

明 細 書

発明の名称：ピラゾロチアゾール化合物および医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なピラゾロチアゾール化合物、もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] チロシンキナーゼは蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素であり、細胞内情報伝達系の中で重要な役割を果たし、細胞の生存、分化、増殖、分泌等、広範囲の生体機能に関与している。サイトカインシグナルに関わる細胞内チロシンキナーゼとしてJanus Kinase (JAKともいう)ファミリーが知られている。JAKファミリーにはJAK1、JAK2、JAK3、Tyrosine Kinase 2 (Tyk2ともいう)の4種類の酵素が存在する。サイトカインがサイトカインレセプターに結合することにより、JAKがリン酸化され、レセプターのチロシン残基をリン酸化する。その後、細胞内に存在するsignal transducer and activator of transcription (STATともいう)が、リン酸化されたレセプターのチロシン残基と会合し、JAKによりSTATのチロシン残基がリン酸化される。リン酸化されたSTATは2量体を形成し、核内に移行して転写因子として標的遺伝子の転写活性化を誘導することにより、細胞の活性化が起きることが想定されている。JAK/STAT系は、免疫担当細胞におけるサイトカインの最も主要な細胞内シグナル伝達系であり（非特許文献1）、4種類のJAKと7種類のSTATの組み合わせにより、約40種類のサイトカインのシグナル伝達が行われていることから、サイトカインの産生異常やサイトカインシグナル異常は自己免疫疾患、アレルギーなど種々の免疫疾患や炎症疾患だけでなく、がんなどの多様な異なる病理を有する疾患に深く関わっていると考えられている。

これら J A K / S T A T 系の活性化を抑制する化学物質がこれら疾患の新しい治療薬として注目されており、事実、J A K 阻害剤は骨髓線維症、真性多血症および関節リウマチの治療薬として既に米国や日本などで承認されている。また、その他の自己免疫疾患（例えば、乾癬性関節炎、若年性関節炎、キャッスルマン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性腸疾患、ベーチェット病、重症筋無力症、Ⅰ型糖尿病、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺疾患、乾癬、強皮症、ループス腎炎、ドライアイ、血管炎（例えば、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）、皮膚筋炎、多発性筋炎、視神経脊髄炎）、炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、掻痒症、食物アレルギー、気管支喘息、好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、アレルギー性結膜炎、変形性関節症、強直性脊椎炎、川崎病、バージャー病、結節性多発動脈炎、Ⅰ g A 血管炎）、増殖性疾患（例えば、固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髓増殖性疾患、多発性骨髓腫、肺線維症、好酸球増多症）、突発性難聴、糖尿病性腎症、円形脱毛症、骨髓移植拒絶、または臓器移植拒絶などの治療に対する効果が期待されており、現在、上記疾患のうちいくつかの疾患は日本をはじめ、米国や欧州で臨床試験が実施されている。

[0003] 中でも J A K 1 は、種々の生物学的研究により、多くのサイトカインの情報伝達に関わる重要な役割が明らかとなっており（非特許文献 2、3、4 を参照）、このことは、J A K 1 阻害剤が例えば自己免疫疾患：乾癬性関節炎（例えば、非特許文献 5 を参照）、若年性関節炎（例えば、非特許文献 6 を参照）、キャッスルマン病（例えば、非特許文献 6 を参照）、全身性エリテマトーデス（例えば、非特許文献 7 を参照）、シェーグレン症候群（例えば、非特許文献 8 を参照）、多発性硬化症（例えば、非特許文献 9 を参照）、炎症性腸疾患（例えば、非特許文献 10 を参照）、ベーチェット病（例えば、非特許文献 11 を参照）、重症筋無力症（例えば、非特許文献 12 を参照

）、Ⅰ型糖尿病（例えば、非特許文献 9 を参照）、免疫グロブリン腎症（例えば、非特許文献 13 を参照）、自己免疫性甲状腺疾患（例えば、非特許文献 14 を参照）、乾癬（例えば、非特許文献 15 を参照）、強皮症（例えば、非特許文献 16 を参照）、ループス腎炎（例えば、非特許文献 17 を参照）、ドライアイ（例えば、非特許文献 18 を参照）、血管炎（例えば、非特許文献 19、20、21、22、23 を参照）、皮膚筋炎（例えば、非特許文献 24 を参照）、多発性筋炎（例えば、非特許文献 24 を参照）、視神経脊髄炎（例えば、非特許文献 25 を参照）、炎症性疾患：アトピー性皮膚炎（例えば、非特許文献 26 を参照）、接触皮膚炎（例えば、非特許文献 27 を参照）、湿疹（例えば、非特許文献 28 を参照）、掻痒症（例えば、非特許文献 29 を参照）、食物アレルギー（例えば、非特許文献 30 を参照）、気管支喘息（例えば、非特許文献 31 を参照）、好酸球性肺炎（例えば、非特許文献 32 を参照）、慢性閉塞性肺疾患（例えば、非特許文献 33 を参照）、アレルギー性鼻炎（例えば、非特許文献 31 を参照）、慢性副鼻腔炎（例えば、非特許文献 34 を参照）、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸（例えば、非特許文献 35 を参照）、アレルギー性結膜炎（例えば、非特許文献 36 を参照）、変形性関節症（例えば、非特許文献 37 を参照）、強直性脊椎炎（例えば、非特許文献 6 を参照）、川崎病（例えば、非特許文献 38 を参照）、バージャー病（例えば、非特許文献 39 を参照）、結節性多発動脈炎（例えば、非特許文献 40 を参照）、IgA 血管炎（例えば、非特許文献 41 を参照）など、増殖性疾患：固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫（例えば、非特許文献 42、43、44 を参照）、突発性難聴（例えば、非特許文献 45 を参照）、糖尿病性腎症（例えば、非特許文献 46 を参照）、円形脱毛症（例えば、非特許文献 47 を参照）、骨髄移植拒絶、または臓器移植拒絶などの疾患の治療に有用であることを示しており、例えば以下の臨床試験が実施されている。関節リウマチ（<https://clinicaltrials.gov/> NCT01888874、NCT02049138）、クローン病（<https://clinicaltrials.gov/>

l t r i a l s . g o v / N C T 0 2 3 6 5 6 4 9)、非小細胞肺癌 (<https://clinicaltrials.gov/NCT02257619>)、膵臓がん (<https://clinicaltrials.gov/NCT01858883>)、骨髄線維症 (<https://clinicaltrials.gov/NCT01633372>)、乾癬 (<https://clinicaltrials.gov/NCT02201524>)。

[0004] また、JAK1が関わるサイトカインシグナルのうち、以下のサイトカインの阻害剤がすでに上市されている。

(1) IL-6 (インターロイキン-6ともいう) : 関節リウマチ、若年性関節炎およびキャスルマン病治療薬 (非特許文献48、49、50を参照)。

(2) IL-2 : 腎移植後の急性拒絶反応の治療薬 (非特許文献51を参照)。

さらに、以下のサイトカイン阻害剤臨床試験が現在実施されている。

(3) IL-4およびIL-13 : 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸および好酸球性食道炎治療薬 (非特許文献31を参照)。

(4) IL-13 : 肺線維症治療薬 (<https://clinicaltrials.gov/NCT02036580>)。

(5) IL-5 : 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、好酸球増多症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性食道炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、およびアトピー性皮膚炎治療薬 (非特許文献31、非特許文献52を参照)。

(6) IFN α (インターフェロン- α ともいう) : 全身性エリテマトーデス治療薬 (非特許文献7を参照)。

(7) IL-31 : アトピー性皮膚炎治療薬 (<https://clinicaltrials.gov/NCT01986933>)。

(8) TSLP (Thymic stromal lymphopoietin : 胸腺間質リンパ球増殖因子ともいう) : 気管支喘息 (<https://>

／clinicaltrials.gov／ NCT02054130）、アトピー性皮膚炎治療薬（https：／／clinicaltrials.gov／ NCT00757042）。

したがって、JAK1シグナルの阻害は自己免疫疾患、炎症性疾患および増殖性疾患などJAK1のシグナル異常による疾患を予防または治療する望ましい手段である。

[0005] JAK阻害活性を有する化合物としては、[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン化合物（例えば、特許文献1、2を参照）、3環性ピラジノン化合物（例えば、特許文献3を参照）、ピロロピリミジン化合物（例えば、特許文献4～7を参照）、フタラジン化合物（例えば、特許文献8を参照）、イミダゾピロロピリジン化合物（例えば、特許文献9、非特許文献53を参照）、ジアミノ-1, 2, 4-トリアゾール化合物（例えば、非特許文献54を参照）、ピラゾロ[1, 5-a] ピリジン（例えば、特許文献10）、イミダゾ[1, 2-a] ピリジン（例えば、特許文献11、12を参照）、ベンズイミダゾール化合物（例えば、特許文献13を参照）7-アザインドール化合物（例えば、特許文献14を参照）等が報告されているが、本発明化合物のようなピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール化合物については、そのいずれにも開示されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：O' Sheaら, Immunity, 2012, 36, 542-550.

非特許文献2：O' Sullivanら, Mol. Immunol., 2007, 44, 2497-2506.

非特許文献3：Quintas-Cardamaら, Nat. Rev. Drug Discov., 2011, 10, 127-140.

非特許文献4：Haanら, Chem. Biol., 2011, 18, 314

— 3 2 3 .

非特許文献5: Ganら, BioDrugs, 2013, 27, 359-373.

非特許文献6: Miharaら, Clin. Sci. (Lond.), 2012, 122, 143-159.

非特許文献7: Wallaceら, 71st Ann. Meet. Am. Coll. Rheumatol., 2007, Abs. 1315.

非特許文献8: Gliozziら, J. Autoimmun., 2013, 40, 122-133.

非特許文献9: Neurathら, Cytokine Growth Factor Rev., 2011, 22, 83-89.

非特許文献10: Vuittonら, Curr. Drug Targets, 2013, 14, 1385-1391.

非特許文献11: Akdenizら, Ann. Acad. Med. Singapore, 2004, 33, 596-599.

非特許文献12: Dalakas, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2012, 1274, 1-8.

非特許文献13: Gotoら, Clin. Immunol., 2008, 126, 260-269.

非特許文献14: Nanbaら, Thyroid, 2009, 19, 495-501.

非特許文献15: Stroberら, Br. J. Dermatol., 2013, 169, 992-999.

非特許文献16: Christnerら, Curr. Opin. Rheumatol., 2004, 16, 746-752.

非特許文献17: Dongら, Lupus, 2007, 16, 101-109.

非特許文献18: Limら, Cornea, 2015, 34, 248-252

非特許文献19: Saadounら, Arthritis Rheumatol., 2015, 67, 1353-1360.

非特許文献20: Kiefferら, Rev. Med. Interne., 2014, 35, 56-59.

非特許文献21: Takenakaら, Clin. Rheumatol., 2014, 33, 287-289.

非特許文献22: Koboldら, Clin. Exp. Rheumatol., 1999, 17, 433-440.

非特許文献23: Vaglioら, Allergy, 2013, 68, 261-273.

非特許文献24: Gonoら, Rheumatology, 2014, 53, 2196-2203.

非特許文献25: Arakiら, Neurology, 2014, 82, 1302-1306.

非特許文献26: Baoら, JAKSTAT, 2013, 2, e24137.

非特許文献27: Takanami-Ohnishiら, J. Biol. Chem., 2002, 277, 37896-37903.

非特許文献28: Antoniu, Curr. Opin. Investig. Drugs, 2010, 11, 1286-1294.

非特許文献29: Sokolowska-Wojdyloら, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2013, 27, 662-664.

非特許文献30: Brownら, Eur. Food Res. Technol., 2012, 235, 971-980.

非特許文献31: Legrandら, J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2015, 3, 167-174.

非特許文献32: Kitaら, Am. J. Respir. Crit. Care

Med. , 1996, 153, 1437-1441.

非特許文献33: Southworthら, Br. J. Pharmacol. , 2012, 166, 2070-2083.

非特許文献34: Van Zeleら, Allergy, 2006, 61, 1280-1289.

非特許文献35: Nabaviら, Allergol. Immunopathol. (Madr.) , 2014, 42, 465-471.

非特許文献36: Sakaiら, Curr. Eye Res. , 2013, 38, 825-834.

非特許文献37: Beekhuizenら, Eur. Cell Mater. , 2013, 26, 80-90.

非特許文献38: Abe, Nihon Rinsho, 2014, 72, 1548-1553.

非特許文献39: Slavovら, Clin. Exp. Rheumatol. , 2005, 23, 219-226.

非特許文献40: Kawakamiら, Acta. Derm. Venereol. 2012, 92, 322-323.

非特許文献41: Gulhanら, Pediatr. Nephrol. , 2015, 30, 1269-1277.

非特許文献42: Costa-Pereiraら, Am. J. Cancer Res. , 2011, 1, 806-816.

非特許文献43: Vainchenkerら, Semin. Cell Dev. Biol. , 2008, 19, 385-393.

非特許文献44: Liら, Neoplasia, 2010, 12, 28-38.

非特許文献45: Masudaら, Otol. Neurotol. , 2012, 33, 1142-1150.

非特許文献46: Donate-Correaら, J. Diabetes R

es., 2015, 948417.

非特許文献47: Zhangら, Arch. Dermatol. Res., 2015, 307, 319-331.

非特許文献48: Nishimotoら, J. Rheumatol., 2003, 30, 1426-1435.

非特許文献49: Yokotaら, LANCET, 2008, 371, 998-1006.

非特許文献50: Nishimotoら, Blood, 2000, 95, 56-61.

非特許文献51: Nashanら, LANCET, 1997, 350, 1193-1198.

非特許文献52: Kouroら, Int. Immunol., 2009, 21, 1303-1309.

非特許文献53: Kulagowskiら, Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55, 5901-5921.

非特許文献54: Malerichら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 7454-7457.

特許文献

[0007] 特許文献1: WO2010/149769号

特許文献2: WO2010/010190号

特許文献3: WO2012/085176号

特許文献4: WO2009/114512号

特許文献5: WO2011/075334号

特許文献6: WO2012/022045号

特許文献7: WO2012/054364号

特許文献8: WO2012/037132号

特許文献9: WO2011/086053号

特許文献10: WO2011/101161号

特許文献11：WO 2011/076419号

特許文献12：JP 2011/136925号

特許文献13：WO 2005/066156号

特許文献14：WO 2007/084557号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、優れたJAK1阻害作用を有する化合物を提供することにある。

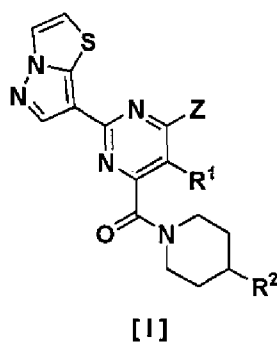
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意研究の結果、下記の一般式(1)で示されるピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物（明細書中、本発明化合物と称する場合がある。）が優れたJAK1阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の(1)～(XV11)の発明を挙げることができる。

(1) 次の一般式[1]で表されるピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[0011] [化1]



式中、

R^1 は水素、アルキル、またはアルコキシを示し、

Z は $-OR^3$ 、または $-NR^4R^5$ を示し、

かかる R^3 はアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを示し、

かかる R^4 は水素、またはアルキルを示し、

かかる R^5 はアルキル、シクロアルキル、または飽和複素環式基を示し、

R^5 にかかるアルキル、シクロアルキルは、以下の(1)～(6)からなる群から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく、

(1) ヒドロキシ、

(2) アルコキシ、およびジフルオロアルコキシ、

(3) シクロアルキル、(ジフルオロアルコキシ)アルキルで置換されたシクロアルキル、およびアルコキシアルキルで置換されたシクロアルキル、

(4) (ジフルオロアルコキシ)アルキルで置換されていてもよい飽和複素環式基、

(5) アリール、ハロゲンで置換されたアリール、およびアルコキシで置換されたアリール、ならびに

(6) ニトリル、

R^5 にかかる飽和複素環式基は以下の(1)～(3)からなる群から選択されるいずれか1つの基で置換されていてもよく、

(1) アルキル、

(2) アルキルカルボニル、および

(3) アルコキシカルボニル、

R^2 はヒドロキシ、または $-NHR^8$ を示し、

かかる R^8 はヘテロアリール、ハロゲンで置換されたヘテロアリール、アルキルで置換されたヘテロアリール、 $-COL^1$ 、 $-COOL^2$ 、または $-SO_2L^3$ を示し、

かかる L^1 は以下の(1)～(5)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり、

(1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル

(2) シクロアルキル、

(3) アリール、

(4) ヘテロアリール、ならびに

(5) ジアルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノ、

かかる L^2 は以下の(1)～(3)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり

(1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル、

(2) シクロアルキル、ならびに

(3) ジアルキルアミノアルキル、

かかる L^3 はアルキル、またはシクロアルキルを示す。

[0012] (11)

R^1 が水素である、(1)に記載のピラゾロチアゾール化合物またはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[0013] (111)

Zが $-NR^4R^5$ であり、

かかる R^4 が水素であり、

かかる R^5 がアルキル、またはシクロアルキルであり、

R^5 にかかるアルキル、シクロアルキルは以下の(1)～(3)からなる群から選択される1つの基で置換されていてもよく、

(1) ヒドロキシ、

(2) アルコキシ、および

(3) シクロアルキル、

R^2 がヒドロキシ、または $-NHR^8$ であり、

かかる R^8 がヘテロアリール、ハロゲンで置換されたヘテロアリール、アルキルで置換されたヘテロアリール、 $-COL^1$ 、または $-COOL^2$ であり、

かかる L^1 が以下の(1)～(4)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり、

- (1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル、
- (2) シクロアルキル、
- (3) アリール、ならびに
- (4) ヘテロアリール、

かかる L^2 がアルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルコキシで置換されたアルキル、またはシクロアルキルである、(11)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[0014] (IV)

R^5 がアルキル、ヒドロキシで置換されたアルキル、シクロプロピルで置換されたアルキル、またはアルコキシで置換されたアルキルであり、
 R^2 が $-NHR^8$ である、(111)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[0015] (V)

R^5 が炭素数が2個～6個のアルキル、またはシクロプロピルで置換されたアルキルであり、

R^2 が $-NHR^8$ であり、

R^8 が $-COL^1$ 、または $-COOL^2$ であり、

かかる L^1 が炭素数が2個～6個のアルキル、またはシクロプロピルであり、

かかる L^2 がアルキル、またはシクロプロピルである、(111)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[0016] (VI)

ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(135)のいずれかに記載の化

合物である、(1)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(3) N-(1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(5) N-(1-{[6-{[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル](メチル)アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(6) N-(1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(7) N-(1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-

イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(8) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(9) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロブチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(10) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(11) N- [1- ({6- [({4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(12) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(13) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(14) N- (1- { [6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル} ピペリジン-

4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(15) N- [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(16) N- (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(17) N- (1- { [6- { [(2S) -1- (ジフルオロメトキシ) プロパン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(18) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2, 2-ジフルオロアセトアミド、

(19) N- (1- { [6- { [(1S, 2S) -2-メトキシシクロペンチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(20) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(21) 1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(22) メチル (1 - { [6 - { [(2 S) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(23) [6 - { [(2 S) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン、

(24) メチル (1 - { [6 - { [(2 R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

(25) メチル (1 - { [6 - { [(2 S) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(26) メチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(27) エチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(28) プロパン - 2 - イル (1 - { [6 - { [(2 R) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(29) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] ア

ミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル)
ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ベンズアミド
、

(30) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1-シクロプロピルエチル] ア
ミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル)
ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ピリジン-3
-カルボキサミド、

(31) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1-シクロプロピルエチル] ア
ミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル)
ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) チオフェン-
2-カルボキサミド、

(32) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1-シクロプロピルエチル] (メ
チル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-
7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シ
クロプロパンカルボキサミド、

(33) 1-シクロプロピル-3 - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1-シク
ロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チ
アゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4
-イル) ウレア、

(34) [6 - { [(1 S) - 1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミ
ノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピ
リミジン-4-イル] [4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-
1-イル] メタノン、

(35) N - (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ
[5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]
カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(36) N - [1 - ({6 - [(1-メチルシクロプロピル) アミノ] - 2
- (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン

ー４－イル} カルボニル) ピペリジンー４－イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(37) N－[1－({6－[(1－メトキシ－２－メチルプロパンー２－イル) アミノ]－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル} カルボニル) ピペリジンー４－イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(38) メチル (1－{[6－{[(2R)－3, 3－ジメチルブタンー２－イル] アミノ}－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル] カルボニル} ピペリジンー４－イル) カルバメート、

(39) エチル (1－{[6－{[(2R)－3, 3－ジメチルブタンー２－イル] アミノ}－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル] カルボニル} ピペリジンー４－イル) カルバメート、

(40) プロパンー２－イル (1－{[6－{[(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ}－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル] カルボニル} ピペリジンー４－イル) カルバメート、

(41) N－(1－{[6－{[(1S)－1－シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ}－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル] カルボニル} ピペリジンー４－イル) ベンズアミド、

(42) N－(1－{[6－(シクロプロピルメトキシ)－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル] カルボニル} ピペリジンー４－イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(43) N－[1－({6－[(3, 3－ジメチルブタンー２－イル) オキシ]－２－(ピラゾロ[5, 1－b][1, 3]チアゾールー７－イル) ピリミジンー４－イル} カルボニル) ピペリジンー４－イル] シクロプロパン

カルボキサミド、

(44) N- (1- { [6- (シクロブチルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(45) N- (1- { [6- (シクロペンチルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(46) N- (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(47) N- [1- ({6- [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(48) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (1, 2-オキサゾール-3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(49) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(50) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4- [(3-メチル-1, 2-オキサゾール-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン、

(51) N- (1- { [6- { [(2S) -1-ヒドロキシ-3, 3-ジメ

チルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(52) [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(53) メチル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(54) プロパン-2-イル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(55) メチル [1- ({6- [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(56) [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(57) メチル (1- { [6- { [(2S) -1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(58) メチル [1- ({6- [(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) オキシ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(59) メチル (1- { [6- (シクロブチルオキシ) -2- (ピラゾロ

[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]
カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(60) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミド、

(61) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンスルホンアミド、

(62) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) エタンスルホンアミド、

(63) N-(1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミド、

(64) N-(1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロアセトアミド、

(65) エチル (1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(66) [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(ピリジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(67) エチル (1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イ

ル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(68) [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン、

(69) [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン、

(70) メチル [1-({6-[(2-メチルブタン-2-イル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(71) (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)[6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノン、

(72) プロピル (1-{ [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(73) プロピル (1-{ [6-{ [(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(74) プロピル (1-{ [6-{ [(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(75) プロピル (1-{ [6-{ [(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル

) カルバメート、

(76) プロピル (1- { [6- { [(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル

) カルバメート、

(77) メチル [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(78) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(79) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(80) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(81) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(82) N- (1- { [6- { [(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2-メトキシアセトアミド、

