(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-516954
(P2018-516954A)
(43)公表日　平成30年6月28日(2018.6.28)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	106A	4C065
A61P 43/00	(2006.01)	C07D	471/04	CSP	4C084
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	43/00	111	4C086
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	37/08		
A61P 17/06	(2006.01)	A61P	17/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 132 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-563955 (P2017-563955)
(86)(22)出願日　平成28年6月10日 (2016.6.10)
(85)翻訳文提出日　平成30年2月6日 (2018.2.6)
(86)国際出願番号　PCT/EP2016/063391
(87)国際公開番号　WO2016/198663
(87)国際公開日　平成28年12月15日 (2016.12.15)
(31)優先権主張番号　15382305.9
(32)優先日　平成27年6月11日 (2015.6.11)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

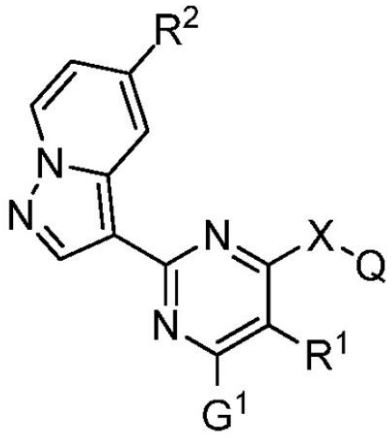
(71)出願人　598032139
アルミラル・ソシエダッド・アノニマ
Ａｌｍｉｒａｌｌ，　Ｓ．Ａ．
スペイン、エ－０８０２２バルセロナ、ロンダ・デル・ヘネラル・ミトレ１５１番
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康
(72)発明者　クリスティナ・エステベ・トリアス
スペイン０８９８０サント・フェリウ・デ・リョブレガト（バルセロナ）、カリェ／ラウレア・ミロ４０８－４１０番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＪＡＫ阻害剤としての２－（ピラゾロピリジン－３－イル）ピリミジン誘導体

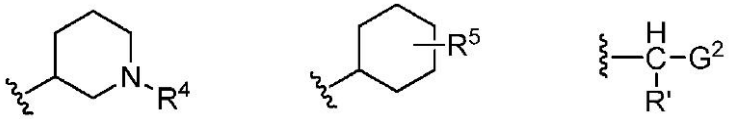
(57)【要約】
新規２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体；ならびに、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害剤としてのそれらの使用が開示されている。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
人体または動物体の処置における使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体（ここで、該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、式（Ｉ）：
【化１】



式（Ｉ）

［式中、
・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^{3}－基を表し、
・Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基および－ＣＮ基からなる群から選択され；
・Ｒ^{3}は、水素原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$Ｒ'Ｒ''基および－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$－ピロリジン基からなる群から選択され；
・Ｇ^{1}は、－ＣＮ基、－ＣＯ－Ｒ^{a}基、－Ｏ－Ｒ^{6}基、－(ＣＨＲ^{7})$_{m}$－Ｒ'Ｒ''基、フェニル基、単環式Ｃ$_{5-7}$シクロアルキル基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロシクリル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、該シクロアルキル基、該ヘテロアリール基および該ヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-6}$－ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$Ｒ'Ｒ''基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$ＣＮ基および－ＣＯ－Ｒ^{a}基から選択される１個以上の置換基で置換されており、ここで、Ｒ^{a}は、水素原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-3}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-3}$アルコキシ基、またはアミノ基を表し；
・Ｑは、
【化２】



Ｑ$_{a}$　　Ｑ$_{b}$　　Ｑ$_{c}$

（式中、
・Ｒ^{4}は、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、－ＣＯ－Ｒ'基、－ＣＯ(ＣＨ$_{2}$)$_{1-2}$－ＯＨ基；－ＣＯ(ＣＨ$_{2}$)$_{1-2}$－ＣＮ基、－ＣＯ(ＣＨ$_{2}$)$_{1-2}$－ＣＦ$_{3}$基、シアノチアゾール基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式４～６員ヘテロシクリル基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子

を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクリル基および該ヘテロアリール基は、独立して、非置換であるか、または－$(CH_2)_m$－ＣＮ基およびC_{1-2}ヒドロキシアルキル基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^5は、－$(CH_2)_m$－ＣＮ基または－$(CH_2)_m$－ＯＨ基を表し；

・G^2は、フェニル基、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該フェニル基、該ピリミジン基および該ピリジン基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、ヒドロキシル基、－ＣＮ基から選択される１個以上の置換基で置換されている）

からなる群から選択され；

・R^6は、水素原子、－$(CH_2)_{(1-2)}$－ＣＯ－Ｏ－Ｒ'''基、直鎖または分枝鎖(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)基および直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基からなる群から選択され、ここで、該直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基および－ＮＲ'Ｒ''基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^7は、水素原子、ヒドロキシル基またはC_{1-2}アルキル基を表し；

・Ｒ'およびＲ''は、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表し；

・Ｒ'''は、C_{1-2}アルキル基またはベンジル基を表し；

・ｍは、独立して、０～３の数値を有する］

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体であるが、

該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、

・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；

・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル；

・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；

・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；

・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；

・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ア

ミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；または
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル
ではない）。
【請求項２】
２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体が、
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[６－(４－ホルミルフェニル)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－フルオロ－４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(４－ホルミル－３－ヒドロキシフェニル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
ではない、請求項１記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項３】
Ｒ[1]が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基を表し、好ましくはフッ素原子、水素原子またはメチル基を表す、請求項１または２記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項４】
Ｒ[2]が水素原子またはフッ素原子を表し、好ましくは水素原子を表す、請求項１～３いずれか１項記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項５】
Ｘが－Ｏ－または－ＮＲ[3]－基を表す、請求項１～４いずれか１項記載の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項６】
Ｒ[3]が水素原子を表す、請求項５記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項７】

QがQ^{a}を表す、請求項１～６いずれか１項記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項８】

R^{4}が－CO(CH$_{2}$)$_{1-2}$－OH基または－CO(CH$_{2}$)$_{1-2}$－CN基を表し；好ましくは、R^{4}が－C(O)CH$_{2}$OH基または－C(O)CH$_{2}$CN基を表す、請求項７記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項９】

G^{1}が、－O－R^{6}基、CN基、またはO、SおよびNから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、ここで、該ヘテロアリール基が、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-4}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-2}$ヒドロキシアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-4}$アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されている、請求項１～８いずれか１項記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１０】

R^{6}が、直鎖もしくは分枝鎖(C$_{1-6}$アルコキシ)－(C$_{1-6}$アルキル)基または直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-6}$アルキル基を表し、ここで、該直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-6}$アルキル基が、非置換であるか、またはハロゲン原子およびヒドロキシル基から選択される１個以上の置換基で置換されている、請求項９記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１１】

・R^{1}が、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基を表し、好ましくはフッ素原子、水素原子またはメチル基を表し；

・R^{2}が、水素原子またはフッ素原子を表し、好ましくは水素原子を表し；

・Xが、－O－または－NR^{3}－基を表し；

・R^{3}が、水素原子を表し；

・Qが、Q^{a}を表し；

・R^{4}が、－CO(CH$_{2}$)$_{1-2}$－OH基または－CO(CH$_{2}$)$_{1-2}$－CN基を表し；好ましくは、R^{4}が、－C(O)CH$_{2}$OH基または－C(O)CH$_{2}$CN基を表し；

・G^{1}が、－O－R^{6}基、CN基、またはO、SおよびNから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、ここで、該ヘテロアリール基が、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-4}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-2}$ヒドロキシアルキル基、または直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-4}$アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^{6}が、直鎖もしくは分枝鎖(C$_{1-6}$アルコキシ)－(C$_{1-6}$アルキル)基または直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-6}$アルキル基を表し、ここで、該直鎖もしくは分枝鎖C$_{1-6}$アルキル基が、非置換であるか、またはハロゲン原子およびヒドロキシル基から選択される１個以上の置換基で置換されている、

請求項１記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１２】

・Xが、－O－または－NR^{3}－基を表し；

・R^{1}およびR^{2}が、独立して、水素原子、フッ素原子およびメチル基からなる群から選択され；

・R^{3}が、水素原子およびメチル基からなる群から選択され；

・G^{1}が、－CN基、－CONH$_{2}$基、－CO$_{2}$Et基、－CO$_{2}$iPr基、－O－R^{6}基、－NHCH$_{2}$CH$_{2}$OH基、フェニル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、該ピリジニル基、該ピラゾリル基、該ピペリジニル基、該ピペラジニル基、および該モルホリニル基が、非置換であるか、またはヒドロキシル基、メチル基、－CH$_{2}$OH基、－CH$_{2}$－C(OH)(CH$_{3}$)$_{2}$基、メトキシ基、アミノ基、－N(CH$_{3}$)$_{2}$基、－COOH基および－CO$_{2}$Et基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^4が、－ＣＯ(ＣＨ$_2$)－ＯＨ基；－ＣＯ(ＣＨ$_2$)－ＣＮ基、ピラジニル基およびピリミジニル基からなる群から選択され、ここで、該ピラジニル基および該ピリミジニル基が、独立して、非置換であるか、またはＣＮ基または－ＣＨ$_2$ＯＨ基で置換されており；
・R^5が、－ＣＨ$_2$－ＣＮ基を表し；
・G^2が、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該ピリミジン基および該ピリジン基が、非置換であるか、またはフッ素原子で置換されており；
・R^6が、水素原子、－ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$Ｐｈ基、－(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_3$基、－(ＣＨ$_2$)$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$基、－ＣＨ(ＣＨ$_3$)ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$基、メチル基、エチル基、ブチル基、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$基、－ＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$基、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$基、－(ＣＨ$_2$)$_{2-3}$－ＯＨ基、－(ＣＨ$_2$)$_{2-3}$Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$基、－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－ＣＨ$_2$ＯＨ基、－ＣＨ$_2$ＣＨ(ＯＨ)ＣＨ$_2$ＯＨ基からなる群から選択される、
請求項１記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１３】

以下のもののうちの１つである、請求項１記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体：

(trans－４－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

(trans－４－{[６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

{trans－４－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

[trans－４－({６－[４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

(trans－４－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

{trans－４－[(６－{[(２Ｓ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

{trans－４－[(６－{[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

[trans－４－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン；

２－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]エタノール；

(２Ｓ)－３－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イ

ル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１，２－ジオール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－{(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－アミノピリジン－３－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－４－メチルピペリジン－４－カルボン酸エチル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸エチル；

１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

１－[４－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]－２－メチルプロパン－２－オール；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；

５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

３－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール；

[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]酢酸ベンジル；

２－{(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル；

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－

ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボキサミド；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２，２，２－トリフルオロエトキシ)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２，２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
５－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボニトリル；
(５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－イル)メタノール；
５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－カルボニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピリミジン－５－カルボニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
(２Ｓ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
(２Ｒ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパン

ニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－４－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({６－[６－(ジメチルアミノ)ピリジン－３－イル]－５－フルオロ

－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２'－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－４，５'－ビピリミジン－６－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
(２Ｓ)－１－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－２－オール；
５－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボニトリル；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
５－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボニトリル；
５－(６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－３－オール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)(メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；または
その薬学的に許容される塩、Ｎ－オキシド、溶媒和物、立体異性体もしくは重水素化誘導体。

【請求項１４】
ヤヌスキナーゼの阻害による寛解を受けやすい病態または疾患の処置における使用のための、請求項１～１３いずれか１項において定義されている２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１５】
処置が、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択される病態または疾患、好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑から選択される病態または疾患の処置である、請求項１～１４いずれか１項記載の使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。

【請求項１６】
薬学的に許容される希釈剤または担体とともに請求項１～１３いずれか１項において定義されている２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を含む医薬組成物。

【請求項１７】
請求項１４または１５において定義されている病態または疾患の処置のための医薬の製

造のための、請求項１～１３いずれか１項において定義されている２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の使用。

【請求項１８】

請求項１４または１５において定義されている病態または疾患に罹患している対象体の処置方法であって、該対象体に、治療上有効量の、請求項１～１３いずれか１項において定義されている２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体、または請求項１６において定義されている医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項１９】

（ｉ）少なくとも１種類の、請求項１～１３いずれか１項において定義されている２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体、および（ｉｉ）以下のものから選択される１種類以上の活性成分を含む、組合せ医薬品：

ｇｇ）コルチコイドおよびグルココルチコイド、例えば、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、フロ酸フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロンまたはプレドニゾン；

ｈｈ）ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えば、メトトレキサートまたはプララトレキサート；

ｉｉ）ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）阻害剤、例えば、レフルノミド、テリフルノミドまたはＡＳＬＡＮ－００３またはＬＡＳ１８６３２３；

ｊｊ）プリンアンタゴニスト、例えば、アザチオプリン、メルカプトプリンまたはチオグアニン；

ｋｋ）抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン、クロロキンまたはキナクリン；

ｌｌ）カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンＡ、タクロリムス、ピメクロリムスまたはボクロスポリン；

ｍｍ）イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＭＰＤＨ）阻害剤、例えば、ミコフェノール酸モフェチル、リバビリンまたはミゾリビン；

ｎｎ）フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル；

ｏｏ）ビタミンＤ３誘導体、例えば、カルシポトリオール、カルシトリオールまたはタカルシトール；

ｐｐ）レチノイド、例えば、タザロテン、アリトレチノイン、アシトレチンまたはイソトレチノイン；

ｑｑ）抗腫瘍壊死因子α（抗ＴＮＦα）モノクローナル抗体、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴルまたはゴリムマブ；

ｒｒ）可溶性腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）受容体、例えば、エタネルセプトまたはＣＣ－１１０５０；

ｓｓ）抗インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）抗体、例えば、トシリズマブ、サリルマブ、ＳＡ－２３７またはＡＬＸ－００６１；

ｔｔ）抗インターロイキン１２受容体（ＩＬ－１２Ｒ）／インターロイキン２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）抗体、例えば、ウステキヌマブ；

ｕｕ）抗インターロイキン１７受容体（ＩＬ－１７Ｒ）抗体、例えば、ブロダルマブ；

ｖｖ）抗ＣＤ２０（Ｂリンパ球タンパク質）抗体、例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、オクレリズマブ、ウブリツキシマブ（ubulituximab）、ベルツズマブ、オカラツズマブ；

ｗｗ）抗インターロイキン５（ＩＬ－５）抗体、例えば、メポリズマブ；

ｘｘ）抗インターロイキン５受容体（ＩＬ－５Ｒ）抗体、例えば、ベンラリズマブ；

ｙｙ）抗インターロイキン１３（ＩＬ－１３）抗体、例えば、レブリキズマブまたはトラロキヌマブ；

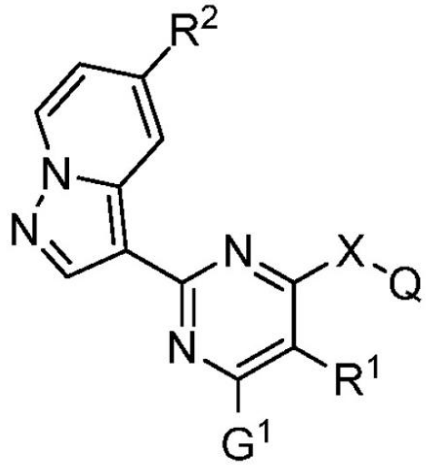
ｚｚ）抗インターロイキン４受容体（ＩＬ－４Ｒ）／インターロイキン１３受容体（ＩＬ－１３Ｒ）抗体、例えば、デュピルマブ；

ａａａ）抗インターロイキン１７（ＩＬ－１７）抗体、例えば、セクキヌマブ、イキセ

キズマブまたはビメキズマブ（bimekizumab）；
ｂｂｂ）抗インターロイキン１受容体（ＩＬ－１Ｒ）抗体；
ｃｃｃ）抗免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）抗体、例えば、オマリズマブまたはキリズマブ（quilizumab）；
ｄｄｄ）抗Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）、例えば、ベリムマブまたはアタシセプト；
ｅｅｅ）抗ＣＤ１９（Ｂリンパ球タンパク質）モノクローナル抗体、例えば、ブリナツモマブ、ＭＥＤＩ－５５１またはＭＯＲ－２０８；
ｆｆｆ）κオピオイド刺激薬、例えば、ナルフラフィン、ナルブフィン、アシマドリンまたはＣＲ－８４５；
ｇｇｇ）ニューロキニン１受容体遮断薬、例えば、アプレピタント、ホスアプレピタント、ロラピタント、オルベピタント、トラジピタント（tradipitant）またはセルロピタント；
ｈｈｈ）ジヒドロプテロイン酸シンターゼ阻害剤、例えば、ダプソンまたはスルファドキシン；
ｉｉｉ）ヒスタミン１（Ｈ１）受容体遮断薬、例えば、アゼラスチン、エバスチン、デスロラタジン、プロメタジン、ミゾラスチンまたはセチリジン；
ｊｊｊ）システイニルロイコトリエン（ＣｙｓＬＴ）受容体遮断薬、例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、タイペルカスト、マシルカスト；
ｋｋｋ）ＴＨ２細胞に発現する化学誘引物質受容体類似分子（ＣＲＴＨ２）阻害剤、例えば、ＯＣ－４５９、ＡＺＤ－１９８１、ＡＤＣ－３６８０、ＡＲＲＹ－５０２またはセチプリパント（setipripant）；
ｌｌｌ）局所消毒薬、例えば、トリクロサン、クロルヘキシジン、クリスタルバイオレット０.３％または次亜塩素酸ナトリウム水浴。

【請求項２０】
２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体であって、該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体が、式（Ｉ）：

【化３】



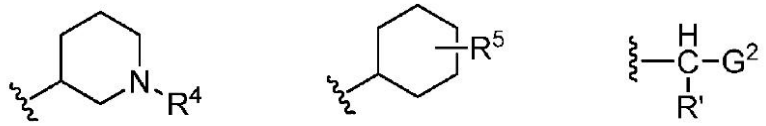
式（Ｉ）

［式中、
・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^{3}－基を表し、
・Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基および－ＣＮ基からなる群から選択され；
・Ｒ^{3}は、水素原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$Ｒ'Ｒ''基および－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$－ピロリジン基からなる群から選択され；
・Ｇ^{1}は、－ＣＮ基、－ＣＯ－Ｒ^{a}基、－Ｏ－Ｒ^{6}基、－(ＣＨＲ^{7})$_{m}$－Ｒ'Ｒ''基、フェニル基、単環式Ｃ$_{5-7}$シクロアルキル基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個の

ヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロシクリル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、該シクロアルキル基、該ヘテロアリール基および該ヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-6}－ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基、－$(CH_2)_{0-2}$R'R''基、－$(CH_2)_{0-2}$ＣＮ基および－ＣＯ－R^a基から選択される１個以上の置換基で置換されており、ここで、R^aは、水素原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基、またはアミノ基を表し；

・Ｑは、

【化４】



Q_a　　Q_b　　Q_c

（式中、

・R^4は、直鎖または分枝鎖C_{1-4}アルキル基、－ＣＯ－R'基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＯＨ基；－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＣＮ基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－CF_3基、シアノチアゾール基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式４～６員ヘテロシクリル基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクリル基および該ヘテロアリール基は、独立して、非置換であるか、または－$(CH_2)_m$－ＣＮ基およびC_{1-2}ヒドロキシアルキル基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^5は、－$(CH_2)_m$－ＣＮ基または－$(CH_2)_m$－ＯＨ基を表し；

・G^2は、フェニル基、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該フェニル基、該ピリミジン基および該ピリジン基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、ヒドロキシル基、－ＣＮ基から選択される１個以上の置換基で置換されている）

からなる群から選択され；

・R^6は、水素原子、－$(CH_2)_{(1-2)}$－ＣＯ－Ｏ－R'''基、直鎖または分枝鎖(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)基および直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基からなる群から選択され、ここで、該直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基および－ＮR'R''基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^7は、水素原子、ヒドロキシル基またはC_{1-2}アルキル基を表し；

・R'およびR''は、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表し；

・R'''は、C_{1-2}アルキル基またはベンジル基を表し；

・ｍは、独立して、０～３の数値を有する］

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体であるが、

該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体が

・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,

５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；
・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル；
・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル
・３－[(３Ｒ)－３－({６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
・３－((３Ｒ)－３－{[６－(４－ホルミルフェニル)－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－フルオロ－４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル)－２－(ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(４－ホルミル－３－ヒドロキシフェニル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
ではない、２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【請求項２１】
２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体が、請求項３～１３いずれか１項において定義されている式（Ｉ）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体である、請求項２０記載の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＪＡＫ阻害活性を有する新規化合物に関する。本発明はまた、該新規化合物を含有する医薬組成物、該新規化合物の製造方法およびいくつかの障害の処置における該新規化合物の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
サイトカインは、免疫細胞の発生および分化から免疫応答の抑制までの範囲にわたる免疫および炎症の様々な面の制御において重要な役割を果たす。Ｉ型およびＩＩ型サイトカイン受容体は、シグナル伝達の仲介が可能な内因性酵素活性を欠き、かくして、この目的のためにチロシンキナーゼとの会合を必要とする。キナーゼのＪＡＫファミリーは、シグナル伝達制御のためにＩ型およびＩＩ型サイトカイン受容体と結合する４種類のメンバー、すなわちＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２を含んでいる（非特許文献１）。ＪＡＫキナーゼの各々は、ある主のサイトカインの受容体に選択的である。これに関して、ＪＡＫ欠損細胞株およびマウスにおいて、受容体シグナル伝達における各ＪＡＫタンパク質の必須の役割が確認されている：ｇｐ１３０鎖（ＩＬ－６ファミリー）および共通ガンマ鎖（ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９、ＩＬ－１５およびＩＬ－２１）を共有する、クラスＩＩサイトカイン受容体（ＩＦＮおよびＩＬ－１０ファミリー）におけるＪＡＫ１（非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４）；造血因子（Ｅｐｏ、Ｔｐｏ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－３、ＩＬ－５）およびＩＩ型ＩＦＮにおけるＪＡＫ２（非特許文献５）；共通ガンマ鎖（ＩＬ－２ファミリー）を共有する受容体におけるＪＡＫ３（非特許文献６；非特許文献７；非特許文献８）；およびＩＬ－１２、ＩＬ－２３、ＩＬ－１３およびＩ型ＩＦＮの受容体におけるＴｙｋ２（非特許文献９；非特許文献１０；非特許文献１１）。
【０００３】
受容体刺激は、リン酸化、受容体リン酸化、ＳＴＡＴタンパク質動員、ならびにＳＴＡＴ活性化および二量体化によって順次ＪＡＫ活性化をもたらす。次いで、ＳＴＡＴ二量体は、転写因子として機能し、核へ移行し、複数の応答遺伝子の転写を活性化する。ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ２、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ４、ＳＴＡＴ５ａ、ＳＴＡＴ５ｂおよびＳＴＡＴ６の７種のＳＴＡＴタンパク質が同定されている。各特定のサイトカイン受容体は、優先的に特定のＳＴＡＴタンパク質と会合する。いくつかの会合は、細胞型と無関係であるが（例えば、ＩＦＮｇ－ＳＴＡＴ１）、他のものは細胞型依存性であり得る（非特許文献１）。
【０００４】
欠損マウスの表現型は、各ＪＡＫの機能およびそれらを介するサイトカイン受容体シグナル伝達についての洞察を提供している。ＪＡＫ３は排他的にＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９、ＩＬ－１５およびＩＬ－２１サイトカインに対する受容体の共通ガンマ鎖と会合する。この排他的会合により、ＪＡＫ３ノックアウトマウスおよび共通ガンマ鎖欠損マウスは同一の表現型を有する（非特許文献７；非特許文献１２）。さらに、この表現型は、共通ガンマ鎖またはＪＡＫ３遺伝子における変異／欠損を有するＳＣＩＤ患者の

