合物。

【請求項 33】

R¹⁵ が、

【化 7】



である、請求項 32 記載の化合物。

【請求項 34】

R² が、-OR⁶ または -SR⁶ であり、R⁶ が、所望により置換されていてよいフェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 35】

化合物 I - 2 ~ I - 4、I - 10、I - 24 ~ I - 31、I - 34 ~ I - 36、I - 38 ~ I - 40、I - 44、I - 47、I - 49、I - 57、I - 58、I - 61、I - 63、I - 65 ~ I - 71、I - 73、I - 74、I - 76 ~ I - 83、I - 85 ~ I - 89、I - 91、I - 93、I - 95 ~ I - 98、I - 101、I - 103 ~ I - 111、I - 114 ~ I - 120、I - 128、I - 132、I - 134、I - 135、I - 150、I - 152、I - 153、I - 156 ~ I - 160、I - 165、I - 166、I - 173 ~ I - 175、I - 178 ~ I - 180、I - 182 ~ I - 184、I - 187 ~ I - 189、I - 192、I - 193、I - 202 ~ I - 222、I - 224 ~ I - 265、I - 269 および I - 270、化合物 IA - 0 ~ IA - 13、化合物 II - 0 ~ II - 17、ならびに化合物 EG 4、EG 5、EG 6、EG 7 および EG 8 またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 35 のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはピークルを含む、組成物。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 35 のいずれか一項記載の化合物を含む、PLK タンパク質キナーゼ活性を阻害するための医薬。

【請求項 38】

生物学的サンプルを請求項 1 ~ 35 のいずれか一項記載の化合物と接触させることを含む、該生物学的サンプルにおける PLK タンパク質キナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物を含む、腫瘍疾患、増殖障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症障害、または免疫学的に仲介される障害を処置するための医薬。

【請求項 4 0】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物を含む、固形腫瘍、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または直腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系 (CNS) の癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌を処置するための医薬。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物を含む、癌を処置するための医薬。

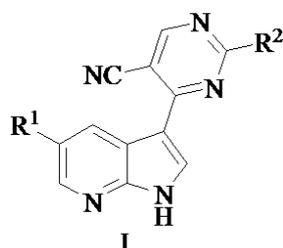
【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物を含む、細胞増殖、癌細胞の転移もしくはアポトーシス、または血管形成に関する疾患を処置するための医薬であって、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項記載の化合物を同時、個別または連続投与するための医薬。

【請求項 4 3】

式 I

【化 8】



[式中、

R¹ は、-H、ハロゲン、所望により 1 ~ 3 個の R³ で置換されていてよい C₁ - 6 脂肪族、所望により 1 ~ 3 個の R³ で置換されていてよい -O (C₁ - 6 脂肪族)、または -N(H)R であり；

R は、それぞれ独立して、H、C₁ - 6 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 8 シクロアルキル、または所望により -N(R¹⁷)-、-O- もしくは -S- から選択される 1 ~ 3 個の基を含んでいてよい 4 ~ 8 員のヘテロ環式環 (ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。) であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、ベンジル、オキソ、-CF₃、-CN、-NH₂、-N(H)-W、-N(W)₂、-N(H)-SO₂-W、-S(O)₂-N(H)-W、-S(O)₂-N(W)₂、-C(O)-W、-C(O)-N(W)₂、-N(H)-C(O)-W、-O-C(O)-W、-C(O)-O-W、-SO₂-W、SW または -OW から選択され；

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C₁ - 3 アルキルまたは CF₃ で置換されていてよい 4 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、-H、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環 (ここで、C₁ - 6 アルキル、アラルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個のハロゲン、-OR⁶、-CN、C₁ - 6 アルキルまたは NR¹⁸R¹⁹ で置換されていてよい。) から選択されるか；または

1 個の W は、それらが結合する窒素原子および R の炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員環を形成するか；または

2 個の W は、それらが結合する同一または異なる窒素原子または炭素原子と一体となって、4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；