(83) N- (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2-メトキシアセトアミド、

(84) メチル [1- ({6- [{ [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] メチル} (メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(85) 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(86) 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(87) 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(88) 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(89) tert-ブチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(90) 2-メトキシエチル (1- {[6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(91) 2- (ジメチルアミノ) エチル (1- {[6- {[(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(92) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(93) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- {[6- {[(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(94) 2-メトキシ-N- (1- {[6- (ペンタン-3-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(95) N- (1- {[6- (2-エチルブトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(96) メチル (1- {[6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(97) メチル (1- {[6- (ペンタン-3-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(98) N- [1- ({6- [(2-エチルブチル) アミノ] -2- (ピラ

ゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、
(99) N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、
(100) メチル [1- ({6- [メチル (ペンタン-3-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(101) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、
(102) N- (1- { [6- (2-エチルブトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド、
(103) N- (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド、
(104) N- [1- ({6- [メチル (ペンタン-3-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、
(105) [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4- [(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン、
(106) N- [1- ({6- [(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)

ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(107) (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) {6-[メチル(ペンタン-3-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル} メタノン、

(108) N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド、

(109) N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(110) N-(1-{[6-{[(2S)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(111) N-(1-{[6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(112) メチル [1-({6-[(2S)-ブタン-2-イルアミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(113) メチル [1-({6-[(2R)-ブタン-2-イルアミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(114) N-[1-({6-[(1-メチルシクロプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジ

ン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(115) [6- { [(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4- [(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン、

(116) 2-メチル-N- [1- ({6- [(2-メチルブタン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(117) N- [1- ({6- [(2S)-ブタン-2-イルアミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(118) メチル [1- ({6- [tert-ブチル (メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(119) シクロプロピル (1- { [6- { [(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(120) シクロプロピル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(121) 2, 2-ジフルオロ-N- (1- { [6- { [(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(122) 3- [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジ

ン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] -1, 1-ジメチルウレア、

(123) 3- (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -1, 1-ジメチルウレア、

(124) プロパン-2-イル [1- ({6- [(3-メチルオキセタン-3-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(125) メチル [1- ({6- [(ジシクロプロピルメチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(126) メチル (1- { [6-フェノキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(127) 4- { [6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル、

(128) メチル (1- { [6- (ピペリジン-4-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(129) メチル [1- ({6- [(1-シアノシクロプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(130) メチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チ

アゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) カルバメート、

(131) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) カルバメート、

(132) メチル [1- ({6- [(2S) -ブタン-2-イルアミノ] -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル} カルボニル) ピペリジンー4-イル] カルバメート、

(133) メチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) カルバメート、

(134) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) カルバメート、

(135) メチル (1- { [2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) -6- (ピリジンー3-イルオキシ) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) カルバメート。

[0017] (V11)

ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(58)のいずれかに記載の化合物である、(1)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) シクロプロパン

カルボキサミド、

(2) N- (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(3) N- (1- { [6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(4) N- (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(5) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(6) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロブチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(7) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(8) N- [1- ({6- [({4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]

カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(10) N-(1-{[6-{[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(11) N-[1-(6-{[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド、

(12) N-(1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(14) メチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(15) エチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメ

ート、

(16) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ベンズアミド、

(17) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(18) プロパン-2-イル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(19) N- (1- { [6- (シクロプロピルメトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(20) N- [1- ({6- [(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) オキシ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(21) N- (1- { [6- (シクロブチルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(22) N- [1- ({6- [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(23) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-

(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(24) N-(1-{[6-{[(2S)-1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(25) メチル (1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(26) プロパン-2-イル (1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(27) メチル [1-({6-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(28) [6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(29) メチル (1-{[6-{[(2S)-1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(30) メチル [1-({6-[(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) オキシ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(31) メチル (1 - { [6 - (シクロブチルオキシ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(32) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンスルホンアミド、

(33) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) エタンスルホンアミド、

(34) エチル (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(35) [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4 - (ピリジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(36) プロピル (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(37) N - (1 - { [6 - { [(2 R) - 3, 3 - ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) - 2 - メトキシアセトアミド、

(38) 2, 2 - ジフルオロエチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(39) 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(40) tert-ブチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(41) 2-メトキシエチル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(42) 2- (ジメチルアミノ) エチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(43) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(44) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(45) メチル (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(46) N- [1- ({6- [(2-エチルブチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イ

- ル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、
(47) N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、
(48) メチル [1- ({6- [(2S) -ブタン-2-イルアミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(49) メチル [1- ({6- [(2R) -ブタン-2-イルアミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(50) N- [1- ({6- [(1-メチルシクロプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、
(51) メチル [1- ({6- [tert-ブチル (メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(52) シクロプロピル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、
(53) プロパン-2-イル [1- ({6- [(3-メチルオキセタン-3-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(54) メチル [1- ({6- [(1-シアノシクロプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、
(55) メチル [1- ({6- [(2S) -ブタン-2-イルアミノ] -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-

イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(56) メチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(57) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(58) メチル (1- { [2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート。

[0018] (V I I I)

ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(8)のいずれかに記載の化合物である、(1)に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(2) N- (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(3) メチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

ト、

(4) エチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(5) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(6) プロパン-2-イル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(7) メチル [1 - ({6 - [(2 S) - ブタン-2-イルアミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル } カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(8) メチル [1 - ({6 - [(2 R) - ブタン-2-イルアミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル } カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート。

[0019] (IX)

(I) ~ (VIII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[0020] (X)

(I) ~ (VIII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する JAK1 阻害剤。

[0021] (XI)

(I) ~ (VII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、炎症性疾患の治療剤。

[0022] (XI)

炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、湿疹、気管支喘息、好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、強直性脊椎炎、または好酸球性食道炎である (XI) に記載の治療剤。

[0023] (XII)

(I) ~ (VII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する、自己免疫疾患の治療剤

[0024] (XV)

自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、キャスルマン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、炎症性腸疾患、乾癬、強皮症、ドライアイ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、または視神経脊髄炎である (XII) に記載の治療剤。

[0025] (XV)

(I) ~ (VII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する増殖性疾患の治療剤。

[0026] (XVI)

増殖性疾患が固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、肺線維症、または好酸球増多症である (XV) に記載の治療剤。

[0027] (XVII)

(I) ~ (VII) のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する

糖尿病性腎症、円形脱毛症、骨髄移植拒絶、または臓器移植拒絶の治療剤。

[0028] 以下、本明細書で用いられる各用語の定義について詳述する。

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を表す。特に、フッ素原子が好ましい。

[0029] 「アルキル」としては、例えば、直鎖または分枝鎖の1個～10個の炭素原子、好ましくは1個～8個の炭素原子、より好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルキルを挙げることができる。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、sec-ペンチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、tert-ペンチル、2-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、1-エチルブチル、イソヘキシル、ネオヘキシル、1,1-ジメチルブチル、テキシル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、2,2-ジメチルブチル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル等を挙げることができる。

[0030] 「(ジフルオロアルコキシ)アルキル」、「アルコシアルキル」、「ジアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノアルキル」、「アルキルカルボニル」、「モノハロアルキル」、「ジハロアルキル」、「トリハロアルキル」のアルキル部分としては、上記と同様の「アルキル」を挙げることができる。

[0031] 「モノハロアルキル」は、上記「アルキル」に上記「ハロゲン」が1個置換した基を示す。具体的には、例えば、モノフルオロメチル、モノクロロメチル、モノフルオロエチル等を挙げることができる。

[0032] 「ジハロアルキル」は、上記「アルキル」に上記「ハロゲン」が2個置換した基を示す。具体的には、例えば、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、1,2-ジフルオロプロピル等を挙げることができる。

[0033] 「トリハロアルキル」は、上記「アルキル」に上記「ハロゲン」が3個置換した基を示す。具体的には、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロエチルを挙げることができる。

[0034] 「アルコキシ」としては、例えば、直鎖または分枝鎖の1個～8個の炭素原子、好ましくは1個～6個の炭素原子を有するアルコキシを挙げることができる。具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ等を挙げることができる。

[0035] 「(ジフルオロアルコキシ) アルキル」、「アルコキシアルキル」のアルコキシ部分としては、上記と同様の「アルコキシ」を挙げることができる。

[0036] 「シクロアルキル」としては、例えば、炭素数が3個～10個であって、1～3環性の飽和炭化水素基を挙げることができる。炭素数3個～6個であって、単環のシクロアルキルが好ましい。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビスシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、およびビスシクロ[2. 2. 2]オクチル等を挙げることができる。

し、かかる「シクロアルキル」は3個～6個の炭素原子を有する単環のシクロアルキルがより好ましく、シクロプロピルがさらに好ましい。

「シクロアルキルアミノ」の「シクロアルキル」部分としてはシクロプロピルが好ましい。

[0037] 「アリール」としては、例えば、1～3環性であって、炭素数が6～14個の芳香族炭化水素基を挙げることができる。具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、10-フェナントリル等を挙げることができる。なかでもフェニルが好ましい。

[0038] 「ヘテロアリール」としては、例えば、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選択されるヘテロ原子を環内に1個～4個を有し、環構成原子が5個～10個で構成される1～2環性芳香族複素環式基を挙げることができる。具体的には、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、

2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)を挙げることができる。好ましくは、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)である。

R³にかかる「ヘテロアリアル」としては、3-ピリジルが好ましい。

R⁸にかかる「ヘテロアリアル」としては、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）が好ましく、3-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、2-ピリミジニル、2-ピリジルがより好ましい。

L¹にかかる「ヘテロアリアル」としては、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）がより好ましい。

[0039] 「飽和複素環式基」としては、例えば、窒素原子、硫黄原子、酸素原子からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を有し、環構成原子が3個～8個で構成される飽和複素環式基を挙げることができる。具体的には、オキセタニル（例えば、2-オキセタニル、3-オキセタニル）、アゼチジニル（例えば、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル）、テトラヒドロピラニル（例えば、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、ピペリジニル（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例えば、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル）、モルホリニル（例えば、2-モルホリニル、3-モルホリニル）、チオモルホリニル（例えば、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル）、またはテトラヒドロフリル（2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル）を挙げることができる。より好ましくは、ピペリジニル（例えば、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、テトラヒドロフリル（2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル）、テトラヒドロピラニル（2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）等を挙げることができる。

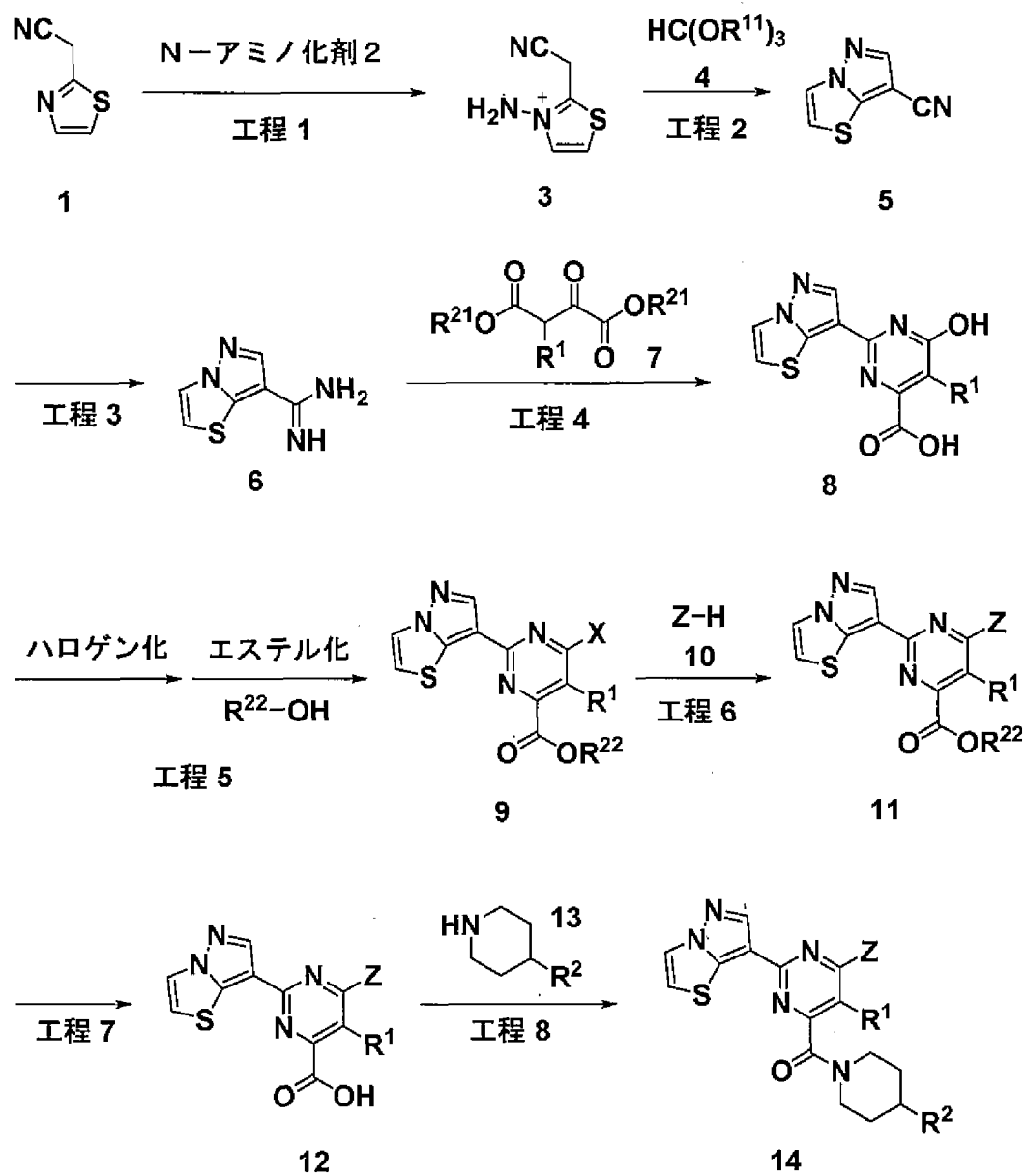
る。

発明を実施するための形態

[0040] 本発明化合物は、公知化合物または容易に合成可能な中間体から、例えば、以下に述べる方法、後述する実施例または公知の方法に準じて製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により除去され得る。

製法 1

[化2]



(上記反応式中、Z、R¹、R²は前記と同義である。R¹¹はアルキル、R²¹は水素、またはアルキル、R²²はアルキル、Xはハロゲン等の脱離基を表す。)

[0041] 工程 1

本工程は、化合物 1 (例えば、Heterocycles, 2008, 75, 2005-2012. に記載の方法に準じて合成することができる。) を N-アミノ化剤 2 を用いて N-アミノ化し、N-アミノチアゾリニウム塩 3 を得る工程である。

[0042] N-アミノ化剤は、使用する溶媒により異なり、特に限定されないが、例えば O- (メシチレンスルホニル) ヒドロキシアミン等を用いることができる。

[0043] N-アミノ化剤は、化合物 1 に対して 1~5 倍モル当量用いることが好ましい。

[0044] 本反応で使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン (以下、「THF」という。)、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン (以下、「DME」という。) などのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0045] 反応温度は -78℃~100℃、好ましくは -78℃~50℃である。

[0046] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、10分~24時間である。

[0047] 工程 2

本工程は、N-アミノチアゾリニウム塩 3 とオルトエステル化合物 4 を、適当な溶媒中で反応させることにより、化合物 5 を得る工程である。

[0048] 本反応において使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、DME

などのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。あるいは本反応は、オルトエステル化合物4を溶媒として用いることもできる。

[0049] 反応温度は0℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。

[0050] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間である。

[0051] オルトエステル化合物4は、N-アミノチアゾリウム塩3に対して1～50倍モル当量用いることが好ましい。

[0052] 工程3

本工程は、ニトリルをアミジンへ変換する工程であり、例えば、Sleeら、J. Med. Chem. 2008, 51, 1719-1729. に記載の方法に準じて合成することができる。すなわち化合物5を、アルカリ金属アルコキシドのような塩基の存在下、適当な溶媒中で撹拌することによりイミダートとし、得られたイミダートをアンモニア、もしくはアンモニウム塩と反応させることにより、アミジン化合物6へ導く工程である。

[0053] 本反応において使用される塩基としてはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド類を挙げることができる。

[0054] アルコキシド類は化合物5に対して1～5倍モル当量用いることが好ましい。

[0055] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、通常メタノール、エタノールなどのアルコール類が用いられる。

[0056] イミダートの製造において、反応温度は0℃～150℃、好ましくは0℃～100℃である。

[0057] イミダートの製造において、反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、30分～24時間である。

[0058] アミジン化合物6の製造において、用いるアンモニウム塩としては、塩化

アンモニウム、酢酸アンモニウム等を挙げることができる。

[0059] 使用するアンモニウム塩、若しくはアンモニアは、イミダートに対して1～10倍モル当量用いることが好ましい。

[0060] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、通常メタノール、エタノールなどのアルコール類が用いられる。

[0061] 反応温度は -78°C ～ 150°C 、好ましくは 0°C ～ 150°C である。

[0062] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、30分～24時間である。

[0063] 本反応は、イミダートを調製した反応系中に直接アンモニウム塩を加えることによって製造できる。

[0064] 工程4

本工程は、アミジン化合物6とオキサロ酢酸化合物7若しくはその塩を、水酸化カリウム等の塩基存在下、適当な溶媒中で反応させることにより、ピリミジン化合物8を得る工程であり、例えば、WO2009/138712に記載の方法に準じて合成することができる。

[0065] 使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシド類を挙げることができる。

[0066] 使用する塩基は、アミジン化合物6に対して1～50倍モル当量用いることが好ましい。

[0067] 本反応において使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、水、またはこれらの混合溶媒が用いられる。

[0068] 本反応において、反応温度は 0°C ～ 200°C 、好ましくは 0°C ～ 150°C である。

[0069] 本反応において、反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、30分

～24時間である。

[0070] 工程5

本工程は、ピリミジン化合物8をハロゲン化剤存在下、適当な溶媒中、0℃～180℃で反応させてハロゲン化した後、生じた酸ハロゲン化物をエステル化して化合物9を得る工程である。

[0071] 本ハロゲン化反応において、使用するハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リンを挙げることができる。本反応はこれらのハロゲン化剤を単独、もしくは混合して用いてもよい。

[0072] 本ハロゲン化反応において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用する塩基としては、ジエチルアニリン、ピリジン、2,6-ルチジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（以下、「DIEA」という。）、トリエチルアミン（以下、「TEA」という。）を挙げることができる。

[0073] ハロゲン化剤、および塩基の使用量は、ピリミジン化合物8に対して1～100倍モル量が適当である。

[0074] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という。）、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン（以下、「NMP」という。）などのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド（以下、「DMSO」という。）などのスルホキシド類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0075] 反応温度は0℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。

[0076] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、10分～48時間である。

[0077] 本エステル化反応においては、常法により行うことが出来、使用するアルコール（ $R^{22}-OH$ ）としては、メタノール、エタノールを挙げることがで

きる。

[0078] 本エステル化反応において、必要に応じて塩基を使用することができる。使用する塩基としては、ジエチルアニリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、D I P E A、T E Aなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0079] アルコール、および塩基の使用量は、酸ハロゲン化物に対して1～100倍モル量が適当である。

[0080] 本エステル化反応において、使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、T H F、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、D M Eなどのエーテル類、D M F、N, N-ジメチルアセトアミド、N M Pなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、D M S Oなどのスルホキシド類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。また、反応させるアルコールそのものを溶媒として用いることができる。

[0081] 反応温度は-78℃～200℃、好ましくは0℃～50℃である。

[0082] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、10分～48時間である。

工程6

本工程は、化合物9と化合物10（アルコール化合物 R^3OH 、もしくはアミン化合物 NHR^4R^5 ）を適当な溶媒中で反応させて化合物11とする工程である。

[0083] 本反応において、化合物10の使用量は化合物9に対して1～10倍モル量が適当である。

[0084] 本反応では必要に応じ、酸、もしくは塩基存在下で反応を行うことができる。使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸を挙げることができる。使用する塩基としては、例えば、T E A、D I P E A、N, N-ジメチ

ルアニリン、ピリジン、DMA P、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンなどの有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t e r t -ブトキシドなどのアルコキシド類、および水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属を挙げることができる。

[0085] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、T H F、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、D M E などのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール類、D M F、N, N-ジメチルアセトアミド、N M P などのアミド類、D M S O などのスルホキシド類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0086] 本反応において、反応温度は0℃～200℃、好ましくは0℃～150℃である。必要に応じ、マイクロ波の利用や、密封条件下で行っても良い。

[0087] 反応時間は原料および塩基の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分～48時間の範囲が適当である。

[0088] 工程7

本工程は、エステル化合物11を適当な酸または塩基の存在下、適当な溶媒中で加水分解することにより、カルボン酸12を得る工程である。

[0089] 本反応において、使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸（以下、「T F A」という。）、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0090] 本反応において、酸、または塩基の使用量はエステル化合物11に対して

1 ～ 10 倍モル量が適当である。

[0091] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、THF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0092] 本反応において、反応温度は-78℃～200℃、好ましくは0℃～100℃である。

[0093] 反応時間は反応温度等によって異なるが、通常、30分～48時間である。

[0094] 工程8

本工程は、カルボン酸12と化合物13を適当な溶媒中、縮合させて化合物[1]を得る反応である。カルボン酸12で表されるカルボン酸またはその反応性化合物と、化合物13を反応させることにより、化合物[1]を製造することができる。

[0095] カルボン酸12の反応性化合物としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。

[0096] カルボン酸12を用いる場合は、縮合剤として、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（以下、「WSCD (Water Soluble Carbodiimide)」という。）、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（以下、「DCC」という。）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（以下、「HATU」という。）、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（以下、「HBTU」という。）、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジ

ニウム、1-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート）を使用することができる。

[0097] 本反応において、縮合剤の使用量はカルボン酸12に対して1～3倍モル量が適当である。

[0098] 本反応においては必要に応じ、塩基存在下で反応を行うことができる。使用する塩基としては例えば、TEA、DIPEA、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基を挙げることができる。

[0099] さらに本反応に際し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（以下、「HOBt」という。）、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の添加剤を加えることもできる。

[0100] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、NMPなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