大部分で共有される（非特許文献１３）。ＪＡＫ３欠損マウスは生存可能であるが、異常なリンパ球産生を示し、これは胸腺サイズ減少をもたらす（野生型より１０～１００倍小さい）。ＪＡＫ３欠損末梢Ｔ細胞は無応答性であり、活性化／記憶細胞表現型を有する（非特許文献１４）。これらのマウスにおける胸腺欠損は、ＩＬ－７およびＩＬ－７受容体ノックアウトマウスで見られるものに極めて類似しており、これは、ＩＬ－７シグナル伝達の欠如がＪＡＫ３－／－マウスにおけるこの欠損の原因であることを示唆している（非特許文献１５；非特許文献１６）。これらのマウスは、ＳＣＩＤのヒトと同様に、おそらくＮＫ細胞の生存因子であるＩＬ－１５シグナル伝達の欠如に起因して、ＮＫ細胞を有しない。ＪＡＫ３ノックアウトマウスは、ＳＣＩＤ患者と異なり、Ｂ細胞リンパ球産生の欠失を示し、一方、ヒト患者において、Ｂ細胞は、循環中に存在するが、低グロブリン血症に至る反応はしない（非特許文献１３）。これは、マウスおよびヒトにおけるＢ細胞およびＴ細胞の発達におけるＩＬ－７機能の種特異的差異により説明される。他方、Grossman et al.（非特許文献１７）は、Ｔ細胞区画におけるＪＡＫ３の欠失が、骨髄造血調節不全をもたらす骨髄細胞系列の拡張（the expansion of the myeloid lineages）を駆動することを示している。

【０００５】

ＪＡＫ２欠損マウスは、決定的赤血球産生の欠如に起因して、胎児期に死亡する。骨髄前駆細胞はＥｐｏ、Ｔｐｏ、ＩＬ－３またはＧＭ－ＣＳＦに応答できないが、Ｇ－ＣＳＦおよびＩＬ－６シグナル伝達は影響を受けない。ＪＡＫ２はリンパ球前駆細胞の発生、増幅または機能分化に必要ではない（非特許文献５）。

【０００６】

ＪＡＫ１欠損マウスは、授乳（nursing）障害に起因して周産期に死亡する。ＪＡＫ１は、ＩＬ－６サイトカインファミリー（すなわち、ＬＩＦ、ＣＮＴＦ、ＯＳＭ、ＣＴ－１）により共有されているｇｐ１３０鎖と排他的に結合し、ＪＡＫ３とともに、共有されていない受容体サブユニットに結合することにより共通ガンマ鎖を共有する受容体の必須成分である。これに関して、ＪＡＫ１欠損マウスは、ＪＡＫ３欠損と類似の造血欠損を示す。さらに、それらは神経栄養因子および全インターフェロン（クラスＩＩサイトカイン受容体）に対する不完全な応答を示す（非特許文献２）。

【０００７】

最後に、Ｔｙｋ２欠損マウスは、ＩＬ－１２およびＩＬ－２３に対する応答障害を示し、ＩＦＮ－アルファに対しては部分的な障害のみを示す（非特許文献９；非特許文献１０）。しかしながら、ヒトＴｙｋ２欠損は、Ｔｙｋ２がＩＦＮ－α、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２およびＩＬ－２３からのシグナル伝達に関与することを証明する（非特許文献１１）。

【０００８】

無数のサイトカインからのシグナル伝達におけるＪＡＫキナーゼの役割は、それらを、皮膚科疾患；呼吸器疾患；アレルギー性疾患；炎症性または自己免疫媒介性；機能障害および神経障害；心血管疾患；ウイルス感染症；代謝／内分泌機能障害；神経障害および疼痛；骨髄および臓器移植拒絶反応；骨髄異形成症候群；骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）；癌および血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍のような、サイトカインが病因的役割を果たす疾患の処置のための有望な標的とする。

【０００９】

ＪＡＫ経路の調節またはＪＡＫキナーゼの調節を含む処置により利益が得られると考えられる多くの状態を考慮して、ＪＡＫ経路を調節する新規化合物およびこれらの化合物の使用が、広範な患者に実質的な治療的利益を提供することは直ちに明白である。

【００１０】

特許文献１および特許文献２には、ヤヌスキナーゼ阻害剤としてのいくつかの置換ピリミジンが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１１】
【特許文献１】国際公開第２０１３／０２５６２８号
【特許文献２】国際公開第２０１１／１０１１６１号
【非特許文献】
【００１２】
【非特許文献１】Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. J Immunol, 178: 2623
【非特許文献２】Rodig et al. (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biological response. Cell, 93:373
【非特許文献３】Guschin et al. (1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. EMBO J. 14: 1421
【非特許文献４】Briscoe et al. (1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain intereferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. EMBO J. 15:799
【非特許文献５】Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. Cell, 93:385
【非特許文献６】Park et al., (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. Immunity, 3:771
【非特許文献７】Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. Science, 270:794
【非特許文献８】Russell et al., (1995). Mutation of JAK3 in a partient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. Science, 270:797
【非特許文献９】Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. Immunity, 13:549
【非特許文献１０】Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFNg signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. Immunity, 13:561
【非特許文献１１】Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity, 25:745
【非特許文献１２】DiSanto et al., (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. PNAS, 92:377
【非特許文献１３】O'Shea et al., (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. Mol Immunol, 41: 727
【非特許文献１４】Baird et al., (1998). T cell development and activation in JAK3-deficient mice. J. Leuk. Biol. 63: 669
【非特許文献１５】von Freeden-Jeffry et al., (1995). Lymphopenia in Interleukin (IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a non-redundant Cytokine. J Exp Med, 181:1519
【非特許文献１６】Peschon et al, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. J Exp Med, 180: 1955
【非特許文献１７】Grossman et al., 1999. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking JAK3. Blood, 94:932:939
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１３】
本発明は、ＪＡＫ経路の標的化またはＪＡＫキナーゼの阻害が治療的に有用であり得る状態の処置に用いるための新規２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を提

供する。

【００１４】

本発明において記載される化合物は、同時に強力なＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＪＡＫ３阻害剤、すなわち、汎ＪＡＫ阻害剤である。

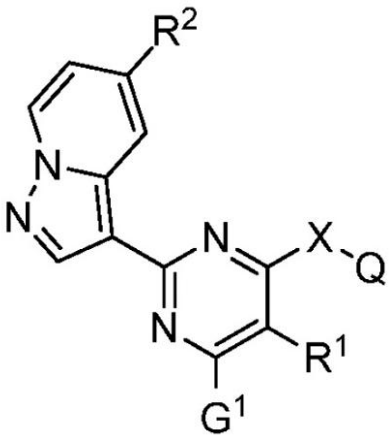
【課題を解決するための手段】

【００１５】

発明の概要

かくして、本発明は、人体または動物体の処置における使用のための２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を対象とし、該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、式（Ｉ）：

【化１】



式（Ｉ）

［式中、

・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^{3}－基を表し、

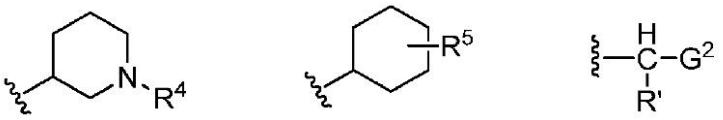
・Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基および－ＣＮ基からなる群から選択され；

・Ｒ^{3}は、水素原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$Ｒ'Ｒ''基および－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$－ピロリジン基からなる群から選択され；

・Ｇ^{1}は、－ＣＮ基、－ＣＯ－Ｒ^{a}基、－Ｏ－Ｒ^{6}基、－(ＣＨＲ^{7})$_{m}$－Ｒ'Ｒ''基、フェニル基、単環式Ｃ$_{5-7}$シクロアルキル基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロシクリル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、該シクロアルキル基、該ヘテロアリール基および該ヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-6}$－ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$Ｒ'Ｒ''基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$ＣＮ基および－ＣＯ－Ｒ^{a}基から選択される１個以上の置換基で置換されており、ここで、Ｒ^{a}は、水素原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-3}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-3}$アルコキシ基、またはアミノ基を表し；

・Ｑは、

【化２】



Q_a Q_b Q_c

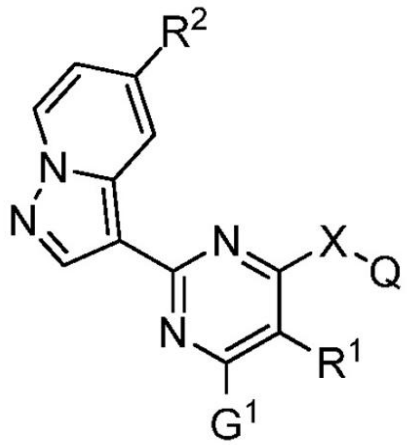
（式中、
・R^4は、直鎖または分枝鎖C_{1-4}アルキル基、－ＣＯ－Ｒ'基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＯＨ基；－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＣＮ基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－CF_3基、シアノチアゾール基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式４～６員ヘテロシクリル基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクリル基および該ヘテロアリール基は、独立して、非置換であるか、または－$(CH_2)_m$－ＣＮ基およびC_{1-2}ヒドロキシアルキル基から選択される１個以上の置換基で置換されており；
・R^5は、－$(CH_2)_m$－ＣＮ基または－$(CH_2)_m$－ＯＨ基を表し；
・G^2は、フェニル基、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該フェニル基、該ピリミジン基および該ピリジン基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、ヒドロキシル基、－ＣＮ基から選択される１個以上の置換基で置換されている）
からなる群から選択され；
・R^6は、水素原子、－$(CH_2)_{(1-2)}$－ＣＯ－Ｏ－Ｒ'''基、直鎖または分枝鎖$(C_{1-6}$アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)基および直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基からなる群から選択され、ここで、該直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基および－ＮＲ'Ｒ''基から選択される１個以上の置換基で置換されており；
・R^7は、水素原子、ヒドロキシル基またはC_{1-2}アルキル基を表し；
・Ｒ'およびＲ''は、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表し；
・Ｒ'''は、C_{1-2}アルキル基またはベンジル基を表し；
・ｍは、独立して、０～３の数値を有する］
で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体であるが、該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、
・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；
・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル；
・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２

－オキソエタノール；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル
ではない。

【００１６】

本発明は、また、２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を提供し、２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、式（Ｉ）：

【化３】



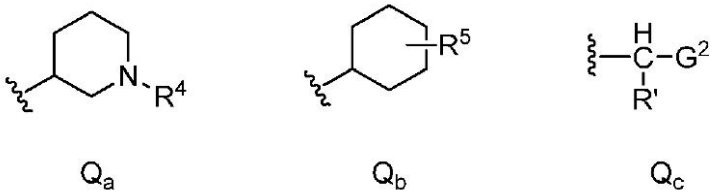
式（Ｉ）

［式中、
・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^{3}－基を表し；
・Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基および－ＣＮ基からなる群から選択され；
・Ｒ^{3}は、水素原子、直鎖または分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$Ｒ'Ｒ''基および－(ＣＨ$_{2}$)$_{1-3}$－ピロリジン基からなる群から選択され；
・Ｇ^{1}は、－ＣＮ基、－ＣＯ－Ｒ^{a}基、－Ｏ－Ｒ^{6}基、－(ＣＨＲ^{7})$_{m}$－Ｒ'Ｒ''基、フェニル基、単環式Ｃ$_{5-7}$シクロアルキル基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロシクリル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-6}$－ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖Ｃ$_{1-4}$アルコキシ基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$Ｒ'Ｒ''基、－(ＣＨ$_{2}$)$_{0-2}$ＣＮ基および－ＣＯ－Ｒ^{a}基から選択される１個以上の置換基で置換されており、ここで、Ｒ^{a}は、水素原

子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基またはアミノ基を表し；

・Qは、

【化４】



Q_a Q_b Q_c

（式中、

・R^4は、直鎖または分枝鎖C_{1-4}アルキル基、－ＣＯ－Ｒ'基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＯＨ基；－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＣＮ基、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－CF_3基、シアノチアゾール基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式４～６員ヘテロシクリル基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクリル基および該ヘテロアリール基は、独立して、非置換であるか、または－$(CH_2)_m$－ＣＮ基およびC_{1-2}ヒドロキシアルキル基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^5は、－$(CH_2)_m$－ＣＮ基または－$(CH_2)_m$－ＯＨ基を表し；

・G^2は、フェニル基、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該フェニル基、ピリミジン基およびピリジン基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、ヒドロキシル基、－ＣＮ基から選択される１個以上の置換基で置換されている）

からなる群から選択され；

・R^6は、水素原子、－$(CH_2)_{(1-2)}$－ＣＯ－Ｏ－Ｒ'''基、直鎖または分枝鎖(C_{1-6}アルキシ)－(C_{1-6}アルキル)基および直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基からなる群から選択され、ここで、該直鎖または分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基および－ＮＲ'Ｒ''基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^7は、水素原子、ヒドロキシル基またはC_{1-2}アルキル基を表し；

・R'およびR''は、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表し；

・R'''は、C_{1-2}アルキル基またはベンジル基を表し；

・ｍは、独立して、０～３の数値を有する］

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体であるが、該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は

・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；

・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル

；
・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[６－(４－ホルミルフェニル)－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－フルオロ－４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル)－２－(ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(４－ホルミル－３－ヒドロキシフェニル)－２－(ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
ではない。

【００１７】

本発明は、また、２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の製造に有用な、本明細書に記載の合成方法および中間体を提供する。

【００１８】
本発明は、また、治療による人体または動物体の処置に用いるための、本明細書に記載の本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を対象とする。
【００１９】
本発明は、また、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。
【００２０】
本発明は、また、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置に用いるための本明細書に記載の本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を対象としており、詳しくは、該病態または疾患は、皮膚科疾患、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、炎症性または自己免疫媒介性疾患、機能障害、神経障害、心血管疾患、ウイルス感染症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、疼痛、骨髄および臓器移植拒絶反応、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、癌、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍から選択される。さらに詳しくは、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を含むがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択される。
【００２１】
本発明は、また、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置用医薬の製造における本明細書に記載の本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の使用を対象としており、特に、該病態または疾患は、皮膚科疾患、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、炎症性または自己免疫媒介性疾患、機能障害、神経障害、心血管疾患、ウイルス感染症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、疼痛、骨髄および臓器移植拒絶反応、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、癌、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍から選択される。さらに詳しくは、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択される。
【００２２】
本発明は、また、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置方法を提供し、詳しくは、該病態または疾患は、皮膚科疾患、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、炎症性または自己免疫媒介性疾患、機能障害、神経障害、心血管疾患、ウイルス感染症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、疼痛、骨髄および臓器移植拒絶反応、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、癌、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍から選択される。さらに詳しくは、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天

疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択される。

【００２３】

本発明は、また、（ｉ）本明細書に記載の本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体；および（ｉｉ）１種類以上のさらなる活性物質を含む組合せ医薬品を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体、組成物、組合せおよび方法を記載する場合、以下の用語は、他に指示しない限り、以下の意味を有する。

【００２５】

本明細書で用いる場合、C_1～C_6アルキルという用語は、１～６個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ラジカルを包含する。例としては、メチルラジカル、エチルラジカル、ｎ－プロピルラジカル、ｉ－プロピルラジカル、ｎ－ブチルラジカル、sec－ブチルラジカル、t－ブチルラジカル、ｎ－ペンチルラジカル、１－メチルブチルラジカル、２－メチルブチルラジカル、イソペンチルラジカル、１－エチルプロピルラジカル、１,１－ジメチルプロピルラジカル、１,２－ジメチルプロピルラジカル、ｎ－ヘキシルラジカル、１－エチルブチルラジカル、２－エチルブチルラジカル、１,１－ジメチルブチルラジカル、１,２－ジメチルブチルラジカル、１,３－ジメチルブチルラジカル、２,２－ジメチルブチルラジカル、２,３－ジメチルブチルラジカル、２－メチルペンチルラジカル、３－メチルペンチルラジカルおよびイソヘキシルラジカルが挙げられる。

【００２６】

本明細書で用いる場合、C_1～C_4アルキルという用語は、１～４個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ラジカルを包含する。類似的に、C_1～C_3アルキルという用語は、１～３個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ラジカルを包含し、C_1～C_2アルキルという用語は、１～２個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ラジカルを包含する。

【００２７】

本明細書で用いる場合、C_1～C_6ヒドロキシアルキルという用語は、いずれか１個の炭素原子が１個以上のヒドロキシルラジカルで置換されている１～６個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを包含する。該ラジカルの例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチルおよびヒドロキシヘキシルが挙げられる。

【００２８】

本明細書で用いる場合、C_1～C_3ヒドロキシアルキルという用語は、いずれか１個の炭素原子が１個以上のヒドロキシルラジカルで置換されている１～３個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを包含する。該ラジカルの例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシプロピルが挙げられる。

【００２９】

本明細書で用いる場合、C_1～C_2ヒドロキシアルキルという用語は、いずれか１個の炭素原子が１個以上のヒドロキシルラジカルで置換されている１～２個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを包含する。該ラジカルの例としては、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルが挙げられる。

【００３０】

本明細書で用いる場合、C_1～C_6アルコキシ（またはアルキルオキシ）という用語は、１～６個の炭素原子からなるアルキル部分を有する直鎖または分枝鎖オキシ含有ラジカルを包含する。C_1～C_6アルコキシラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロ

ポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、sec－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペントキシおよびｎ－ヘキソキシが挙げられる。

【００３１】

本明細書で用いる場合、C_1～C_4アルコキシ（またはアルキルオキシ）という用語は、１～４個の炭素原子からなるアルキル部分を有する直鎖または分枝鎖オキシ含有ラジカルを包含する。C_1～C_4アルコキシラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、sec－ブトキシまたはｔ－ブトキシが挙げられる。

【００３２】

本明細書で用いる場合、C_1～C_3アルコキシ（またはアルキルオキシ）という用語は、１～３個の炭素原子からなるアルキル部分を有する直鎖または分枝鎖オキシ含有ラジカルを包含する。C_1～C_3アルコキシラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシおよびｉ－プロポキシが挙げられる。

【００３３】

本明細書で用いる場合、(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)という用語は、C_{1-6}アルコキシ基で置換されている１～６個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖ラジカルを包含する。(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)の例としては、メトキシ－メチル、エトキシ－メチル、メトキシ－エチル、エトキシ－エチル、メトキシ－プロピル、プロポキシ－メチル、エトキシ－プロピル、プロポキシ－エチル、プロポキシ－プロピル、メトキシ－ブチル、エトキシ－ブチル、メトキシ－ペンチル、エトキシ－ペンチルおよびメトキシ－ヘキシルが挙げられる。

【００３４】

本明細書で用いる場合、C_{5-7}シクロアルキルという用語は、５～７個の炭素原子を有する飽和単環式炭素環式ラジカルを包含する。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

【００３５】

本明細書で用いる場合、５～６員ヘテロアリールラジカルという用語は、典型的には、少なくとも１個の複素環式環を含んでいて、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する、５～６員環系を包含する。

【００３６】

例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニルまたはピロリルが挙げられる。

【００３７】

本明細書で用いる場合、４～６員ヘテロシクリルラジカルという用語は、典型的には、１個以上の炭素原子、例えば１個、２個、３個または４個の炭素原子、好ましくは１個または２個の炭素原子がＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子に置き換えられている非芳香族系の飽和または不飽和C_{4-6}炭素環式環系を包含する。

【００３８】

４～６員ヘテロシクリルラジカルの例としては、オキセタニル、アゼチジニル、ピペリジル、ピロリジル、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、４，５－ジヒドロ－オキサゾリル、１，３－ジオキソール－２－オン、テトラヒドロフラニル、３－アザ－テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたは１，４－アザチアニルが挙げられる。

【００３９】

本明細書で用いる場合、５～６員ヘテロシクリルラジカルという用語は、典型的には、１個以上の炭素原子、例えば１個、２個、３個または４個の炭素原子、好ましくは１個または２個の炭素原子がＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子に置き換えられている非

芳香族系の飽和または不飽和C_{5-6}炭素環式環系を包含する。

【００４０】

５～６員ヘテロシクリルラジカルの例としては、ピペリジル、ピロリジル、ピロリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾリジニル、４，５－ジヒドロ－オキサゾリル、１，３－ジオキソール－２－オン、テトラヒドロフラニル、３－アザ－テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルまたは１，４－アザチアニルが挙げられる。

【００４１】

本明細書で用いる場合、本発明の一般的な構造中に存在する原子、ラジカル、部分、鎖および環のいくつかは、「非置換であるか、または置換されている」。これは、これらの原子、ラジカル、部分、鎖および環が、非置換であるか、またはいずれかの位置で１個以上の置換基、例えば１個、２個、３個もしくは４個の置換基により置換されることによって非置換の原子、ラジカル、部分、鎖および環に結合した水素原子が化学的に許容される原子、ラジカル、部分、鎖および環に置き換えられていてもよいことを意味する。

【００４２】

本明細書で用いる場合、ハロゲン原子という用語は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子およびヨウ素原子を包含する。ハロゲン原子は、典型的には、フッ素原子、塩素原子または臭素原子である。接頭語として用いる場合のハロという用語は、同じ意味を有する。

【００４３】

１個以上のキラル中心を含有する化合物は、エナンチオマー的にまたはジアステレオ異性体的に純粋な形態、ラセミ混合物の形態、および１個以上の立体異性体が豊富な混合物の形態で用いられ得る。本明細書または特許請求の範囲に記載の発明の範囲は、化合物のラセミ形態、ならびに個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、および立体異性体富化混合物を包含する。