R¹⁸ および R¹⁹ は、それぞれ独立して、水素または C₁ - 3 アルキルであるか；または

R¹⁸ および R¹⁹ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C₁ -

3 アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；
2 個の W は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく；

R^2 は、 $-NR^4R^5$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり；

R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^4 は、それぞれ独立して、 $-H$ または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；

R^5 は、それぞれ独立して、所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族、または所望により 1 ~ 4 個の R^7 で置換されていてよい 3 ~ 6 員の単環式もしくは 6 ~ 10 員の二環式環であるか、または

R^4 および R^5 は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい単環式または二環式環を形成してよく；

R^6 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 $-L$ -アリール、または $-L$ -ヘテロアリール（ここで、 C_{1-3} アルキル、 $-L$ -アリール、または $-L$ -ヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であり；

L は、 C_{0-3} アルキルであり；

R^7 は、それぞれ独立して、オキソ、アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される 1 ~ 3 個の基を含む 4 ~ 8 員のヘテロ環式環（ここで、アルキル、シクロアルキル、4 ~ 8 員のヘテロ環式単環式もしくは二環式環、アリール、およびヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であるか、または

同一原子または隣接原子上の 2 個の R^7 は、結合して、炭素環式環または $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される 1 ~ 3 個の基を含む 4 ~ 8 員のヘテロ環式環（ここで、該炭素環式環および 4 ~ 8 員のヘテロ環式環はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）を形成し；

R^8 は、それぞれ独立して、 $-R$ 、 $-Q$ 、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、ハロゲン、または $-CN$ であり；

R^9 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 C_3-C_6 炭素環式環、 C_3-C_6 ヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_3-C_6 炭素環式環、 C_3-C_6 ヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または

2 個の R^9 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、 $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される 1 または 2 個の基をさらに含む 4 ~ 8 員環（ここで、該 4 ~ 8 員環は、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。）を形成し；

R^{16} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または

2 個の R^{16} 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、 NR^{17} 、O または S から選択される 1 または 2 個の基を含む 4 ~ 8 員環を形成し；

R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 Q_1 または C_{1-4} 脂肪族もしくはシクロ脂肪族（ここで、 C_{1-4} 脂肪族もしくはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q_1 は、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、 $-SO_2-W$ 、 $-S(O)_2-N(H)-W$ 、 $-S(O)_2-N(W)_2$ 、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-C(O)-N(H)-W$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、 $-O-C(O)-W$ 、 $-C(O)-O-W$ 、または $-SO_2-W$ であり；

R^{10} は、 $-H$ または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族

であり；

R^{11} は、 $-C(R^{12}R^{13})C(=O)NR^{14}R^{15}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、H または所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であるか；または

R^{12} および R^{13} は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよいか；または

R^{10} および R^{12} は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成し；そして

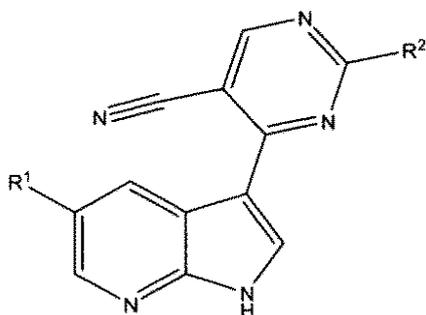
R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、H、所望により 1 ~ 3 個の R^7 で置換されていてよい C_{1-6} アルキル、炭素環またはヘテロ環であるか；または

R^{14} および R^{15} は、結合して一体となり、所望により 1 ~ 3 個の R^9 で置換されていてよい環を形成してよい。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩（ただし、以下に定義される化合物およびその薬学的に許容される塩を除く）；

式：

【化 9】



[式中、

R^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-CH_3$ 、または $-CF_3$ であり；

R は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} 脂肪族、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、または所望により $-N(R^{17})-$ 、 $-O-$ および $-S-$ から選択される 1 ~ 3 個の基を含んでいてよい 4 ~ 12 員のヘテロ環式環（ここで、脂肪族、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環式環はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；