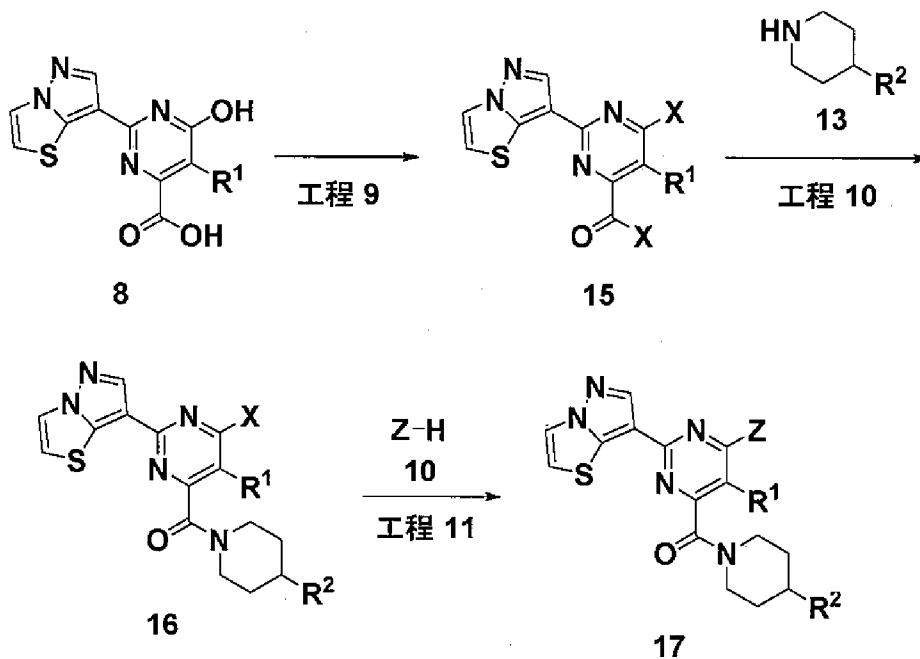
[0101] 反応温度は-78℃～200℃、好ましくは-20℃～50℃である。

[0102] 反応時間は原料、および縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、10分～24時間である。

[0103] 化合物[1]は以下に示す製法2によってもよっても製造することができる。

[0104] 製法2

[化3]



(上記反応式中、Z、R¹、R²、は前記と同義である。Xはハロゲンを表す。)

[0105] 工程 9

本工程は、化合物 8 の水酸基部分をオキシ塩化リン等のハロゲン化剤を使用し、適当な溶媒中で反応させてハロゲン化し、酸ハロゲン化物 14 を得る工程であり、工程 5 と同様に行うことができる。

[0106] 工程 10

本工程は、化合物 14 の酸ハロゲン化物とアミン化合物 13 を適当な溶媒中で反応させることにより、アミド化合物 15 を得る工程である。

[0107] 本反応において、化合物 13 の使用量は化合物 14 に対して 1 ～ 3 倍モル量が適当である。

[0108] 本反応では必要に応じ、塩基存在下で反応を行うことができる。使用する塩基としては、例えば、TEA、DIPEA、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基を挙げることができる。

[0109] 使用する溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、THF、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、DMEなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、アセトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、NMPなどのアミド類、DMSOなどのスルホキシド類、またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。

[0110] 本反応において、反応温度は -50°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 50°C である。

[0111] 反応時間は原料および塩基の種類、反応温度等によって異なるが、通常、5分～48時間の範囲が適当である。

[0112] 工程 1.1

本工程は、化合物15を化合物10（アルコール体 R^3OH 、もしくはアミン体 $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$ ）と、適当な溶媒中で反応させて化合物[1]を得る工程であり、上記工程6と同様に行うことができる。

[0113] 本発明にかかるピラゾロチアゾール化合物は、そのまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物の形にして用いることもできる。医薬上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩を挙げることができる。

[0114] 溶媒和物は、有機溶媒との溶媒和物、水和物を含有する。医薬上許容される溶媒和物としては、たとえば、アルコール和物（例えば、エタノール和物をあげることができる）、水和物を挙げることができる。水和物としては、例えば、一水和物、二水和物を挙げることができる。溶媒和物を形成する時は、任意の種類および数の溶媒と配位していてもよく、医薬上許容される塩が溶媒和物を形成していてもよい。

[0115] 例えば、本発明化合物が塩酸塩である場合、本発明にかかるピラゾロチアゾール化合物を塩化水素のアルコール溶液、塩化水素の酢酸エチル溶液、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液、または塩化水素のジエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0116] 本発明化合物のうち、不斉炭素有するものは、各立体異性体及びそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。立体異性体は、例えば、ラセミ体から、その塩基性を利用して光学活性な酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて公知の方法により光学分割するか、予め調製した光学活性な化合物を原料に用いて製造することもできる。その他、キラルカラムを用いた光学分割や不斉合成により製造することもできる。また、互変異性体を形成しうるものは、各互変異性体及び、それらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0117] 本発明化合物は、後記の試験例に示すように、JAK1阻害活性を有している。また、本発明化合物はJAK1阻害活性を有することから、抗炎症作用、免疫抑制作用、増殖抑制作用などを有する。

[0118] したがって、本発明化合物は、例えば、JAK1が関与する疾患、抗炎症作用、免疫抑制作用、増殖抑制作用などにより有効性が期待できる疾患の予防剤または治療剤として用いることができる。

本発明化合物が適用できる具体的な疾患としては、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、キャスルマン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性腸疾患、ベーチェット病、重症筋無力症、1型糖尿病、免疫グロブリン腎症、自己免疫

性甲状腺疾患、乾癬、強皮症、ループス腎炎、ドライアイ、血管炎（例えば、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）、皮膚筋炎、多発性筋炎、視神経脊髄炎など）、炎症性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、掻痒症、食物アレルギー、気管支喘息、好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、アレルギー性結膜炎、変形性関節症、強直性脊椎炎、川崎病、バージャー病、結節性多発動脈炎、IgA血管炎など）、増殖性疾患（例えば、固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、肺線維症、好酸球増多症など）、突発性難聴、糖尿病性腎症、円形脱毛症、骨髄移植拒絶、または臓器移植拒絶などを挙げることができる。

[0119] 本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物をそのまままたは医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.001%～99.5%、好ましくは0.1%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

[0120] 担体としては、固形、半固形、または液状の希釈剤、充填剤、およびその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。本発明に係る医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、組織内投与、経口投与、静脈内投与、局所投与（経皮投与、点眼、腹腔内、胸腔内等）または経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

[0121] 医薬としての用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態、投与経路、本発明化合物の種類、塩か否か、塩の種類などを考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物またはその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg～5g／成人の範囲内、好ましくは、1mg～500mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて

投与するか、または静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内で持続的に投与することができる。

- [0122] 本発明化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。かかる同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、本発明化合物のすべての放射性標識体を包含する。

実施例

- [0123] 以下に、実施例、試験例および製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

- [0124] 実施例中、以下の略号を使用する。

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン

TEA：トリエチルアミン

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

NMP：N-メチルピロリドン

HATU：O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1，1，3，3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート

CDCl_3 ：重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$ ：重ジメチルスルホキシド

MS：マスペクトロメトリー

LCMS：高速液体クロマト質量分析

ESI：電子衝撃イオン化法（Electron Spray Ionization）

M：モル濃度

MSは、LCMSにより測定した。イオン化法としては、ESI法を用いた。観測された質量分析の値を m/z で表す。

LCMSの測定条件は以下の通りである。

分析機器：ACQUITY UPLC MS/PDA システム（ウォーターズ社製）

質量分析計：Waters 3100 MS検出器

フォトダイオードアレイ検出器：ACQUITY PDA 検出器（UV検出波長：210～400nm）

カラム：Acquity BEH C₁₈, 1.7 μ m, 2.1 × 50mm

流速：0.5 mL/min

カラム温度：40℃

溶媒；

A液：0.1%ギ酸/H₂O（v/v；以下、同様）

B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル

マイクロ波実験は、Biotage Initiator 60（登録商標）を使用して実施した。40～250℃の温度を達成でき、20バルまでの圧力に達しうる。

本明細書中、比旋光度（ $[\alpha]_D$ ）は、例えば旋光度計（堀場製作所 高速自動旋光計 SEPA-200）等を用いて測定される比旋光度を意味する。

[0125] 参考例1 ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-カルボニトリル

[工程1] 2-（チアゾール-2-イル）アセトニトリルの製造

シアノ酢酸tert-ブチルエステル（28g）のDMF（100mL）溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム（7.9g）を少しずつ加え、10分間攪拌した。ここに2-ブromoチアゾール（25g）を加え、室温で15分攪拌し、ついで120℃で2時間攪拌した。反応混合液に1M塩酸水溶液

を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄して得られた固形物をトルエン（200 mL）に懸濁し、*para*-トルエンスルホン酸一水和物（2.0 g）を加えて105℃で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（7.0 g）を得た。

MS (*m/z*) : 125 [M+H]⁺

[工程2] ピラゾロ[5, 1-*b*][1, 3]チアゾール-7-カルボニトリルの製造

工程1で得られた2-(チアゾール-2-イル)アセトニトリル（5 g）のジクロロメタン（50 mL）溶液に氷冷下でO-(メシチルスルホニル)ヒドロキシアミン（例えば、Organic Process Research & Development, 2009, 13, 263-267.に記載の方法に準じて合成した）のジクロロメタン（20 mL）溶液を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にジエチルエーテルを加えて析出した固形物を濾取した。得られた固形物をオルトギ酸トリエチル（35 mL）に懸濁し、120℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（2.5 g）を得た。

MS (*m/z*) : 150 [M+H]⁺

参考例2 6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-*b*][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

参考例1で得られたピラゾロ[5, 1-*b*][1, 3]チアゾール-7-カルボニトリル（6 g）のメタノール（150 mL）溶液に、28%ナトリ

ウムメトシキドメタノール溶液（24.6 mL）を加え、室温で3時間撹拌した。ついで塩化アンモニウム（12.9 g）を加え、90℃で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にオキサロ酢酸ジエチルナトリウム（33.8 g）の5 M水酸化ナトリウム水溶液（200 mL）を加えて、100℃で終夜撹拌した。反応混合液に濃塩酸を加えて酸性とし、析出した固形物を濾取した。得られた固形物を5 M水酸化カリウム水溶液に溶解しクロロホルムで洗浄した。水層に濃塩酸を加えて酸性とし、析出した固形物を濾取して乾燥し、表題化合物（10 g）を得た。

MS (m/z) : 263 $[M+H]^+$

参考例3 6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル

参考例2で得られた6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸（1.4 g）をオキシ塩化リン（20 mL）に懸濁し、ジエチルアニリン（1.6 g）を加えて、130℃で2時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して氷冷下、反応混合物にメタノール（100 mL）を加え、10分間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（910 mg）を得た。

MS (m/z) : 297 $[M+H]^+$

参考例4 6-ヒドロキシ-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

参考例1で得られたピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-カルボニトリル（300 mg）のメタノール（6 mL）溶液に、28%ナトリウムメトシキドメタノール溶液（0.41 mL）を加え、室温で1時間撹

拌した。ついで塩化アンモニウム（215 mg）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を5 M水酸化ナトリウム水溶液（1.2 mL）、水（7 mL）に溶解し、メチルオキサリ酢酸ジエチル（611 mg）を加えて、90℃で45分間攪拌した。反応混合液に濃塩酸を加えて酸性とし、析出した固形物を濾取して乾燥し、表題化合物（166 mg）を得た。

MS (m/z) : 277 [M+H]⁺

参考例5 6-クロロ-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル

参考例3の方法に準じ、6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに、参考例4で得られた6-ヒドロキシ-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 311 [M+H]⁺

[0126] 参考例6 (2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-アミン塩酸塩

[工程1] ベンジル N-[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]カルバメートの製造

アルゴン雰囲気下、[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバミン酸ベンジル（2 g）のアセトニトリル溶液（40 mL）に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸（2.6 g）とヨウ化銅（364 mg）を加え、50℃で1時間30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（1.

3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, d), 3.75–3.90 (2H, m), 4.00 (1H, bs), 4.82 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 6.22 (1H, t), 7.30–7.40 (5H, m)

[工程2] (2S)–1–(ジフルオロメトキシ)プロパン–2–アミン塩酸塩の製造

工程1で得られたベンジル N–[(2S)–1–(ジフルオロメトキシ)プロパン–2–イル]カルバメート (1.3 g) のエタノール (40 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム (活性炭担持、300 mg) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液に、4 M塩化水素–酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えて溶媒を減圧濃縮し、表題化合物 (668 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, d), 3.40–3.50 (1H, m), 3.86 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 6.77 (1H, t), 8.06 (3H, bs)

参考例7 (1S, 2S)–2–(ジフルオロメトキシ)シクロペンタンアミン 塩酸塩

[工程1] ベンジル N–[(1S, 2S)–2–ヒドロキシシクロペンチル]カルバメートの製造

(1S, 2S)–2–ベンジルオキシシクロペンタンアミン (5.0 g) のエタノール (40 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム (活性炭担持、1.0 g) を加え、中圧接触還元を行った。パラジウムをろ過後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣に水 (100 mL) および炭酸ナトリウム (7.0 g) を加え、氷冷下、クロロギ酸ベンジル (6.7 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（5.9 g）を得た。

MS (m/z) : 236 $[M+H]^+$

—

[工程2] ベンジル N-[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバメートの製造

参考例6工程1の方法に準じ、[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバミン酸ベンジルの代わりに工程1で得られたベンジル N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]カルバメートを用い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.50 (1H, m), 1.62–1.88 (3H, m), 1.91–2.05 (1H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 3.95–4.00 (1H, m), 4.40 (1H, bs), 4.72 (1H, bs), 5.10 (2H, dd), 6.33 (1H, t), 7.30–7.41 (5H, m)

[工程3] (1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンタンアミン 塩酸塩の製造

参考例6工程2の方法に準じ、ベンジル N-[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]カルバメートの代わりに工程2で得られたベンジル N-[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバメートを用いて合成し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.78 (4H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 3.48 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 6.78 (1H, t), 8.28 (3H, bs)

参考例8 {1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メタンアミン

[1-(アミノメチル)シクロプロピル]メタノール (720 mg) のジ

クロロメタン（15 mL）溶液にDIPEA（2.5 mL）を加え、氷冷下、クロロギ酸ベンジル（1.46 g）を加えて、室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物（348 mg）を得た。この油状物（348 mg）のアセトニトリル（10 mL）溶液に、2,2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸（395 mg）とヨウ化銅（56 mg）を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物（129 mg）を得た。この油状物（129 mg）のメタノール（8.0 mL）溶液に、20%水酸化パラジウム（活性炭担持、43 mg）を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物（68 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51–0.52 (4H, m), 2.69 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.25 (1H, t)

参考例9 {1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロブチル}メタンアミン

参考例8の方法に準じ、[1-(アミノメチル)シクロプロピル]メタノールの代わりに、[1-(アミノメチル)シクロブチル]メタノール（例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003–1006.に記載の方法に準じて合成した）を用いて合成し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78–1.91 (6H, m), 2.78 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.23 (1H, t)

参考例10 {1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロペンチル}メタンアミン

参考例8の方法に準じ、[1-(アミノメチル)シクロプロピル]メタノールの代わりに、[1-(アミノメチル)シクロペンチル]メタノール(例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006.に記載の方法に準じて合成した)を用いて合成し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.46 (4H, m), 1.58-1.64 (4H, m), 2.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.24 (1H, t)

[0127] 参考例11 {4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}メタンアミン

4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル(1.3g)のジクロロメタン(10mL)溶液に、TFA(5.0mL)を加えて、室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣のジクロロメタン(10mL)溶液にDIEA(3.1mL)を加え、氷冷下、クロロギ酸ベンジル(1.1g)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物(1.4g)を得た。この油状物(1.3g)のエタノール(20mL)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(382mg)を加え、室温で2.5日間攪拌した。ついで水素化ホウ素ナトリウム(382mg)を加え、室温で4時間、50℃で3時間、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に氷水冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物(484mg)を得た。この油状物(484mg)のアセトニトリル(10mL)溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(463mg)とヨウ化銅(66mg)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物（209 mg）を得た。この油状物（200 mg）のメタノール（8.0 mL）溶液に、20%水酸化パラジウム（活性炭担持、80 mg）を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物（108 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.53 (4 H, m), 2.76 (2 H, s), 3.64–3.71 (4 H, m), 3.84 (2 H, s), 6.24 (1 H, t)

参考例 12 (2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩

(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミン（5.0 g）のジクロロメタン（100 mL）溶液に TEA（15 mL）を加え、氷冷下でクロロギ酸ベンジル（9.3 g）を滴下し終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出し、まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物（4.0 g）を得た。得られた粗生成物（4.0 g）の DMF（15 mL）溶液にヨードメタン（4.8 g）を加え、氷冷下で60%水素化ナトリウム（748 mg）を加えた。室温で1時間攪拌後、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物（4.2 g）を得た。得られた粗生成物（4.2 g）のエタノール（20 mL）溶液に20%水酸化パラジウム（活性炭担持、1.0 g）を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液に2 M塩化水素-エタノール溶液（9.0 mL）を加え減圧濃縮し表題化合物（2.0 g）を得た。

MS (m/z) : 116 $[M - Cl]^+$

参考例 13 1- [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] -N-メチル
メタンアミン 塩酸塩

[工程1] ベンジル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル } カルバメートの製造

[1- (アミノメチル) シクロプロピル] メタノール (1.5 g) (例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003-1006. に記載の方法に準じて合成した) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、DIPEA (3.7 g) を加え、氷冷下、クロロギ酸ベンジル (3.5 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (3.0 g) を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.46 (4H, s), 2.78 (1H, t), 3.20 (2H, d), 3.40 (2H, d), 5.12 (2H, s), 5.23 (1H, s), 7.35-7.37 (5H, m)

[工程2] ベンジル { [1- (メトキシメチル) シクロプロピル] メチル } メチルカルバメートの製造

工程1で得られたベンジル { [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル } カルバメート (350 mg) のDMF (3.0 mL) 溶液に、ヨードメタン (1.0 g)、酸化銀 (1.7 g) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (189 mg) を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.46-0.60 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.15-3.36 (7H, m), 5.13 (2H, s),

7. 28 – 7. 39 (5 H, m)

[工程3] 1 – [1 – (メトキシメチル) シクロプロピル] – N – メチルメタンアミン 塩酸塩の製造

工程2で得られたベンジル { [1 – (メトキシメチル) シクロプロピル] メチル} メチルカルバメート (165 mg) のエタノール (6. 0 mL) 溶液に水酸化パラジウム (活性炭担持、80 mg) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液に2 M塩化水素 – エタノール溶液 (27 μ L) を加えて溶媒を減圧濃縮し、表題化合物 (95 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0. 53 (2 H, t), 0. 66 (2 H, t), 2. 51 (3 H, s), 2. 88 (2 H, s), 3. 26 (3 H, s), 3. 27 (2 H, s), 8. 52 (2 H, br)

参考例14 メチル (1 – { [6 – クロロ – 2 – (ピラゾロ [5, 1 – b] [1, 3] チアゾール – 7 – イル) ピリミジン – 4 – イル] カルボニル} ピペリジン – 4 – イル) カルバメート

[工程1] メチル ピペリジン – 4 – イルカルバメートの製造

1 – ベンジルピペリジン – 4 – アミン (5. 0 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、TEA (9. 2 mL) を加え、氷冷下、クロロギ酸メチル (2. 6 g) を滴下し、1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状物 (3. 4 g) を得た。得られた油状物 (3. 4 g) のエタノール (50 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム (活性炭担持、1 g) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (1. 9 g) を得た。

MS (m/z) : 159 $[M+H]^+$

-

[工程2] メチル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメートの製造

参考例2で得られた6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸(700mg)をオキシ塩化リン(5.0mL)に懸濁し、ジエチルアニリン(0.4g)を加えて、110℃で2時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して氷冷下、ジクロロメタン(40mL)に溶解し、DIPEA(2.3mL)と工程1で得られたメチルピペリジン-4-イルカルバメート(443mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(570mg)を得た。

MS (m/z) : 421、423 [M+H]⁺

参考例15 N-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例14工程2の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにN-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(例えば、Jornal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 6386-6397.に記載の方法に準じて合成した)を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 431、433 [M+H]⁺

[0128] 参考例16 N-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペ

リジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミド

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに2-メチル-N-(4-ピペリジル)プロパンアミド(例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162に記載の方法に準じて合成)を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 433, 435 [M+H]⁺

参考例17 tert-ブチル (1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにtert-ブチル N-(4-ピペリジル)カルバメートを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 463, 465 [M+H]⁺

参考例18 [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン

アルゴン雰囲気下、1-ベンジルピペリジン-4-アミン(980mg)および2-フルオロピリジン(500mg)のTHF(3.0mL)溶液に、-78℃で1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF溶液、10.3mL)を加えた。室温で1時間攪拌し、ついで70℃で終夜攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物(155mg)を得た。得られた油状物(150mg)のエタノール(10mL)溶液に、20%水酸化パラジウム(活性炭担

持、50 mg) と TFA (1 滴) を加え、40 °C で中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮して、固形物 (110 mg) を得た。参考例 2 で得られた 6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (150 mg) をオキシ塩化リン (1.1 mL) に懸濁し、ジエチルアニリン (85 mg) を加えて、110 °C で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して氷冷下、ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、DIPEA (0.5 mL) および上記固形物 (101 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (36 mg) を得た。

MS (m/z) : 400、402 [M+H]⁺

参考例 19 [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン

アルゴン雰囲気下、tert-ブチル N-チアゾール-2-イルカルバメート (1.9 g) および 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.8 g) の THF (20 mL) 溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチルエステル (2.2 M トルエン溶液、5.1 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 1 (2.2 g) を得た。得られた固形物 1 (2.2 g) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、TFA (5 mL) を加え、室温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 2 (796 mg) を得た。参考例 2 で得られた 6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (100 m

g) をオキシ塩化リン (1. 1 mL) に懸濁し、ジエチルアニリン (57 mg) を加えて、110℃で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、氷冷下、ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、DIPEA (0. 33 mL) および上記固形物2 (136 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (70 mg) を得た。

MS (m/z) : 446、448 [M+H]⁺

参考例20 [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン

4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (251 mg) のジクロロメタン (3. 0 mL) 溶液に、TFA (1. 0 mL) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (248 mg) を得た。参考例2で得られた6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (100 mg) をオキシ塩化リン (1. 1 mL) に懸濁し、ジエチルアニリン (57 mg) を加えて、110℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、氷冷下、ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、DIPEA (0. 33 mL) と上記固形物 (134 mg) を加え、室温で、30分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (104 mg) を得た。

MS (m/z) : 441、443 [M+H]⁺

[0129] 参考例 2 1 シクロプロピル (1 - { [6 - クロロ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

[工程 1] 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルの製造

1 - ベンジルオキシカルボニルピペリジン - 4 - カルボン酸 (400 mg) のトルエン (3 mL) 溶液に、TEA (0.85 mL) およびジフェニルリン酸アジド (627 mg) を加えて 90°C で 3 時間攪拌した。ついで、シクロプロパノール (132 mg) (例えば、US 2012/0010183 に記載の方法に準じて合成した) を加えて 80°C で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (190 mg) を得た。

MS (m/z) : 319 [M+H]⁺

[工程 2] シクロプロピル ピペリジン - 4 - イルカルバメートの製造

工程 1 で得られた 4 - (シクロプロパンカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (190 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム (活性炭担持、50 mg) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (110 mg) を得た。

MS (m/z) : 185 [M+H]⁺

[工程 3] シクロプロピル (1 - { [6 - クロロ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメートの製造