【００４４】

個々のエナンチオマーの製造／単離のための慣用技術は、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いるようなラセミ体の分割を含む。別法として、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと、または、化合物が酸性もしくは塩基性部分を含む場合には酒石酸もしくは１－フェニルエチルアミンのような酸もしくは塩基と反応させ得る。得られたジアステレオマー混合物をクロマトグラフィーおよび／または分別結晶により分割してよく、ジアステレオ異性体の片方または両方を、当業者に周知の手段で対応する純粋なエナンチオマーに変換し得る。本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、イソプロパノール０～５０％、典型的には２～２０％、およびアルキルアミン０～５％、典型的にはジエチルアミン０．１％を含有する、炭化水素（典型的には、ヘプタンまたはヘキサン）からなる移動相とともに、不斉樹脂によるクロマトグラフィー（典型的には、ＨＰＬＣ）を用いてエナンチオマー的に富化した形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化混合物が得られる。立体異性体集合体は当業者に知られた慣用技術より分割し得る。例えば、“Stereochemistry of Organic Compounds” by Ernest L. ElieI (Wiley, New York, 1994)を参照。

【００４５】

本明細書で用いる場合、薬学的に許容される塩という用語は、哺乳動物のような患者への投与が許容される塩基または酸から製造された塩をいう。該塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基および薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導され得る。

【００４６】

薬学的に許容される酸としては、無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸；ならびに有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、ムチン酸、アスコルビ

ン酸、シュウ酸、パントテン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、キシナホ酸（１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸）およびナパジシル酸（１，５－ナフタレンジスルホン酸）などの両者を含む。

【００４７】

薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛などが挙げられる。

【００４８】

薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩としては、アルキルアミン、アリールアルキルアミン、ヘテロシクリルアミン、環状アミンおよび天然由来アミンなど、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ,Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトロメタミンなどを含む第一アミン、第二アミンおよび第三アミンの塩が挙げられる。

【００４９】

本発明による他の塩は、１当量のアニオン（X^-）がＮ原子の正電荷と会合している第四アンモニウム化合物である。X^-は、種々の鉱酸のアニオン、例えばクロリド、ブロミド、ヨージド、スルフェート、ニトレート、ホスフェートなど、または有機酸のアニオン、例えばアセテート、マレエート、フマレート、シトレート、オキサレート、スクシネート、タートレート、マレート、マンデレート、トリフルオロアセテート、メタンスルホネートおよびｐ－トルエンスルホネートなどであり得る。

【００５０】

本明細書で用いる場合、Ｎ－オキシドは、慣用の酸化剤を用いて、分子中に存在する第三塩基性アミンまたはイミンから形成される。

【００５１】

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、非溶媒和化形態および溶媒和化形態のどちらでも存在し得る。溶媒和物という用語は、本明細書では、本発明の化合物および一定量の１種類以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子錯体を記載するために用いられる。水和物という用語は、該溶媒が水である場合に用いられる。溶媒和物形態の例としては、水、アセトン、ジクロロメタン、２－プロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミンまたはそれらの混合物と会合した本発明の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

具体的には、本発明において、一水和物のように、１個の溶媒分子が本発明の化合物の１分子と会合することができることが意図される。さらにまた、具体的には、本発明において、二水和物のように、１個を超える溶媒分子が本発明の化合物の１分子と会合することができることが意図される。さらに、具体的には、本発明において、ヘミ水和物のように、１個未満の溶媒分子が本発明の化合物の１分子と会合することができることが意図される。さらにまた、本発明の溶媒和物は、本発明の化合物の非溶媒和物形態の生物学的有効性を保持する該化合物の溶媒和物であることが意図される。

【００５３】

本発明は、また、１個以上の原子が、原子番号は同じであるが原子質量または質量数が自然界に通常存在する原子質量または質量数と異なる原子に置き換えられている、同位体標識された本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を包含する。本発明の化合物に包含されるのに適している同位体の例としては、水素の同位体、例えば^2

Hおよび^{3}H、炭素の同位体、例えば^{11}C、^{13}Cおよび^{14}C、塩素の同位体、例えば^{36}Cl、フッ素の同位体、例えば^{18}F、ヨウ素の同位体、例えば^{123}Iおよび^{125}I、窒素の同位体、例えば^{13}Nおよび^{15}N、酸素の同位体、例えば^{15}O、^{17}Oおよび^{18}O、リンの同位体、例えば^{32}P、ならびに硫黄の同位体、例えば^{35}Sが挙げられる。好ましい同位体標識化合物としては、本発明の化合物の重水素化誘導体が挙げられる。本明細書で用いる場合、重水素化誘導体という用語は、特定の位置で少なくとも１個の水素原子が重水素に置き換えられている本発明の化合物を包含する。重水素（Dまたは^{2}H）は、天然存在度０．０１５モル％で存在する水素の安定な同位体である。

【００５４】

同位体標識された本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、一般に、当業者に知られている慣用技術によって、または本明細書に記載の方法と類似の方法によって、他の方法で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して製造され得る。

【００５５】

本明細書に記載の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体のプロドラッグもまた、本発明の範囲内である。かくして、薬理活性自体がほとんどないかまたは全くない本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体のある種の誘導体は、体内または体表に投与した場合に、例えば加水分解開裂によって、所望の活性を有する本発明の化合物に転換され得る。該誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)およびBioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)に見出すことができる。

【００５６】

本発明によるプロドラッグは、例えば、本発明の化合物に存在する適切な官能基を、例えばDesign of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)に記載されているように、「前駆部分」として当業者に知られているある種の部分に置き換えることによって生成することができる。

【００５７】

固体である２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の場合、当業者は、本発明の化合物および塩は、異なる結晶形態もしくは多形形態またはアモルファス形態で存在し得ると理解し、これらは全て本発明の範囲内であることが意図される。

【００５８】

典型的には、R^{1}は、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基を表し、例えば、フッ素原子、水素原子またはメチル基を表す。好ましくは、R^{1}は、フッ素原子を表す。

【００５９】

典型的には、R^{2}は、水素原子またはフッ素原子を表す。好ましくは、R^{2}は、水素原子を表す。

【００６０】

典型的には、Xは、－NR^{3}－基を表す。別法として、Xは、－O－を表すことができる。

【００６１】

典型的には、R^{3}は、水素原子を表す。

【００６２】

典型的には、Qは、Q^{a}を表す。

【００６３】

R^{4}が－CO－R'基である場合、R'は、典型的には、Hではない。

【００６４】

典型的には、R^{4}は、－$CO(CH_2)_{1-2}$－OH基または－$CO(CH_2)_{1-2}$－CN基を表

す。好ましくは、R^4は、－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_2$ＯＨ基または－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_2$ＣＮ基を表す。

【００６５】

典型的には、R^aは、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基またはアミノ基を表す。

【００６６】

典型的には、G^1は、－Ｏ－R^6基、ＣＮ基、またはＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、ここで、該ヘテロアリール基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-2}ヒドロキシアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されている。好ましくは、G^1は、－Ｏ－R^6基、またはＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、ここで、該ヘテロアリール基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されている。例えば、G^1は、－Ｏ－R^6基を表すことができる。

【００６７】

典型的には、R^6は、直鎖もしくは分枝鎖(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-6}アルキル基を表し、ここで、該直鎖もしくは分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子およびヒドロキシル基から選択される１個以上の置換基で置換されている。

【００６８】

典型的には、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、以下のものではない：

・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；

・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル；

・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；

・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；

・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；

・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体。
【００６９】
好ましくは、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、以下のものではない：
・３－{(３Ｒ)－３－[[２－(ジメチルアミノ)エチル](５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・(３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}オキセタン－３－イル)アセトニトリル；
・(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸エチル；
・２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[６－(４－ホルミルフェニル)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－フルオロ－４－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[３－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；

・３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ホルミルフェニル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{３－ヒドロキシ－４－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{４－ヒドロキシ－３－[(メチルアミノ)メチル]フェニル}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシ－４－(ヒドロキシメチル)フェニル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
・(Ｒ)－３－(３－((５－フルオロ－６－(４－ホルミル－３－ヒドロキシフェニル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル) ピリミジン－４－イル)アミノ)ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体。

【００７０】

好ましくは、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、
・ＸがＮＲ^{3}であり；
・Ｒ^{1}がＭｅまたはＦであり；
・Ｒ^{2}がＨであり；
・Ｒ^{3}がＨまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ(ＣＨ$_{3}$)$_{2}$であり；
・Ｇ^{1}がＮ－モルホリノ、４－ヒドロキシメチル－Ｎ－ピペリジニル、４－ヒドロキシメチル－フェニル、４－ホルミル－フェニル、またはヒドロキシルおよび－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$で置換されているフェニルであり；
・ＱがＱ^{a}であり；
・Ｒ^{4}が－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＮで置換されているオキセタニルである、
式（Ｉ）で示される化合物ではない。

【００７１】

好ましくは、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、
・ＸがＮＲ^{3}であり；
・Ｒ^{1}がＭｅまたはＦであり；
・Ｒ^{2}がＨであり；
・Ｒ^{3}がＨまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ(ＣＨ$_{3}$)$_{2}$であり；
・Ｇ^{1}がＮ－モルホリノ、４－ヒドロキシメチル－Ｎ－ピペリジニル、Ｎ－ピペラジニル、またはフェニルであり、該フェニルが、独立してヒドロキシル、フルオロ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)Ｈおよび－ＣＨ$_{2}$ＮＨＣＨ$_{3}$から選択される１個以上の置換基、典型的には、１個または２個の置換基で置換されており；
・ＱがＱ^{a}であり；
・Ｒ^{4}が－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_{2}$ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＣＨ$_{2}$ＣＮで置換されているオキセタニルである
式（Ｉ）で示される化合物ではない。

【００７２】

典型的には、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、
・ＸがＮＲ^{3}であり；
・Ｒ^{1}がＭｅまたはＦであり；
・Ｒ^{2}がＨであり；
・Ｒ^{3}がＨまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ(ＣＨ$_{3}$)$_{2}$であり；

・G^1がＮ－モルホリノ、４－ヒドロキシメチル－Ｎ－ピペリジニル、４－ヒドロキシメチル－フェニル、４－ホルミル－フェニル、またはヒドロキシルおよび－CH_2NHCH_3で置換されているフェニル；
・ＱがＱ[a]であり；
・R^4が－Ｃ(Ｏ)CH_2ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)CH_2ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯCH_2CH_3、または－CH_2ＣＮで置換されているオキセタニルである
式（Ｉ）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体ではない。

【００７３】

典型的には、当該２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、
・ＸがＮR^3であり；
・R^1がＭｅまたはＦであり；
・R^2がＨであり；
・R^3がＨまたは－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$であり；
・G^1がＮ－モルホリノ、４－ヒドロキシメチル－Ｎ－ピペリジニル、Ｎ－ピペラジニル、またはフェニルであり、該フェニルが、独立してヒドロキシル、フルオロ、－CH_2ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)Ｈおよび－CH_2NHCH_3から選択される１個以上の置換基、典型的には、１個または２個の置換基で置換されており；
・ＱがＱ[a]であり；
・R^4が－Ｃ(Ｏ)CH_2ＣＮ、－Ｃ(Ｏ)CH_2ＯＨ、－Ｃ(Ｏ)ＯCH_2CH_3、または－CH_2ＣＮで置換されているオキセタニルである；
式（Ｉ）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体ではない。

【００７４】

特に好ましくは、
ａ．Ｘは、－Ｏ－を表すか；または
ｂ．Ｘは、－ＮR^3－を表し、R^3は、
ｉ．－$(CH_2)_{1-3}$Ｒ'Ｒ''基（ここで、Ｒ'およびＲ''は、独立して、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表す）；または
ｉｉ．－CH_2Ｒ'Ｒ''基（ここで、Ｒ'およびＲ''は、独立し得、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基を表す）；または
ｉｉｉ．CH_2－ピロリジン基
から選択されるか；または
ｃ．R^1は、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基または－ＣＮ基であるか；または
ｄ．R^2は、ハロゲン原子または－ＣＮ基であるか；または
ｅ．G^1は、－ＣＮ基、－ＣＯ－R^a基、－Ｏ－R^6基、および－$(CHR^7)_m$－Ｒ'Ｒ''基からなる群から選択されるか；または
ｆ．G^1は、フェニル基、単環式C_{5-7}シクロアルキル基、Ｏ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロシクリル基から選択され、ここで、該フェニル基、該シクロアルキル基、該ヘテロアリール基および該ヘテロシクリル基は、直鎖もしくは分枝鎖C_{3-6}ヒドロキシアルキル基、－$(CH_2)_{0-2}$ＣＮ基および－ＣＯ－R^a基から選択される１個以上の置換基で置換されており、ここで、R^aは、ヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基、またはアミノ基を表すか；または
ｇ．Ｑは、Ｑ[a]であり、R^4は、シアノチアゾール基、ならびにＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで、該ヘテロアリール基は、非置換であるか、または－$(CH_2)_m$－

ＣＮ基およびC_{1-2}ヒドロキシアルキル基から選択される１個以上の置換基で置換されているか；または

ｈ．Ｑは、Q_cであり、Ｒ'は、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}ヒドロキシアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-3}アルコキシ基である。

【００７５】

好ましい実施態様において、

・R^1は、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基を表し、例えばフッ素原子、水素原子またはメチル基を表し、好ましくはフッ素原子を表し；

・R^2は、水素原子またはフッ素原子を表し、好ましくは水素原子を表し；

・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^3－基を表し、好ましくは－ＮＲ^3－基を表し；

・R^3は、水素原子を表し；

・Ｑは、Q^aを表し；

・R^4は、－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＯＨ基または－ＣＯ$(CH_2)_{1-2}$－ＣＮ基を表し；好ましくは、R^4は、－Ｃ(Ｏ)CH_2ＯＨ基または－Ｃ(Ｏ)CH_2ＣＮ基を表し；

・G^1は、－Ｏ－R^6基、ＣＮ基、またはＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、該ヘテロアリール基は非置換であるか、またはハロゲン原子、aヒドロキシル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-2}ヒドロキシアルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されており、好ましくは、G^1は、－Ｏ－R^6基、またはＯ、ＳおよびＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単環式５～６員ヘテロアリール基を表し、該ヘテロアリール基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルキル基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-4}アルコキシ基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^6は、直鎖もしくは分枝鎖(C_{1-6}アルコキシ)－(C_{1-6}アルキル)基または直鎖もしくは分枝鎖C_{1-6}アルキル基を表し、ここで、該直鎖もしくは分枝鎖C_{1-6}アルキル基は、非置換であるか、またはハロゲン原子およびヒドロキシル基から選択される１個以上の置換基で置換されている。

【００７６】

より好ましい実施態様において、

・Ｘは、－Ｏ－または－ＮＲ^3－基を表し、

・R^1およびR^2は、独立して、水素原子、フッ素原子およびメチル基からなる群から選択され；

・R^3は、水素原子およびメチル基からなる群から選択され；

・G^1は、－ＣＮ基、－ＣＯＮH_2基、－ＣO_2Ｅｔ基、－ＣO_2ｉＰｒ基、－Ｏ－R^6基、－ＮＨＣH_2ＣH_2ＯＨ基、フェニル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基からなる群から選択され、ここで、該フェニル基、該ピリジニル基、該ピラゾリル基、該ピペリジニル基、該ピペラジニル基および該モルホリニル基は、非置換であるか、またはヒドロキシル基、メチル基、－ＣH_2ＯＨ基、－ＣH_2－Ｃ(ＯＨ)$(CH_3)_2$基、メトキシ基、アミノ基、－Ｎ$(CH_3)_2$基、－ＣＯＯＨ基および－ＣO_2Ｅｔ基から選択される１個以上の置換基で置換されており；

・R^4は、－ＣＯ(CH_2)－ＯＨ基；－ＣＯ(CH_2)－ＣＮ基、ピラジニル基およびピリミジニル基からなる群から選択され、ここで、該ピラジニル基および該ピリミジニル基は、独立して、非置換であるか、またはＣＮ基または－ＣH_2ＯＨ基で置換されており；

・R^5は、－ＣH_2－ＣＮ基を表し；

・G^2は、ピリミジン基またはピリジン基を表し、ここで、該ピリミジン基および該ピリジン基は、非置換であるか、またはフッ素原子で置換されており；

・R^6は、水素原子、－ＣH_2ＣO_2ＣH_2Ｐｈ基、－$(CH_2)_2$ＯＣH_3基、－$(CH_2)_2$ＯＣH_2ＣH_3基、－ＣＨ(CH_3)ＣH_2ＯＣH_3基、メチル基、エチル基、ブチル基、－ＣH_2ＣF_3基、－ＣH_2ＣＨF_2基、ＣＨ$(CH_3)_2$基、－$(CH_2)_{2-3}$－ＯＨ基、－$(CH_2)_{2-3}$Ｎ$(CH_3)_2$基、－ＣＨ(CH_3)－ＣH_2ＯＨ基、－ＣH_2ＣＨ(ＯＨ)ＣH_2ＯＨ基からなる群か

ら選択される。

【００７７】

本発明の特定の個々の化合物としては、以下のものが挙げられる：

(trans－４－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

(trans－４－{[６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

{trans－４－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

[trans－４－({６－[４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

(trans－４－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル；

{trans－４－[(６－{[(２Ｓ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

{trans－４－[(６－{[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル；

[trans－４－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル；

６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン；

２－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]エタノール；

(２Ｓ)－３－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１,２－ジオール；

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；

３－{(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；

３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピ

ラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－アミノピリジン－３－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－４－メチルピペリジン－４－カルボン酸エチル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸エチル；
１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
１－[４－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]－２－メチルプロパン－２－オール；

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール；
[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]酢酸ベンジル；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボキサミド；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
５－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボニトリル；
(５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－イル)メタノール；
５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－カルボニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピリミジン－５－カルボニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
(２Ｓ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
(２Ｒ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－

イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール；
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－４－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({６－[６－(ジメチルアミノ)ピリジン－３－イル]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２'－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－４,５'－ビピリミジン－６－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル

]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
(２Ｓ)－１－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－２－オール；
５－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボニトリル；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２，６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
５－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボニトリル；
５－(６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－３－オール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)(メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；または
その薬学的に許容される塩、Ｎ－オキシド、溶媒和物、立体異性体もしくは重水素化誘導体。

【００７８】
以下のものが優れている：
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール；
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール；
３－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
２－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；
５－(６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－３－オール；
３－((３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル；または
その薬学的に許容される塩、Ｎ－オキシド、溶媒和物、立体異性体もしくは重水素化誘導体。

【００７９】

一般的な合成手順

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、本明細書に記載の方法および手順または類似の方法および手順を用いて製造することができる。典型的なまたは好ましい処理条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が記載されている場合；特記しない限り、他の処理条件を用いることもできると理解されるべきである。最適な反応条件は、使用する特定の反応物質または溶媒によって異なり得るが、このような条件は、常用の最適化手順によって当業者が決定することができる。

【００８０】

さらに、当業者には理解されるように、保護基は、ある種の官能基が望ましくない反応を受けないようにするために必要となり得る。特定の官能基に適切な保護基の選択、ならびに適切な保護条件および脱保護条件は当該技術分野で周知である。例えば、多数の保護

基ならびにそれらの導入および除去は、T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999、および該文献で引用されている文献に記載されている。

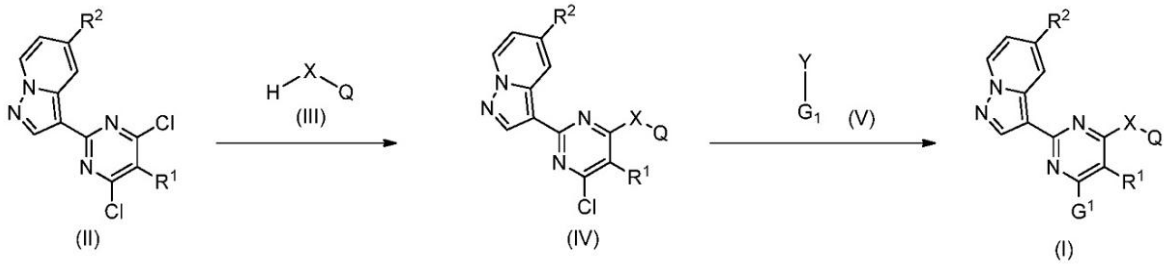
【００８１】

本発明の化合物の製造方法は、本発明のさらなる実施態様として記載され、以下の手順によって例示される。

【００８２】

本発明の一の実施態様によれば、一般式（Ｉ）で示される化合物は、下記のスキーム１に例示される合成経路によって製造することができる：

【化５】



スキーム１

【００８３】

トリエチルアミンまたは炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下、メタノールまたはエタノールのような溶媒中にて、周囲温度～還流の範囲の温度での式（ＩＩ）で示されるジクロロピリミジンの式（ＩＩＩ）で示されるアミンまたはアルコールによる処理により、式（ＩＶ）で示される化合物が得られる。

【００８４】

G^1がアリール環またはヘテロアリール環である特定の場合では、式（Ｉ）で示される化合物は、鈴木・宮浦反応条件下（Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457）で、式（ＩＶ）で示されるクロロピリミジンから、Ｙがボロン酸またはボロン酸エステルである式（Ｖ）で示される化合物との反応によって得られる。該反応は、８０℃～１１０℃の範囲の温度で、トルエン、１,４－ジオキサンまたは１,２－ジメトキシエタンのような溶媒中、炭酸セシウムまたは炭酸ナトリウムのような塩基の存在下にて、場合によってはマイクロ波照射を使用して、[１,１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリドジクロロメタン錯体またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)のような適切なパラジウム触媒によって触媒することができる。

【００８５】

G^1がアリール環またはヘテロアリール環であり、Ｙがボロン酸またはボロン酸エステルである式（Ｖ）で示されるボロン酸またはボロン酸エステルは、市販品であるか、または、Ｙが臭素原子または塩素原子である式（Ｖ）で示される対応するハロ誘導体から、場合によってはマイクロ波照射を使用して、８０～１５０℃の範囲の温度で、１,４－ジオキサンまたは１,２－ジメトキシエタンのような溶媒中、酢酸カリウムのような塩基の存在下、場合によってはトリシクロヘキシルホスフィンのようなリガンドの存在下にて、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリドジクロロメタン錯体またはビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(０）のようなパラジウム触媒を用いて４,４,４',４',５,５,５',５'－オクタメチル－２,２'－ビ(１,３,２－ジオキサボロラン)のような適切なボロン試薬による処理により製造されてもよい。