Q は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、オキソ、 $-CF_3$ 、 W 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)-W$ 、 $-N(W)_2$ 、 $-N(H)-SO_2-W$ 、 $-S(O)_2-N(H)-W$ 、 $-S(O)_2-N(W)_2$ 、 $-C(O)-W$ 、 $-C(O)-N(W)_2$ 、 $-N(H)-C(O)-W$ 、 $-C(O)-O-W$ 、 $-SO_2-W$ 、および $-OW$ から選択されるか；または

2 個の Q は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員の炭素環式またはヘテロ環式環を形成してよく；

W は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピルおよびピロリジンから選択され；該 C_{1-6} アルキル、シクロプロピルまたはピロリジンはそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の $-OR^6$ 、 $-CN$ 、または $NR^{18}R^{19}$ で置換されていてよいか；または

2 個の W は、結合して一体となり、所望により C_{1-3} アルキルまたは CF_3 で置換されていてよい 4 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してよく；

R^{18} および R^{19} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-3} アルキルであるか；または

R^{18} および R^{19} は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により C_{1-3}

- 3 アルキルまたは $C F_3$ で置換されていてよい 4 ~ 8 員のヘテロ環式環を形成し；
 R^2 は、 $- N R^4 R^5$ であり；
 R^4 は、それぞれ、 $- H$ であり；
 R^5 は、それぞれ独立して、1 ~ 4 個の R^7 で置換されている C_{1-4} アルキルであり
；
 R^6 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $- L -$ アリール、または $- L -$ ヘテロアリール（ここで、 C_{1-6} アルキル、 $- L -$ アリール、または $- L -$ ヘテロアリールはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であり；
 L は、 C_{0-3} アルキルであり；
 R^7 は、それぞれ独立して、フェニル、ピリジルまたはピリミジル（ここで、該フェニル、ピリジルまたはピリミジルはそれぞれ、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の R^8 で置換されていてよい。）であり；
 R^8 は、それぞれ独立して、 $- R$ 、 $- Q$ 、 $- R^9$ 、 $- O R^9$ 、 $- N (R^9)_2$ 、ハロゲン、または $- C N$ であり；
 R^9 は、それぞれ独立して、 $- H$ 、 $- N (R^{16})_2$ 、 C_{3-6} 炭素環式環、5 ~ 6 員のヘテロ環式環、または C_{1-3} 脂肪族（ここで、 C_{3-6} 炭素環式環、5 ~ 6 員のヘテロ環式環および C_{1-3} 脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であるか；または
2 個の R^9 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、 $- N (R^{17}) -$ 、 $- O -$ および $- S -$ からそれぞれ独立して選択される 1 または 2 個の基をさらに含む 4 ~ 8 員環を形成し（ここで 4 ~ 8 員環は、所望により、かつ独立して、1 ~ 3 個の W で置換されていてよい。）；
 R^{16} は、それぞれ独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または
2 個の R^{16} 基は、それらが結合する N 原子と一体となって、 $N R^{17}$ 、 O および S から選択される 1 または 2 個の基を含む 4 ~ 8 員環を形成し；
 R^{17} は、それぞれ独立して、水素、 Q_1 または C_{1-4} アルキルもしくはシクロ脂肪族（ここで、 C_{1-4} アルキルまたはシクロ脂肪族はそれぞれ、所望により 1 ~ 3 個の Q で置換されていてよい。）であり；
 Q_1 は、 C_{1-6} アルキル、ベンジル、 $- S O_2 - W$ 、 $- S (O)_2 - N (H) - W$ 、 $- S (O)_2 - N (W)_2$ 、 $- C (O) - W$ 、 $- C (O) - N (W)_2$ 、 $- C (O) - N (H) - W$ 、 $- N (H) - C (O) - W$ 、 $- O - C (O) - W$ 、 $- C (O) - O - W$ 、または $- S O_2 - W$ である；
ここで、各ヘテロアリールは、2 - フラニル、3 - フラニル、 $N -$ イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、 $N -$ ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、2 - チエニル、3 - チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、キノリニル、およびイソキノリニルから選択される置換されていてよいヘテロアリールであり；
各ヘテロ環式環は、アゼチニル、1, 4 - ジアゼパニル、3 - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、3 - (1 - アルキル) - ベンズイミダゾール - 2 - オン、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリノ、3 - モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル

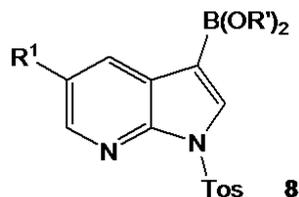
、 3 - ピロリジニル、 1 - テトラヒドロピペラジニル、 2 - テトラヒドロピペラジニル、
3 - テトラヒドロピペラジニル、 1 - ピペリジニル、 2 - ピペリジニル、 3 - ピペリジニ
ル、 4 - ピペリジニル、 1 - ピラゾリニル、 3 - ピラゾリニル、 4 - ピラゾリニル、 2 -
チアゾリジニル、 3 - チアゾリジニル、 4 - チアゾリジニル、 1 - イミダゾリジニル、 2
- イミダゾリジニル、 4 - イミダゾリジニル、 インドリニル、 テトラヒドロキノリニル、
テトラヒドロイソキノリニル、 ベンゾチオラン、 ベンゾジチアンおよび 1, 3 - ジヒドロ
- イミダゾール - 2 - オンから選択される置換されていてもよいヘテロ環式環であり；

上記したヘテロシクロアルキルは、それぞれ、 1 以上の環員が酸素、硫黄、窒素および
リンから独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の、単環式、二環式または三環
式環系である]

で示される化合物)の製造方法であって、

適当な溶媒中、式 8

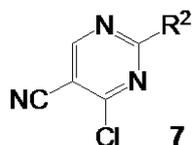
【化 1 0】



〔式中、R' は、それぞれ独立して、H、C₁ - 3 アルキルであるか、または 2 個の R' は、それらが結合する原子と一体となって、所望により 1 ~ 4 個のメチル基で置換されていてよい 5 または 6 員環を形成する。〕

で示される化合物、式 7

【化 1 1】



で示されるピリミジン、およびアルカリ金属炭酸塩の混合物をパラジウム触媒と接触させることを含む、方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		C 0 7 D 471/04	C S P
		C 0 7 D 519/00	3 1 1
		C 1 2 N 9/99	

(31)優先権主張番号 60/989,014

(32)優先日 平成19年11月19日(2007.11.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 稜

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 マイケル・モーティモア

イギリス、オーエックス14・4アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニット88

(72)発明者 スティーブン・クリントン・ヤング

イギリス、オーエックス14・4アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ

ット 8 8

- (72)発明者 サイモン・ロバート・ロリー・エバリット
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 ロナルド・クネフテル
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 ジョアン・ルイズ・ピンダー
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 アリステア・ピーター・ラザフォード
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 スティーブン・デュラント
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 ガイ・ブレンチリー
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 ジャン・ダミアン・シャリエール
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8
- (72)発明者 マイケル・オドネル
イギリス、オーエックス 1 4 ・ 4 アールワイ、オックスフォードシャー、ミルトン・パーク、ユニ
ット 8 8

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH02 HH03 HH06 JJ01 JJ07
KK06 LL01 PP02 PP03 PP04 PP06 PP07 PP08 PP09 PP10
PP12 PP13 PP14 PP15 PP16 PP17 PP18 QQ04 QQ05
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA01
ZA02 ZA16 ZA33 ZA36 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA96
ZB05 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27
ZB33 ZC03 ZC06 ZC20 ZC21 ZC35 ZC55