参考例 1 4 工程 2 の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに参考例 2 1 工程 2 で得られたシクロプロピル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 447、449 [M+H]⁺

参考例 2 2 プロパン-2-イル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 1 4 工程 2 の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにプロパン-2-イル ピペリジン-4-イルカルバメート（例えば US 5082847 に記載の方法に準じて合成した）を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 449、451 [M+H]⁺

参考例 2 3 プロピル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 1 4 工程 2 の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにプロピル ピペリジン-4-イルカルバメート（例えば、US 5082847 に記載の方法に準じて合成した）を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 449、451 [M+H]⁺

参考例 2 4 2-メトキシエチル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

[工程 1] 2-メトキシエチル ピペリジン-4-イルカルバメートの製造

1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg) のトルエン (2 mL) 溶液に、TEA (556 μ L)、ジフェニルリン酸アジド (320 μ L)、2-メトキシエタノール (2 mL) を加え、100 °Cで4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 (189 mg) を得た。得られた油状物 (189 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に5%パラジウム (活性炭担持、30 mg) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (111 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.37 (2H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.60–2.74 (2H, t), 3.08 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.57–3.59 (3H, m), 4.20–4.22 (2H, m), 4.75–4.77 (1H, m)

[工程2] 2-メトキシエチル (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメートの製造

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに工程1で得られた2-メトキシエチル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z): 465、467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例25 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

[工程1] 2, 2-ジフルオロエチル ピペリジン-4-イルカルバメートの製造

2, 2-ジフルオロエタノール (100 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、氷冷下でTEA (255 μ L)、トリホスゲン (145 mg

）を加えた。30分間攪拌した後、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン（497 μ L）を加えてさらに30分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物（185 mg）を得た。得られた油状物（185 mg）のメタノール（10 mL）溶液に5%パラジウム（活性炭担持、30 mg）を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物（123 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25–1.34 (2H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.60–2.71 (2H, m), 3.04–3.08 (2H, m), 3.55–3.68 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.77 (1H, br), 5.78–6.08 (1H, m)

[工程2] 2, 2-ジフルオロエチル (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメートの製造

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに工程1で得られた2, 2-ジフルオロエチル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z): 471、473 [$M+H$] $^+$

[0130] 参考例26 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例25の方法に準じ、2, 2-ジフルオロエタノールの代わりに2, 2-トリフルオロエタノールを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z): 489、491 [$M+H$] $^+$

参考例 27 N- (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2-メトキシアセトアミド

[工程 1] 2-メトキシ-N- (4-ピペリジル) アセトアミドの製造

1-ベンジルピペリジン-4-アミン (10 g) および TEA (15.9 mL) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に、氷冷下、メトキシアセチルクロリド (6.3 g) を滴下し、3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 (13.8 g) を得た。得られた油状物のエタノール (100 mL) 溶液に 20% 水酸化パラジウム (活性炭担持、1.0 g) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (8.0 g) を得た。

MS (m/z) : 173 [M+H]⁺

—

[工程 2] N- (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2-メトキシアセトアミドの製造

参考例 14 工程 2 の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに工程 1 で得られた 2-メトキシ-N- (4-ピペリジル) アセトアミドを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 435、437 [M+H]⁺

参考例 28 N- (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2, 2-ジフルオロアセトアミド

[工程 1] 2, 2-ジフルオロ-N- (4-ピペリジル) アセトアミドの製造

ジフルオロ酢酸 (2.3 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、DMF (0.1 mL) を加え、氷冷下、塩化オキサリル (2.6 g) を滴下して加えて、1時間攪拌した。ついで、1-ベンジルピペリジン-4-アミン (3.0 g) を加え、氷冷下でTEA (6.1 g) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 (500 mg) を得た。得られた油状物のエタノール (5.0 mL) 溶液に20%水酸化パラジウム (活性炭担持、300 mg) を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (200 mg) を得た。
MS (m/z) : 179 [M+H]⁺

[工程2] N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミドの製造

参考例14工程2の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに工程1で得られた2,2-ジフルオロ-N-(4-ピペリジル)アセトアミドを用いて合成し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.65 (4H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.28-3.30 (1H, m), 4.72-4.75 (1H, m), 5.91 (1H, t), 6.22-6.24 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.50 (1H, s)

参考例29 [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

参考例14工程2の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメ

ートの代わりにピペリジン-4-オールを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 364、366 [M+H]⁺

参考例30 (4- {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピペリジン-1-イル) [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに4- {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピペリジン (例えば、WO2004/006926に記載の方法に準じて合成した) を用いて合成し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, d), 0.91 (9H, s), 1.56-1.75 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m) 3.63-3.92 (3H, m), 4.02-4.11 (1H, m) 7.07 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.51 (1H, s)

[0131] 参考例31 N-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド

参考例14工程2の方法に準じ、メチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりにN-(4-ピペリジル) プロパンアミド (例えばBioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 2303-2306. に記載の方法に準じて合成した) を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 419、421 [M+H]⁺

参考例32 [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チア

ゾールー7-イル)ピリミジン-4-イル] {4-[(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン

[工程1] N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピリジン-2-アミンの製造

1-ベンジルピペリジン-4-アミン (100 mg) のDMSO (2.0 mL) 溶液に、2,3-ジフルオロピリジン (25 μ L)、DIPEA (95 μ L) を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて130℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (74 mg) を得た。

MS (m/z) : 286 [M+H]⁺

[工程2] 3-フルオロ-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミンの製造

工程1で得られたN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピリジン-2-アミン (970 mg) のエタノール (15 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム (活性炭担持、300 mg)、触媒量のTFAを加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、表題化合物 (770 mg) を得た。

MS (m/z) : 196 [M+H]⁺

[工程3] [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] {4-[(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノンの製造

参考例14工程2の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに工程2で得られた3-フルオロ-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458、460 [M+H]⁺

参考例 33 3-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア

[工程 1] 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレアの製造

1-ベンジルピペリジン-4-アミン (2.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、TEA (4.4 mL) を加え、ついで氷冷下、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.2 mL) をゆっくり滴下し、室温で終夜撹拌した。反応混合液に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (2.7 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (2H, q), 1.94 (2H, d), 2.13 (2H, t), 2.80 (2H, d), 2.88 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.67 (1H, m), 4.17 (1H, d), 7.22-7.32 (5H, m)

[工程 2] 1, 1-ジメチル-3-ピペリジン-4-イルウレアの製造

参考例 21 工程 2 の方法に準じ、4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに工程 1 で得られた 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレアを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 172 [M+H]⁺

[工程 3] 3-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレアの製造

参考例 14 工程 2 の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメ

ートの代わりに、工程2で得られた1, 1-ジメチル-3-ピペリジン-4-イルウレアを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 434, 436 [M+H]⁺

参考例34 [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]{4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノン

[工程1] N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-アミンの製造

参考例32工程1の方法に準じ、2, 3-ジフルオロピリジンの代わりに2, 5-ジフルオロピリジンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 286 [M+H]⁺

[工程2] 5-フルオロ-N-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-アミンの製造

参考例32工程2の方法に準じ、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピリジン-2-アミンの代わりに工程1で得られたN-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75 (2H, d), 2.24 (2H, d), 2.99 (2H, t), 3.40 (2H, d), 3.97 (1H, s), 4.28 (2H, d), 6.36 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.93 (1H, d)

[工程3] [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]{4-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノンの製造

参考例14工程2の方法に準じ、メチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに、工程2で得られた5-フルオロ-N-(ピペリジン-4-

イル) ピリジン-2-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458、460 [M+H]⁺

参考例35 メチル (1- {[6-クロロ-5-メトキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

[工程1] 6-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸エチルの製造

メトキシ酢酸 (1.0 g) とシュウ酸ジエチル (1.24 g) のTHF (10 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (372 mg) およびエタノール (1滴) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し固形物を得た。一方、参考例1で得られたピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-カルボニトリル (10 g) のメタノール (300 mL) 溶液に、28%ナトリウムメトシキドメタノール溶液 (41 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。ついで塩化アンモニウム (21.5 g) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をエタノール (5 mL) に溶解し、上記固形物のエタノール (5 mL) 溶液、ナトリウムエトキシド (576 mg) を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合液に少量の酢酸を加えて減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液した。水層を更に酢酸エチルで抽出し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (119 mg) を得た。

MS (m/z) : 321 [M+H]⁺

[工程2] 6-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

工程1で得られた6-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(ピラゾロ [5,

1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸エチル (115 mg) の THF (2 mL)、水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (60 mg) を加えて、60℃で6時間攪拌した。反応混合液に1 M塩酸水溶液を加えて中和した後、減圧濃縮し、得られた残渣を水で洗浄して濾取し、減圧下で加熱乾燥して、表題化合物 (73 mg) を得た。

MS (m/z) : 293 [M+H]⁺

[工程3] メチル (1- { [6-クロロ-5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメートの製造

参考例14工程2の方法に準じ、6-ヒドロキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに、工程2で得られた6-ヒドロキシ-5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 451、453 [M+H]⁺

[0132] 参考例36 メチル (1- { [6-クロロ-5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

[工程1] 6-ヒドロキシ-5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

2-エトキシ酢酸エチル (1 g) の THF (10 mL) 溶液に、シュウ酸ジエチル (1.1 g) および60%水素化ナトリウム (333 mg) を加え、ついで触媒量のエタノールを加え、室温で終夜攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を水酸化ナトリウム (762 mg) および水 (10 mL) に懸濁した。

参考例1で得られたピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-

カルボニトリル（406 mg）のメタノール（10 mL）溶液に、28%ナトリウムメトシキドメタノール溶液（1.7 mL）を加え、室温で1時間撹拌した。ついで塩化アンモニウム（873 mg）を加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に上記懸濁液を加え、100℃で10時間撹拌した。反応混合物に濃塩酸を加えて酸性とし、析出した固形物を濾取して乾燥し、表題化合物（217 mg）を得た。

MS (m/z) : 307 [M+H]⁺

[工程2] メチル (1- {[6-クロロ-5-エトキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメートの製造

参考例14工程2の方法に準じ、6-ヒドロキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸の代わりに、工程1で得られた6-ヒドロキシ-5-エトキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 465、467 [M+H]⁺

参考例37 6-{[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

[工程1] 6-{[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

参考例3で得られた6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル（30 mg）のDMF（0.5 mL）溶液に、参考例6で得られた（2S）-1-（ジフルオロメトキシ）プロパン-2-アミン 塩酸塩（21 mg）およびDIP

E A (0.1 mL) を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (22 mg) を得た。

MS (m/z) : 384 [M+H]⁺

[工程2] 6- {[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ) プロパン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

工程1で得られた6- {[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ) プロパン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (15 mg) のTHF (3 mL)、水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (5 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合液に1 M塩酸水溶液を加えて酸性とした後、水層をクロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、表題化合物 (17 mg) を得た。

MS (m/z) : 370 [M+H]⁺

参考例38 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

[工程1] 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

参考例3で得られた6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (50 mg) のDMF (2 mL) 溶液に、DIPEA (88 μL)、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミン (16 mg) を加えて、80℃で3時間攪拌した。

反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（40 mg）を得た。

MS (m/z) : 344 [M+H]⁺

—
[工程2] 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-
(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-
4-カルボン酸の製造

工程1で得られた6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-
(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (40 mg) のTHF (9 mL)、水 (3 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (10 mg) を加えて、室温で1時間
攪拌した。反応混合液に1 M塩酸水溶液を加えて酸性とした後、THFを減
圧留去し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで
乾燥して減圧濃縮し、表題化合物 (36 mg) を得た。

MS (m/z) : 330 [M+H]⁺

参考例39 6- {[(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-
(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン
-4-カルボン酸

参考例38工程1、2の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタ
ンアミンの代わりに、(1R)-1-シクロプロピルエタンアミンを用いて
合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 330 [M+H]⁺

参考例40 6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミ
ノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピ
リミジン-4-カルボン酸

参考例38工程1、2の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタ

ンアミンの代わりに、(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 346 [M+H]⁺

[0133] 参考例 4 1 6- {[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

参考例 3 8 工程 1、2 の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに (2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 346 [M+H]⁺

参考例 4 2 6- {[(1S, 2S)-2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

参考例 3 8 工程 1、2 の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに参考例 7 で得られた (1S, 2S)-2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンタンアミン 塩酸塩を用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 396 [M+H]⁺

参考例 4 3 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル

参考例 3 8 工程 1 で得られた 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (820 mg) の DMF (8.0 mL) 溶液に、室温で 60% 水素化ナトリウム (115 mg) を加え、3 分

間攪拌した。ついでヨードメタン（1.4 g）を加えて、5分間攪拌した。更に、60%水素化ナトリウム（11 mg）を追加し、5分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（665 mg）を得た。

MS (m/z) : 358 [M+H]⁺

参考例44 6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

参考例38工程1、2の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 396 [M+H]⁺

参考例45 6- {[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル](メチル)アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

[工程1] 6- {[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル](メチル)アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

参考例7工程2で得られたベンジル [(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル]カルバメート（710 mg）のDMF（5 mL）溶液に、室温で60%水素化ナトリウム（149 mg）を少しずつ加え、10分間攪拌した。ついでヨードメタン（530 mg）を加えて、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物（338 mg）を得た。得られた油状物（300 mg）のエタノール（6 mL）溶液に、20%水酸化パラジウム（活性炭担持、100 mg）を加え、中圧接触還元を行った。4 M塩化水素-酢酸エチル溶液（2 mL）を加えて反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、固形物（271 mg）を得た。得られた固形物（75 mg）および、参考例3で得られた6-クロロ-2-（ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル（100 mg）のDMF（2 mL）溶液に、DIPEA（0.18 mL）を加えて、100℃で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（102 mg）を得た。

MS (m/z) : 424 [M+H]⁺

[工程2] 6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ } -2- (ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

参考例38工程2の方法に準じ、6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ } -2- (ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに、工程1で得られた6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ } -2- (ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 410 [M+H]⁺

[0134] 参考例46 6- { [(1S, 2S) -2-メトキシシクロペンチル] アミノ } -2- (ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

〔工程１〕 6- { [(1 S, 2 S) - 2-メトキシシクロペンチル] アミノ } - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

tert-ブチル N- [(1 S, 2 S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル] カルバメート (4.0 g) の DMF (20 mL) 溶液に、氷冷下で 60 % 水素化ナトリウム (870 mg) を少しずつ加え、室温で 10 分間撹拌した。ついで氷冷下でヨードメタン (3.1 g) を加えて室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 1 (2.3 g) を得た。得られた固形物 1 のジクロロメタン (10 mL) 溶液に 4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5.3 mL) を加えて室温で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、固形物 2 (1.5 g) を得た。得られた固形物 2 (93 mg) および参考例 3 で得られた 6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (150 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、DIPEA (0.26 mL) を加えて、100℃で 3 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (112 mg) を得た。

MS (m/z) : 374 [M+H]⁺

〔工程２〕 6- { [(1 S, 2 S) - 2-メトキシシクロペンチル] アミノ } - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

参考例 38 工程 2 の方法に準じ、6- { [(1 S) - 1-シクロプロピルエチル] アミノ } - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに、工程 1 で得られた 6- { [(1 S, 2 S) - 2-メトキシシクロペンチル] アミノ } - 2-

(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 360 [M+H]⁺

参考例 47 6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

[工程1] 6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

参考例5で得られた6-クロロ-5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (50 mg) のNMP (1 mL) 溶液に、(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミン (33 mg) およびDIPEA (56 μ L) を加えて、110℃で2時間30分撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (39 mg) を得た。

MS (m/z) : 374 [M+H]⁺

[工程2] 6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸の製造

工程1で得られた6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (35 mg) のTHF (5.0 mL)、水 (2.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (12 mg) を加えて、50℃で1時間撹拌した。反応混合液に1M塩酸水溶液を

加えて酸性とした後、水層をクロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、表題化合物（35 mg）を得た。

MS (m/z) : 360 [M+H]⁺

参考例 48 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

参考例 47 工程 1、工程 2 の方法に準じ、(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 344 [M+H]⁺

参考例 49 6-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸

参考例 38 工程 1、工程 2 の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに 2, 2-ジメチルプロパン-1-アミンを用いて合成し、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 332 [M+H]⁺

参考例 50 1-シクロプロピル-3-ピペリジン-4-イルウレア 塩酸塩

シクロプロパンカルボン酸 (300 mg) のトルエン (3 mL) 溶液に、TEA (0.5 mL) とジフェニルリン酸アジド (1.1 g) を加えて 80 °C で 3 時間攪拌した。ついで、室温にて 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し

、固形物（234 mg）を得た。得られた固形物（230 mg）のジクロロメタン（5 mL）溶液に4 M塩化水素－酢酸エチル溶液（0.6 mL）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、表題化合物（200 mg）を得た。

MS (m/z) : 184 [M-CI]⁺

[0135] 参考例 5 1 1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル ピペリジン-4-イルカルバメート

1-ベンジルピペリジン-4-アミン（4.0 g）および1- { [(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] カルボニル } -3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨーダイド（7.6 g）（例えば、Bioorganic Medicinal Chemistry, 2011, 19, 1580-1593. に記載の方法に準じて合成した）のアセトニトリル（20 mL）溶液に、TEA（5.9 mL）を加えて室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物（2.0 g）を得た。得られた固形物（2.0 g）のエタノール（20 mL）溶液に20%水酸化パラジウム（活性炭担持、1.0 g）を加え、中圧接触還元を行った。反応液をろ過してパラジウムを除去した後、母液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して表題化合物（306 mg）を得た。

MS (m/z) : 219 [M+H]⁺

—

参考例 5 2 2- (ジメチルアミノ) エチル ピペリジン-4-イルカルバメート

参考例 2 5 工程 1 の方法に準じて、2, 2-ジフルオロエタノールの代わりに2-ジメチルアミノエタノールを用いて合成し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.35 (2H, m), 1.90

−2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.51–2.59 (2H, m), 2.62–2.70 (2H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.52–3.64 (1H, m), 4.14 (2H, t), 4.74 (1H, br)

[0136] 実施例1 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロパンカルボキサミド 塩酸塩

[工程1] N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロパンカルボキサミドの製造

参考例38で得られた6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸(15mg)のDMF(1.0mL)溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)シクロパンカルボキサミド(11mg)、DIPEA(24μL)、HATU(26mg)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(9mg)を得た。

MS (m/z) : 480 [M+H]⁺

[工程2] N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロパンカルボキサミド 塩酸塩の製造

工程1で得られたN-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-

7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (540 mg) のジクロロメタン溶液に、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.5 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮して表題化合物 (580 mg) を得た。

MS (m/z) : 480 [M-CI] +

比旋光度 $[\alpha]_{D^{25}} = -45.2$ (c = 1.00, DMSO)

実施例2 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド

実施例1工程1の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、N-(4-ピペリジル)アセトアミドを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 454 [M+H] +

実施例3 N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例40で得られた6-{[(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (15 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (11 mg)、DIPEA (23 μ L)、HATU (25 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (7 mg) を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H] +

実施例4 N- (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-
-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-
7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ア
セトアミド

実施例3の方法に準じ、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりにN- (4-ピペリジル) アセトアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

実施例5 N- (1- { [6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメト
キシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b
] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル}
ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

参考例45で得られた6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (15 mg) のDMF (1.0 mL) 溶液に、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (9.0 mg)、DIPEA (19 μ L)、HATU (21 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (16 mg) を得た。

MS (m/z) : 560 [M+H]⁺

[0137] 実施例6 N- (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-
-イル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3]
チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-
4-イル) アセトアミド

参考例47で得られた6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-

イル] アミノ} -5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸(15 mg)およびN-(4-ピペリジル)アセトアミド(9.0 mg)のDMF(1.0 mL)溶液に、DIP EA(14 μ L)、HATU(24 mg)を加えて、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(15 mg)を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

実施例7 N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例6の方法に準じ、N-(4-ピペリジル)アセトアミドの代わりにN-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドを用い、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

実施例8 N-[1-(6-{1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メチル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イルカルボニル}ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

参考例3で得られた6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル(200 mg)のDMF(1.5 mL)溶液に、参考例8で得られた{1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル}メタンアミン(113 mg)およびDIP EA(236 μ L)を加えて、80℃で1時間30分撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーで精製し、固形物 1 (233 mg) を得た。得られた固形物 1 (210 mg) の THF (4.0 mL)、水 (1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (32 mg) を加えて、40℃で20分間攪拌した。反応溶液を 1 M 塩酸水溶液で中和し、減圧濃縮して固形物 2 (246 mg) を得た。得られた固形物 2 (40 mg) の DMF (0.5 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (26 mg)、DIPEA (35 μ L)、HATU (58 mg) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (25 mg) を得た。

MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

実施例 9 N-[1-({6-[{1-[ジフルオロメトキシメチル] シクロブチル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 8 の方法に準じ、{1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル} メタンアミンの代わりに、参考例 9 で得られた {1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロブチル} メタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 560 [M+H]⁺

実施例 10 N-[1-({6-[{1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロペンチル} メチルアミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 8 の方法に準じ、{1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロ

プロピル} メタンアミンの代わりに参考例 10 で得られた {1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロペンチル} メタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 574 [M+H]⁺

[0138] 実施例 11 N-〔1-〔〔6-〔〔4-〔(ジフルオロメトキシ)メチル〕テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル〕メチル〕アミノ〕-2-(ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル〕カルボニル〕ピペリジン-4-イル〕シクロプロパンカルボキサミド

実施例 8 の方法に準じ、{1-[(ジフルオロメトキシ)メチル]シクロプロピル} メタンアミンの代わりに参考例 11 で得られた {4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル} メタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 590 [M+H]⁺

実施例 12 N-(1-{〔6-{〔(1S)-1-シクロプロピルエチル〕アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル〕カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例 48 で得られた 6-{〔(1S)-1-シクロプロピルエチル〕アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (15 mg)、DIPEA (20 μL)、HATU (33 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (21 mg) を得た。

MS (m/z) : 494 [M+H]⁺

実施例 13 N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ } -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) アセトアミド

実施例 12 の方法に準じ、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりに N- (4-ピペリジル) アセトアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 468 [M+H]⁺

実施例 14 N- (1- { [6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

参考例 42 で得られた 6- { [(1S, 2S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (13 mg)、DIPEA (26 μL)、HATU (29 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (7 mg) を得た。

MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

実施例 15 N- [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

参考例 3 で得られた 6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (30 mg)

のDMF (0.1 mL) 溶液に2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン (9.0 mg) とDIP EA (50 μ L) を加えて100°Cで3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物1 (28 mg) を得た。得られた固形物1 (28 mg) のジオキサン (5.0 mL)、水 (1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム水和物 (7 mg) を加えて、50°Cで1時間攪拌した。2M塩酸水溶液で中和し反応溶液を減圧濃縮して固形物2を得た。得られた固形物2のDMF (1.5 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、DIP EA (0.2 mL)、HATU (62 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (27 mg) を得た。

MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[0139] 実施例16 N-(1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、参考例15で得られたN-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (550 mg) のtert-ブタノール (20 mL) 溶液に、TEA (534 μ L), (2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミン (258 mg) を加えて、90°Cで終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (570 mg) を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

比旋光度 [α]_{D²⁵} = +14.0 (c = 1.00, DMSO)

実施例 17 N-(1-{[6-{[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例 37 で得られた 6-{[(2S)-1-(ジフルオロメトキシ)プロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg) の DMF (0.5 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (11 mg)、DIPEA (10 μ L)、HATU (40 mg) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

MS (m/z) : 520 [M+H]⁺

実施例 18 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

実施例 12 の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりに参考例 28 工程 1 で得られた 2,2-ジフルオロ-N-(4-ピペリジル)アセトアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 504 [M+H]⁺

実施例 19 N-(1-{[6-{[(1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例 46 で得られた 6-{[(1S, 2S)-2-メトキシシクロペン

チル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、N - (ピペリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (14 mg)、DIPEA (29 μ L)、HATU (32 mg) を加えて、室温で 30 分撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

実施例 20 [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン 塩酸塩

参考例 38 で得られた 6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 (420 mg) の DMF (5 mL) 溶液に、ピペリジン - 4 - オール (194 mg)、DIPEA (662 μ L)、HATU (727 mg) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (530 mg) を得た。得られた固形物の酢酸エチル溶液に、4 M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0.6 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮して表題化合物 (560 mg) を得た。

MS (m/z) : 413 [M-Cl]⁺

元素分析値 (C₁₉H₂₄N₆O₂S · HCl + 0.3 H₂O + 0.2 CH₃CO₂C₂H₅として)

計算値 (%) C : 52.93, H : 5.81, N 17.81

実測値 (%) C : 52.68, H : 5.78, N 17.78

[0140] 実施例 21 1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル (1 - { [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ

ルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩

実施例20の方法に準じ、ピペリジン-4-オールの代わりに、参考例51で得られた1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 530 [M-CI]⁺

実施例22 メチル (1- {[6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例3の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、参考例14工程1で得られたメチル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

実施例23 [6- {[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン

実施例3の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりにピペリジン-4-オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 429 [M+H]⁺

実施例24 メチル (1- {[6- {[(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩

[工程1] メチル (1- {[6- {[(2R)-3-メチルブタン-2-

イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメートの製造

アルゴン雰囲気下、参考例 14 で得られたメチル (1 - { [6 - { [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (16 μ L), (2R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン (6 mg) を加え、100°C で 3 時間 30 分撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (19 mg) を得た。

MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

[工程 2] メチル (1 - { [6 - { [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート 塩酸塩の製造

工程 1 で得られたメチル (1 - { [6 - { [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (56 mg) の酢酸エチル溶液に、4 M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0.1 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、表題化合物 (50 mg) を得た。

MS (m/z) : 472 [M-Cl]⁺

元素分析値 (C₂₂H₂₉N₇O₃S · HCl + 1.0 H₂O として)

計算値 (%) C : 50.23, H : 6.13, N 18.64

実測値 (%) C : 50.47, H : 6.08, N 18.52

実施例 25 メチル (1 - { [6 - { [(2 S) - 3 - メチルブタン - 2 -
ーイル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7
ーイル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カ
ルバメート 塩酸塩

実施例 24 工程 1, 2 の方法に準じ、(2 R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンの代わりに、(2 S) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 472 [M - Cl]⁺

元素分析値 (C₂₂H₂₉N₇O₃S · HCl + H₂O として)

計算値 (%) C : 50.23, H : 6.13, N 18.64

実測値 (%) C : 50.50, H : 6.10, N 18.27

[0141] 実施例 26 メチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエ
チル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7
ーイル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カル
バメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2 R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンの代わりに、(1 S) - 1 - シクロプロピルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 470 [M + H]⁺

比旋光度 [α]_D²⁵ = -53.0 (c = 1.00, DMSO)

実施例 27 メチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエ
チル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7
ーイル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カル
バメート 塩酸塩

実施例 26 で得られたメチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロ

プロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (2.26 g) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に、4 M塩化水素-酢酸エチル溶液 (2.4 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮して表題化合物 (2.35 g) を得た。

MS (m/z) : 470 [M-CI]⁺

元素分析値 (C₂₂H₂₇N₇O₃S · HCl + H₂Oとして)

計算値 (%) C : 50.42, H : 5.77, N 18.71

実測値 (%) C : 50.53, H : 5.66, N 18.97

実施例 28 エチル (1- {[6- {[(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 1 工程 1 の方法に準じ、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりに、エチル ピペリジン-4-イルカルバメート (例えば、US 1990/4918073 に記載の方法に準じて準じて合成した) を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

比旋光度 [α]_D²⁵ = -44.2 (c = 1.00, DMSO)

実施例 29 プロパン-2-イル (1- {[6- {[(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 22 で得られたプロパン-2-イル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (200 mg

）のDMF（3 mL）溶液に、DIPEA（0.3 mL）、（2R）-3, 3-ジメチルブタン-2-アミン（90 mg）を加え、封管中、120℃で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水で分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（160 mg）を得た。

MS（m/z）：514 [M+H]⁺

実施例30 N-（1- { [6- { [（1S）-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）ベンズアミド

[工程1] tert-ブチル （1- { [6- { [（1S）-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）カルバメートの製造

実施例1工程1の方法に準じ、N-（ピペリジン-4-イル）シクロロパンカルボキサミドの代わりにtert-ブチル N-（4-ピペリジル）カルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS（m/z）：512 [M+H]⁺

[工程2] （4-アミノピペリジン-1-イル） [6- { [（1S）-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] メタノンの製造

工程1で得られたtert-ブチル （1- { [6- { [（1S）-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）カルバメート（75 mg）のジクロロメタン（2 mL）溶液に

、TFA (0.5 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (65 mg) を得た。

MS (m/z) : 412 [M+H]⁺

[工程3] N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミドの製造

工程2で得られた(4-アミノピペリジン-1-イル)[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノン(20 mg)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、DIPEA(25 μL)、ベンゾイルクロリド(10 mg)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(18 mg)を得た。

MS (m/z) : 516 [M+H]⁺

実施例31 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例30工程3の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにピリジン-3-カルボニルクロリド 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

[0142] 実施例32 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イ

ル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) チオフェン-2-カルボキサミド

実施例30工程3の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにチオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 522 [M+H]⁺

実施例33 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]} (メチル) アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド 塩酸塩

[工程1] N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]} (メチル) アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの製造

参考例43で得られた6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]} (メチル) アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (25 mg) のTHF (3 mL)、水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (9 mg) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた固形物のDMF (2 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (18 mg)、DIPEA (74 μL)、HATU (40 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (30 mg) を得た。

MS (m/z) : 494 [M+H]⁺

[工程2] N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]

(メチル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール
- 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル)
シクロプロパンカルボキサミド 塩酸塩の製造

実施例 27 の方法に準じ、工程 1 で得られた N - (1 - { [6 - { [(1
S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5,
1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カ
ルボニル} ピペリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミドより、表
題化合物を得た。

MS (m/z) : 494 [M - Cl]⁺

比旋光度 [α]_{D²⁵} = -35.7 (c = 0.42, DMSO)

実施例 34 1 - シクロプロピル - 3 - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 -
シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3
] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン
- 4 - イル) ウレア

実施例 1 工程 1 の方法に準じ、N - (ピペリジン - 4 - イル) シクロプロ
パンカルボキサミドの代わりに参考例 50 で得られた 1 - シクロプロピル -
3 - ピペリジン - 4 - イルウレア 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 495 [M + H]⁺

実施例 35 [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メチル)
アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル
) ピリミジン - 4 - イル] [4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジ
ン - 1 - イル] メタノン

参考例 43 で得られた 6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メ
チル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸メチル (665 mg) の THF (1
0 mL)、水 (5 mL) 溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (234 mg) を

加えて、室温で30分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に1M塩酸水溶液を加えて酸性とした後、水層をクロロホルムとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、固形物(600mg)を得た。得られた固形物(15mg)のDMF(1mL)溶液に、N-(4-ピペリジル)ピリミジン-2-アミン(例えば、WO2005/105779に記載の方法に準じて合成した)(12mg)、DIPEA(15 μ L)、HATU(25mg)を加えて、室温で1時間30分攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(14mg)を得た。

MS (m/z) : 504 [M+H]⁺

実施例36 N-(1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[工程1] 6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチルの製造

参考例3で得られた6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル(30mg)のDMF(0.5mL)溶液にDIPEA(50 μ L)、tert-ブチルアミン(7mg)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(15mg)を得た。

MS (m/z) : 332 [M+H]⁺

[工程2] N-(1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製

造

工程 1 で得られた 6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (15 mg) の THF (5 mL) -水 (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (6 mg) を加え、40℃で 1 時間攪拌した。2 M 塩酸水溶液で中和し反応溶液を減圧濃縮して固形物を得た。得られた固形物の DMF (0.5 mL) 溶液に、N- (ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (11 mg)、DIPEA (16 μL)、HATU (26 mg) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (8 mg) を得た。

MS (m/z) : 468 [M+H]⁺

[0143] 実施例 37 N- [1- ({6- [(1-メチルシクロプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 36 工程 1, 2 の方法に準じ、tert-ブチルアミンの代わりに、1-メチルシクロプロパンアミン 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 466 [M+H]⁺

実施例 38 N- [1- ({6- [(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

実施例 36 工程 1, 2 の方法に準じ、tert-ブチルアミンの代わりに、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-アミン 塩酸塩 (例えば、WO 2011/087837 に記載の方法に準じて合成した) を用いて表題化合物

物を得た。

MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

実施例39 メチル (1- {[6- {[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例24工程1の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

実施例40 エチル (1- {[6- {[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例41で得られた6- {[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (30 mg) のDMF (1 mL) 溶液に、エチル ピペリジン-4-イルカルバメート (例えば、US 1990/4918073に記載の方法に準じて合成した) (19 mg)、DIPEA (34 mg)、HATU (50 mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (41 mg) を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

実施例 4 1 プロパン-2-イル (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 29 の方法に準じ、(2 R) -3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(1 S) -1-シクロプロピルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

比旋光度 [α]_D²⁵ = -35.4 (c=0.74, DMSO)

[0144] 実施例 4 2 N- (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) ベンズアミド

[工程 1] tert-ブチル (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) カルバメートの製造

実施例 35 の方法に準じ、N- (4-ピペリジル) ピリミジン-2-アミンの代わりに、tert-ブチル N- (4-ピペリジル) カルバメートを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 526 [M+H]⁺

[工程 2] (4-アミノピペリジン-1-イル) [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ } -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノンの製造

工程 1 で得られた tert-ブチル (1- { [6- { [(1 S) -1-

シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (150 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (117 mg) を得た。

MS (m/z) : 426 [M+H]⁺

[工程3] N - (1 - { [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドの製造

工程2で得られた (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] メタノン (20 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、DIPEA (24 μL), ベンゾイルクロリド (10 mg) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

実施例43 N - (1 - { [6 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド

参考例15で得られた N - (1 - { [6 - クロロ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド (20 mg) とシクロプロピルメタノール (33 mg) のTHF (3.0 mL) 溶液に、

氷冷下で60%水素化ナトリウム(2mg)を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(15mg)を得た。

MS (m/z) : 467 [M+H]⁺

実施例44 N-[1-({6-[(3,3-ジメチルブタン-2-イル)オキシ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]シクロロパンカルボキサミド

実施例43の方法に準じ、シクロロピルメタノールの代わりに3,3-ジメチルブタン-2-オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 497 [M+H]⁺

実施例45 N-(1-{ [6-(シクロブチルオキシ)-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロロパンカルボキサミド

実施例43の方法に準じ、シクロロピルメタノールの代わりに、シクロブタノールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 467 [M+H]⁺

実施例46 N-(1-{ [6-{ [(1R)-1-シクロロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロロパンカルボキサミド

実施例16の方法に準じ、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(1R)-1-シクロロピルエタンアミンを用いて表題化

合物を得た。

MS (m/z) : 480 [M+H]⁺

[0145] 実施例 47 N-(1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド 塩酸塩

参考例 15 で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (50 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (60 μL), (1R)-1-シクロプロピルエタンアミン (12 mg) を加えて、70℃で1時間40分撹拌した。ついで (1R)-1-シクロプロピルエタンアミン (11 mg) を加えて、70℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (50 mg) を得た。得られた固形物の酢酸エチル溶液に、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (52 μL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (35 mg) を得た。

MS (m/z) : 481 [M+H]⁺

実施例 48 N-[1-(6-{[(1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例 15 で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボ

ニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (20 mg) の NMP (1 mL) 溶液に、DIPEA (16 μ L), 2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (6 mg) を加えて、100°C で2時間撹拌した。2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (6 mg) を追加し、110°C で2時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (8 mg) を得た。

MS (m/z) : 484 $[M+H]^+$

実施例 49 [6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(1, 2-オキサゾール-3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン

アルゴン雰囲気下、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (250 mg) とイソキサゾール-3-アミン (106 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に酢酸 (75 mg) とボラン-2-ピコリン錯体 (134 mg) を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 (109 mg) を得た。得られた油状物を 2M 塩化水素-メタノール溶液 (5 mL) に溶解し、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥して固形物 (90 mg) を得た。得られた固形物 (9 mg) と参考例 38 で得られた 6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (10 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (11 μ L)、HATU (17 mg) を加えて、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

MS (m/z) : 479 [M+H]⁺

実施例 50 [6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン

実施例 49 の方法に準じ、イソキサゾール-3-アミンの代わりにチアゾール-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 495 [M+H]⁺

実施例 51 [6- {[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4-[(3-メチル-1, 2-オキサゾール-5-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン

実施例 49 の方法に準じ、イソキサゾール-3-アミンの代わりに 3-メチルイソキサゾール-5-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 493 [M+H]⁺

[0146] 実施例 52 N-(1-{[6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル) エチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

参考例 44 で得られた 6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル) エチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸 (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (12 mg)、DIPEA (26 μL)、HATU (29 mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

し、表題化合物（16 mg）を得た。

MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

実施例 53 メチル (1- {[6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例 52 の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりに参考例 14 工程 1 で得られたメチルピペリジン-4-イルカルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

実施例 54 N-(1- {[6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例 52 の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりにN-(4-ピペリジル)ベンズアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 582 [M+H]⁺

実施例 55 N-(1- {[6- {[(2S)-1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 48 の方法に準じ、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールの代わりに(2S)-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン-1-オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

実施例 5 6 (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル) エチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン

実施例 5 2 の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりにピペリジン-4-オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 479 [M+H]⁺

[0147] 実施例 5 7 1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (1- {[6- {[(1R)-1-(4-メトキシフェニル) エチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 5 2 の方法に準じ、N-(ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わりに参考例 5 1 で得られた 1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル ピペリジン-4-イルカルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 596 [M+H]⁺

実施例 5 8 [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン

参考例 2 9 で得られた [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン (2.2 g) の tert-ブタノール (10 mL) 溶液に tert-ブチルアミン (1.3 g) を加え、封管中、130

℃で10時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(2, 1 g)を得た。

MS (m/z) : 401 [M+H]⁺

実施例59 メチル (1- {[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例24工程1の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、tert-ブチルアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458 [M+H]⁺

実施例60 プロパン-2-イル (1- {[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例29の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、tert-ブチルアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

実施例61 メチル [1-({6-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

実施例24工程1の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 474 [M+H]⁺

[0148] 実施例62 [6-{ [(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]ア

ミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン
塩酸塩

[工程1] [6 - { [(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノンの製造

参考例29で得られた [6-クロロ-2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン (5 g) の2-プロパノール (50 mL) 溶液に、D I P E A (9.5 mL)、(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミン (2.8 g) を加え、100℃で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (6.0 g) を得た。

MS (m/z) : 429 [M+H]⁺

[工程2] [6 - { [(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン
 塩酸塩の製造

実施例27の方法に準じ、工程1で得られた [6 - { [(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノンより、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 429 [M-CI]⁺

元素分析値 (C₂₁H₂₈N₆O₂S · HCl + 0.5 H₂Oとして)

計算値 (%) C : 52.22, H : 6.14, N 18.27

実測値 (%) C : 52.09, H : 6.06, N 18.26

実施例 6 3 メチル (1 - { [6 - { [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

実施例 2 4 工程 1 の方法に準じ、(2 R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンの代わりに、(2 S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 502 [M+H]⁺

実施例 6 4 メチル [1 - ({6 - [(3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) オキシ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート

参考例 1 4 で得られたメチル (1 - { [6 - クロロ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (25 mg) と 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - オール (61 mg) の THF (2 mL) 溶液に氷冷下で、60%水素化ナトリウム (4 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (6 mg) を得た。

MS (m/z) : 487 [M+H]⁺

実施例 6 5 メチル (1 - { [6 - (シクロブチルオキシ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

実施例 64 の方法に準じ、3, 3-ジメチルブタン-2-オールの代わりにシクロブタノールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 457 [M+H]⁺

実施例 66 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにメタンスルホンクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 490 [M+H]⁺

[0149] 実施例 67 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンスルホンアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホンクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 516 [M+H]⁺

実施例 68 N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)エタンスルホンアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにエタンスルホンクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 504 [M+H]⁺

実施例 69 N- (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2-メチルプロパンアミド

実施例 36 工程 1 で得られた 6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボン酸メチル (280 mg) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.27 mL) を加え 50℃ で 1 時間撹拌した。2 M 塩酸水溶液で中和し反応溶液を減圧濃縮して固形物 (50 mg) を得た。得られた固形物の DMF (0.3 mL) 溶液に、DIPEA (41 mg)、2-メチル-N- (4-ピペリジル) プロパンアミド (例えば、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 3157-3162. に記載の方法に準じて合成した) (52 mg)、HATU (87 mg) を加えて、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、クロロホルムで希釈した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (28 mg) を得た。
MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

実施例 70 N- (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) -2, 2-ジフルオロアセトアミド

実施例 69 の方法に準じ、2-メチル-N- (4-ピペリジル) プロパンアミドの代わりに、参考例 28 工程 1 で得られた 2, 2-ジフルオロ-N- (4-ピペリジル) アセトアミドを用いて、表題化合物を得た。
MS (m/z) : 478 [M+H]⁺

実施例 71 エチル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-

ーイル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 69 の方法に準じ、2-メチル-N-(4-ピペリジル) プロパンアミドの代わりにエチル ピペリジン-4-イルカルバメート (例えば、US 19904918073 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

[0150] 実施例 72 [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン

参考例 18 で得られた [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン (25 mg) の NMP (0.5 mL) 溶液に、DIPEA (20 μL), tert-ブチルアミン (8 mg) を加えて、120℃で2時間攪拌した。tert-ブチルアミン (8 mg) を追加し、120℃でさらに1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (8 mg) を得た。

MS (m/z) : 477 [M+H]⁺

実施例 73 エチル (1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

参考例 39 で得られた 6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (50 mg) の DMF (0.3 mL) 溶液に、エチル ピペリジン-4-イルカルバメート (例えば、US 1990/4918073 に記載の方法に準じて合成した) (52 mg)、DIPEA (

59 mg)、HATU (87 mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (30 mg) を得た。

MS (m/z) : 484 $[M+H]^+$

実施例 74 エチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩

実施例 27 に準じ、実施例 73 で得られたエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメートより、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 484 $[M-Cl]^+$

元素分析値 ($C_{23}H_{29}N_7O_3S \cdot HCl + 1.1 H_2O$ として)

計算値 (%) C : 51.17, H : 6.01, N 18.16

実測値 (%) C : 50.92, H : 6.12, N 17.95

実施例 75 [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン

実施例 72 の方法に準じ、[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (ピリジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノンの代わりに参考例 19 で得られた [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

実施例 76 [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン

実施例 72 の方法に準じ、[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノンの代わりに、参考例 20 で得られた [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 478 [M+H]⁺

実施例 77 メチル (1-{[6-{[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

アルゴン雰囲気下、参考例 14 で得られたメチル (1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (25 μL)、(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エタンアミン (18 μL) を加えて、80℃で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (24 mg) を得た。

MS (m/z) : 524 [M+H]⁺

[0151] 実施例 7 8 N-〔1-（{6-〔（アゼチジン-3-イルメチル）アミノ} -2-（ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル}カルボニル）ピペリジン-4-イル〕シクロプロパンカルボキサミド

参考例 1 5 で得られた N-（1-〔6-クロロ-2-（ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル〕カルボニル）ピペリジン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド（30 mg）の DMF（1 mL）溶液に、DIPEA（48 μ L）、3-（アミノメチル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（19 mg）を加えて、120℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物（40 mg）を得た。得られた固形物（35 mg）のジクロロメタン（1 mL）溶液に、TFA（1 mL）を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（29 mg）を得た。

MS（m/z）：481 [M+H]⁺

実施例 7 9 N-（1-〔6-〔（1R）-1-（4-フルオロフェニル）エチル〕アミノ} -2-（ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル〕カルボニル）ピペリジン-4-イル）-2-メチルプロパンアミド

実施例 7 7 の方法に準じ、メチル（1-〔6-クロロ-2-（ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル〕カルボニル）ピペリジン-4-イル）カルバメートの代わりに、参考例 1 6 で得られた N-（1-〔6-クロロ-2-（ピラゾロ〔5, 1-b〕〔1, 3〕チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル〕カルボニル）ピペ

リジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

実施例 80 メチル [1-({6-[(2-メチルブタン-2-イル) アミノ]-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、2-メチルブタン-2-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

実施例 81 (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン 塩酸塩

[工程 1] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノンの製造

参考例 30 で得られた (4- { [t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピペリジン-1-イル) [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン (840 mg) の 1-ブタノール (10 mL) 溶液に、DIPEA (1.2 mL)、ペンタン-3-アミン (459 mg) を加えて、80℃で4時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (792 mg) を得た。得られた固形物 (790 mg) の THF (5 mL) 溶液に、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (THF 溶液、6.0 mL) を加えて、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーで精製し、表題化合物（474 mg）を得た。

MS (m/z) : 415 [M+H]⁺

[工程2] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノン 塩酸塩の製造

工程1で得られた(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノン(474 mg)の酢酸エチル(10 mL)溶液に、4 M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.57 mL)を加えた。反応溶液を減圧濃縮して表題化合物(517 mg)を得た。

MS (m/z) : 415 [M-Cl]⁺

元素分析値 (C₂₀H₂₆N₆O₂S · HCl + 0.5 H₂Oとして)

計算値(%) C : 52.22, H : 6.14, N 18.27

実測値(%) C : 52.09, H : 6.06, N 18.26

実施例82 プロピル (1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

参考例23で得られたプロピル (1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート(30 mg)をNMP(0.5 mL)に溶解しDIPEA(17 mg)、tert-ブチルアミン(14 mg)を加え、封管中、130℃で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(25 mg)を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[0152] 実施例 8 3 プロピル (1 - { [6 - { [(1 R) - 1 - シクロプロピル
エチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-
7 - イル) ピリミジン-4 - イル] カルボニル } ピペリジン-4 - イル) カ
ルバメート