【００８６】

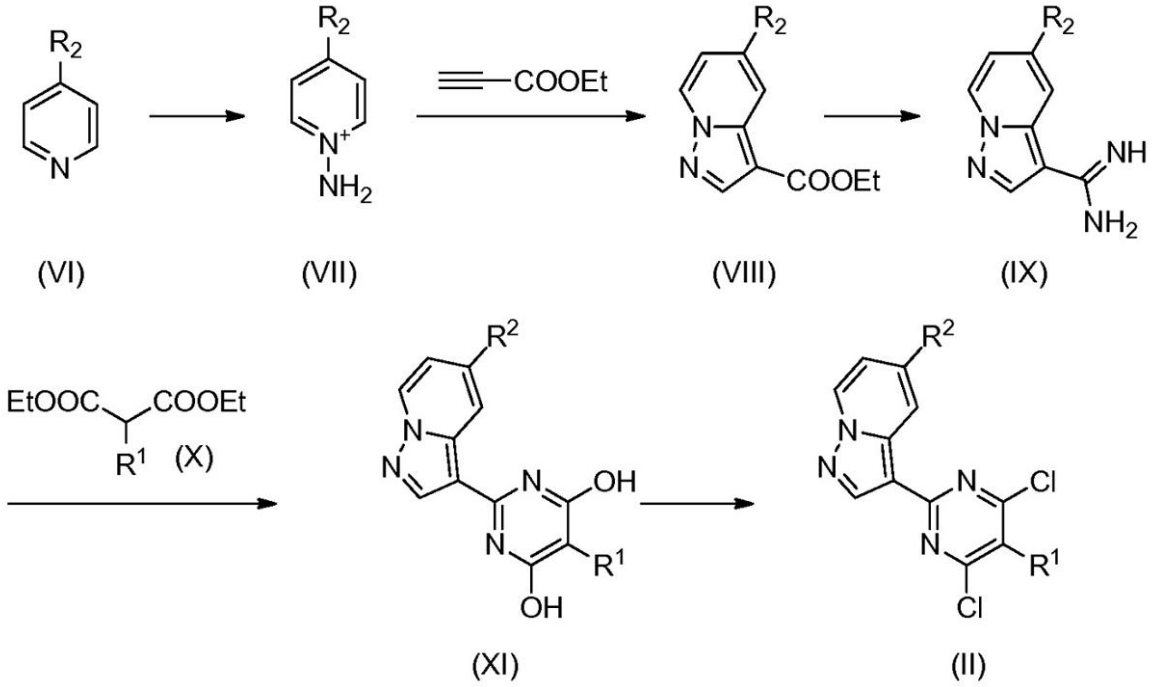
G^1が、窒素原子を介してピリミジン環に結合したヘテロシクリル基、－ＣＮ基、$(CHR^7)_m-NR'R''$、または$-O-R^6$基である別の特定の場合では、式（Ｉ）で示される化合物は、場合によってはマイクロ波照射を使用して、８０～１３０℃の範囲の温度で、溶媒を使用しないかまたはN,N'－ジメチルアセタミドまたは１－メチルピロリジン－２

－オンのような溶媒中で、炭酸水素ナトリウムまたはＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミンのような塩基の存在下にて、式（ＩＶ）で示されるクロロ誘導体と、Ｙが水素原子または金属原子である式（Ｖ）で示される複素環式もしくは直鎖アミン、アルコールまたはシアニドとの反応によって製造され得る、。

【００８７】

式（ＩＩ）で示される化合物は、スキーム２に例示されるように製造することができる：

【化６】



スキーム２

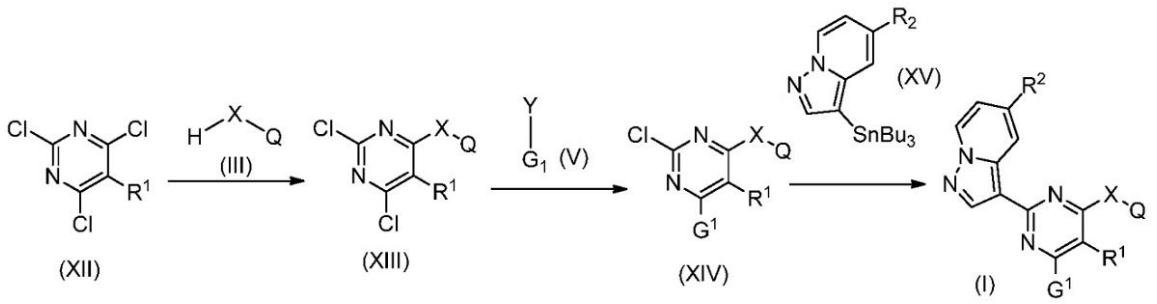
【００８８】

０℃～周囲温度の範囲の温度で、Ｎ,Ｎ'－ジメチルホルムアミドのような溶媒中、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下でのプロピオル酸エチルと式（ＶＩＩ）で示されるＮ－アミノピリジニウム塩との反応により、式（ＶＩＩＩ）で示されるエステルが得られる。式（ＶＩＩ）で示されるＮ－アミノピリジニウム塩は、市販品であるか、または、０℃～周囲温度の範囲の温度で、ジクロロメタンのような適切な溶媒中にて、式（ＶＩ）で示される対応するピリジンとＯ－(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミンとの反応によって製造され得る。トルエンのような溶媒中において、８０℃で、式（ＶＩＩＩ）で示されるエステルのトリメチルアルミニウムおよび塩化アンモニウムの混合物による処理により、式（ＩＸ）で示されるアミジン中間体が得られる。式（ＩＸ）で示されるアミジンを、式（Ｘ）で示されるマロン酸エステルと反応させて、式（ＸＩ）で示されるジヒドロキシピリミジンを得ることができる。このような反応は、ナトリウムメトキシドのような適切な塩基の存在下、メタノールのような溶媒中にて０℃～周囲温度の範囲の温度で行うことができる。式（ＸＩ）で示されるジヒドロキシピリミジンを、２５℃～還流の範囲の温度で適切な塩素化剤（例えば、オキシ塩化リン(Ｖ)）で処理することによって、式（ＩＩ）で示されるジクロロピリミジンに転換することができる。

【００８９】

G^1がアリール環またはヘテロアリール環である特定の場合、一般式（Ｉ）で示される化合物は、また、スキーム３に示されるように別の合成法によって製造することもできる：

【化７】



スキーム３

【００９０】

エタノールのような溶媒中、トリエチルアミンまたは炭酸水素ナトリウムのような塩基の存在下にて－２０℃で、式（ＸＩＩ）で示されるトリクロロピリミジンと、式（ＩＩＩ）で示されるアミンとの処理により、式（ＸＩＩＩ）で示される化合物が得られる。

【００９１】

G^1がアリール環またはヘテロアリール環である特定の場合、式（ＸＩＶ）で示される化合物は、式（ＸＩＩＩ）で示されるジクロロピリミジンから、鈴木・宮浦反応条件下でのＹがボロン酸またはボロン酸エステルである式（Ｖ）で示される化合物との反応によって、得ることができる。該反応は、１，２－ジメトキシエタンの溶媒中、８０℃で、炭酸ナトリウムのような塩基の存在下にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)のような適切なパラジウム触媒によって触媒することができる。１，４－ジオキサンのような溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)のようなパラジウム触媒の存在下にて、１００℃での、式（ＸＩＶ）で示されるクロロピリミジンと式（ＸＶ）で示されるスタンナンとの反応により、式（Ｉ）で示される化合物が得られる。

【００９２】

さらに別の特定の場合、G^1またはＱにおける残基がベンジル（Ｂｎ）またはメトキシ（ＯＭｅ）のような適切な保護基で官能化されたアルコール、フェノールまたはカルボン酸部分を含有する式（Ｉ）で示される化合物は、標準的な条件（Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540）下でアルコール、フェノールまたはカルボン酸部分で脱保護することができる。第一アルコールの特定の場合、次いで、遊離アルコール部分を標準条件下で酸化して、対応するアルデヒドが得られる。

【００９３】

さらに別の特定の場合、G^1またはＱにおける残基がtert－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）またはベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ）のような適切な保護基で官能化されたアミン部分を含有する式（Ｉ）で示される化合物は、標準的な条件（Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN: 0471697540）下で、アミン部分で脱保護することができる。次いで、対応する遊離アミンを標準的な条件下でさらに官能化して、対応するアミド、カルバメート、ならびにＮ－アルキル化およびＮ－アリール化アミンを得ることができる。

【００９４】

出発物質は、市販品であるか、または、当該技術分野で既知の慣用的な合成方法に従って得ることもできる。

【００９５】

本発明の化合物およびそれらにおける使用のための中間体の合成は、以下の実施例（１～６３）（製造例１～８を包含する）によって例示されており、当業者に、本発明を十分に明瞭で完全に説明するために提供されるが、本明細書の前の部分に記載されているように、その主題の本質的態様を限定するものと見なされるべきではない。

【実施例】

【００９６】

製造例

【００９７】

製造例１

ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド

ａ）ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボン酸エチル

０℃で１－アミノピリジニウムヨージド（６.５７ｇ、２９.５９ｍｍｏｌ）の無水Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（４４ｍＬ）中撹拌溶液に炭酸カリウム（６.１０ｇ、４４.１４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、プロピオル酸エチル（３ｍＬ、２９.７ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた混合物を室温で一夜撹拌した。該反応混合物を水とクロロホルムとに分配させた。有機相を分取し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させて、標記化合物（５.５１ｇ、９６％）を赤色の油状物として得た。

LRMS (m/z): 191 $(M+1)^+$。

【００９８】

ｂ）ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド

０℃で塩化アンモニウム（５.９０ｇ、１１８.２９ｍｍｏｌ）のトルエン（１００ｍＬ）中撹拌溶液にトリメチルアルミニウムのトルエン中２.０Ｍ溶液（５８.９ｍＬ、１１８.２９ｍｍｏｌ）を滴下した。該反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボン酸エチル（製造例１ａ、７.５０ｇ、３９.４３ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中溶液を添加し、得られた混合物を８０℃で一夜撹拌した。さらなるトリメチルアルミニウムのトルエン中２.０Ｍ溶液（５８.９ｍＬ、１１８.２９ｍｍｏｌ）およびトルエン（１００ｍＬ）中の塩化アンモニウム（５.９０ｇ、１１８.２９ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を８０℃でさらに２４時間撹拌した。氷浴中にて０℃に冷却した後、メタノール（４０ｍＬ）を滴下した。形成した固体を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を蒸発乾固させた。該残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン～７：３のジクロロメタン／エタノール）によって精製して、標記化合物（４.７２ｇ、７４％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 161 $(M+1)^+$。

【００９９】

ｃ）５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４,６－ジオール

０℃でナトリウム（１.６３ｇ、７１.０２ｍｍｏｌ）のメタノール（１２０ｍＬ）中撹拌溶液にピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド（製造例１ｂ、４.７５ｇ、２９.４７ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、２－フルオロマロン酸ジエチル（７.０ｍＬ、４４.２０ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を０℃～室温で一夜撹拌した。溶媒を蒸発乾固させて、標記化合物（７.２５ｇ、９９％）を固体として得、これを、さらなる精製を行わずに次合成工程で用いた。

LRMS (m/z): 247 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.23 (t, 1H), 7.50 - 7.73 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.85 - 8.94 (m, 2H), 11.83 (bs, 1H), 12.70 (br.s., 1H)。

【０１００】

ｄ）３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４,６－ジオール（製造例１ｃ、７.００ｇ、２８.４３ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン(Ｖ)（５５ｍＬ、５８９ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で２４時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧除去し、残留物をジクロロメタンと水とに分配させた。有機層を分取し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン～ジクロロメタン）によって精製して、標記化合物（５.３ｇ、６５％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 283 $(M+1)^+$。

^{1}H -NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 7.00 (td, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 8.62 (ddt, 2H), 8.74 (s, 1H)。

【０１０１】

製造例２

{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ、０.３０ｇ、１.０６ｍｍｏｌ）、(trans－４－アミノシクロヘキシル)アセトニトリル・塩酸塩*（０.２２ｇ、１.２７ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（０.３９ｇ、４.６３ｍｍｏｌ）のエタノール（６ｍＬ）中混合物を一夜加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとに分配させた。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへの勾配液）によって精製して、標記化合物（０.３０ｇ、７２％）を固体として得た。

* 国際公開第２０１１／１５７３９７号の製造例５０に記載の実験手順に従って製造した。

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$。

【０１０２】

製造例３

(Ｓ)－６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－(１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－アミン

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ、１.００ｇ、３.５３ｍｍｏｌ）、(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エタンアミン・二塩酸塩（０.８５ｇ、６.０６ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１.４０ｇ、１６.６６ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）中混合物を一夜加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノールから結晶化して、標記化合物（１.２５ｇ、８２％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$。

【０１０３】

製造例４

６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ）および(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エタンアミンから、製造例３に記載の実験手順に従って固体として得（７０％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.64 (d, 2H)。

【０１０４】

製造例５

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

【０１０５】

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ、３.５０ｇ、１２.３６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２.０ｍＬ、１５.０８ｍｍｏｌ）のエタノール（８０ｍＬ）中溶液に(Ｒ)－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（２.９７ｇ、１４.８３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で４８時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を減圧下にて蒸発させ、水

を添加した。沈殿物を濾過し、真空乾燥させて、標記化合物（５．６０ｇ、１００％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 447 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.6 (s, 9H), 1.7 - 1.9 (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 3.5 (bs, 4H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 8.5 (t, 2H), 8.3 (s, 1H)。

【０１０６】

製造例６

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

ａ）６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、５．６１ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ）の１,４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中溶液に１,４－ジオキサン（３１．４ｍＬ、１２５．６ｍｍｏｌ）中４．０Ｍ塩酸溶液を添加し、得られた混合物を室温で一夜撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、１,４－ジオキサンおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物の塩酸塩（５．５０ｇ、１００％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 347 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, CD_3OD): 1.73 - 2.24 (m, 5H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 3.43 (t, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 4.44 - 4.75 (m, 1H), 7.10 (td, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.61 (dd, 2H)。

【０１０７】

ｂ）３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－ピリミジン－４－アミン（製造例６ａ、５．５ｇ、１３．１０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（９．１ｍＬ、６５．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液に３－[(２,５－ジオキソピロリジン－１－イル)オキシ]－３－オキソプロパンニトリル（ＢＥ８７５０５４（Ａ１）の記載に従って製造した、３．５８ｇ、１９．６６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一夜撹拌した。さらなる３－[(２,５－ジオキソピロリジン－１－イル)オキシ]－３－オキソプロパンニトリル（０．８０ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を室温でさらに５時間撹拌した。得られた混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへの勾配液）によって精製して、標記化合物（０．３７ｇ、８０％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 2.02 (m, 4H), 2.20 (t, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.60 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.91 (dt, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 8.40 - 8.61 (m, 2H), 8.7 (s, 1H)。

【０１０８】

製造例７

(Ｒ)－１－(３－((６－クロロ－５－フルオロ－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)アミノ）ピペリジン－１－イル)－２－ヒドロキシエタノン

６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（製造例６ａ、０.４６ｇ、１.１０ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ酢酸（０.１０ｇ、１.１０ｍｍｏｌ）、１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（０.５４ｇ、１.４２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.５３ｍＬ、３.８２ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中混合物を室温で１８時間撹拌した。得られた混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.３７ｇ、８０％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 405 $(M+1)^+$。

【０１０９】

製造例８

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

ａ）５－メチル－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４,６－ジオール

０℃でナトリウム（１.２４ｇ、５３.９１ｍｍｏｌ）のメタノール（１４ｍＬ）中溶液にピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド（製造例１ｂ、２.８９ｇ、１８.０５ｍｍｏｌ）およびメチルマロン酸ジエチル（６.４４ｍＬ、３７.４５ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた懸濁液を室温で一夜撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残留物を水に溶解し、６Ｎ塩酸溶液を用いてｐＨ＝１に酸性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物（３.５４ｇ、８１％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 243 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.79 (s, 3H), 7.10 - 7.14 (t, 1H), 7.52 - 7.56 (dd, 1H), 8.73 - 8.75 (d, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)。

【０１１０】

ｂ）３－(４,６－ジクロロ－５－メチルピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

５－メチル－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４,６－ジオール（製造例８ａ）およびオキシ塩化リン(Ｖ)から、製造例１ｂに記載の実験手順に従って固体として得（３０％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル（１：４））によって精製した。

LRMS (m/z): 279 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 2.47 (s, 3H), 6.93 - 6.97 (t, 1H), 7.39 - 7.44 (dd, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.71 (s, 1H)。

【０１１１】

ｃ）(Ｒ)－３－((６－クロロ－５－メチル－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

３－(４,６－ジクロロ－５－メチルピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例８ｂ、１.１１ｇ、３.９８ｍｍｏｌ）、(Ｒ)－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（０.９３ｇ、４.６５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（１.０４ｍＬ、５.９７ｍｍｏｌ）のエタノール（１２ｍＬ）中混合物を８０℃で６８時間撹拌した。次いで、Ｎ,Ｎ'－ジメチルアセトアミド（９ｍＬ）を添加し、該反応混合物を１００℃でさらに６８時間撹拌した。エタノールを蒸発させ、過剰の水を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物（１.４９ｇ、８５％）を得た。

LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$。

【０１１２】

製造例９

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（８５３ｍｇ、４.２４ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）中溶液にカリウムtert－ブトキシド（４７６ｍｇ、４.２４ｍｍｏｌ）を添加した。該混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで、３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ、１.００ｇ、２.５３ｍｍｏｌ）を添加した。該混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、５０℃で１時間撹拌し、次いで、溶媒を除去した。残留物を水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから３０％ヘキサン／酢酸エチルへの勾配液）によって精製して、標記化合物（１.４０ｇ、８９％）を青白い色の固体（pale solid）として得た。

LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$。

【０１１３】

製造例１０

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

ａ）２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４,６－ジオール

ナトリウムメトキシドの氷浴冷却溶液（メタノール３０ｍＬ中にてナトリム金属０.７７ｇから製造した）にピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミドクロロハイドレート（製造例１ｂ、１.６８ｇ、８.５４ｍｍｏｌ）およびマロン酸ジエチル（３.１６ｍＬ、２０.８ｍｍｏｌ）を添加した。該混合物を室温で一夜撹拌した。過剰なナトリウムメトキシド（メタノール１０ｍＬ中ナトリウム０.２００ｇ）およびマロン酸ジエチル（１ｍＬ、９.７５ｍｍｏｌ）を添加し、該混合物をさらに２４時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残留物を水（５０ｍＬ）に再溶解した。３０分間撹拌した後、該溶液を、２Ｎ塩酸溶液を用いて。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物（９９３ｍｇ、５１％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 229 $(M+1)^+$。

【０１１４】

ｂ）３－(４,６－ジクロロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４,６－ジオール（製造例１０ａ）およびオキシ塩化リン(Ｖ)から、製造例１ｄに記載の実験手順に従って、固体として得た（６９％）。

LRMS (m/z): 265 $(M+1)^+$。

【０１１５】

ｃ）(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

３－(４,６－ジクロロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１０ｂ、７９０ｍｇ、２.９８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６２３μＬ、４.４６ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）中溶液に(３Ｒ)－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（７１６ｍｇ、３.５８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を還流温度で６４時間撹拌した。室温に冷却した後、溶媒を減圧下にて蒸発させた。残留物を酢酸エチルに再溶解し、該溶液を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルムから５％クロロホルム／メタノールへの勾配液）によって精製して、標記化合物（１.２２ｇ、９５％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 430 $(M+1)^+$。

【０１１６】

実施例

【０１１７】
実施例１
(trans－４－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル
{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２、０.０６０ｇ、０.１６ｍｍｏｌ）およびピペリジン－４－オール（０.０６３ｇ、０.６２ｍｍｏｌ）のN,N'－ジメチルアセトアミド（０.３ｍＬ）中懸濁液を１００℃で３時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０４５ｍｇ、６４％）を黄色の固体として得た。
LRMS (m/z): 450 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.18 - 1.50 (m, 6H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.62 - 3.78 (m, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H), 4.72 (d, 1H), 6.64 - 6.74 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (d, 1H)。
【０１１８】
実施例２
(trans－４－{[６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル
ａ）[１－(６－{[trans－４－(シアノメチル)シクロヘキシル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]カルバミン酸tert－ブチル
(Ｓ)－６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－(１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－アミン（製造例２、０.０８０ｇ、０.２１ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－イルカルバミン酸tert－ブチル（０.０６０ｇ、０.３０ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（０.０７０ｇ、０.８３ｍｍｏｌ）のN,N－ジメチルアセトアミド（０.５ｍＬ）中混合物を１００℃で一夜撹拌した。室温に冷却した後、水を添加し、生じた固体を濾過し、真空乾燥させて、標記化合物（０.０９５ｇ、７９％）を得た。
LRMS (m/z): 551 $(M+1)^+$。
【０１１９】
ｂ）(trans－４－{[６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル
[１－(６－{[trans－４－(シアノメチル)シクロヘキシル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]カルバミン酸tert－ブチル（実施例２ａ、０.０９５ｇ、０.１７ｍｍｏｌ）の溶液に塩酸の１,４－ジオキサン中４.０Ｍ溶液（０.５ｍＬ、２.６０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で５時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残留物を水で希釈した。２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の添加によりｐＨを９に調整し、ジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール／アンモニア（１００：８：１）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０２９ｇ、３７％）をベージュ色の固体として得た。
LRMS (m/z): 449 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.20 - 1.53 (m, 6H), 1.70 - 1.85 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 2.88 - 3.13 (m, 3H), 3.92 - 4.16 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

【０１２０】

実施例３

{trans－４－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

ａ）４－(６－{[trans－４－(シアノメチル)シクロヘキシル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチル

{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）およびピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、実施例２ａに記載の実験手順に従って固体として得た（６０％）。

LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$。

【０１２１】

ｂ）{trans－４－[(５－フルオロ－６－ピペラジン－１－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル）アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

４－(６－{[trans－４－(シアノメチル)シクロヘキシル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペラジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例３ａ）から、実施例２ｂに記載の実験手順に従って固体として得た（４７％）。

LRMS (m/z): 435 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.17 - 1.49 (m, 5H), 1.92 - 2.08 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 4H), 2.94 - 3.11 (m, 4H), 3.65 - 3.77 (m, 4H), 3.95 - 4.12 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)。

【０１２２】

実施例４

[trans－４－({６－[４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル

{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）およびN,N－ジメチルピペリジン－４－アミンから、実施例２ａに記載の実験手順に従って固体として得（３３％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール／アンモニア（１００：８：１）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 477 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.17 - 1.46 (m, 4H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.90 - 2.09 (m, 4H), 2.27 - 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.40 - 2.54 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.95 - 4.19 (m, 1H), 4.53 (d, 3H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

【０１２３】

実施例５

(trans－４－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}シクロヘキシル)アセトニトリル

カリウムtert－ブトキシド（０.０４３ｇ、０.３８ｍｍｏｌ）の１,４－ジオキサン（０.５ｍＬ）中懸濁液にエチレングリコール（０.３２ｍＬ、５.８３ｍｍｏｌ）を添加し

、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２、０.０５０ｇ、０.１３ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を９０℃で一夜撹拌した。室温に冷却した後、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０３５ｇ、６５％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.20 - 1.50 (m, 4H), 1.69 - 1.89 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.26 - 2.42 (m, 4H), 3.11 - 3.29 (m, 1H), 3.98 - 4.14 (m, 3H), 4.64 - 4.81 (m, 3H), 6.84 - 6.92 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 8.35 - 8.54 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

【０１２４】

実施例６

{trans－４－[(６－{[(２Ｓ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

ａ）{trans－４－[(６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）および[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って固体として得た（５１％）。

LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$。

【０１２５】

ｂ）{trans－４－[(６－{[(２Ｓ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

{trans－４－[(６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（実施例６ａ、０.０５１ｇ、０.１１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液に１Ｍ塩酸溶液（１ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、得られた溶液を室温で３時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液の添加によって、得られた溶液のｐＨを８に調整し、酢酸エチル（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空蒸発させて、標記化合物（０.０３６ｇ、７６％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (m, 2H)。

【０１２６】

実施例７

{trans－４－[(６－{[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル

ａ）{trans－４－[(６－{[(４Ｓ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－

４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル
{trans－４－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）および[(４Ｓ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って固体として得た（７１％）。
LRMS (m/z): 481 $(M+1)^+$。
【０１２７】
ｂ）{trans－４－[(６－{[(２Ｒ)－２,３－ジヒドロキシプロピル]オキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル
{trans－４－[(６－{[(４Ｓ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（実施例７ａ）から、実施例６ｂに記載の実験手順に淡黄色（light yellow）の固体として得た（７０％）。
LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.35 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.36 (d, 2H), 2.48 (t, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (m, 2H)。
【０１２８】
実施例８
[trans－４－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル
{trans－４－[(６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）および２－アミノエタノールから、実施例２ａに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得（４１％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 410 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.16 - 1.51 (m, 4H), 1.72 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, 4H), 3.66 - 3.83 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.48 (d, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 6.86 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)。
【０１２９】
実施例９
[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル
{trans－４－[(６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）および２－(ジメチルアミノ)エタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得（５６％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 438 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.16 - 1.52 (m, 3H), 1.62 - 1.86 (m, 5H), 1.94 - 2.13 (m, 2H), 2.23 - 2.50 (m, 7H), 2.87 (t, 2H), 3.80 - 4.21 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 6.81 - 6.96 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 8.43 - 8.65 (m, 2H)。
【０１３０】

実施例１０

[trans－４－({６－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)シクロヘキシル]アセトニトリル

{trans－４－[(６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]シクロヘキシル}アセトニトリル（製造例２）および３－(ジメチルアミノ)プロパン－１－オールから、実施例５に記載の実験手順に従って白色の固体として得（４２％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.05 - 1.45 (m, 4H), 1.50 - 1.83 (m, 7H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 2.25 (s, 5H), 2.38 - 2.55 (m, 2H), 3.86 - 4.16 (m, 1H), 4.31 - 4.70 (m, 2H), 6.68 - 6.93 (m, 1H), 7.07 - 7.39 (m, 2H), 8.08 - 8.72 (m, 2H)。

【０１３１】

実施例１１

６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

ａ）[１－(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]カルバミン酸tert－ブチル

(Ｓ)－６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－(１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－アミン（製造例４）およびピペリジン－４－イルカルバミン酸tert－ブチルから、実施例２ａに記載の実験手順に従って固体として得（６０％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 551 $(M+1)^+$。

【０１３２】

ｂ）６－(４－アミノピペリジン－１－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

[１－(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリジン－２－イル）エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－イル]カルバミン酸tert－ブチル（実施例１１ａ）から、実施例２ｂに記載の実験手順に従って固体として得た（６８％）。

LRMS (m/z): 451 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.33 - 1.54 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.88 - 3.26 (m, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.36 - 5.51 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 2H)。

【０１３３】

実施例１２

２－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]エタノール

６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（製造例５）およびエチレングリコールから、実施例５に記載の実験手順に従って固体として得た

（２６％）。
LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 3.08 - 3.37 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.55 - 4.79 (m, 2H), 5.50 - 5.73 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.79 - 6.97 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 1H), 8.38 - 8.68 (m, 5H)。
【０１３４】
実施例１３
(２Ｓ)－３－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１,２－ジオール
ａ）６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
６－クロロ－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（製造例５）および(Ｒ)－(２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル)メタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って固体として得た（７７％）。
LRMS (m/z): 484 $(M+1)^+$。
【０１３５】
ｂ）(２Ｓ)－３－[(５－フルオロ－６－{[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１,２－ジオール
６－{[(４Ｒ)－２,２－ジメチル－１,３－ジオキソラン－４－イル]メトキシ}－５－フルオロ－Ｎ－[(１Ｓ)－１－(５－フルオロピリミジン－２－イル)エチル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例１３ａ）から、実施例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（１２％）。
LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.72 (d, 3H), 3.56 - 3.92 (m, 2H), 4.15 (br. s., 1H), 4.65 (d, 2H), 5.49 - 5.77 (m, 1H), 6.00 - 6.26 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.26 - 8.77 (m, 5H)。
【０１３６】
実施例１４
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）およびエチレングリコールから、実施例５に記載の実験手順に従って橙色の固体として得た（７６％）。
LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$。
【０１３７】
ｂ）２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール
(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－カルボンtert－ブチル（実施例１４ａ、０.１６ｇ、０.３４ｍｍｏｌ）の１,４－ジオキサン（１ｍＬ）中溶液に塩酸の１,４－ジオキサン中４.０Ｍ溶液（１.３０ｍＬ、５.２ｍｍｏｌ）を添加

した。得られた混合物を室温で５時間撹拌し、真空蒸発させて、標記化合物の二塩酸塩（０．１５ｇ、９３％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$。

【０１３８】

ｃ）３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール（実施例１５ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（３８％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 440 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 2.08 (m, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.67 - 2.85 (m, 1H), 2.97 - 3.15 (m, 1H), 3.26 - 3.52 (m, 3H), 3.55 - 3.74 (m, 2H), 3.78 - 3.99 (m, 1H), 4.00 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.36 (m, 2H), 4.59 - 4.73 (m, 3H), 4.76 - 4.91 (m, 1H), 6.80 - 7.01 (m, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 1H), 8.29 - 8.66 (m, 3H)。

【０１３９】

実施例１５

３－{(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

ａ）(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

ブタン－１－オール（７ｍＬ）に金属ナトリウム（０．０５８ｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を添加し、金属ナトリウムが消費されてしまうまで該混合物を室温で撹拌した。(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０．２５ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を９０℃で一夜撹拌し、次いで、室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからジクロロメタンへの勾配液）によって精製して、標記化合物（０．１７４ｇ、６４％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 485 $(M+1)^+$。

【０１４０】

ｂ）６－ブトキシ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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１５ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を黄色の固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$。

【０１４１】

ｃ）３－{(３Ｒ)－３－[(６－ブトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

６－ブトキシ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例１５ｂ）から、製造例７ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（５８％）。該粗物質をフラッシュ

クロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.96 - 1.10 (m, 3 H), 1.26 (s, 2 H), 1.47 - 1.69 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 4 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.93 (d, 1 H), 3.22 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 - 3.73 (m, 1 H), 3.78 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 - 4.31 (m, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 2 H), 4.63 - 4.82 (m, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 1 H), 8.33 - 8.70 (m, 3 H)。

【０１４２】

実施例１６

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

ａ）(３Ｒ)－３)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリ－{[６－(２－エトキシエトキシジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および２－エトキシエタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って無色の油状物として得た（８１％）。

LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$。

【０１４３】

ｂ）６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリ－{[６－(２－エトキシエトキシジン－３－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１６ａ）から、実施例１５ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$。

【０１４４】

ｃ）３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例１６ｂ）から、製造例７ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（６０％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 468 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.73 - 1.01 (m, 1H), 1.14 - 1.36 (m, 4H), 1.69 - 2.08 (m, 3H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.19 - 3.47 (m, 2H), 3.54 - 3.74 (m, 3H), 3.77 - 4.02 (m, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 4.59 - 4.87 (m, 3H), 6.79 - 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.33 - 8.68 (m, 3H)。

【０１４５】

実施例１７

３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)フェニル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

シュレンク管に３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オ

キソプロパンニトリル（製造例７ｂ、０．３５ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、４－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．１９ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、２．０Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（０．６４ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）および１，２－ジメトキシエタン（４ｍＬ）を充填した。該シュレンク管に対してアルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルを３回行い、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０)（９９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。アルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルをさらに３回行った後、該シュレンク管を密閉し、該混合物を撹拌し、８０℃で一夜加熱した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル（１：９）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０．３２ｇ、７７％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 486 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 - 1.90 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 2H), 3.21 - 3.54 (m, 4H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.30 (br.s., 2H), 4.62 (dd, 1H), 4.81 (t, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.94 (dt, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.54 - 8.26 (m, 2H), 8.70 (s, 1H)。

【０１４６】

実施例１８

３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－アミノピリジン－３－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル（製造例６ｂ）および５－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン－２－アミンから、実施例１８に記載の実験手順に従って固体として得（４４％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 472 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.70 - 2.07 (m, 3H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 3.33 - 3.54 (m, 4H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.23 - 4.41 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.96 - 5.15 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.48 - 8.59 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H)。

【０１４７】

実施例１９

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル（製造例６ｂ）および(６－メトキシピリジン－３－イル)ボロン酸から、実施例１８に記載の実験手順に従って固体として得（４２％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.68 - 2.08 (m, 3H), 2.18 - 2.33 (m, 1H), 3.13 - 3.52 (m, 4H), 3.57 - 3.72 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.27 - 4.44 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 6.85 - 6.97 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.98 - 9.06 (m, 1H)。

【０１４８】

実施例２０

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラ

ゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

ａ）（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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

（３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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（１．０ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、(２－メチルピリジン－４－イル)ボロン酸（０．４６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）およびジクロロメタンとの[１，１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ＩＩ)錯体０．１８ｇ（０．２２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）中溶液に炭酸セシウムの２Ｍ水溶液（３．３６ｍＬ）を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて９０℃で一夜撹拌し、次いで、室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、溶媒を除去し、残留物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０．８２７ｇ、７３％）を淡黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 504 $(M+1)^+$。

【０１４９】

ｂ）５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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２０ａ、０．０８７ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のクロロメタン（５ｍＬ）中溶液にトリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温で一夜撹拌した。揮発物質を減圧下にて蒸発させ、残留物を水とジクロロメタンとに分配させた。水層を分取し、塩基性ｐＨになるまで、水酸化ナトリウムの希溶液でｐＨを調整した。該生成物をジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、標記化合物（０．０６４ｇ、９２％）を淡黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 404 $(M+1)^+$。

【０１５０】

ｃ）３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例２０ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（６６％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.80 - 2.31 (m, 5H), 2.68 - 2.85 (m, 3H), 3.20 - 4.61 (m, 7H), 5.14 - 5.35 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.82 - 8.04 (m, 2H), 8.43 - 8.77 (m, 4H)。

【０１５１】

実施例２１

３－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

ａ）（３Ｒ）－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

（３Ｒ）－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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２０ａ、０.２１８ｇ、０.４３ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中溶液に水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散体、０.０３４ｇ、１.４２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を室温で１５分間撹拌し、次いで、ヨウ化メチル（０.０４０ｍＬ、０.６４ｍｍｏｌ）を添加した。該混合物を２時間撹拌し、次いで、水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去して、標記化合物１９６ｍｇ（収率８８％）を淡黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 518 $(M+1)^+$。

【０１５２】

ｂ）５－フルオロ－Ｎ－メチル－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

（３Ｒ）－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例２１ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（９４％）。

LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$。

【０１５３】

ｃ）３－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

５－フルオロ－Ｎ－メチル－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例２１ｂ）から、実施例２０ｃに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（５６％）。該粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.65 - 2.27 (m, 6H), 2.79 - 3.06 (m, 4H), 3.10 - 3.65 (m, 6H), 3.73 - 3.91 (m, 1H), 4.46 - 4.92 (m, 2H), 6.86 - 7.04 (m, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 1H), 7.98 - 8.26 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.50 - 8.75 (m, 3H)。

【０１５４】

実施例２２

１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７、０.０６０ｇ、０.１５ｍｍｏｌ）およびピペリジン－４－オール（０.０６０ｇ、０.５９ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ'－ジメチルアセトアミド（０.３ｍＬ）中懸濁液を１１０℃で２時間撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０４６ｍｇ、６２％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.66 - 1.95 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 2.98 - 3.35 (m, 3H), 3.41 - 3.59 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 1H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.16 - 4.32 (m, 5H), 4.54 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.93 (m, 1H), 7.17 - 7.37 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.44 - 8.53 (m, 1H), 8.58 (d, 1H)。

【０１５５】

実施例２３

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）およびピペリジン－４－イルメタノールから、実施例２２に記載の実験手順に従って黄色の固体として得た（５４％）。

LRMS (m/z): 484 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.30 - 1.51 (m, 3H), 1.68 - 1.95 (m, 6H), 2.05 - 2.24 (m, 1H), 2.93 - 3.29 (m, 4H), 3.36 - 3.61 (m, 4H), 3.62 - 3.80 (m, 1H), 3.83 - 4.07 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.58 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 2H), 8.53 - 8.64 (m, 1H)。

【０１５６】

実施例２４

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および２－アミノエタノールから、実施例２２に記載の実験手順に従って固体として得た（２８％）。

LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.26 (m, 1H), 2.99 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 2H), 3.59 - 3.83 (m, 3H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.09 - 4.32 (m, 3H), 4.47 - 4.72 (m, 2H), 4.97 - 5.17 (m, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 8.29 - 8.62 (m, 3H)。

【０１５７】

実施例２５

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および１－メチルピペラジンから、実施例２２に記載の実験手順に従ってベージュ色の固体として得た（６１％）。

LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.71 - 1.96 (m, 3H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 3H), 2.93 - 3.31 (m, 2H), 3.35 - 3.55 (m, 1H), 3.62 - 3.84 (m, 5H), 3.86 - 4.06 (m, 2H), 4.13 - 4.29 (m, 2H), 4.53 - 4.71 (m, 1H), 6.76 - 6.90 (m, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 1H), 8.30 - 8.64 (m, 3H)。

【０１５８】

実施例２６

２－{(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－

ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例８ｃ）およびモルホリンの混合物を１００℃で４８時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水中に注いだ。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物（０.１３ｇ、５９％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 494 $(M+1)^+$。

【０１５９】

ｂ）５－メチル－６－モルホリン－４－イル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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２６ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を黄色の固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 394 $(M+1)^+$。

【０１６０】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－メチル－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

５－メチル－６－モルホリン－４－イル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例２６ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って固体として得た（４３％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 452 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.93 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.09 - 2.30 (m, 1H), 3.08 - 3.44 (m, 5H), 3.44 - 4.02 (m, 7H), 4.11 - 4.61 (m, 4H), 6.70 - 6.98 (m, 1H), 7.15 - 7.42 (m, 1H), 8.33 - 8.78 (m, 3H)。

【０１６１】

実施例２７

２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－カルボキシレート（製造例９ｃ）および２－メトキシエタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って無色の油状物として得た（６５％）。

LRMS (m/z): 483 $(M+1)^+$。

【０１６２】

ｂ）メトキシエトキシ)－５－メチル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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２７ａ）から、実施例１５ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を黄色がかった固体として得た（９８％）。

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$。

【０１６３】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

メトキシエトキシ)－５－メチル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例２７ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（２３％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.78 - 1.21 (m, 2H), 1.68 - 1.89 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 3.06 - 3.28 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 4H), 3.63 - 4.01 (m, 4H), 4.09 - 4.44 (m, 3H), 4.53 - 4.71 (m, 2H), 6.75 - 6.96 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 1H), 8.40 - 8.77 (m, 3H)。

【０１６４】

実施例２８

１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－４－メチルピペリジン－４－カルボン酸エチル

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および４－メチルピペリジン－４－カルボン酸エチルから、実施例２ａに記載の実験手順に従って濃い黄色の固体として得（５８％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 540 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.14 - 1.39 (m, 5H), 1.49 - 1.67 (m, 6H), 1.68 - 1.98 (m, 4H), 2.13 - 2.38 (m, 2H), 3.06 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 4.08 (m, 3H), 4.08 - 4.36 (m, 4H), 4.50 - 4.80 (m, 1H), 6.77 - 6.95 (m, 1H), 6.78 - 6.97 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 8.28 - 8.60 (m, 3H)。

【０１６５】

実施例２９

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）２,４,６－トリメチルベンゼンスルホン酸１－アミノ－４－メチルピリジン－１－イウム

４－メチルピリジン（１０.０ｇ、１０７.４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１３６ｍＬ）中冷溶液（０℃）にＯ－(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン（２３.１１ｇ、１０７.４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２７２ｍＬ）中溶液を滴下し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を部分蒸発させ、ジエチルエーテルを添加して、油状物を沈殿させた。該反応混合物を０℃に冷却し、溶媒をデカントした。該油状物を真空乾燥させて、標記化合物（３３.１１ｇ、９９％）を得た。

LRMS (m/z): 109 $(M)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.26 - 7.39 (d, 2H), 8.84 - 8.86 (d, 2H)。

【０１６６】

ｂ）５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボン酸エチル

２,４,６－トリメチルベンゼンスルホン酸１－アミノ－４－メチルピリジン－１－イウム（実施例２９ａ）およびプロピオル酸エチルから、製造例１ａに記載の実験手順に従って固体として得（５４％）、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。

LRMS (m/z): 205 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.38 - 1.42 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.34 - 4.40 (q, 2H), 6.75 - 6.77 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 - 8.39 (d, 1H)。

【０１６７】

ｃ）５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド

塩化アンモニウム（６.１８ｇ、１１５.６ｍｍｏｌ）のトルエン（１３３ｍＬ）中冷懸濁液（０℃）にトルエン中２.０Ｍトリメチルアルミニウム溶液（６２ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）を滴下し、ガスが生じなくなるまで、得られた混合物を撹拌した。次いで、５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボン酸エチル（実施例２９ｂ、７.８７ｇ、３８.５３ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中溶液を滴下し、該反応混合物を８０℃で一夜撹拌した。さらに塩化アンモニウム（６.１８ｇ、１１５.６ｍｍｏｌ）およびトルエン中２.０Ｍトリメチルアルミニウム溶液（６２ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）を添加し、該懸濁液を８０℃で一夜撹拌し、室温で週末にかけて撹拌した。該反応混合物を０℃で冷却し、メタノール（３０ｍＬ）を滴下した。該懸濁液を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（著作権））で濾過し、固体をメタノールで洗浄した。有機相を合わせ、溶媒を部分蒸発させ（溶液１００ｍＬまで）、ジクロロメタン（１００ｍＬ）を添加した。形成した固体を濾過し、溶媒を蒸発乾固させた。該残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、標記化合物（６.７ｇ、９８％）を得た。

LRMS (m/z): 175 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 2.50 (s, 3H), 7.08 - 7.10 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.97 (bs, 3H)。

【０１６８】

ｄ）５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４,６－ジオール

５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－カルボキシイミドアミド（実施例２９ｃ）および２－フルオロマロン酸ジエチルから、製造例４ａに記載の実験手順に従って黄色の固体として得た（８０％）。

LRMS (m/z): 261$(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 2.50 (s, 3H), 6.99 - 7.01 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.71 - 8.73 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H)。

【０１６９】

ｅ）３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)－５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４,６－ジオール（実施例２９ｄ、１.１９ｇ、４.５７ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン(Ｖ)（９.３ｍＬ、９９.６ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で７５分間撹拌した。溶媒を減圧除去し、水を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、標記化合物（１.０８ｇ、７９％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 297 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 2.51 (s, 3H), 6.78 - 6.80 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.41 - 8.43 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)。

【０１７０】

ｆ）(３Ｒ)－３－{[６－クロロ－５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)－５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（実施例２９ｅ）および(Ｒ)－３－アミノピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルから、製造例５に記載の実験手順に従ってピンク色の固体として得た（９３％）。

LRMS (m/z): 460 $(M+1)^+$。

【０１７１】

ｇ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－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

(３Ｒ)－３－{[６－クロロ－５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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２９ｆ）およびモルホリンから、実施例３２ａに記載の実験手順に従って固体として得（４７％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへの勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 512 $(M+1)^+$。

【０１７２】

ｈ）５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]ピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－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２９g）から、実施例１５ｂに記載の実験手順に従って固体として得た（８５％）。

LRMS (m/z): 412 $(M+1)^+$。

【０１７３】

ｉ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イルピリミジン－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

５－フルオロ－２－(５－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)－６－モルホリン－４－イル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]ピリミジン－４－アミン（実施例２９ｈ）から、製造例７に記載の実験手順に従って濃い黄色の固体として得た（４０％）。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへの勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.66 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.09 - 3.29 (m, 2H), 3.32 - 3.58 (m, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 5H), 3.81 - 3.90 (m, 4H), 3.92 - 4.04 (m, 1H), 4.11 - 4.34 (m, 2H), 4.47 - 4.75 (m, 1H), 6.60 - 6.75 (m, 1H), 8.07 - 8.62 (m, 3H)。

【０１７４】

実施例３０

１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸エチル

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル（製造例７ｂ）およびピペリジン－４－カルボン酸エチルから、実施例２ａに記載の実験手順に従って固体として得（４８％）、次いで、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.29 (t, 3H), 1.66 - 2.12 (m, 7H), 2.10 - 2.28 (m,

1H), 2.50 - 2.72 (m, 1H), 3.01 - 3.27 (m, 3H), 3.31 - 3.69 (m, 4H), 3.75 - 3.92 (m, 1H), 4.07 - 4.29 (m, 2H), 4.33 - 4.46 (m, 2H), 4.47 - 4.77 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.25 - 8.59 (m, 3 H)。

【０１７５】

実施例３１

１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸

１－(６－{[(３Ｒ)－１－(シアノアセチル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－カルボン酸エチル（実施例３０、０.０４６ｇ、０.０８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフランおよび水（１：１）（１.４ｍＬ）の混合物中溶液に水酸化リチウム・一水和物（０.０１４ｇ、０.３４ｍｍｏｌ）を添加し、該混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を添加し、０.５Ｎ塩酸の添加により該水溶液のｐＨを３に調整した。該水溶液をジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、標記化合物（０.０１９ｇ、４０％）を茶色の固体として得た。

LRMS (m/z): 507 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.63 - 2.25 (m, 6H), 2.55 - 2.81 (m, 1H), 3.07 - 3.31 (m, 3H), 3.30 - 3.67 (m, 4H), 3.70 - 3.93 (m, 2H), 4.12 - 4.30 (m, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.86 (m, 1H), 6.76 - 7.00 (m, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 1H), 8.27 - 8.66 (m, 3H)。

【０１７６】

実施例３２

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

シュレンク管に２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７、０.０４７ｇ、０.１２ｍｍｏｌ）、４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾールe（０.０３４ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）、三リン酸カリウムの２Ｍ水溶液（０.１７ｍＬ、０.３５ｍｍｏｌ）および１,４－ジオキサン（０.５ｍＬ）を充填した。該シュレンク管に対してアルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルを３回行い、次いで、ジクロロメタンとの[１,１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド錯体（０.０１ｇ、０.０１ｍｍｏｌ）を添加した。アルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルをさらに３回行った後、該シュレンク管を密閉し、該混合物を９０℃で一夜撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、さらに４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール（０.０３４ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）およびジクロロメタンとの１,１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド錯体（０.０１ｇ、０.０１ｍｍｏｌ）を添加した。エバキュエーション－バックフィリングのサイクルを３回行った後、該混合物を９０℃で６時間撹拌した。該混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）へ）によって精製して、標記化合物（０.０１８ｇ、３５％）を淡黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 437 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.47 - 1.76 (m, 2H), 2.11 - 2.33 (m, 1H), 3.10 - 3.31 (m, 1H), 3.37 - 3.55 (m, 1H), 3.68 - 3.82 (m, 4H), 3.91 - 4.10 (m, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.71 (m, 1H), 4.92 - 5.08 (m, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H),

7.30 - 7.42 (m, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.49 - 8.62 (m, 2H), 8.69 (d, 1H)。

【０１７７】

実施例３３

１－[４－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]－２－メチルプロパン－２－オール

ａ）２－メチル－１－[４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパン－２－オール

マイクロ波反応器に４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール（０.５０ｇ、２.５８ｍｍｏｌ）、２,２－ジメチルオキシラン（０.５７ｍＬ、６.４４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１.２５ｇ、３.８４ｍｍｏｌ）およびアセトニトリル（５ｍＬ）を充填した。該反応混合物に１３０℃で１時間マイクロ波を照射した。固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液および洗液を真空濃縮して、標記化合物（０.２８ｇ、４２％）を油状物として得た。

【０１７８】

ｂ）１－[４－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]－２－メチルプロパン－２－オール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および２－メチル－１－[４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパン－２－オール（実施例３３ａ）から、実施例３２に記載の実験手順に従って固体として得た（５７％）。

LRMS (m/z): 509 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (s, 6H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 3.10 - 3.32 (m, 1H), 3.38 - 3.58 (m, 1H), 3.67 - 3.83 (m, 2H), 3.89 - 4.09 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 4.55 - 4.77 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 1H), 7.11 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.66 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.46 - 8.60 (m, 1H), 8.67 (d, 1H)。

【０１７９】

実施例３４

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

シュレンク管に２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例８、０.０８０ｇ、０.２０ｍｍｏｌ）、(２－メチルピリジン－４－イル)ボロン酸（０.０４１ｇ、０.３０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウムの２Ｍ水溶液（０.２９ｍＬ、０.５９ｍｍｏｌ）および１,４－ジオキサン（１ｍＬ）を充填した。該シュレンク管に対してアルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルを３回行い、次いで、ジクロロメタンとの[１,１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド錯体（０.０１ｇ、０.０１ｍｍｏｌ）を添加した。アルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルをさらに３回行った後、該シュレンク管を密閉し、該混合物を９０℃で一夜撹拌した。該混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過し、溶媒を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）へ）によって精製して、標記化合物（０.０３６ｇ、３９％）を明るい橙色の固体として得た。

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.73 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.33 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1H), 3.37 - 3.61 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 1H), 3.95 - 4.13 (

m, 1H), 4.20 - 4.43 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 8.47 - 8.61 (m, 2H), 8.63 - 8.80 (m, 2H)。

【０１８０】

実施例３５

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メトキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および(６－メトキシピリジン－３－イル)ボロン酸から、実施例１７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（５８％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.74 - 0.97 (m, 2H), 1.00 - 1.34 (m, 1H), 1.70 - 2.03 (m, 3H), 2.13 - 2.33 (m, 1H), 3.11 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.13 - 4.43 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 5.07 (t, 1H), 6.74 - 7.07 (m, 2H), 7.29 - 7.56 (m, 1H), 8.28 - 8.83 (m, 3H), 9.01 (s, 1H)。

【０１８１】

実施例３６

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および(６－メチルピリジン－３－イル)ボロン酸から、実施例１７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得（６１％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 0.70 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 2.32 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.03 - 3.32 (m, 2H), 3.37 - 3.56 (m, 1H), 3.90 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.40 (m, 3H), 4.68 (dd, 1H), 5.03 - 5.25 (m, 1H), 6.76 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 8.28 - 8.40 (m, 1H), 8.50 - 8.81 (m, 3H), 9.28 (s, 1H)。

【０１８２】

実施例３７

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

ａ）４－ブロモ－２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン

(４－ブロモピリジン－２－イル)メタノール（０.３０ｇ、１.６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中溶液にパラトルエンスルホン酸ピリジニウム（０.０８０ｇ、０.３２ｍｍｏｌ）および３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（０.３２ｍＬ、３.５１ｍｍｏｌ）を添加した。該反応混合物を５０℃で３.５時間撹拌し、室温で６０時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.３３ｇ、７６％）を無色の油状物として得た。

LRMS (m/z): 272, 274 $(M+1, M+3)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.46 - 1.65 (m, 2H), 1.69 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H)。

【０１８３】

ｂ）２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン

シュレンク管に４－ブロモ－２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン（実施例３７ａ、０.３２ｇ、１.１８ｍｍｏｌ）、４,４,４',４',５,５,５',５'－オクタメチル－２,２'－ビ－１,３,２－ジオキサボロラン（０.４５ｇ、１.７６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０.３５ｇ、３.５３ｍｍｏｌ）および１,４－ジオキサン（６ｍＬ）を充填した。該シュレンク管に対してアルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルを３回行い、次いで、[１,１'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド（０.０５８ｇ、０.０７ｍｍｏｌ）を添加した。アルゴンによるエバキュエーション－バックフィリングのサイクルをさらに３回行った後、該シュレンク管を密閉し、該混合物を撹拌し、８０℃で一夜加熱した。該混合物を冷却し、珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））で濾過し、溶媒を濃縮乾固して、標記化合物を黒色の油状物として得た（０.３５ｇ、９３％）。

LRMS (m/z): 238 $(M+1)^+$。

【０１８４】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７）および２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（実施例３７ｂ）から、実施例４０に記載の実験手順に従って橙色の油状物として得た（５９％）。

LRMS (m/z): 562 $(M+1)^+$。

【０１８５】

ｄ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（実施例３７ｃ、０.０５５ｇ、０.１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０.３ｍＬ）中溶液に１Ｎ塩酸（０.３０ｍＬ、０.３０ｍｍｏｌ）を添加した。該反応混合物を室温で４.５時間撹拌し、溶媒を真空濃縮し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を添加してｐＨを８に調整した。該混合物を酢酸エチル（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させた。粗物質を分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０２２ｇ、４７％）を黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.82 - 2.03 (m, 3H), 2.15 - 2.33 (m, 2H), 3.26 (dd, 2H), 3.35 - 3.58 (m, 1H), 3.94 - 4.13 (m, 1H), 4.20 - 4.46 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.11 - 5.27 (m, 1H), 6.92 (q, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 7.85 - 8.03 (m, 2H), 8.43 - 8.61 (m, 2H), 8.61 - 8.84 (m, 2H)。

【０１８６】

実施例３８

５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル

ａ）５－(６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル

３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.３００ｇ、０.６７ｍｍｏｌ）および５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル（０.６００ｇ、２.１７ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（７２％）。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル（２０：８０））によって精製した。

LRMS (m/z): 562 $(M+1)^+$。

【０１８７】

ｂ）５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－カルボン酸エチル

５－(６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル（実施例３８ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（８９％）。

LRMS (m/z): 462 $(M+1)^+$。

【０１８８】

ｃ）５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボキシレート

５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－カルボン酸エチル（実施例３８ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（７２％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへ、次いで、酢酸エチル／エタノール（７０：３０）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 520 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.44 - 1.53 (m, 3H), 1.69 - 2.29 (m, 4H), 3.11 - 3.53 (m, 3H), 3.69 - 4.41 (m, 5H), 4.47 - 4.59 (m, 2H), 5.09 - 5.29 (m, 1H), 6.82 - 6.97 (m, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 1H), 8.22 - 8.35 (m, 1H), 8.45 - 8.81 (m, 4H), 9.53 (s, 1H)。

【０１８９】

実施例３９

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散体、０.１０ｇ、１.１３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１.５ｍＬ）中懸濁液に２－メトキシエタノール（０.１１ｍＬ、１.４５ｍｍｏｌ）を添加し、該混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.１０ｇ、０.２２ｍｍｏ

１）を添加し、該反応混合物を還流下にて一夜撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０６７ｇ、６０％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

【０１９０】

ｂ）５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例３９ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$。

【０１９１】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

５－フルオロ－６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例３９ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従ってオフホワイト色の固体として得（４７％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.69 - 2.01 (m, 4H), 2.12 - 2.30 (m, 1H), 2.91 - 3.23 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 4.14 - 4.32 (m, 2H), 4.62 - 4.84 (m, 3H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 8.33 - 8.54 (m, 2H), 8.60 (d, 1H)。

【０１９２】

実施例４０

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

カリウムtert－ブトキシド（０.０８ｇ、０.６７ｍｍｏｌ）の１,４－ジオキサン（０.７ｍＬ）中懸濁液にエチレングリコール（０.５ｍＬ、８.９４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.１０ｇ、０.２２ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を９０℃で一夜撹拌した。室温に冷却した後、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０８１ｇ、７７％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$。

ｂ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,

５－ａ]ピリジン－３－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

（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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４０ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$。

【０１９３】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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４０ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従ってを固体として得（４６％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.29 (m, 1H), 2.97 - 3.26 (m, 2H), 3.33 - 3.58 (m, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 1H), 3.92 - 4.10 (m, 3H), 4.13 - 4.35 (m, 3H), 4.61 - 4.87 (m, 4H), 6.83 - 6.95 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)。

【０１９４】

実施例４１

３－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシプロポキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

（３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）およびプロパン－１,３－ジオールから、実施例５に記載の実験手順に従って橙色の油状物として得た（７８％）。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

【０１９５】

ｂ）３－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)プロパン－１－オール

（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(３－ヒドロキシプロポキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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４１ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を黄色の固体として得た（９７％）。

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$。

【０１９６】

ｃ）３－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール

３－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)プロパン－１－オール（実施例４１ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（５２％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール

（９５：５）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.59 (m, 3H), 2.87 - 3.26 (m, 2H), 3.29 - 3.57 (m, 2H), 3.59 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 4.06 (m, 1H), 4.08 - 4.32 (m, 2H), 4.54 - 4.87 (m, 3H), 6.73 - 6.95 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 1H), 8.22 - 8.73 (m, 4H)。
【０１９７】
実施例４２
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール
ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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
メタノール（５ｍＬ）に金属ナトリウム（０.０３９ｇ、１.６９ｍｍｏｌ）を添加し、金属ナトリウムが消費されてしまうまで該混合物を室温で撹拌した。(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.３００ｇ、０.６７ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を窒素雰囲気下にて還流させながら一夜撹拌し、次いで、室温に冷却し、溶媒を減圧除去し、残留物を水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物０.２９７ｇ（収率１００％）を得、さらなる精製を行わずに次合成工程で使用した。
LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$。
【０１９８】
ｂ）５－フルオロ－６－メトキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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４２ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（１００％）。
LRMS (m/z): 343 $(M+1)^+$。
【０１９９】
ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール
５－フルオロ－６－メトキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例４２ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（８０％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９３：７）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 2.28 (m, 4H), 2.93 - 3.79 (m, 5H), 3.90 - 4.31 (m, 5H), 4.59 - 4.79 (m, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 8.33 - 8.74 (m, 3H)。
【０２００】
実施例４３
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール
ａ）５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（実施例４２ｃ、０．０８６ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の、塩酸のジオキサン中４Ｍ溶液（６ｍＬ）中懸濁液を密閉管中にて８０℃で一夜加熱した。次いで、該混合物を室温に冷却させ、揮発物質を減圧除去して、標記化合物をその塩酸塩として得た（０．０７８ｇ、収率１００％）。

LRMS (m/z): 329 $(M+1)^+$。

【０２０１】

ｂ）５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール

５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール（実施例４３ａ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（１００％）。粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 387 $(M+1)^+$。

【０２０２】

実施例４４

[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]酢酸ベンジル

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール（実施例４３ｂ、０．０６２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液に炭酸銀(Ｉ)（０．５３０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）および２－ブロモ酢酸ベンジル（０．２２０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、該混合物を室温で２４時間撹拌した。次いで、水で希釈し、得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）への勾配液）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物０．０４５ｇ（収率５３％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 535 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.67 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.95 - 4.31 (m, 8H), 4.68 - 4.88 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 7.11 - 7.36 (m, 5H), 8.19 - 8.37 (m, 1H), 8.42 - 8.59 (m, 2H)。

【０２０３】

実施例４５

２－{(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）およびエタノールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って油状物として得た（６３％）。

LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$。

【０２０４】

ｂ）６－エトキシ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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４５ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。
LRMS (m/z): 357 $(M+1)^+$。

【０２０５】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(６－エトキシ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール
６－エトキシ－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例４５ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（４２％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 415 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.43 - 1.56 (m, 3H), 1.75 (br. s., 2H), 1.90 (br. s., 1H), 2.21 (br. s., 1H), 2.91 - 3.28 (m, 2H), 3.31 - 3.64 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.50 - 4.86 (m, 3H), 6.89 (q, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 8.34 - 8.61 (m, 3H)。

【０２０６】

実施例４６
５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル
ａ）(３Ｒ)－３－[(６－シアノ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.８９２ｇ、２.００ｍｍｏｌ）、トリブチルスタンナンカルボニトリル（１.２６ｇ、３.９９ｍｍｏｌ）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（０）（０.９２３ｇ、０.８０ｍｍｏｌ）およびビス(トリ－tert－ブチルホスフィン)パラジウム(０)（０.４０８ｇ、０.８０ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中溶液を密閉管中にて窒素雰囲気下にて一夜加熱した。次いで、該反応混合物を室温に冷却させ、ジクロロメタンで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した。濾過した溶液を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル（０％～１００％））によって精製して、主に標記化合物を含有する半固体１.０４ｇを得た。
LRMS (m/z): 438 $(M+1)^+$。

【０２０７】

ｂ）６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸
実施例４６ａで得た生成物を２－プロパノール（４ｍＬ）および水酸化ナトリウムの２Ｍ水溶液（１５ｍＬ）に溶解し、マイクロ波照射下にて８０℃で３５分間加熱した。次いで、該反応混合物をジクロロメタンと水とに分配させ、層を分取した。水層を２Ｍ塩酸で酸性化し、ジクロロメタン／メタノール（９８：２）で数回抽出した。合わせた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［両溶離液系中０.１％ｖ／ｖアンモニア］０％～１００％）

によって精製して、標記化合物０．１９３ｇ（二工程における収率２１％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 456 $(M+1)^+$。

【０２０８】

ｃ）５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル

６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸（実施例４６ｂ、０．２９９ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）および濃硫酸（０．１７４ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）のエタノール（８ｍＬ）中溶液を１００℃に一夜加熱した。次いで、揮発物質を減圧除去し、残留物を水とジクロロメタンとに分配させた。水層を分取し、水酸化ナトリウムの希溶液を徐々に添加することによってｐＨを８に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去して、標記化合物０．１０１ｇを得た（収率３０％）。

LRMS (m/z): 385 $(M+1)^+$。

【０２０９】

ｄ）５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル

５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－オール（実施例４６ｃ）から、製造例７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（２４％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール（０％～１５％））によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 443 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.37 - 1.53 (m, 3H), 1.62 - 1.96 (m, 4H), 3.07 - 3.83 (m, 3H), 3.97 - 4.10 (m, 1H), 4.17 - 4.73 (m, 5H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 1H), 8.47 - 8.76 (m, 3H)。

【０２１０】

実施例４７

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル

ａ）５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル

(３Ｒ)－３－[(６－シアノ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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４６ａ、０．１５０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および濃硫酸（０．０９１ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）のエタノール（６ｍＬ）中溶液を１００℃に一夜加熱した。次いで、揮発物質を減圧除去し、残留物を水とジクロロメタンとに分配させた。水層を分取し、炭酸水素ナトリウムの水溶液を徐々に添加することによってｐＨを８に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機溶液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧除去して、標記化合物０．０８３ｇを濃い黄色の固体として得た（収率６３％）。

LRMS (m/z): 338 $(M+1)^+$。

【０２１１】

ｂ）５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル

５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボニトリル（実施例４７ａ）から、製造例７に記載の実験手順に従って黄色の固体として得た（３８％）。粗物質を逆相クロマトグラ

フィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 396 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.44 - 1.90 (m, 3H), 1.93 - 2.12 (m, 1H), 2.56 - 3.09 (m, 3H), 3.58 - 3.87 (m, 1H), 3.91 - 4.29 (m, 3H), 4.50 - 4.75 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 1H), 8.19 - 8.40 (m, 2H), 8.58 - 8.69 (m, 1H), 8.79 (s, 1H)。

【０２１２】

実施例４８

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボキサミド

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸エチル（実施例４６ｄ、２３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合物中溶液に濃アンモニア数滴を添加した。得られた溶液を室温で一夜撹拌し、次いで、水とジクロロメタンとに分配させた。有機層を分取し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、標記化合物０．００８ｇ（収率３７％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 414 $(M+1)^+$。

【０２１３】

実施例４９

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ)ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ）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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および２,２,２－トリフルオロエタノールから、実施例５に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（９２％）。

LRMS (m/z): 511 $(M+1)^+$。

【０２１４】

ｂ）５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ)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４９ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$。

【０２１５】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ）ピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－(２,２,２－トリフルオロエトキシ)ピリミジン－４－アミン（実施例４９ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（３２％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.38 (m, 1H), 2.92 - 3.26 (m, 2H), 3.28 - 3.65 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 1H), 3.95 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.69 - 5.08 (m, 3H), 6.85 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 - 8.61 (m, 1H)。

【０２１６】

実施例５０

２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および２,２－ジフルオロエタノールから、実施例５に記載の実験手順に従ってベージュ色の固体として得た（９９％）。

LRMS (m/z): 493 $(M+1)^+$。

【０２１７】

ｂ）６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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５０ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 393 $(M+1)^+$。

【０２１８】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

６－(２,２－ジフルオロエトキシ)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例５０ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（４０％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 451 (M+1)+。

1H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.64 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 1H), 2.12 - 2.35 (m, 1H), 2.94 - 3.29 (m, 2H), 3.29 - 3.61 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.10 (m, 1H), 4.16 - 4.37 (m, 2H), 4.58 - 4.96 (m, 3H), 6.24 (t, 1H), 6.84 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H)。

【０２１９】

実施例５１

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－

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（製造例５）およびイソプロパノールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って橙色の油状物として得た（９２％）。

LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$。

【０２２０】

ｂ）５－フルオロ－６－イソプロポキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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５１ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（８６％）。

LRMS (m/z): 371 $(M+1)^+$。

【０２２１】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－イソプロポキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

５－フルオロ－６－イソプロポキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例５１ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得（２９％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからメタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 429 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.47 (d, 6H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.09 - 2.28 (m, 1H), 2.87 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.57 (m, 2H), 3.67 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.08 (m, 1H), 4.11 - 4.30 (m, 2H), 4.61 - 4.85 (m, 1H), 5.42 - 5.64 (m, 1H), 6.74 - 6.95 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 8.28 - 8.58 (m, 3H)。

【０２２２】

実施例５２

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）３－(４－クロロ－５－フルオロ－６－モルホリン－４－イルピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

３－(４,６－ジクロロ－５－フルオロピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（製造例１ｄ、０.５００ｇ、１.７７ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物中溶液にモルホリン（０.１８３ｍＬ、２.１１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.２９５ｍＬ、２.１２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を３時間撹拌し、次いで、揮発物質を減圧除去した。残留物を水とジクロロメタンとに分配させ、有機層を分取し、水、希塩酸およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、標記化合物０.５７５ｇ（収率９８％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 334 $(M+1)^+$。

【０２２３】

ｂ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（０.９７５ｇ、４.８４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液にカリウムtert－ブトキシド（０.３７０ｇ、３.３０ｍｍｏｌ）を添加した。それを室温で１５分間撹拌し、次いで、３－(４－クロロ－５－フルオロ－６－モルホリン－４－イルピリミジン－２－イル)ピラゾロ[１,

５－ａ]ピリジン（実施例５２ａ、０．２７５ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を９０℃に一夜加熱し、次いで、室温に冷却させ、酢酸エチルで希釈し、水（×３）およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９４：６）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０．３６２ｇ、収率８８％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 499 $(M+1)^+$。

【０２２４】

ｃ）３－{５－フルオロ－４－モルホリン－４－イル－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例５２ｂ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（９５％）。

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$。

【０２２５】

ｄ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

３－{５－フルオロ－４－モルホリン－４－イル－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（実施例５２ｃ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（７４％）。粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.70 - 2.27 (m, 4H), 3.18 - 3.76 (m, 4H), 3.76 - 3.92 (m, 7H), 3.94 - 4.33 (m, 2H), 5.20 - 5.35 (m, 1H), 6.81 - 6.93 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 8.26 - 8.40 (m, 1H), 8.47 - 8.63 (m, 2H)。

【０２２６】

実施例５３

３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

３－{５－フルオロ－４－モルホリン－４－イル－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（実施例５２ｃ、０．１３５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（８０％）。粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 466 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 1.63 - 2.33 (m, 4H), 3.12 - 3.29 (m, 1H), 3.41 - 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 8H), 4.02 - 4.25 (m, 1H), 5.25 - 5.40 (m, 1H), 6.82 - 6.94 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 8.27 - 8.39 (m, 1H), 8.46 - 8.60 (m, 2H)。

【０２２７】

実施例５４

５－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラ

ジン－２－カルボニトリル
(Ｒ)－２－((５－フルオロ－６－(ピペリジン－３－イルアミノ)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)オキシ)エタノール・二塩酸塩（実施例４０ｂ、０.０５０ｇ、０.１３ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－シアノピラジン（０.０２５ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.０５６ｍＬ、０.４ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１.０ｍＬ）中混合物をマイクロ波にて１２０℃で２時間加熱した。該反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加した。該溶液を水（１０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残留物をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、該懸濁液を濾過し、真空乾燥させて、標記化合物（０.０１２ｇ、１９％）を固体として得た。
LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.50 - 1.98 (m, 4H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 3.02 (dd, 2H), 3.68 - 3.87 (m, 2H), 4.14 (br. s., 1H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 4.93 (d, 1H), 6.94 - 7.10 (m, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.80 (d, 1H)。
【０２２８】
実施例５５
(５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－イル)メタノール
(Ｒ)－５－フルオロ－６－メトキシ－Ｎ－(ピペリジン－３－イル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例４２ｂ、０.０４０ｇ、０.１２ｍｍｏｌ）、(５－クロロピラジン－２－イル)メタノール（０.０１７ｇ、０.１２ｍｍｏｌ）およびジエチルイソプロピルアミン（０.０６１ｍＬ、０.３５ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（１.０ｍＬ）中混合物をマイクロ波にて１２０℃で１９時間加熱した。該反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加した。該溶液を水（１０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９５：５のジクロロメタン／エタノールへ）によって精製して、標記化合物（０.００７ｍｇ、１３％）を固体として得た。
LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, $CDCl_3$): 1.52 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 3.16 - 3.51 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 - 8.56 (m, 2H), 8.64 (s, 1H)。
【０２２９】
実施例５６
５－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}ピラジン－２－カルボニトリル
(Ｒ)－５－フルオロ－６－メトキシ－Ｎ－(ピペリジン－３－イル)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例４２ｂ、０.０５４ｇ、０.１３ｍｍｏｌ）、２－クロロ－５－シアノピラジン（０.０５４ｇ、０.３８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０.０９０ｇ、０.６５ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１.０ｍＬ）中混合物をマイクロ波にて１２０℃で１時間加熱した。該反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加した。該溶液を水（１０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残留物をジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、該懸濁液を濾過し、真空乾燥させて、標記化合物（０.０１２ｇ、１９％）を薄黄色の固体