実施例 8 2 の方法に準じ、t e r t - ブチルアミンの代わりに、(1 R)
- 1 - シクロプロピルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

-

実施例 8 4 プロピル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピル
エチル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-
7 - イル) ピリミジン-4 - イル] カルボニル } ピペリジン-4 - イル) カ
ルバメート

実施例 8 2 の方法に準じ、t e r t - ブチルアミンの代わりに、(1 S)
- 1 - シクロプロピルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

-

実施例 8 5 プロピル (1 - { [6 - { [(2 R) - 3, 3 - ジメチルブ
タン-2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チア
ゾール-7 - イル) ピリミジン-4 - イル] カルボニル } ピペリジン-4 -
イル) カルバメート

実施例 8 2 の方法に準じ、t e r t - ブチルアミンの代わりに、(2 R)
- 3, 3 - ジメチルブタン-2 - アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

-

実施例 8 6 プロピル (1 - { [6 - { [(2 S) - 3, 3 - ジメチルブ
タン-2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チア
ゾール-7 - イル) ピリミジン-4 - イル] カルボニル } ピペリジン-4 -
イル) カルバメート

実施例 82 の方法に準じ、*tert*-ブチルアミンの代わりに、(2*S*)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (*m/z*) : 514 [M+H]⁺

実施例 87 メチル [1-({6-[(2,2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5,1-*b*] [1,3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート
塩酸塩

[工程 1] メチル [1-({6-[(2,2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5,1-*b*] [1,3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメートの製造

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2*R*)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (*m/z*) : 472 [M+H]⁺

[工程 2] メチル [1-({6-[(2,2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5,1-*b*] [1,3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート 塩酸塩の製造

工程 1 で得られたメチル [1-({6-[(2,2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5,1-*b*] [1,3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート (48 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (50 μL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮し、乾燥して表題化合物 (51 mg) を得た。

MS (*m/z*) : 472 [M-Cl]⁺

元素分析値 ($C_{22}H_{29}N_7O_3S \cdot HCl + 1.6H_2O$ として)

計算値 (%) C : 49.22, H : 6.23, N 18.26

実測値 (%) C : 49.03, H : 6.03, N 18.35

[0153] 実施例 88 2-メトキシエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 24 で得られた 2-メトキシエチル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (20 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、DIPEA (30 μ L)、(1R)-1-シクロプロピルエタンアミン (14 μ L) を加えて、80℃で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (15 mg) を得た。

MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

実施例 89 2-メトキシエチル (1- {[6- {[(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 88 の方法に準じ、(1R)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

実施例 90 2-メトキシエチル (1- {[6- {[(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1

， 3] チアゾールー 7-イル) ピリミジンー 4-イル] カルボニル} ピペリジンー 4-イル) カルバメート

実施例 88 の方法に準じ、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

実施例 91 2-メトキシエチル (1- {[6- {[(2S) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー 7-イル) ピリミジンー 4-イル] カルボニル} ピペリジンー 4-イル) カルバメート

実施例 88 の方法に準じ、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、(2S) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

実施例 92 N- (1- {[6- {[(1R) - 1-シクロプロピルエチル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー 7-イル) ピリミジンー 4-イル] カルボニル} ピペリジンー 4-イル) - 2-メトキシアセトアミド

参考例 27 で得られた N- (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾールー 7-イル) ピリミジンー 4-イル] カルボニル} ピペリジンー 4-イル) - 2-メトキシアセトアミド (50 mg) の 2-プロパノール (1 mL) 溶液に、DIPEA (60 μL)、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミン (49 mg) を加え、90℃で3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (42 mg) を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[0154] 実施例 9 3 N - (1 - { [6 - { [(2 R) - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ } - 2 - (ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メトキシアセトアミド

実施例 9 2 の方法に準じ、(1 R) - 1 - シクロプロピルエタンアミンの代わりに、(2 R) - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m / z) : 5 0 0 [M + H] +

実施例 9 4 { 6 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル } (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン

参考例 4 9 で得られた 6 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 (2 7 m g) の DMF (0 . 5 m L) 溶液に、ピペリジン - 4 - オール (1 6 m g) 、 D I P E A (2 8 μ L) 、 H A T U (6 2 m g) を加えて、室温で終夜攪拌した。ついで H A T U (1 5 m g) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 6 m g) を得た。

MS (m / z) : 4 1 5 [M + H] +

実施例 9 5 メチル [1 - ({ 6 - [{ [1 - (メトキシメチル) シクロプロピル] メチル } (メチル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5 , 1 - b] [1 , 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート

実施例 2 4 工程 1 の方法に準じ、(2 R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンの代わりに、参考例 1 3 で得られた 1 - (1 - (メトキシメチル) シクロ

プロピル) -N-メチルメタンアミン 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

実施例 96 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩

[工程 1] 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメートの製造

参考例 25 で得られた 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (20 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、DIPEA (29 μ L)、(1R) -1-シクロプロピルエタンアミン (14 μ L) を加えて、80℃で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

MS (m/z) : 520 [M+H]⁺

[工程 2] 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩の製造

工程 1 で得られた 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (490 mg) の酢酸エチル溶液に、4

M塩化水素-酢酸エチル溶液 (0.47 mL) を加えた。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、表題化合物 (455 mg) を得た。

MS (m/z) : 520 $[M-Cl]^+$

元素分析値 ($C_{23}H_{27}F_2N_7O_3S \cdot HCl + 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C : 45.96, H : 5.53, N 16.31

実測値 (%) C : 46.19, H : 5.34, N 16.08

実施例 97 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 塩酸塩

実施例 96 工程 1、2 の方法に準じ、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに (2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 536 $[M-Cl]^+$

元素分析値 ($C_{24}H_{31}F_2N_7O_3S \cdot HCl + 1.1H_2O$ として)

計算値 (%) C : 48.70, H : 5.82, N 16.56

実測値 (%) C : 48.50, H : 5.69, N 16.49

[0155] 実施例 98 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(1S) - 1-シクロプロピルエチル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 96 工程 1 の方法に準じ、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに (1S) - 1-シクロプロピルエタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 520 $[M+H]^+$

実施例 99 2, 2-ジフルオロエチル (1- {[6- {[(2S) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 96 工程 1 の方法に準じ、(1R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに (2S) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

実施例 100 tert-ブチル (1- {[6- {[(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 17 で得られた tert-ブチル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (200 mg) の 1-ブタノール (1 mL) 溶液に (2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミン (131 mg)、DIPEA (0.3 mL) を加えて、80℃で 4 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (183 mg) を得た。

MS (m/z) : 528 [M+H]⁺

実施例 101 2-メトキシエチル (1- {[6- (tert-ブチルアミノ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

参考例 24 で得られた 2-メトキシエチル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-

4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート(20mg)のエタノール(0.5mL)溶液に、DIPEA(45 μ L)、tert-ブチルアミン(23 μ L)を加えて、封管中、130℃で4時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(2.4mg)を得た。

MS (m/z) : 502 [M+H]⁺

実施例102 2-(ジメチルアミノ)エチル (1-{[6-{[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例40の方法に準じ、エチルピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに、参考例52で得られた2-(ジメチルアミノ)エチルピペリジン-4-イルカルバメートを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 543 [M+H]⁺

[0156] 実施例103 2,2,2-トリフルオロエチル (1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

参考例26で得られた2,2,2-トリフルオロエチル(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート(15mg)のDMF(1mL)溶液に、DIPEA(21 μ L)、(1R)-1-シクロプロピルエタンアミン(10 μ L)を加えて、90℃で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(5mg)を得た。

MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

実施例 104 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- {[6- {[(2 R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 103 の方法に準じ、(1 R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、(2 R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 554 [M+H]⁺

実施例 105 N- (1- {[6- (シクロペンチルオキシ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

実施例 43 の方法に準じ、シクロプロピルメタノールの代わりに、シクロペンタノールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 481 [M+H]⁺

実施例 106 2-メトキシ-N- (1- {[6- (ペンタン-3-イルアミノ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド

実施例 92 の方法に準じ、(1 R) - 1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、ペンタン-3-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

実施例 107 N- (1- {[6- (2-エチルブトキシ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム (4 mg) の THF (1.0 mL) 懸濁液に、2-エチルブタン-1-オール (29 μL)、参考例 15

で得られたN-（1- { [6-クロロ-2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）シクロプロパンカルボキサミド（20 mg）を順に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（16 mg）を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[0157] 実施例 108 メチル （1- { [6-（ペンタン-3-イルオキシ）-2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）カルバメート

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム（4 mg）のTHF（1 mL）懸濁液に、ペンタン-3-オール（29 μL）、参考例14で得られたメチル （1- { [6-クロロ-2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）カルバメート（20 mg）を順に加え、室温で3時間攪拌した。60%水素化ナトリウム（4 mg）を追加し、さらに室温で終夜攪拌した。反応混合物へ水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（15 mg）を得た。

MS (m/z) : 473 [M+H]⁺

実施例 109 メチル （1- { [6-（ペンタン-3-イルアミノ）-2-（ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル）カルバメート

実施例24工程1の方法に準じ、（2R）-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、ペンタン-3-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

実施例 110 N- [1- ({6- [(2-エチルブチル) アミノ] -2-
(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-
4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサ
ミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりに2-エチルブタン-1-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

実施例 111 N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-
-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミ
ド

実施例 107 の方法に準じ、2-エチルブタン-1-オールの代わりにペンタン-3-オールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

実施例 112 メチル [1- ({6- [メチル (ペンタン-3-イル) ア
ミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-
-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、N-メチルペンタン-3-アミン 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[0158] 実施例 113 メチル (1- { [6- { [(2R)-3, 3-ジメチルブ
タン-2-イル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1

， 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 24 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、参考例 12 で得られた (2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

実施例 114 N-(1-{[6-(2-エチルブトキシ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム (8.0 mg) の THF (1.0 mL) 懸濁液に、氷冷下、2-エチルブタン-1-オール (49 mg) を加え、室温で 5 分間攪拌した。続いて、参考例 31 で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド (40 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで分液した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (33 mg) を得た。

MS (m/z) : 485 [M+H]⁺

実施例 115 N-(1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド

参考例 31 で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド (20 mg) の 1-ブタノー

ル (1 mL) 溶液に、DIPEA (50 μ L)、参考例 12 で得られた (2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩 (14 mg) を加えて、80°C で 7 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (9 mg) を得た。

MS (m/z): 498 [M+H]⁺

実施例 116 N-[1-({6-[メチル(ペンタン-3-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパンアミド

実施例 115 の方法に準じ、(2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩の代わりに N-メチルペンタン-3-アミン 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z): 484 [M+H]⁺

実施例 117 1-({6-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}アミノ)シクロプロパンカルボニトリル 塩酸塩

参考例 29 で得られた [6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン (20 mg) のエタノール (0.2 mL) 溶液に、DIPEA (12 μ L)、1-アミノ-シクロプロパンカルボニトリル 塩酸塩 (65 mg) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて 130°C で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (16 mg) を得た。得られた固形物 (16 mg) の酢酸エチル (0.5 mL) 溶液に、4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (16 μ L) を加え、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルとヘキサンから粉末化して濾取、乾燥し、表題化合物 (12 mg) を得た。

MS (m/z) : 410 [M-CI] +

[0159] 実施例 118 [6- {[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4-[(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン

参考例 32 で得られた [6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4-[(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン (10 mg) の 1-ブタノール (1 mL) 溶液に、DIPEA (15 μ L)、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン (7 mg) を加えて、80℃で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (11 mg) を得た。

MS (m/z) : 523 [M+H] +

実施例 119 N-[1-({6-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド

実施例 115 の方法に準じ、(2R)-N,3,3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩の代わりに 2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 486 [M+H] +

実施例 120 (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) {6-[メチル (ペンタン-3-イル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} メタノン 塩酸塩

実施例 117 の方法に準じ、1-アミノ-シクロプロパンカルボニトリル

塩酸塩の代わりに N-メチルブタン-3-アミン 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 429 [M-CI]⁺

実施例 121 N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミド

実施例 115 の方法に準じ、(2R)-N,3,3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩の代わりに (2R)-3-メチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

実施例 122 N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[0160] 実施例 123 N-(1-{[6-{[(2S)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、(2S)-3-メチルブタン-2-アミンを用いて、表題化

合物を得た。

MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

実施例 124 N-(1-{[6-(ペンタン-3-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、ペンタン-3-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

実施例 125 メチル [1-({6-[(2S)-ブタン-2-イルアミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート塩酸塩

実施例 24 工程 1、2 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、(2S)-ブタン-2-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458 [M-Cl]⁺

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₇O₃S · HCl として)

計算値 (%) C : 51.06, H : 5.71, N 19.85

実測値 (%) C : 51.00, H : 5.73, N 19.74

比旋光度 [α]_D²⁵ = 2.2 (c = 2.00, DMSO)

実施例 126 メチル [1-({6-[(2R)-ブタン-2-イルアミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミ

ンの代わりに、(2R)-ブタン-2-アミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458 [M+H]⁺

実施例 127 メチル [1-({6-[(2R)-ブタン-2-イルアミノ]
-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリ
ミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート
塩酸塩

実施例 24 工程 2 の方法に準じ、メチル (1- { [6- { [(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ } -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル } ピペリジン-4-イル) カルバメートの代わりに、実施例 126 で得られたメチル [1-({6-[(2R)-ブタン-2-イルアミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル } カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメートを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 458 [M-Cl]⁺

元素分析値 (C₂₁H₂₇N₇O₃S · HCl + 0.7 H₂O として)

計算値 (%) C : 49.79, H : 5.85, N 19.35

実測値 (%) C : 49.73, H : 5.75, N 19.44

比旋光度 [α]_D²⁵ = -1.8 (c = 2.00, DMSO)

実施例 128 N-[1-({6-[(1-メチルシクロプロピル) アミノ]
-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリ
ミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド

実施例 115 の方法に準じ、(2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩の代わりに、1-メチルシクロプロパンアミン 塩酸塩 (例えば、Chemische Berichte, 1986, 119, 3672-3693. に記載の方法に準じて合成した) を用いて、表題化合物を得

た。

MS (m/z) : 454 [M+H]⁺

[0161] 実施例 129 [6- {[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] {4- [(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノン

実施例 118の方法に準じ、[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] {4- [(3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノンの代わりに、参考例 34で得られた[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] {4- [(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 523 [M+H]⁺

実施例 130 2-メチル-N-[1- ({6- [(2-メチルブタン-2-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパンアミド

参考例 16で得られたN-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパンアミド (25 mg) のDMF (1 mL) 溶液に、DIPEA (50 μL)、2-メチルブタン-2-アミン (25 mg) を加えて、120℃で1時間攪拌した。ついで2-メチルブタン-2-アミン (25 mg) を追加し、120℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。反応混合物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（12 mg）を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

実施例 131 N-[1-({6-[(2S)-ブタン-2-イルアミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパンアミド

実施例 115 の方法に準じ、(2R)-N, 3, 3-トリメチルブタン-2-アミン 塩酸塩の代わりに(2S)-ブタン-2-アミンを用い、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 456 [M+H]⁺

実施例 132 メチル [1-({6-[tert-ブチル(メチル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート
塩酸塩

参考例 14 で得られたメチル (1-{{6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート (50 mg) の NMP (0.1 mL) 溶液に DIPEA (103 μL)、N, 2-ジメチルプロパン-2-アミン (31 mg) を加え、封管中、150℃で2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (20 mg) を得た。得られた固形物 (20 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に 4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 (15 μL) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物 (18 mg) を得た。

MS (m/z) : 472 [M-CI]⁺

実施例 133 {6-[tert-ブチル(エチル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イ

ル} (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン

[工程1] (4- { [t e r t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピペリジン-1-イル) {6- [t e r t-ブチル (エチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} メタノンの製造

参考例30で得られた (4- { [t e r t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ピペリジン-1-イル) [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン (150 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、D I P E A (706 μ L)、t e r t-ブチルアミン (333 μ L) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて150℃で1時間攪拌した。t e r t-ブチルアミン (333 μ L) を追加して、マイクロウェーブ反応装置を用いて150℃でさらに1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物 (111 mg) を得た。得られた固形物 (30 mg) のDMF (0.6 mL) 溶液に、氷冷下で60%水素化ナトリウム (12 mg) を加えて室温で15分攪拌後、ヨードエタン (28 μ L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (28 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.22-1.26 (4H, m), 1.57-1.63 (1H, m), 1.68 (9H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.63 (2H, q), 3.72-3.90 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.41 (1H, s)

[工程2] {6- [t e r t-ブチル (エチル) アミノ] -2- (ピラゾロ

[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル}
(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノンの製造

工程1で得られた(4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}ピペリジン-1-イル){6-[tert-ブチル(エチル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}メタノン(28mg)のTHF(0.5mL)溶液に、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF溶液、152 μ L)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(20mg)を得た。

MS (m/z) : 429 [M+H]⁺

[0162] 実施例134 シクロプロピル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

参考例21で得られたシクロプロピル (1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート(25mg)のDMF(1mL)溶液に、DIPEA(19 μ L), (1S)-1-シクロプロピルエタンアミン(7mg)を加えて、100℃で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を更に酢酸エチルで抽出し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(23mg)を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

実施例 135 シクロプロピル (1- {[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例 134 の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに、tert-ブチルアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

実施例 136 2, 2-ジフルオロ-N-(1- {[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド

参考例 28 で得られた N-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロアセトアミド (30 mg) の 2-プロパノール (2 mL) 溶液に、DIPEA (47 μL)、(2R)-3-メチルブタン-2-アミン (18 mg) を加え、80℃で3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (32 mg) を得た。

MS (m/z) : 492 [M+H]⁺

実施例 137 3-[1-({[6-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア

参考例 33 で得られた 3-(1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア (20 mg) の DMF (1 mL) 溶液に DIPEA (32 μL)、2, 2-ジメチルプロパン

－１－アミン（１２ｍｇ）を加え、６０℃で４時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２１ｍｇ）を得た。

MS (m/z) : 485 [M+H]⁺

実施例 138 3-（1-（{6-（{（1R）-1-シクロプロピルエチル} アミノ）-2-（ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル}カルボニル）ピペリジン-4-イル）-1, 1-ジメチルウレア

実施例 137 の方法に準じ、2, 2-ジメチルプロパン-1-アミンの代わりに（1R）-1-シクロプロピルエタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

[0163] 実施例 139 プロパン-2-イル [1-（{6-（{3-メチルオキセタン-3-イル）アミノ}）-2-（ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル}カルボニル）ピペリジン-4-イル]カルバメート

実施例 29 の方法に準じ、（2R）-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、3-メチルオキセタン-3-アミン 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

実施例 140 メチル [1-（{6-（{ジシクロプロピルメチル} アミノ）-2-（ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル）ピリミジン-4-イル}カルボニル）ピペリジン-4-イル]カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、（2R）-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、ジシクロプロピルメタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

実施例 141 メチル (1- {[6-フェノキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

フェノール (34 mg) の THF (3 mL) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (6 mg) を加えて5分撹拌した。次いで、参考例 14 で得られたメチル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (30 mg) を加えて70℃で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (19 mg) を得た。

MS (m/z) : 479 [M+H]⁺

実施例 142 4- {[6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

参考例 14 で得られたメチル (1- {[6-クロロ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (100 mg) の2-プロパノール (2.0 mL) 溶液に、DIPEA (144 μL)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (143 mg) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて150℃で1時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (105 mg) を得た。

MS (m/z) : 585 [M+H]⁺

実施例 1 4 3 メチル (1 - { [6 - (ピペリジン-4-イルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート 二塩酸塩

実施例 1 4 2 で得られた 4 - { [6 - ({4 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチル (98 mg) に 2 M 塩化水素-メタノール溶液を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルで粉末化し、濾取、乾燥し、表題化合物 (91 mg) を得た。

MS (*m/z*) : 485 [M-2Cl-H]⁺

[0164] 実施例 1 4 4 メチル [1 - ({6 - [(1-シアノシクロプロピル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート

実施例 1 4 2 の方法に準じ、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルの代わりに 1-アミノシクロプロパンカルボニトリル 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (*m/z*) : 467 [M+H]⁺

実施例 1 4 5 メチル (1 - { [6 - { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} - 5-メトキシ-2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

アルゴン雰囲気下、参考例 3 5 で得られたメチル (1 - { [6-クロロ-5-メトキシ-2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7

ーイル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (15 mg) の2-プロパノール (1 mL) 溶液に、TEA (19 μ L)、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミン (6 mg) を加えて、100°Cで終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (16 mg) を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

実施例146 メチル (1- {[6- {[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-メトキシ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例145の方法に準じ、(1S)-1-シクロプロピルエタンアミンの代わりに(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 516 [M+H]⁺

実施例147 (3S)-3- {[6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例142の方法に準じ、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 571 [M+H]⁺

実施例148 (3R)-3- {[6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピ

ロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例 142 の方法に準じ、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに (R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 571 [M+H]⁺

[0165] 実施例 149 メチル [1-({2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- [(3S)-ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート 二塩酸塩

実施例 143 の方法に準じ、実施例 147 で得られた (3S)-3- { [6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 471 [M-2Cl-H]⁺

実施例 150 メチル [1-({2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- [(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート 二塩酸塩

実施例 143 の方法に準じ、実施例 145 で得られた (3R)-3- { [6- ({4- [(メトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} カルボニル) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 471 [M-2Cl-H]⁺

実施例 151 メチル (1- {[6- {[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 150 で得られたメチル [1- ({2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- [(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート 二塩酸塩 (20 mg) のメタノール (0.2 mL) 溶液に、2-ピコリンボラン錯体 (40 mg)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (30 μ L)、酢酸 (20 μ L) を加えて、室温で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (7 mg) を得た。

MS (m/z) : 485 [M+H]⁺

実施例 152 メチル (1- {[6- {[(3R)-1-アセチルピロリジン-3-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 150 で得られたメチル [1- ({2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- [(3R)-ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート 二塩酸塩 (20 mg) の THF (0.5 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (51 μ L)、アセチルクロリド (26 μ L) を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (8 mg) を得た。

MS (m/z) : 513 [M+H]⁺

実施例 153 メチル [1- ({6- [(2S)-ブタン-2-イルアミ

ノ] - 5 - メトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル} ピペリジン - 4 - イル] カルバメート

実施例 1 4 5 の方法に準じ、(1 S) - 1 - シクロプロピルエタンアミンの代わりに (2 S) - ブタン - 2 - アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 488 [M+H]⁺

[0166] 実施例 1 5 4 メチル (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 5 - エトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