として得た。
LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.61 - 1.96 (m, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.98 - 3.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.10 - 4.24 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.81 (d, 1H)。

【０２３０】

実施例５７

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピリミジン－５－カルボニトリル

(Ｒ)－２－((５－フルオロ－６－(ピペリジン－３－イルアミノ)－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル)ピリミジン－４－イル)オキシ)エタノール・二塩酸塩（実施例４０ｂ、０.０６０ｇ、０.１６ｍｍｏｌ）、２－クロロピリミジン－５－カルボニトリル（０.０３３ｇ、０.２４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.０７０ｍＬ、０.５０ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１.０ｍＬ）中混合物をマイクロ波にて１２０℃で２時間加熱した。該反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加した。該溶液を水（１０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。残留物をジクロロメタン（７ｍＬ）に溶解し、該懸濁液を濾過し、真空乾燥させて、標記化合物（０.０２５ｇ、３３％）を固体として得た。
LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$。
1H-NMR δ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.44 - 1.96 (m, 4H), 2.00 - 2.22 (m, 1H), 2.84 - 3.15 (m, 2H), 3.67 - 3.85 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.93 (d, 1H) 5.07 (dd, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (d, 2H)。

【０２３１】

実施例５８

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および(２Ｓ)－１－メトキシプロパン－２－オールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って油状物として得た（７２％）。
LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$。

【０２３２】

ｂ）５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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５８ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（９８％）。
LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$。

【０２３３】

ｃ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエト

キシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール
５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例５８ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（２４％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 - 1.33 (m, 3H), 1.45 - 1.52 (m, 3H), 1.69 - 1.81 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.15 - 2.28 (m, 1H), 2.92 - 3.23 (m, 2H), 3.26 - 3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.52 - 3.81 (m, 2H), 3.96 - 4.12 (m, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 4.65 - 4.83 (m, 1H), 5.52 - 5.67 (m, 1H), 6.81 - 6.98 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 8.30 - 8.70 (m, 3H)。

【０２３４】

実施例５９
(２Ｓ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール（実施例５８ｃ、０．０５３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中冷溶液（０℃）に三臭化ホウ素のジクロロメタン中１Ｍ溶液（０．２４ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。該混合物を０℃で１．５時間撹拌し、濃縮乾固した。メタノールとメタノール中７Ｎアンモニアの１：１混合物（２ｍＬ）を添加し、得られた懸濁液を濃縮乾固した。粗物質を分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製して、純粋な標記化合物（０．０２１ｇ、４１％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 - 1.33 (m, 2H), 1.42 - 1.51 (m, 3H), 1.70 - 2.30 (m, 4H), 2.95 - 3.24 (m, 2H), 3.30 - 4.12 (m, 4H), 4.23 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.27 - 7.41 (m, 3H), 8.26 - 8.68 (m, 3H)。

【０２３５】

実施例６０
２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール
ａ）(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および(２Ｒ)－１－メトキシプロパン－２－オールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って無色の油状物として得た（７２％）。
LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$。

【０２３６】

ｂ）５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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６０ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って黄色の油状物として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$。

【０２３７】

ｃ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例６０ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（４６％）、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／メタノール（０％～１００％））によって精製した。

LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 - 1.50 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.92 - 3.39 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.48 - 3.61 (m, 2H), 3.67 - 3.76 (m, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 2H), 4.66 - 4.77 (m, 1H), 5.47 - 5.63 (m, 1H), 6.76 - 6.91 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 8.31 - 8.66 (m, 3H)。

【０２３８】

実施例６１

(２Ｒ)－２－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－１－オール

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール（実施例６０ｃ）から、実施例５９に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（９０％）。

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (dd, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 2.83 - 3.22 (m, 3H), 3.35 - 3.56 (m, 2H), 3.66 - 3.76 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 2H), 3.99 (dd, 4.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.27 (m, 2H), 4.66 - 4.81 (m, 1H), 5.41 - 5.52 (m, 1H), 6.82 - 6.92 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 8.29 - 8.63 (m, 3H)。

【０２３９】

実施例６２

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル（製造例７ｂ）から、実施例１７に記載の実験手順に従って黄色の固体として得（１８％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.69 - 2.01 (m, 3H), 2.21 (d, 1H), 3.13 - 3.51 (m, 4H), 3.77 (d, 1H), 3.92 - 4.08 (m, 1H), 4.19 - 4.40 (m, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 1H), 8.38 - 8.82 (m, 5H), 9.37 (s, 1H)。

【０２４０】

実施例６３

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

【０２４１】

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

メタノール（８ｍＬ）に金属ナトリウム（０.０３１ｇ、１.３４ｍｍｏｌ）を添加し、金属ナトリウムが消費されてしまうまで該混合物を室温で撹拌した。(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０.３００ｇ、０.６７ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を室温で一夜撹拌した。生じた固体を濾過し、透明な溶液を真空濃縮して、標記化合物０.２９７ｇ（収率１００％）を得、さらなる精製を行わずに次合成工程で使用した。

LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$。

【０２４２】

ｂ）３－{５－フルオロ－４－メトキシ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例６３ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（５５％）。

LRMS (m/z): 344 $(M+1)^+$。

【０２４３】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

３－{５－フルオロ－４－メトキシ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（実施例６３ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（３８％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９５：５のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 402 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 - 2.33 (m, 4H), 3.16 - 3.69 (m, 4H), 3.77 - 4.44 (m, 6H), 5.29 (dt, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.35 - 8.47 (m, 1H), 8.49 - 8.68 (m, 2H)。

【０２４４】

実施例６４

３－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

３－{５－フルオロ－４－メトキシ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン（実施例６３ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（４３％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）への勾配液）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。

LRMS (m/z): 411 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.72 - 2.29 (m, 4H), 3.28 - 3.64 (m, 4H), 3.64 - 3

.89 (m, 2H), 4.17 (d, 3H), 5.27 - 5.43 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.33 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.66 (m, 2H)。

【０２４５】

実施例６５

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０.２５０ｇ、０.５６ｍｍｏｌ）およびフッ化セシウム（０.４２ｇ、２.７７ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、室温に冷却し、エチレングリコール（０.３１０ｍＬ、５.５６ｍｍｏｌ）を添加した。該溶液を８０℃で１時間撹拌し、室温で１６時間撹拌し、次いで、水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（収率８７％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 474 $(M+1)^+$。

【０２４６】

ｂ）２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール

(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例６５ａ、０.２２９ｇ、０.４８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液にトリフルオロ酢酸（０.３７ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。揮発物質を減圧下にて蒸発させ、残留物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（３０ｍＬ）で処理し、１時間、強く撹拌した。次いで、該生成物をジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させて、標記化合物（０.１７４ｇ、９６％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 374 $(M+1)^+$。

【０２４７】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール（実施例６５ｂ、０.０８７ｇ、０.２３ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ酢酸（０.０２１ｇ、０.２８ｍｍｏｌ）、１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（０.１０６ｇ、１.２０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.０９７ｍＬ、０.７０ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中混合物を室温で６４時間撹拌した。得られた混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液と酢酸エチルとに分配させ、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９２：８）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.０４８ｇ、４８％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 432 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 - 2.33 (m, 4H), 3.17 - 3.75 (m, 4H), 3.81 - 4.40 (m, 5H), 4.61 - 4.73 (m, 2H), 5.23 - 5.37 (m, 1H), 6.84 - 6.97 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.46 - 8.66 (m, 2H)。

【０２４８】

実施例６６

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール（実施例６５ｂ、０.０８７ｇ、０.２３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.０６５ｍＬ、０.４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）中溶液に３－[(２,５－ジオキソピロリジン－１－イル)オキシ]－３－オキソプロパンニトリル（ＢＥ８７５０５４（Ａ１）の記載に従って製造した、０.０５１ｇ、０.２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で６８時間撹拌した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液（２０ｍＬ）を添加し、該混合物を、３０分間、強く攪拌した。次いで、塩化メチレンを添加し、有機層を分取し、水相をさらに塩化メチレンで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９２：８）への勾配液）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０.０４９ｇ、４８％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 441 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 - 2.31 (m, 4H), 3.19 - 3.92 (m, 5H), 3.95 - 4.18 (m, 3H), 4.63 - 4.74 (m, 2H), 5.26 - 5.44 (m, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 8.28 - 8.43 (m, 1H), 8.48 - 8.64 (m, 2H)。

【０２４９】

実施例６７

２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０.２５０ｇ、０.５６ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（０.２２４ｇ、２.２３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中混合物を還流温度で一夜撹拌した。次いで、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させた、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物（０.２８５ｇ、１００％）を油状物として得た。

LRMS (m/z): 512 $(M+1)^+$。

【０２５０】

ｂ）３－{５－フルオロ－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン

(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例６７ａ、０.２８５ｇ、０.５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液に塩酸の４Ｍ溶液（２.６ｍＬ）を添加し、得られた混合物を室温で２時間撹

拌した。揮発物質を減圧下にて蒸発させて、二塩酸塩として標記化合物（０．２７０ｇ、１００％）を茶色がかった固体として得た。

LRMS (m/z): 412 $(M+1)^+$。

【０２５１】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－ヒドロキシ酢酸（０．０４０ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）および１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（０．２２０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中混合物を室温で３０分間撹拌した。３－{５－フルオロ－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン・二塩酸塩（実施例６７ｂ、０．１９８ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３３５ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中溶液を添加し、得られた混合物を室温で一夜撹拌した。次いで、水を添加し、該生成物を塩化メチレン（×３）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０．０６２ｇ、２７％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 470 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.90 - 2.26 (m, 4H), 2.27 - 2.52 (m, 3H), 2.66 (s, 4H), 3.12 - 4.38 (m, 11H), 5.28 (s, 1H), 6.81 - 6.96 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.45 - 8.62 (m, 2H)。

【０２５２】

実施例６８

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

３－{５－フルオロ－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン・二塩酸塩（実施例６７ｂ、０．１９８ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３３５ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）中溶液に３－[(２,５－ジオキソピロリジン－１－イル)オキシ]－３－オキソプロパンニトリル（ＢＥ８７５０５４（Ａ１）の記載に従って製造した、０．１７５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一夜撹拌し、次いで、塩化メチレンで希釈した。該溶液を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０．０１８ｇ、８％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 479 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 - 2.31 (m, 4H), 2.47 (d, 7H), 3.09 - 3.96 (m, 9H), 4.01 - 4.27 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.75 - 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 1H), 8.20 - 8.42 (m, 1H), 8.42 - 8.63 (m, 2H)。

【０２５３】

実施例６９

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾ

ロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル
（３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０．２５０ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および２－アミノエタノール（０．３４０ｇ、５．５８ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液を還流温度で一夜撹拌した。次いで、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物（０．２６４ｇ、１００％）を油状物として得た。
LRMS (m/z): 473 $(M+1)^+$。

【０２５４】
ｂ）２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)エタノール
（３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例６９ａ、０．２６３ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｂに記載の実験手順に従って製造して、二塩酸塩として標記化合物（収率１００％）を得た。
LRMS (m/z): 373 $(M+1)^+$。

【０２５５】
ｃ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール
２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)エタノール・二塩酸塩（実施例６９ｂ、０．１５６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０．０７２ｇ、３９％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 431 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 - 2.27 (m, 4H), 3.17 - 4.01 (m, 9H), 4.01 - 4.39 (m, 2H), 5.21 - 5.40 (m, 2H), 6.81 - 6.95 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 8.30 - 8.44 (m, 1H), 8.45 - 8.66 (m, 2H)。

【０２５６】
実施例７０
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(２－ヒドロキシエチル)アミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)エタノール・二塩酸塩（実施例６９ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（４２％）。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製した。
LRMS (m/z): 440 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.86 - 2.34 (m, 4H), 3.14 - 4.23 (m, 11H), 5.20 - 5.47 (m, 2H), 6.77 - 6.98 (m, 1H), 7.26 - 7.43 (m, 1H), 8.27 - 8.46 (m, 1H), 8.46 - 8.65 (m, 2H)。

【０２５７】
実施例７１
２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラ

ゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

（３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０．３００ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）および(２－メチルピリジン－４－イル)ボロン酸から、実施例３４に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得（９５％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 505 $(M+1)^+$。

【０２５８】

ｂ）３－{５－フルオロ－４－(２－メチルピリジン－４－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン

（３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例７１ａ、０．３２６ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｂに記載の実験手順に従って製造して、二塩酸塩として標記化合物（収率１００％）を得た。

LRMS (m/z): 405 $(M+1)^+$。

【０２５９】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

３－{５－フルオロ－４－(２－メチルピリジン－４－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン・二塩酸塩（実施例７１ｂ、０．１７９ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、次いで、メタノール（５ｍＬ）、水（１ｍＬ）および数滴の水酸化ナトリウム２Ｍ溶液の混合物中にて３時間撹拌させた。次いで、該生成物を塩化メチレン（×３）で抽出し、有機溶液を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去して、純粋な標記化合物（０．０８２ｇ、４０％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 463 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.93 - 2.34 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.21 - 4.46 (m, 7H), 5.43 (s, 1H), 6.86 - 7.01 (m, 1H), 7.31 - 7.49 (m, 1H), 7.80 - 8.00 (m, 2H), 8.48 (t, 1H), 8.53 - 8.60 (m, 1H), 8.61 - 8.77 (m, 2H)。

【０２６０】

実施例７２

３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

３－{５－フルオロ－４－(２－メチルピリジン－４－イル)－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン・二塩酸塩（実施例７１ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（４９％）。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 472 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.89 - 2.42 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.21 - 4.30 (m,

6H), 5.49 (s, 1H), 6.84 - 7.04 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.77 - 8.00 (m, 2H), 8.42 - 8.52 (m, 1H), 8.52 - 8.60 (m, 1H), 8.60 - 8.80 (m, 2H)。

【０２６１】

実施例７３

３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０.１５０ｇ、０.３４ｍｍｏｌ）および２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（実施例３７ｂ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って青白い色の固体として得（９０％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル（３０：７０）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 606 $(M+1)^+$。

【０２６２】

ｂ）（４－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－イル}ピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例７３ａ、０.１８２ｇ、０.３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液に２Ｍ塩酸（０.４５ｍＬ）を添加した。得られた溶液を６０℃で５時間撹拌し、室温で１６時間撹拌した。次いで、水で希釈し、２Ｍ水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、塩化メチレン（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、標記化合物（０.１２６ｇ、１００％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 421 $(M+1)^+$。

【０２６３】

ｃ）３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

(４－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール（実施例７３ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（３４％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９０：１０のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製した。

LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.92 - 2.38 (m, 3H), 3.02 - 4.37 (m, 7H), 4.92 (s, 2H), 5.34 - 5.57 (m, 1H), 6.86 - 7.05 (m, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.44 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.61 (m, 1H), 8.62 - 8.75 (m, 1H), 8.75 - 8.84 (m, 1H)。

【０２６４】

実施例７４

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

（４－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール（実施例７３ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（５８％）。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 479 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.78 - 2.43 (m, 4H), 3.24 - 4.24 (m, 7H), 4.94 (s, 2H), 5.42 - 5.57 (m, 1H), 6.89 - 7.03 (m, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 1H), 7.90 - 8.12 (m, 2H), 8.40 - 8.51 (m, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.62 - 8.73 (m, 1H), 8.78 (t, 1H)。

【０２６５】

実施例７５

１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール

【０２６６】

ａ）(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（製造例９、０．３００ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）およびピペリジン－４－オール（０．２７１ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（２ｍＬ）中混合物を１１０℃で１時間撹拌した。次いで、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を分取し、水相を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮して、標記化合物（０．３３２ｇ、１００％）を油状物として得た。

LRMS (m/z): 513 $(M+1)^+$。

【０２６７】

ｂ）１－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピペリジン－４－オール

(３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例７５ａ、０．３３２ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｂに記載の実験手順に従って製造して、二塩酸塩として標記化合物（収率１００％）を得た。

LRMS (m/z): 413 $(M+1)^+$。

【０２６８】

ｃ）１－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピペリジン－４－オール

１－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピペリジン－４－オール・二塩酸塩（実施例７５ｂ、０．１３３ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタンから１００％メタノールへの勾配液）によって精製して、純粋な標記化合物（０．１０６ｇ、７０％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 471 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.07 - 2.15 (m, 10H), 2.91 - 3.11 (m, 2H), 3.53 - 4.34 (m, 6H), 4.38 - 4.63 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.00 - 5.36 (m, 1H), 6.91 - 7.12 (m, 1H), 7.34 - 7.60 (m, 1H), 8.23 - 8.42 (m, 1H), 8.48 - 8.66 (m, 1H), 8.69 - 8.86 (m, 1H)。

【０２６９】
実施例７６
３－((３Ｒ)－３－{[５－フルオロ－６－(４－ヒドロキシピペリジン－１－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
１－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピペリジン－４－オール・二塩酸塩（実施例７５ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（６２％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９０：１０のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製した。
LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.62 - 2.35 (m, 8H), 3.12 - 4.33 (m, 12H), 5.31 (s, 1H), 6.79 - 6.96 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 8.27 - 8.44 (m, 1H), 8.45 - 8.61 (m, 2H)。
【０２７０】
実施例７７
２－{(３Ｒ)－３－[[５－フルオロ－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル](メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール
２－ヒドロキシ酢酸（０.０１６ｇ、０.２１ｍｍｏｌ）および１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（０.０８２ｇ、０.２２ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中混合物を室温で１５分間撹拌した。５－フルオロ－Ｎ－メチル－６－(２－メチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例２１ｂ、０.０７５ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０.１５０ｍＬ、１.１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、水（５０ｍＬ）および２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を添加し、得られた溶液を３０分間撹拌した。次いで、該生成物を 酢酸エチル（×３）で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９２：８のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製して、標記化合物（０.０５５ｇ、６４％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.62 - 2.25 (m, 4H), 2.50 - 3.34 (m, 8H), 3.41 - 3.78 (m, 2H), 4.03 - 4.35 (m, 2H), 4.41 - 4.61 (m, 1H), 4.61 - 5.03 (m, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.73 - 7.98 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 1H), 8.59 - 8.74 (m, 2H)。
【０２７１】
実施例７８
３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル
ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例

５、０．２５０ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]－４－(４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（実施例３７ｂ、０．２６８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って青白い色の固体として得た（９０％）。

LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$。

【０２７２】

ｂ）（４－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{２－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－４－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７８ａ）から、実施例７３ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（９９％）。

LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$。

【０２７３】

ｃ）３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[２－(ヒドロキシメチル)ピリジン－４－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

(４－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール（実施例７８ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（３１％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９２：８のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製した。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74 - 2.33 (m, 4H), 3.18 - 4.60 (m, 8H), 4.82 - 4.98 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.77 - 7.05 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.79 - 8.07 (m, 2H), 8.36 - 8.86 (m, 4H)。

【０２７４】

実施例７９

５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸

５－(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－２－カルボン酸エチル（実施例３８ｃ、０．１２０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）の混合物中溶液に水酸化ナトリウムの２Ｍ水溶液（０．５８０ｍＬ）を添加し、得られた溶液を室温で一夜撹拌した。次いで、該反応混合物を水で希釈し、ｐＨ＝５に酸性化し、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）による精製のために直接注入して、標記化合物（０．０３９ｇ、３４％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 492 $(M+1)^+$。

【０２７５】

実施例８０

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－ピリジン－４－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

３－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル（製造例７ｂ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って暗黄色の固体として

得た（７９％）。
LRMS (m/z): 448 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 - 2.04 (m, 3H), 2.11 - 2.29 (m, 1H), 3.10 - 3.34 (m, 2H), 3.39 - 3.56 (m, 2H), 3.64 - 3.83 (m, 1H), 3.95 - 4.12 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.58 - 4.76 (m, 1H), 5.08 - 5.22 (m, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.53 (dt 2H), 8.61 - 8.84 (m, 3H)。
【０２７６】
実施例８１
２－[(３Ｒ)－３－({６－[６－(ジメチルアミノ)ピリジン－３－イル]－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール
２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７、０.０９８ｇ、０.２４ｍｍｏｌ）およびＮ,Ｎ－ジメチル－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン－２－アミン（５－ブロモ－Ｎ,Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミンから、実施例３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９８：２）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０.０４０ｇ、３４％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 491 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 - 2.38 (m, 4H), 3.06 - 3.29 (m, 6H), 3.33 - 5.09 (m, 9H), 6.53 - 6.71 (m, 1H), 6.79 - 6.97 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 - 8.79 (m, 3H), 9.04 (s, 1H)。
【０２７７】
実施例８２
２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２'－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－４,５'－ビピリミジン－６－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール
２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７、０.０９８ｇ、０.２４ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリミジン（５－ブロモ－２－メチルピリミジンから、実施例３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０.１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０.０４９ｇ、４４％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 463 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 - 2.40 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.09 - 4.75 (m, 8H), 5.06 - 5.31 (m, 1H), 6.79 - 6.98 (m, 1H), 7.26 - 7.42 (m, 1H), 8.32 - 8.86 (m, 3H), 9.39 (s, 2H)。
【０２７８】
実施例８３
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－エトキシエトキシ)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－

オキソエタノール
ａ）（３Ｒ）－３－{[６－（２－エトキシエトキシ）－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル
（３Ｒ）－３－[（６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および２－エトキシエタノールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って無色の固体として得た（６３％）。
LRMS (m/z): 501 $(M+1)^+$。
【０２７９】
ｂ）３－{４－（２－エトキシエトキシ）－５－フルオロ－６－[（３Ｒ）－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン
（３Ｒ）－３－{[６－（２－エトキシエトキシ）－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]オキシ}ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（実施例８３ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って油状物として得た（１００％）。
LRMS (m/z): 401 $(M+1)^+$。
【０２８０】
ｃ）２－((３Ｒ）－３－{[６－（２－エトキシエトキシ）－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル）－２－オキソエタノール
３－{４－（２－エトキシエトキシ）－５－フルオロ－６－[（３Ｒ）－ピペリジン－３－イルオキシ]ピリミジン－２－イル}ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン（実施例８３ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（５１％）、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／メタノール（０％～１００％））によって精製した。
LRMS (m/z): 459 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.20 - 1.29 (m, 3H), 1.65 - 1.94 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.92 - 3.20 (m, 2H), 3.29 - 3.66 (m, 3H), 3.66 - 3.78 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 2H), 3.95 - 4.04 (m, 1H), 4.14 - 4.32 (m, 2H), 4.60 - 4.78 (m, 3H), 6.85 (q, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 1H), 8.28 - 8.70 (m, 3H)。
【０２８１】
実施例８４
２－[（３Ｒ）－３－({５－フルオロ－６－[６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ）ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール
ａ）（３Ｒ）－３－[（５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{６－[（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル]ピリジン－３－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
（３Ｒ）－３－[（６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１，５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０．２５０ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および２－[（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル]－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノールから、実施例３７ａおよび３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル（２０：８０））によって精製して、標記化合物（０．２３７ｇ、７０％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$。
【０２８２】