アルゴン雰囲気下、参考例 3 6 で得られたメチル (1 - { [6 - クロロ - 5 - エトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (10 mg) の 2 - プロパノール (1 mL) 溶液に、TEA (12 μL)、(1 S) - 1 - シクロプロピルエタンアミン (4 mg) を加えて、100℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (5 mg) を得た。

MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

実施例 1 5 5 メチル (1 - { [6 - { [(2 R) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ} - 5 - エトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

実施例 1 5 4 の方法に準じ、(1 S) - 1 - シクロプロピルエタンアミンの代わりに (2 R) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

実施例 156 メチル (1- { [2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート

ピリジン-3-オール (34 mg) の DMF (1.5 mL) 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (9.0 mg) を加えて 5 分撹拌した。次いで、参考例 14 で得られたメチル (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート (30 mg) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (23 mg) を得た。

MS (m/z) : 480 [M+H]⁺

実施例 157 N- (1- { [6- (2-エチルピペリジン-1-イル) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド

参考例 15 で得られた N- (1- { [6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (15 mg) の 1-ブタノール (1 mL) 溶液に、DIEPA (151 μL), 2-エチルピペリジン (79 mg) を加えて、マイクロウェーブ反応装置を用いて 170°C で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (18 mg) を得た。

MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

実施例 158 メチル (1-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ

] ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル) カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[0167] 実施例 159 N-1-[2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)-6-[(チオフェン-2-イル)メチル]アミノピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりに 2-チエニルメタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

実施例 160 N-1-[6-[(フラン-2-イル)メチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、2-フリルメタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 492 [M+H]⁺

実施例 161 メチル 1-[6-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、(1R)-1-シクロヘキシルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

実施例 162 メチル 1-[2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)-6-[1-(ピリジン-4-イル)エチル]アミノ
ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、1-(4-ピリジル)エタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 507 [M+H]⁺

実施例 163 メチル (1-6-[(2-シクロプロピルエチル)アミノ]
]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリ
ミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、2-シクロプロピルエタンアミンを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

[0168] 実施例 164 3-([6-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]ピペリ
ジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール
-7-イル)ピリミジン-4-イル]オキシメチル)アゼチジン-1-カ
ルボン酸tert-ブチル

実施例 64 の方法に準じ、3, 3-ジメチルブタン-2-オール代わりに、3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 572 [M+H]⁺

実施例 165 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]ア
ミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピ

リミジン-4-カルボニル] ピペリジン-4-イルシクロブタンカルボキサミド

実施例30工程3の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 494 [M+H]⁺

実施例166 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロペンタンカルボキサミド

実施例30工程3の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにシクロペンタンカルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

実施例167 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロヘキサンカルボキサミド

実施例30工程3の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 522 [M+H]⁺

実施例168 N-(1-6-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例16の方法に準じ、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりにtrans-4-アミノシクロヘキサノールを用

いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

[0169] 実施例 169 N-1-[6-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりに(1R)-1-シクロヘキシルエタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 522 [M+H]⁺

実施例 170 N-1-[2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)-6-[1-(ピリジン-4-イル)エチル]アミノピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりに1-(4-ピリジル)エタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

実施例 171 4-[6-4-[(シクロプロパンカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりに4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 595 [M+H]⁺

実施例 172 N-(1-6-[(オキサソ-4-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりにテトラヒドロピラン-4-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

実施例 173 N-(1-6-[(オキセタン-3-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、の代わりにオキセタン-3-アミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 468 [M+H]⁺

[0170] 実施例 174 メチル (1-6-[(3-シクロプロピル-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、3-シクロプロピル-2, 2-ジメチルプロパン-1-アミン 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

実施例 175 メチル 1-[6-([1-(メタンスルフォニル)ピペリ

ジン-4-イル]メチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]
チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-
イルカルバメート

[工程1] 4-([6-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

実施例24工程1の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 599 [M+H]⁺

[工程2] メチル 1-[6-([1-(メタンсульフォニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメートの製造

工程1で得られた4-([6-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(115mg)に2M塩化水素-メタノール溶液(2mL)を加えて、40℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥し、固形物(105mg)を得た。得られた固形物(25mg)をジクロロメタンに懸濁し、DIPEDA(38μL),メタンсульホンクロリド(8mg)を加えて、氷冷下で15分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(17mg)を得た。

MS (m/z) : 577 [M+H]⁺

実施例 176 N-1-[6-[(1R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ
ン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロ
プロパンカルボキサミド

実施例 16 の方法に準じ、(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミンの代わりに、ノルボルナン-2-アミン塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 506 [M+H]⁺

実施例 177 メチル (1-6-[(cis-4-ヒドロキシシクロヘキ
シル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-
イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、cis-4-アミノシクロヘキサノールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

実施例 178 メチル (1-6-[(trans-4-ヒドロキシシクロ
ヘキシル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-
イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)カルバメ
ート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、trans-4-アミノシクロヘキサノールを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[0171] 実施例 179 メチル 1-[6-(シクロペンチルアミノ)-2-(ピラ
ゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カ

ルボニル] ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、シクロペンタンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

実施例 180 メチル 1-[6-(シクロヘキシルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 24 工程 1 の方法に準じ、(2R)-3-メチルブタン-2-アミンの代わりに、シクロヘキサンアミンを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 584 [M+H]⁺

実施例 181 N-(1-6-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩

実施例 171 で得られた 4-[6-4-[(シクロプロパンカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (55 mg) に 2M 塩化水素-メタノール溶液 (3 mL) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥し、表題化合物 (52 mg) を得た。

MS (m/z) : 495 [M-2Cl-H]⁺

実施例 182 N-1-[6-[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロヘキサン

カルボキサミド

実施例 40 の方法に準じ、エチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに、N-(ピペリジン-4-イル) シクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩を用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

実施例 183 N-1-[6-[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルベンズアミド

実施例 40 の方法に準じ、エチル ピペリジン-4-イルカルバメートの代わりに、N-(4-ピペリジル) ベンズアミドを用いて表題化合物を得た。

MS (m/z) : 532 [M+H]⁺

[0172] 実施例 184 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル-2-メチルベンズアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに 2-メチルベンゾイルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

実施例 185 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにピリジン-2-カルボニルクロリド 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

実施例 186 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル-2-メトキシベンズアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりに 2-メトキシベンゾイルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

実施例 187 N-1-[6-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルピリジン-4-カルボキサミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにピリジン-4-カルボニルクロリド 塩酸塩を用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

実施例 188 N-(1-6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、参考例 15 で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (30 mg) の 2-プロパノール (2 mL) 溶液に、DIPEA (48 μ L), 1-(4-アミノ-1-ピペリジル)エタノン (15 mg) を加えて、90℃で1時間攪拌した。ついで NMP (0.5 mL) を加えて 12

0℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（30 mg）を得た。

MS (m/z) : 537 [M+H]⁺

[0173] 実施例 189 N-1-[6-[1-(メタンсульフォニル)ピペリジン-4-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 181 で得られた N-(1-6-[(ピペリジン-4-イル) アミノ]-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボニルピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩 (20 mg) をジクロロメタン (2 mL) に懸濁し、DIPEA (30 μL), メタンсульホニルクロリド (6 mg) を加えて、氷冷下で 15 分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (12 mg) を得た。

MS (m/z) : 573 [M+H]⁺

実施例 190 N-1-[6-[(1S) -1-シクロプロピルエチル]アミノ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルペンタンアミド

実施例 30 工程 3 の方法に準じ、ベンゾイルクロリドの代わりにバレリルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

実施例 191 N-1-[6-[(3R) -1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、tert-ブチル N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバメート (500 mg) の THF (5 mL) 溶液に、2-シアノ酢酸エチル (607 mg) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (204 mg) を加え、40℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、固形物1 (530 mg) を得た。得られた固形物1 (530 mg) を 2 M 塩化水素-メタノール溶液 (8 mL) に溶解し、室温で終夜撹拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えて析出した固体を濾取、乾燥し、固形物2 (331 mg) を得た。参考例15で得られた N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド (30 mg) の NMP (1 mL) 溶液に、DIEPA (48 μL)、上記固形物2 (26 mg) を加えて、120℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、飽和食塩水で洗浄した後、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (22 mg) を得た。

MS (m/z) : 548 [M+H]⁺

実施例192 4-([6-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

実施例175工程2の方法に準じ、メタンスルホニルクロリドの代わりにクロロギ酸メチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 557 [M+H]⁺

実施例 193 N-1-[6-[1-(プロパン-2-スルフォニル)ピペリジン-4-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド

実施例 189 の方法に準じ、メタンスルホニルクロリドの代わりにプロパン-2-スルホニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 601 [M+H]⁺

[0174] 実施例 194 4-[6-4-[(シクロプロパンカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノピペリジン-1-カルボン酸メチル

実施例 189 の方法に準じ、メタンスルホニルクロリドの代わりにクロロギ酸メチルを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 553 [M+H]⁺

実施例 195 N-1-[6-[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルヘプタンアミド

[工程 1] (4-アミノピペリジン-1-イル)[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノンの製造

実施例 100 で得られた tert-ブチル (1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート (305 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応

液をクロロホルムで希釈した後、飽和重曹水を加えて中和し、水層をクロロホルムで抽出した。まとめた有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（180 mg）を得た。

MS (m/z) : 428 [M+H]⁺

[工程2] N-1-[6-[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルヘプタンアミドの製造

工程1で得られた(4-アミノピペリジン-1-イル)[6-{[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]メタノン(10 mg)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、氷冷下でDIP EA(16 μL)、ヘプタノイルクロリド(4 mg)を加えて、室温で15分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(18 mg)を得た。

MS (m/z) : 540 [M+H]⁺

実施例196 2-クロロ-N-1-[6-[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルベンズアミド

実施例195工程2の方法に準じ、ヘプタノイルクロリドの代わりに2-クロロベンゾイルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 566、568 [M+H]⁺

実施例197 N-1-[6-[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-

イル] アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル-4-フルオロベンズアミド

実施例195工程2の方法に準じ、ヘプタノイルクロリドの代わりに4-フルオロベンゾイルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 550 [M+H]⁺

実施例198 メチル [1-({6-[(1-プロパノイルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

実施例143で得られたメチル (1-{ [6-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート二塩酸塩(15mg)のTHF(0.5mL)溶液に、TEA(38μL)、塩化プロピオニル(17mg)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(9mg)を得た。

MS (m/z) : 541 [M+H]⁺

[0175] 実施例199 メチル (1-{ [6-{ [1-(シアノアセチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート

実施例143で得られたメチル (1-{ [6-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)

）ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート
 ト 二塩酸塩 (15 mg) のDMF (0.5 mL) 溶液に、シアノ酢酸 (5
 mg)、DIEPA (14 μ L)、HATU (15 mg) を加えて、室温で
 終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水を加えて分液
 し、水層を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィーで精製し、表題化合物 (3 mg) を得た。

MS (m/z) : 552 [M+H]⁺

実施例200 メチル (1- {[6- {[1- (メチルスルフォニル) ピ
 ペリジン-4-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3]
 チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]カルボニル} ピペリジン-
 4-イル)カルバメート

実施例198の方法に準じ、塩化プロピオニルの代わりにメタンスルホニ
 ルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 563 [M+H]⁺

実施例201 メチル 1- [6- [(3R)-1- (シアノアセチル) ピ
 ロリジン-3-イル] アミノ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チ
 アゾール-7-イル) ピリミジン-4-カルボニル] ピペリジン-4-イル
 カルバメート

実施例191の方法に準じ、N- (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ
 [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]
 カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミドの代わ
 りにメチル (1- {[6-クロロ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1,
 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル]カルボニル} ピペリジ
 ン-4-イル)カルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

実施例 202 N-1-[6-[(3R)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルプロパンアミド

実施例 191 の方法に準じ、N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりに N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)プロパンアミドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

実施例 203 エチル 1-[6-[(3R)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 191 の方法に準じ、N-(1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの代わりにエチル (1-{[6-クロロ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 552 [M+H]⁺

[0176] 実施例 204 N-1-[6-[(3S)-1-(シアノアセチル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルシク

ロプロパンカルボキサミド

実施例 191 の方法に準じ、tert-ブチル N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバメートの代わりに tert-ブチル N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメートを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 548 [M+H]⁺

実施例 205 メチル 1-[6-[(3R)-1-(シクロプロパンカルボニル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 152 の方法に準じ、アセチルクロリドの代わりにシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 539 [M+H]⁺

実施例 206 メチル 1-[6-[(3R)-1-(シクロブタンカルボニル)ピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 152 の方法に準じ、アセチルクロリドの代わりにシクロブタンカルボニルクロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 553 [M+H]⁺

実施例 207 メチル 1-[6-[(3R)-1-ブタノイルピロリジン-3-イル]アミノ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-カルボニル]ピペリジン-4-イルカルバメート

実施例 152 の方法に準じ、アセチルクロリドの代わりにブタン酸クロリドを用いて、表題化合物を得た。

MS (m/z) : 541 $[M+H]^+$

[0177] 試験例 1 JAKチロシンキナーゼ阻害作用

1. 被験物質の調製

被験物質はジメチルスルホキシド (DMSO) で 10 mM に調製し、さらに 1000、100、10、1、0.1、0.01 μ M の濃度になるように DMSO でそれぞれ希釈した。JAK1 については 10 mM、1000 μ M、100 μ M、10 μ M、1 μ M、0.1 μ M の 6 濃度、JAK2 および JAK3 については 1000 μ M、100 μ M、10 μ M、1 μ M、0.1 μ M、0.01 μ M の 6 濃度の DMSO 溶液を用い、アッセイバッファーで 20 倍に希釈した被験物質溶液を調製した。陰性コントロールには DMSO をアッセイバッファーで 20 倍に希釈した溶液を用いた。アッセイバッファーには 15 mM Tris-HCl (pH 7.5)、0.01 (v/v) % Tween-20、1 mM ジチオスレイトールを用いた。

2. 1 mM ATP 下における JAKチロシンキナーゼ阻害活性の測定

活性の測定には ELISA 法を用いた。被験物質溶液を Streptavidine coated 96 well plate (DELTA Strip Plate 8x12well、PerkinElmer 社) に 10 μ L ずつ添加し ($n=2$)、基質溶液 (ビオチン標識ペプチド基質 1250 nM (JAK1)、625 nM (JAK2、JAK3)、2.5 mM ATP (終濃度 1 mM)、25 mM $MgCl_2$ 、15 mM Tris-HCl (pH 7.5)、0.01 (v/v) % Tween-20、1 mM ジチオスレイトール) を 20 μ L ずつ添加し攪拌した。最後に JAKチロシンキナーゼ (カルナバイオサイエンス社) (アッセイバッファーにて 7.5 nM (JAK1)、0.75 nM (JAK2、JAK3) に希釈済み) を 20 μ L ずつ添加して攪拌し、30℃で1時間反応を行った。プレートを洗浄バッファー (50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、150 mM N

aCl、0.02 (v/v) % Tween-20) で4回洗浄した後、ブロッキングバッファー (0.1% Bovine Serum Albumin、50mM Tris-HCl (pH7.5)、150mM NaCl、0.02 (v/v) % Tween-20) を150 μ Lずつ添加して、30℃で1時間ブロッキングを行った。ブロッキングバッファーを取り除き、Horseradish Peroxidase標識抗リン酸化チロシン抗体 (BD Biosciences社) (ブロッキングバッファーにて10000倍に希釈済み) を100 μ Lずつ添加し、30℃で30分間インキュベートした。プレートを洗浄バッファーで4回洗浄し、3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン溶液 (ナカライテスク社) を100 μ Lずつ添加して10分間発色させた。0.1M硫酸を100 μ Lずつ添加して反応を停止した。マイクロプレートリーダー (BIO-RAD社) にて450nmの吸光度を測定した。

3. 測定結果の解析

測定した吸光度について、SASシステム (SAS Institute Inc.) により非線形回帰分析を行い、各チロシンキナーゼ活性を50%阻害する被験物質の濃度 (IC₅₀) を算定した。その結果を以下の表1～6に示す。

[0178]

[表1]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ : nM)
1	52	3400	3400
2	570	2100	2700
3	62	1400	3200
4	210	730	3000
5	130	2500	1400
6	240	1800	2800
7	69	>10000	2700
8	52	2400	3800
9	19	960	2000
11	21	2500	4800
12	120	2200	1800
13	400	2400	1600
14	69	1700	1500
15	110	2500	7200
16	53	2200	2200
17	230	5100	5800
18	310	2300	1700
19	710	4400	6500
20	1400	4700	4200
21	230	2200	>10000
22	130	800	3700
23	860	870	3300
24	290	1500	4200
25	200	800	2000
26	75	2100	2100
27	140	2500	4300
28	120	2100	>10000
29	140	1200	3000
30	110	1400	>10000

[0179]

[表2]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ : nM)
32	380	1800	>10000
33	130	1700	1700
34	350	1900	3000
35	270	2400	>10000
36	86	620	>10000
37	240	1600	>10000
38	260	1200	>10000
39	140	1300	2900
41	96	2700	>10000
43	130	>10000	>10000
44	66	1300	>10000
45	310	5700	>10000
46	170	1600	7200
48	150	>10000	>10000
50	150	2000	2500
52	180	9300	>10000
55	140	>10000	>10000
56	940	7300	>10000
58	400	2900	>10000
59	140	3900	5600
60	72	5400	6100
61	540	>10000	9400
62	10	1000	1100
63	180	7300	10000
64	260	3100	>10000
65	130	3100	10000
66	110	620	2400
67	25	680	1900
68	73	790	2100
69	810	3500	5700

[0180]

[表3]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ : nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ : nM)
71	200	3700	4000
72	310	6100	5900
73	73	3200	2200
74	95	3100	2600
75	150	930	4800
77	980	3200	>10000
78	4100	>10000	>10000
79	870	3300	>10000
80	110	820	2300
81	1600	2200	3300
82	58	9700	5800
85	330	2200	2300
87	250	1600	9500
88	190	1000	4100
90	620	1200	1800
93	40	1200	1000
94	1900	2200	5400
96	250	1000	2200
97	210	1300	2700
98	37	1400	1400
99	19	790	2600
100	140	3000	3400
101	98	1800	3100
102	24	1300	1700
103	140	2400	5900
104	200	3000	3400
106	600	1300	2800
107	200	3500	1600
108	200	2500	>10000
109	190	1800	2400

[表4]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ :nM)
110	78	880	>10000
111	120	2400	>10000
112	350	3500	2900
114	360	1200	2700
116	210	1900	3800
117	1400	>10000	5700
119	670	4200	>10000
120	870	3000	3400
123	260	1400	1600
124	220	1700	2200
125	210	4700	>10000
126	820	>10000	>10000
127	590	>10000	>10000
128	760	8500	>10000
131	310	2200	4700
132	790	>10000	>10000
133	2900	>10000	>10000
135	68	2400	3700
136	490	1400	3500
137	640	1400	4200
138	650	2000	4300
139	43	2900	2100
140	280	770	340
141	1100	>10000	>10000
142	1200	>10000	>10000
143	1900	>10000	>10000
144	480	>10000	6600
145	270	1200	1400
146	270	1600	1400
147	2600	>10000	>10000

[0182]

[表5]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ :nM)
148	1600	>10000	>10000
149	1000	>10000	>10000
150	5200	>10000	>10000
151	2600	>10000	>10000
152	2300	>10000	>10000
153	210	7200	9000
154	180	5300	3100
155	24	4600	1400
156	820	>10000	10000
157	530	>10000	2500
158	1300	>10000	>10000
159	2600	>10000	>10000
160	980	>10000	>10000
161	47	>10000	>10000
162	1100	>10000	>10000
163	450	>10000	5600
164	2600	>10000	>10000
165	40	>10000	1200
166	280	10000	1300
167	230	9500	1100
168	1200	>10000	3200
169	160	6400	2100
170	1600	>10000	>10000
171	850	>10000	>10000
172	320	>10000	>10000
173	3400	>10000	>10000
174	300	>10000	5600
175	96	>10000	>10000
176	78	4400	4600
177	300	>10000	>10000

[0183]

[表6]

被検化合物 (実施例)	JAK1阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2阻害活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3阻害活性 (IC ₅₀ :nM)
178	510	>10000	9500
179	320	>10000	>10000
180	560	>10000	>10000
181	860	>10000	>10000
182	88	5400	1700
183	87	>10000	1200
184	62	>10000	470
185	190	>10000	810
186	81	>10000	580
187	68	2100	1800
188	1300	>10000	>10000
189	1100	>10000	>10000
190	65	6600	1000
191	52	>10000	>10000
192	690	>10000	>10000
193	470	>10000	>10000
194	260	>10000	>10000
195	310	9000	4900
196	110	9100	7300
197	120	8200	3800
198	1500	>10000	>10000
199	2800	>10000	>10000
200	2400	>10000	>10000
201	120	>10000	>10000
202	300	>10000	>10000
203	70	>10000	>10000
204	2700	>10000	>10000
205	850	>10000	>10000
206	940	>10000	>10000
207	410	>10000	>10000

試験例2 アスペルギルス誘発気道炎症モデルにおける抑制作用

Aspergillus fumigatus抽出物 (Greer lab)

oratories社)をPBS溶液で400 μ g/mLとなるように調製した。Day 0、Day 1、Day 7およびDay 8に調製したAspergillus fumigatus溶液50 μ Lをマウスに点鼻投与した。点鼻投与は朝の被験物質投与の1時間後に行った。被験物質投与はDay 0からDay 9まで朝夕1日2回行った。被験物質は0.5%メチルセルロースに10mg/mLの濃度で懸濁させ、10mL/kgの用量で経口投与した。Day 10に気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)を回収し、BALF中の総白血球数をCelltac(日本光電社)を用いて計測した。次いで、ADVIA 120(Siemens Healthcare Diagnostics社)を用いて、総白血球数中の好酸球数の割合を算出し、総白血球数に乗じることでBALF中の好酸球数を算出した。Aspergillus fumigatus抽出物処置+0.5%メチルセルロース投与群の好酸球数を抑制率0%、Aspergillus fumigatus抽出物未処置+0.5%メチルセルロース投与群の好酸球数を抑制率100%として各被験物質の抑制率を算出し、表7に示した。

[0184]

[表7]

被検化合物 (実施例)	気管支肺胞洗浄液における 浸潤好酸球数に対する抑制率 (%)
1	4 3
1 6	3 3
2 0	6 1
2 1	4 7
2 2	5 7
2 3	3 1
2 4	3 5
2 5	3 0
2 6	5 8
2 7	6 2
2 8	5 2
3 3	3 7
4 1	5 1
5 8	3 7
6 2	3 6
7 3	6 4
7 4	3 4
8 1	4 3
8 7	2 4
9 6	5 1
9 7	4 3
1 2 5	3 5
1 2 6	5 7
1 2 7	3 8

表7から明らかなように、実施例の各本発明化合物は *in vivo* 炎症モデルに対し顕著な効果を有する。

[0185] 上記、表7の実施例化合物を被験物質として以下の試験（試験例3、および試験例4）を行った。

[0186] 試験例3 IL-4刺激によるSTAT6リン酸化の抑制作用

1. 被験物質の調製

被験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) で10 mMに調製し、さらに300、100 μ Mの濃度になるようにDMSOで希釈した。さらにRPMI 1640培地で100倍に希釈した溶液を被験物質溶液とした。陰性コントロールにはDMSOをRPMI 1640で100倍に希釈した溶液を用いた。

2. リン酸化STAT6活性の測定

被験物質溶液または陰性コントロール溶液50 μ LとDND39細胞液400 μ L (細胞数: 10^5 cells) を混合し37°Cで30分間振盪した。刺激物質としてインターロイキン-4 (10 ng/mL) を50 μ L添加し15分間振盪した。固定試薬Fixation buffer (BD Biosciences社) を500 μ L添加し、10分間振盪して反応を停止した。遠心して上清を除去した後、膜透過試薬Perm buffer 1 (BD Biosciences社) を500 μ L添加し、4°Cで30分間インキュベートした。Stain buffer (BD Biosciences社) にて2度の洗浄操作後、Alexa Fluor 647 Mouse Anti-Stat6 (pY641) (BD Biosciences社) を添加し、冷暗所にて30分間インキュベートした。得られた細胞溶液をフローサイトメーターに供した。インターロイキン-4刺激陰性コントロール群蛍光強度のGEOMEAN値を抑制率0%、無刺激陰性コントロール群蛍光強度のGEOMEAN値を抑制率100%として各被験物質の抑制率を算出した結果、これらの被験物質がIL-4のシグナルを抑制することを確認した。

[0187] 試験例4 IL-7刺激によるSTAT5リン酸化の抑制作用

1. 被験物質の調製

被験物質をジメチルスルホキシド (DMSO) で10 mMに調製した。さ

らに、RPMI 1640培地で100倍に希釈した溶液を被験物質溶液とした。陰性コントロールにはDMSOをRPMI 1640で100倍に希釈した溶液を用いた。

2. リン酸化STAT5活性の測定

ヒト新鮮血100 μ Lに被検物質溶液または陰性コントロール溶液を10 μ L加え、37 $^{\circ}$ Cで30分間振盪した。刺激物質としてインターロイキン7 (100ng/mL)を10 μ Lずつ添加し15分間振盪した。Lyse / fix buffer (BD Biosciences社)を蒸留水で5倍希釈し、1.4mL加えた。その後、10分間振盪したのち、遠心し、細胞を分離した。上清を除去後、PBSを1mL加えた。遠心し、PBSを除去した後、Perm buffer III (BD Biosciences社)を500 μ L添加し、4 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベートした。Stain buffer (BD Biosciences社)にて2度の洗浄操作後、Alexa Fluor 647 Mouse Anti-Stat5抗体 (pY694) (BD Biosciences社)を添加し、冷暗所にて30分間インキュベートした。得られた細胞溶液をフローサイトメーターに供した。IL-7刺激陰性コントロール群蛍光強度のGEOMEAN値を抑制率0%、無刺激陰性コントロール群蛍光強度のGEOMEAN値を抑制率100%として各被験物質の抑制率を算出した結果、これらの被験物質がIL-7のシグナルを抑制することを確認した。

[0188] 試験例1～試験例4に記載のとおり、本発明化合物は、JAK1阻害活性を示し、*in vivo*炎症モデルに対して有効である。

産業上の利用可能性

[0189] 本発明化合物またはその医薬上許容される塩は、JAK1阻害活性を示すことから、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関

節炎、キャスルマン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性腸疾患、ベーチェット病、重症筋無力症、Ⅰ型糖尿病、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺疾患、乾癬、強皮症、ループス腎炎、ドライアイ、血管炎（例えば、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）、皮膚筋炎、多発性筋炎、視神経脊髄炎）など）、炎症性疾患（アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、掻痒症、食物アレルギー、気管支喘息、好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、アレルギー性結膜炎、変形性関節症、強直性脊椎炎、川崎病、バージャー病、結節性多発動脈炎、IgA血管炎など）、増殖性疾患（例えば、固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、肺線維症、好酸球増多症など）、突発性難聴、糖尿病性腎症、円形脱毛症、骨髄移植拒絶、または臓器移植拒絶などに対する治療剤として有用である。

[0190] 製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1 錠 80 mg 中

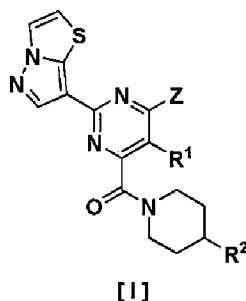
実施例 1 の本発明化合物	5.0 mg
トウモロコシ澱粉	46.6 mg
結晶セルロース	24.0 mg
メチルセルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

請求の範囲

【請求項1】 次の一般式〔1〕で表されるピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

〔化1〕



式中、

R¹は水素、アルキル、またはアルコキシを示し、

Zは－OR³、または－NR⁴R⁵を示し、

かかるR³はアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを示し、

かかるR⁴は水素、またはアルキルを示し、

かかるR⁵はアルキル、シクロアルキル、または飽和複素環式基を示し、

R⁵にかかるアルキル、シクロアルキルは以下の（１）～（６）からなる群から選択される１つまたは２つの基で置換されていてもよく、

（１）ヒドロキシ、

（２）アルコキシ、およびジフルオロアルコキシ、

（３）シクロアルキル、（ジフルオロアルコキシ）アルキルで置換されたシクロアルキル、およびアルコキシアルキルで置換されたシクロアルキル、

(4) (ジフルオロアルコキシ) アルキルで置換されていてもよい飽和複素環式基、

(5) アリール、ハロゲンで置換されたアリール、およびアルコキシで置換されたアリール、ならびに

(6) ニトリル、

R^5 にかかる飽和複素環式基は以下の(1)～(3)からなる群から選択されるいずれか1つの基で置換されていてもよく、

(1) アルキル、

(2) アルキルカルボニル、および

(3) アルコキシカルボニル、

R^2 はヒドロキシ、または $-NHR^8$ を示し、

かかる R^8 はヘテロアリール、ハロゲンで置換されたヘテロアリール、アルキルで置換されたヘテロアリール、 $-COL^1$ 、 $-COOL^2$ 、または $-SO_2L^3$ を示し、

かかる L^1 は以下の(1)～(5)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり

(1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル、

(2) シクロアルキル、

(3) アリール、

(4) ヘテロアリール、ならびに

(5) ジアルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノ、

かかる L^2 は以下の(1)～(3)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり

(1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル、

(2) シクロアルキル、ならびに

(3) ジアルキルアミノアルキル、

かかる L^3 はアルキル、またはシクロアルキルを示す。

[請求項2] R^1 が水素である、請求項1に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項3] Zが $-NR^4R^5$ であり、

かかる R^4 が水素であり、

かかる R^5 がアルキル、またはシクロアルキルであり、

R^5 にかかるアルキル、シクロアルキルは以下の(1)～(3)からなる群から選択される1つの基で置換されていてもよく、

(1) ヒドロキシ、

(2) アルコキシ、および

(3) シクロアルキル、

R^2 がヒドロキシ、または $-NHR^8$ であり、

かかる R^8 がヘテロアリール、ハロゲンで置換されたヘテロアリール、アルキルで置換されたヘテロアリール、 $-COL^1$ 、または $-COOL^2$ であり、

かかる L^1 が以下の(1)～(4)からなる群から選択されるいずれか1つの基であり、

(1) アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、およびアルコキシで置換されたアルキル、

(2) シクロアルキル、

(3) アリール、ならびに

(4) ヘテロアリール、

かかる L^2 がアルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルコキシで置換されたアルキル、またはシクロアルキルである、請求項2に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項4] R^5 がアルキル、ヒドロキシで置換されたアルキル、シクロプロピルで置換されたアルキル、またはアルコキシで置換されたアルキルで

あり、

R^2 が $-NHR^8$ である、請求項3に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項5] R^5 が炭素数が2個～6個のアルキル、またはシクロプロピルで置換されたアルキルであり、

R^2 が $-NHR^8$ であり、

R^8 が $-COL^1$ 、または $-COOL^2$ であり、

かかる L^1 が炭素数が2個～6個のアルキル、またはシクロプロピルであり、

かかる L^2 がアルキル、またはシクロプロピルである、請求項3に記載のピラゾロチアゾール化合物またはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

[請求項6] ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(135)のいずれかに記載の化合物である、請求項1に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) $N-(1-\{[6-\{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ\}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル\}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、$

(2) $N-(1-\{[6-\{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ\}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル\}ピペリジン-4-イル)アセトアミド、$

(3) $N-(1-\{[6-\{[(2S)-3,3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ\}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル\}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、$

(4) $N-(1-\{[6-\{[(2S)-3,3-ジメチルブタン-$

2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(5) N- (1- { [6- { [(1 S, 2 S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(6) N- (1- { [6- { [(2 S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(7) N- (1- { [6- { [(2 S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(8) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(9) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロブチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(10) N- [1- ({6- [({1- [(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(11) N-[1-({6-[({4-[(ジフルオロメトキシ) メチル] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(12) N-(1-{ [6-{ [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(13) N-(1-{ [6-{ [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(14) N-(1-{ [6-{ [(1S, 2S) -2-(ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(15) N-[1-({6-[(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(16) N-(1-{ [6-{ [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(17) N-(1-{ [6-{ [(2S) -1-(ジフルオロメトキシ) プロパン-2-イル] アミノ} -2-(ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル}

ル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロアセトアミド、

(19) N-(1-{[6-{[(1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(20) [6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン、

(21) 1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(22) メチル (1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(23) [6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン、

(24) メチル (1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン

－４－イル) カルバメート

(25) メチル (1－{ [6－{ [(2S)－3－メチルブタン－2－イル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) カルバメート、

(26) メチル (1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) カルバメート、

(27) エチル (1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) カルバメート、

(28) プロパン－2－イル (1－{ [6－{ [(2R)－3, 3－ジメチルブタン－2－イル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) カルバメート、

(29) N－(1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) ベンズアミド、

(30) N－(1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－イル) ピリジン－3－カルボキサミド、

(31) N－(1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －2－(ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル) ピリミジン－4－イル] カルボニル} ピペリジン－4－

イル) チオフェン-2-カルボキサミド、

(32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(33) 1-シクロプロピル-3-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ウレア、

(34) [6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(35) N-(1-{[6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(36) N-[1-({6-[(1-メチルシクロプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(37) N-[1-({6-[(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(38) メチル (1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペ

リジン-4-イル) カルバメート、

(39) エチル (1- { [6- { [(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(40) プロパン-2-イル (1- { [6- { [(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(41) N- (1- { [6- { [(1S)-1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) ベンズアミド、

(42) N- (1- { [6- (シクロプロピルメトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(43) N- [1- ({6- [(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) オキシ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(44) N- (1- { [6- (シクロブチルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(45) N- (1- { [6- (シクロペンチルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカル

ボキサミド、

(46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(47) N-[1-({6-[(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド、

(48) [6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(1, 2-オキサゾール-3-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン、

(49) [6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル]メタノン、

(50) [6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]{4-[(3-メチル-1, 2-オキサゾール-5-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}メタノン、

(51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(52) [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル][4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]メタノン、

(53) メチル (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(54) プロパン-2-イル (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(55) メチル [1 - ({6 - [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(56) [6 - { [(2R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(57) メチル (1 - { [6 - { [(2S) - 1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(58) メチル [1 - ({6 - [(3, 3-ジメチルブタン-2-イル) オキシ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(59) メチル (1 - { [6 - (シクロブチルオキシ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(60) N - (1 - { [6 - { [(1S) - 1-シクロプロピルエチ

ル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール
- 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 -
イル) メタンスルホンアミド、

(61) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチ
ル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール
- 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 -
イル) シクロプロパンスルホンアミド、

(62) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチ
ル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール
- 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 -
イル) エタンスルホンアミド、

(63) N - (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピ
ラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン
- 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロ
パンアミド、

(64) N - (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピ
ラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン
- 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) - 2, 2 - ジフル
オロアセトアミド、

(65) エチル (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 -
(ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミ
ジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート
、

(66) [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5,
1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル]
[4 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メタノ
ン、

(67) エチル (1 - { [6 - { [(1 R) - 1 - シクロプロピル

エチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(68) [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4 - (1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(69) [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(70) メチル [1 - ({6 - [(2-メチルブタン-2-イル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(71) (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) [6 - (ペンタン-3-イルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] メタノン、

(72) プロピル (1 - { [6 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(73) プロピル (1 - { [6 - { [(1R) - 1-シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(74) プロピル (1 - { [6 - { [(1S) - 1-シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チア

ゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(75) プロピル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(76) プロピル (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(77) メチル [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(78) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(79) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(80) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(81) 2-メトキシエチル (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-

b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(82) N-(1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド、

(83) N-(1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)-2-メトキシアセトアミド、

(84) メチル [1-({6-[{ [1-(メトキシメチル) シクロプロピル] メチル} (メチル) アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(85) 2, 2-ジフルオロエチル (1-{[6-{[(1R)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(86) 2, 2-ジフルオロエチル (1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(87) 2, 2-ジフルオロエチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(88) 2, 2-ジフルオロエチル (1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5

, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル
] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(89) tert-ブチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(90) 2-メトキシエチル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(91) 2- (ジメチルアミノ) エチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(92) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- { [6- { [(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(93) 2, 2, 2-トリフルオロエチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(94) 2-メトキシ-N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(95) N- (1- { [6- (2-エチルブトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4

ーイル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(96) メチル (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(97) メチル (1- { [6- (ペンタン-3-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(98) N- [1- ({6- [(2-エチルブチル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(99) N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(100) メチル [1- ({6- [メチル (ペンタン-3-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(101) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] (メチル) アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(102) N- (1- { [6- (2-エチルブトキシ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-

4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド、
(103) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド、

(104) N-[1-({6-[メチル(ペンタン-3-イル) アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(105) [6-{[(2R)-3,3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4-[(3-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン、

(106) N-[1-({6-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(107) (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) {6-[メチル(ペンタン-3-イル) アミノ]-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} メタノン、

(108) N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) プロパンアミド、

(109) N-(1-{[6-{[(2R)-3-メチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5,1-b][1,3]チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(1 1 0) N- (1- { [6- { [(2 S) -3-メチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(1 1 1) N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(1 1 2) メチル [1- ({6- [(2 S) -ブタン-2-イルアミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(1 1 3) メチル [1- ({6- [(2 R) -ブタン-2-イルアミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(1 1 4) N- [1- ({6- [(1-メチルシクロプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(1 1 5) [6- { [(2 R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] {4- [(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル} メタノン、

(1 1 6) 2-メチル-N- [1- ({6- [(2-メチルブタン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(117) N-[1-({6-[(2S)-ブタン-2-イルアミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]プロパンアミド、

(118) メチル [1-({6-[tert-ブチル(メチル)アミノ]-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート、

(119) シクロプロピル (1-{ [6-{ [(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(120) シクロプロピル (1-{ [6-(tert-ブチルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(121) 2, 2-ジフルオロ-N-(1-{ [6-{ [(2R)-3-メチルブタン-2-イル]アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

(122) 3-[1-({6-[(2, 2-ジメチルプロピル)アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]-1, 1-ジメチルウレア、

(123) 3-(1-{ [6-{ [(1R)-1-シクロプロピルエチル]アミノ} -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア、

(124) プロパン-2-イル [1-({6-[(3-メチルオキセタン-3-イル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート、

(125) メチル [1-({6-[(ジシクロプロピルメチル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート、

(126) メチル (1-{[6-フェノキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(127) 4-{[6-({4-[(メトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、

(128) メチル (1-{[6-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(129) メチル [1-({6-[(1-シアノシクロプロピル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバメート、

(130) メチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-5-メトキシ-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(131) メチル (1-{[6-{[(2R)-3,3-ジメチル

ブタン-2-イル] アミノ} -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(132) メチル [1- ({6- [(2S) -ブタン-2-イルアミノ} -5-メトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(133) メチル (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(134) メチル (1- { [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -5-エトキシ-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(135) メチル (1- { [2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート。

[請求項7] ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(58)のいずれかに記載の化合物である、請求項1に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) N- (1- { [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(2) N- (1- { [6- { [(2S) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チア

ゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(3) N-(1-{[6-{[(1S, 2S)-2-(ジフルオロメトキシ)シクロペンチル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3, 3-ジメチルブタンー2-イル] アミノ}-5-メチル-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル] カルボニル} ピペリジンー4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(5) N-[1-({6-[({1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロプロピル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル} カルボニル) ピペリジンー4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(6) N-[1-({6-[({1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロブチル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル} カルボニル) ピペリジンー4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(7) N-[1-({6-[({1-[(ジフルオロメトキシ) メチル] シクロペンチル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル} カルボニル) ピペリジンー4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(8) N-[1-({6-[({4-[(ジフルオロメトキシ) メチル] テトラヒドロ-2H-ピランー4-イル} メチル) アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾールー7-イル) ピリミジンー4-イル} カルボニル) ピペリジンー4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(9) N- (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -5-メチル-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(10) N- (1- { [6- { [(1 S, 2 S) -2- (ジフルオロメトキシ) シクロペンチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(11) N- [1- ({6- [(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(12) N- (1- { [6- { [(2 R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(13) N- (1- { [6- { [(2 S) -1- (ジフルオロメトキシ) プロパン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(14) メチル (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(15) エチル (1- { [6- { [(1 S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、

(17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル](メチル)アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(18) プロパン-2-イル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル]アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(19) N-(1-{[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(20) N-[1-({6-[(3, 3-ジメチルブタン-2-イル)オキシ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド、

(21) N-(1-{[6-(シクロブチルオキシ)-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(22) N-[1-({6-[(1-ヒドロキシー-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ] -2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル}カルボニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド、

(23) [6- { [(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] [4- (1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メタノン、

(24) N- (1- { [6- { [(2S) -1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(25) メチル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(26) プロパン-2-イル (1- { [6- (tert-ブチルアミノ) -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(27) メチル [1- ({6- [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) アミノ] -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(28) [6- { [(2R) -3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メタノン、

(29) メチル (1- { [6- { [(2S) -1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} -2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(30) メチル [1 - ({ 6 - [(3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) オキシ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート、

(31) メチル (1 - { [6 - (シクロブチルオキシ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(32) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) シクロプロパンスルホンアミド、

(33) N - (1 - { [6 - { [(1 S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) エタンスルホンアミド、

(34) エチル (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(35) [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] [4 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メタノン、

(36) プロピル (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(37) N - (1 - { [6 - { [(2 R) - 3, 3 - ジメチルブタン

－２－イル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) －２－メトキシアセトアミド、

(38) 2, 2－ジフルオロエチル (1－{ [6－{ [(1S)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(39) 2, 2－ジフルオロエチル (1－{ [6－{ [(2S)－3, 3－ジメチルブタン－２－イル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(40) tert－ブチル (1－{ [6－{ [(2R)－3, 3－ジメチルブタン－２－イル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(41) 2－メトキシエチル (1－{ [6－(tert－ブチルアミノ) －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(42) 2－（ジメチルアミノ) エチル (1－{ [6－{ [(2R)－3, 3－ジメチルブタン－２－イル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(43) 2, 2, 2－トリフルオロエチル (1－{ [6－{ [(1R)－1－シクロプロピルエチル] アミノ} －２－（ピラゾロ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－７－イル) ピリミジン－４－イル] カルボニル} ピペリジン－４－イル) カルバメート、

(44) 2, 2, 2－トリフルオロエチル (1－{ [6－{ [(2

R) - 3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ} - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(45) メチル (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(46) N- [1- ({6- [(2-エチルブチル) アミノ] - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド、

(47) N- (1- { [6- (ペンタン-3-イルオキシ) - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド、

(48) メチル [1- ({6- [(2S) -ブタン-2-イルアミノ] - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(49) メチル [1- ({6- [(2R) -ブタン-2-イルアミノ] - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カルバメート、

(50) N- [1- ({6- [(1-メチルシクロプロピル) アミノ] - 2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] プロパンアミド、

(51) メチル [1- ({6- [tert-ブチル (メチル) アミ

ノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート、

(52) シクロプロピル (1 - { [6 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(53) プロパン - 2 - イル [1 - ({6 - [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート、

(54) メチル [1 - ({6 - [(1 - シアノシクロプロピル) アミノ] - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート、

(55) メチル [1 - ({6 - [(2S) - ブタン - 2 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート、

(56) メチル (1 - { [6 - { [(1S) - 1 - シクロプロピルエチル] アミノ} - 5 - エトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(57) メチル (1 - { [6 - { [(2R) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル] アミノ} - 5 - エトキシ - 2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3] チアゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} ピペリジン - 4 - イル) カルバメート、

(58) メチル (1 - { [2 - (ピラゾロ [5, 1 - b] [1, 3

] チアゾール-7-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) カルバメート。

[請求項8] ピラゾロチアゾール化合物が次の(1)～(8)のいずれかに記載の化合物である、請求項1に記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(2) N-(1-{[6-{[(2R)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(3) メチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(4) エチル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)カルバメート、

(5) N-(1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] (メチル) アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1, 3]チアゾール-7-イル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド、

(6) プロパン-2-イル (1-{[6-{[(1S)-1-シクロプロピルエチル] アミノ}-2-(ピラゾロ[5, 1-b][1

， 3] チアゾール-7-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル}
ピペリジン-4-イル) カルバメート、

(7) メチル [1- ({6- [(2S)-ブタン-2-イルアミノ
]-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル
) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カル
バメート、

(8) メチル [1- ({6- [(2R)-ブタン-2-イルアミノ
]-2- (ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル
) ピリミジン-4-イル} カルボニル) ピペリジン-4-イル] カル
バメート。

[請求項9] 請求項1～8のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくは
その医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有
する医薬組成物。

[請求項10] 請求項1～8のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくは
その医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有
するJAK1阻害剤。

[請求項11] 請求項1～8のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくは
その医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有
する、炎症性疾患の治療剤。

[請求項12] 炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、湿疹、気管支喘息、好酸球性肺炎、
慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、強
直性脊椎炎、または好酸球性食道炎である請求項11に記載の治療剤
。

[請求項13] 請求項1～8のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくは
その医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有
する、自己免疫疾患の治療剤。

[請求項14] 自己免疫疾患が関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、キャッ
スルマン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、炎症性

腸疾患、乾癬、強皮症、ドライアイ、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、または視神経脊髄炎である請求項 13 に記載の治療剤。

[請求項15] 請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する増殖性疾患の治療剤。

[請求項16] 増殖性疾患が固形がん、血液がん、リンパ系悪性腫瘍、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、肺線維症、または好酸球増多症である請求項 15 に記載の治療剤。

[請求項17] 請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載のピラゾロチアゾール化合物もしくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物を有効成分として含有する糖尿病性腎症、円形脱毛症、骨髄移植拒絶、または臓器移植拒絶の治療剤。