ｂ）（５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{６－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－３－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８４ａ）から、実施例７３ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（１００％）。

LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$。

【０２８３】

ｃ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

(５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール（実施例８４ｂ、０.０６５ｇ、０.１６ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物を、まず、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製して、純粋な標記化合物（０.００５ｇ、７％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 - 2.30 (m, 3H), 2.98 - 4.95 (m, 11H), 5.01 - 5.23 (m, 1H), 6.82 - 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.57 (m, 2H), 8.39 - 8.60 (m, 2H), 8.60 - 8.80 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)。

【０２８４】

実施例８５

３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[６－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

(５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－２－イル)メタノール（実施例８４ｂ、０.０２３ｇ、０.０６ｍｍｏｌ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って青白い色の固体として得た（２３％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９０：１０のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製した。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.13 - 2.40 (m, 2H), 3.08 - 4.97 (m, 9H), 6.77 - 7.02 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.58 (m, 1H), 8.34 - 8.83 (m, 3H), 9.25 (d, 1H)。

【０２８５】

実施例８６

２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

２－{(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール（製造例７、０.０９８ｇ、０.２４ｍｍｏｌ）および２,６－ジメチル－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（４－ブロモ－２,６－ジメチルピリジンから、実施例３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９８：２）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液と

して水／１：１のアセトニトリル－メタノール［０．１％ｖ／ｖ緩衝化ギ酸アンモニウム］０％～１００％）によって精製して、標記化合物（０．００１４ｇ、１２％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 476 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.76 - 2.32 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.96 - 5.39 (m, 9H), 6.76 - 6.99 (m, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.41 - 8.61 (m, 2H), 8.70 (m, 1H)。

【０２８６】

実施例８７

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０．３００ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）および２,６－ジメチル－４－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（４－ブロモ－２,６－ジメチルピリジンから、実施例３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０．１４９ｇ、４３％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 519 $(M+1)^+$。

【０２８７】

ｂ）６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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８７ａ、０．１４９ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に塩酸のジオキサン中４Ｍ溶液（１．５ｍＬ）を添加した。該反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、揮発物質を減圧除去して、二塩酸塩として標記化合物０．１４１ｇ（収率１００％）を得た。

LRMS (m/z): 418 $(M+1)^+$。

【０２８８】

ｃ）３－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－５－フルオロ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例８７ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（７７％）。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）へ）によって精製した。

LRMS (m/z): 485 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.74 - 2.33 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.99 - 5.28 (m, 8H), 6.80 - 7.03 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 1H), 7.58 - 7.76 (m, 2H), 8.39 - 8.60 (m, 2H), 8.60 - 8.78 (m, 1H)。

【０２８９】

実施例８８

２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{５－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５、０.３３５ｇ、０.５６ｍｍｏｌ）および３－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]－５－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)ピリジン（(５－ブロモピリジン－３－イル)メタノールから、実施例３７ａおよび３７ｂの記載に従って製造した）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンからヘキサン／酢酸エチル（２０：８０））によって精製して、標記化合物（０.３３５ｇ、９９％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 605 $(M+1)^+$。

【０２９０】

ｂ）(５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－イル)メタノール

(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イル－６－{５－[(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ)メチル]ピリジン－３－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８８ａ、０.３３５ｇ、０.５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液に１Ｎ塩酸（１.７０ｍＬ）を添加した。該反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、６０℃で３時間撹拌し、次いで、水（１５ｍＬ）および水酸化ナトリウム２Ｍ溶液（１ｍＬ）を添加した。該生成物をジクロロメタン（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発乾固させて、標記化合物（０.２０９ｇ、９０％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 420 $(M+1)^+$。

【０２９１】

ｃ）２－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－２－オキソエタノール

(５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－イル)メタノール（実施例８８ｂ、０.１０４ｇ、０.２５ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物をメタノール（１５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）および数滴の水酸化ナトリウム２Ｍ溶液の混合物で１時間処理し、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから８５：１５のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製して、標記化合物（０.０４１ｇ、３５％）を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 478 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.58 - 2.32 (m, 5H), 3.04 - 4.43 (m, 7H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.77 - 6.97 (m, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 1H), 8.38 - 8.53 (m, 2H), 8.53 - 8.73 (m, 3H), 9.17 (s, 1H)。

【０２９２】

実施例８９

３－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[５－(ヒドロキシメチル)ピリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]－３－オキソプロパンニトリル

(５－{５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,

５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－イル)メタノール（実施例８８ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って淡黄色の固体として得た（５１％）。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９０：１０）へ）によって精製した。

LRMS (m/z): 487 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.61 - 2.29 (m, 4H), 2.99 - 4.18 (m, 6H), 4.17 - 4.36 (m, 1H), 4.46 - 4.63 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.79 - 6.97 (m, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 1H), 8.28 - 8.54 (m, 2H), 8.54 - 8.76 (m, 2H), 9.06 - 9.28 (m, 1H)。

【０２９３】

実施例９０

（２Ｓ)－１－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－２－オール

ａ）(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－{[(２Ｓ)－２－ヒドロキシプロピル]オキシ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチル

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例５）および(２Ｓ)－１－メトキシプロパン－２－オールから、実施例１５ａに記載の実験手順に従って標記化合物および(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｓ)－２－ヒドロキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの（１.８：１）混合物として得た。

LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$。

【０２９４】

ｂ）(２Ｓ)－１－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)プロパン－２－オール

実施例９０ａで得た混合物から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って標記化合物および(２Ｓ)－２－({５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルオキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)プロパン－１－オール（７１％）の（２：１）混合物として得た。

LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$。

【０２９５】

ｃ）(２Ｓ)－１－[(５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]オキシ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)オキシ]プロパン－２－オール

実施例９０ｂで得た混合物から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得（１６％）、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／メタノール（０％～１００％））によって精製した。

LRMS (m/z): 445 $(M+1)^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 - 1.39 (m, 3H), 1.66 - 1.96 (m, 3H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.98 - 3.79 (m, 5H), 3.93 - 4.81 (m, 7H), 6.82 - 6.94 (m, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 1H), 8.32 - 8.47 (m, 1H), 8.61 (s, 2H)。

【０２９６】

実施例９１

５－[(３Ｒ)－３－({５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}アミノ)ピペリジン－１－イル]ピラジン－２－カルボニトリル

５－フルオロ－６－[(１Ｒ)－２－メトキシ－１－メチルエトキシ]－Ｎ－[(３Ｒ)－ピ

ペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例６０ｂ）から、実施例５４に記載の実験手順に従って薄黄色の固体として得（４７％）、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチルへの勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 504 $(M+1)^+$。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 1.31 - 1.39 (m, 3H), 1.54 - 2.16 (m, 5H), 2.91 - 3.21 (m, 3H), 3.48 - 3.73 (m, 2H), 4.74 (s, 5H), 5.54 (td, 1H), 6.94 - 7.07 (m, 1H), 7.20 - 7.37 (m, 2H), 8.23 - 8.35 (m, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 - 8.83 (m, 1H)。

【０２９７】

実施例９２

５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル

ａ）６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル

６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸（実施例４６ｂ、０.０９３ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０.１１５ｇ、０.３５ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（０.０２７ｍＬ、１.５０ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（２.５ｍＬ）中混合物を６０℃で１時間撹拌した。次いで、該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発させた。該生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）へ）によって精製して、標記化合物（０.０８５ｇ、９０％）を油状物として得た。

LRMS (m/z): 499 $(M+1)^+$。

【０２９８】

ｂ）５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル

６－{[(３Ｒ)－１－(tert－ブトキシカルボニル)ピペリジン－３－イル]アミノ}－５－フルオロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル（実施例９２ａ、０.０８５ｇ、０.１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）中溶液にトリフルオロ酢酸（０.３０２ｍＬ）を添加した。該混合物を室温で３０分間撹拌し、揮発物質を真空除去し、残留物を水に再溶解した。重炭酸ナトリウム飽和溶液でｐＨを９に調整し、該生成物をジクロロメタン（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空蒸発させて、標記化合物（０.０６８ｇ、１００％）を油状物として得た。

LRMS (m/z): 399 $(M+1)^+$。

【０２９９】

ｃ）５－フルオロ－６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル

５－フルオロ－６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－カルボン酸イソプロピル（実施例９２ｂ、０.０６８ｇ、０.１７ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから９５：５のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製して、標記化合物（０.０１５ｇ、１９％）を薄黄色の固体として得た。

LRMS (m/z): 457 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 - 1.47 (m, 6H), 1.69 - 2.27 (m, 4H), 3.09 - 4.67 (m, 8H), 5.19 (s, 1H), 5.28 - 5.45 (m, 1H), 6.82 - 6.92 (m, 1H), 7.29 - 7.41

(m, 1H), 8.46 - 8.55 (m, 1H), 8.55 - 8.78 (m, 2H)。

【０３００】

実施例９３

２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(Ｒ)－３－((６－クロロ－５－メチル－２－(ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例８ｃ）から、実施例４２ｃに記載の実験手順に従って油状物として得た（３１％）。

LRMS (m/z): 439 $(M+1)^+$。

【０３０１】

ｂ）６－メトキシ－５－メチル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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９３ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（９９％）。

LRMS (m/z): 339 $(M+1)^+$。

【０３０２】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－５－メチル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

６－メトキシ－５－メチル－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９３ｂ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って白色の固体として得（４１％）、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／メタノール（０％～１００％））によって精製した。

LRMS (m/z): 396 $(M+1)^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.59 - 1.86 (m, 6H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 3.02 - 3.93 (m, 6H), 4.01 (d, 3H), 4.09 - 4.35 (m, 3H), 6.75 - 6.86 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.39 - 8.72 (m, 3H)。

【０３０３】

実施例９４

２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.３００ｇ、０.７０ｍｍｏｌ）から、実施例４２ａに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（７４％）。反応が完了するまで過剰のナトリウムメトキシドのメタノール中溶液を添加した。

LRMS (m/z): 425 $(M+1)^+$。

【０３０４】

ｂ）６－メトキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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９４ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（８０％）。

LRMS (m/z): 343 $(M+1)^+$。

【０３０５】

ｃ）２－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

６－メトキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９４ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（８０％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９１：９）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 - 2.23 (m, 4H), 3.01 - 3.18 (m, 1H), 3.31 - 3.92 (m, 4H), 3.92 - 4.10 (m, 3H), 4.10 - 4.93 (m, 3H), 5.43 - 5.64 (m, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 1H), 8.39 - 8.60 (m, 2H), 8.60 - 8.78 (m, 1H)。

【０３０６】

実施例９５

３－{(３Ｒ)－３－[(６－メトキシ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－３－オキソプロパンニトリル

６－メトキシ－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９４ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（９３％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８０：２０）への勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 383 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.66 - 2.25 (m, 4H), 3.23 - 3.91 (m, 5H), 3.93 - 4.15 (m, 3H), 4.18 - 4.86 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.88 (dt, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 1H), 8.46 - 8.59 (m, 2H), 8.59 - 8.75 (m, 1H)。

【０３０７】

実施例９６

２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

２－メトキシエタノール（０.５５ｍＬ、７.０ｍｍｏｌ）およびカリウムtert－ブタノール（０.２３６ｇ、２.１ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.３００ｇ、０.７０ｍｍｏｌ）を添加し、該反応混合物を還流下にて一夜撹拌した。該反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとに分配させた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９５：５）への勾配液）によって精製して、標記化合物（０.１８８ｇ、５７％）を固体として得た。

LRMS (m/z): 469 $(M+1)^+$。

【０３０８】

ｂ）６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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９６ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（８６％

）。
LRMS (m/z): 369 $(M+1)^+$。
【０３０９】
ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール
６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９６ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（２０％）。粗物質を、まず、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）へ）によって精製し、最後に分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 427 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.63 - 2.25 (m, 4H), 3.01 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 4.30 (m, 9H), 4.37 - 4.81 (m, 3H), 5.47 - 5.70 (m, 1H), 6.79 - 6.96 (m, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 8.40 - 8.57 (m, 2H), 8.57 - 8.71 (m, 1H)。
【０３１０】
実施例９７
３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
６－(２－メトキシエトキシ)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９６ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（２５％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、最後に、分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 436 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.64 - 2.25 (m, 4H), 2.87 - 4.17 (m, 11H), 4.34 - 4.81 (m, 3H), 5.53 - 5.67 (m, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 1H), 8.41 - 8.58 (m, 2H), 8.58 - 8.70 (m, 1H)。
【０３１１】
実施例９８
２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール
ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.３００ｇ、０.７０ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０.１５３ｇ、３８％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 502 $(M+1)^+$。

【０３１２】
ｂ）６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
(３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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９８ａ）から、実施例２０ｂに記載の実験手順に従って薄白色の固体として得た（５７％）。
LRMS (m/z): 402 $(M+1)^+$。
【０３１３】
ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール
６－(２－メトキシピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン（実施例９８ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（２９％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（９１：９）への勾配液）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、最後に、分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製した。
LRMS (m/z): 460 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 - 2.32 (m, 4H), 3.08 - 3.90 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 4.09 - 5.03 (m, 3H), 6.57 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.31 - 7.48 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (m, 1H)。
【０３１４】
実施例９９
２－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール
ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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
(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.３００ｇ、０.７０ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）への勾配液）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０.１２８ｇ、４１％）を白色の固体として得た。
LRMS (m/z): 486 $(M+1)^+$。
【０３１５】
ｂ）６－(６－メチルピリジン－３－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン
(３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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９９ａ）から、実施例６７ｂに記載の実験手順に従って得て、二塩酸塩として標記化合物を得た（収率９３％）。
LRMS (m/z): 386 $(M+1)^+$。
【０３１６】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

６－(６－メチルピリジン－３－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例９９ｂ、０.０８５ｇ、０.１８ｍｍｏｌ）から、実施例６７ｃに記載の実験手順に従って製造した。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンから８５：１５のジクロロメタン／メタノールへ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０.０８２ｇ、５０％）を青白い色の固体として得た。

LRMS (m/z): 444 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.38 - 2.10 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 - 3.15 (m, 2H), 3.57 - 4.80 (m, 4H), 6.67 - 6.89 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.27 - 7.58 (m, 2H), 8.18 - 9.30 (m, 4H)。

【０３１７】

実施例１００

３－((３Ｒ)－３－{[６－(６－メチルピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

６－(６－メチルピリジン－３－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例９９ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（４８％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製した。

LRMS (m/z): 453 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.68 - 2.30 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.06 - 3.93 (m, 5H), 4.03 - 4.55 (m, 2H), 4.81 - 5.04 (m, 1H), 6.48 - 6.69 (m, 1H), 6.80 - 7.02 (m, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.47 - 8.82 (m, 3H), 9.23 (s, 1H)。

【０３１８】

実施例１０１

２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.２７６ｇ、０.６４ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）への勾配液）によって精製して、標記化合物を白色の固体として得た。

LRMS (m/z): 500 $(M+1)^+$。

【０３１９】

ｂ）６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン

(３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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１０１ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（５２％）。

LRMS (m/z): 400 $(M+1)^+$。

【０３２０】

ｃ）２－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－２－オキソエタノール

６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例１０１ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（５５％）。粗物質を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）へ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製した。

LRMS (m/z): 458 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 - 2.29 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.01 - 5.07 (m, 9H), 6.43 - 6.73 (m, 1H), 6.77 - 7.06 (m, 1H), 7.31 - 7.46 (m, 1H), 7.52 - 7.75 (m, 2H), 8.45 - 8.86 (m, 3H)。

【０３２１】

実施例１０２

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

６－(２,６－ジメチルピリジン－４－イル)－Ｎ－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イル]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－アミン・二塩酸塩（実施例１０１ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って白色の固体として得た（５４％）。粗物質を、まず、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、次いで、フラッシュクロマトグラフィー（クロロホルムからクロロホルム／メタノール（９５：５））によって精製した。

LRMS (m/z): 467 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.69 - 2.30 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.19 - 4.53 (m, 7H), 4.76 - 5.12 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.82 - 7.03 (m, 1H), 7.32 - 7.49 (m, 1H), 7.56 - 7.71 (m, 2H), 8.45 - 8.70 (m, 2H), 8.70 - 8.85 (m, 1H)。

【０３２２】

実施例１０３

３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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

カリウムtert－ブトキシド（０.５２３ｇ、４.７ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）中溶液にエチレングリコール（２ｍＬ）を添加し、得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、(３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.４００ｇ、０.９３ｍｍｏｌ）を添加し、該混合物を８５℃で一夜加熱した。過剰の試薬を添加し、出発物質が消費されてしまうまで該混合物を加熱還流した。該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて蒸発させた。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－

メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０．３２４ｇ、７６％）を黄色がかった油状物として得た。
LRMS (m/z): 455 $(M+1)^+$。
【０３２３】
ｂ）２－({６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール
(３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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１０３ａ）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た（１００％）。
LRMS (m/z): 355 $(M+1)^+$。
【０３２４】
ｃ）３－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル
２－({６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール・二塩酸塩（実施例１０３ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って青白い色の固体として得た（６１％）。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタンからジクロロメタン／メタノール（８５：１５）へ）によって精製した。
LRMS (m/z): 422 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 - 2.23 (m, 4H), 2.91 - 4.18 (m, 10H), 4.36 - 4.92 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.77 - 6.99 (m, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 1H), 8.41 - 8.57 (m, 2H), 8.57 - 8.68 (m, 1H)。
【０３２５】
実施例１０４
５－((３Ｒ)－３－{[６－(２－ヒドロキシエトキシ)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)ピラジン－２－カルボニトリル
２－({６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}オキシ)エタノール・二塩酸塩（実施例１０３ｂ、０.２９２ｇ、０.８２ｍｍｏｌ）、５－クロロピラジン－２－カルボニトリル（０.１２６ｇ、０.９１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０.１８２ｇ、１.３２ｍｍｏｌ）のＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）中懸濁液をマイクロ波照射下にて１２０℃で１時間加熱した。該反応混合物を水と酢酸エチルとに分配させ、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下にて蒸発させた。粗生成物を、まず、フラッシュクロマトグラフィー（１００％ヘキサンから１００％酢酸エチルへ）によって精製し、次いで、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製して、標記化合物（０.０６８ｇ、１８％）を固体として得た。
LRMS (m/z): 458 $(M+1)^+$。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 - 2.30 (m, 4H), 3.10 - 3.52 (m, 3H), 3.87 - 4.15 (m, 4H), 4.44 - 4.68 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.77 - 6.96 (m, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 8.11 - 8.21 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.56 (m, 1H), 8.64 (s, 1H)。
【０３２６】
実施例１０５
５－(６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－３－オール
ａ）(３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－

ａ]ピリジン－３－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

（３Ｒ)－３－[(６－クロロ－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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（製造例１０ｃ、０.４００ｇ、０.９３ｍｍｏｌ）から、実施例２０ａに記載の実験手順に従って得た。粗生成物を、さらなる精製を行わずに次工程で使用した。

LRMS (m/z): 488 $(M+1)^+$。

【０３２７】

ｂ）５－{６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－オール

（３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－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１０５ａで得た粗生成物）から、実施例１４ｂに記載の実験手順に従って二塩酸塩を固体として得た。

LRMS (m/z): 388 $(M+1)^+$。

【０３２８】

ｃ）５－(６－{[(３Ｒ)－１－グリコロイルピペリジン－３－イル]アミノ}－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)ピリジン－３－オール

５－{６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－オール・二塩酸塩（実施例１０５ｂ）から、製造例７に記載の実験手順に従って白色の固体として得た（０.０３１ｇ、２７％）。粗物質を、まず、逆相クロマトグラフィー（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）からのＣ－１８シリカ、溶離液として水／１：１のアセトニトリル－メタノール（０％～１００％））によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 446 $(M+1)^+$。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 2.15 (m, 4H), 2.60 - 3.21 (m, 3H), 3.49 - 4.81 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.33 - 7.62 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.14 - 8.35 (m, 1H), 8.49 - 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H)。

【０３２９】

実施例１０６

３－((３Ｒ)－３－{[６－(５－ヒドロキシピリジン－３－イル)－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル]アミノ}ピペリジン－１－イル)－３－オキソプロパンニトリル

５－{６－[(３Ｒ)－ピペリジン－３－イルアミノ]－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル}ピリジン－３－オール・二塩酸塩（実施例１０５ｂ）から、製造例６ｂに記載の実験手順に従って青白い色の固体として得た（０.０３０ｇ、２６％）。粗物質を分取ＨＰＬＣ（水からメタノールへの勾配液）によって精製した。

LRMS (m/z): 455 $(M+1)^+$.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 - 1.83 (m, 4H), 2.59 - 3.19 (m, 5H), 3.45 - 4.43 (m, 4H), 6.66 - 6.94 (m, 1H), 6.95 - 7.19 (m, 1H), 7.31 - 7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 - 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H)。

【０３３０】

実施例１０７

２－{(３Ｒ)－３－[(５－フルオロ－６－モルホリン－４－イル－２－ピラゾロ[１,５－ａ]ピリジン－３－イルピリミジン－４－イル)(メチル)アミノ]ピペリジン－１－イル}－２－オキソエタノール

【０３３１】

薬理学的活性

インビトロＪＡＫキナーゼアッセイ

下記のアッセイを用いて、化合物がＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＪＡＫ３を阻害する能力をスクリーニングした。

【０３３２】

ヒトＪＡＫ１（ａａ８５０－１１５４）、ＪＡＫ２（ａａ８２６－１１３２）、ＪＡＫ３（ａａ７９５－１１２４）およびＴｙｋ２（ａａ８７１－１１８７）の触媒ドメインは、バキュロウイルス発現系を用いてＮ末端ＧＳＴ融合タンパク質として発現され、Carna Biosciencesから購入した。

【０３３３】

酵素活性を、ビオチニル化ペプチドであるポリ(ＧＴ)－ビオチン（CisBio）を基質として用いてアッセイした。反応中のペプチド濃度は、ＪＡＫ１について６０ｎＭ、ＪＡＫ２について２０ｎＭ、ＪＡＫ３について１４０ｎＭ、そしてＴｙｋ２について５０ｎＭであった。リン酸化の程度を、ＴＲ－ＦＲＥＴ（時間分割蛍光エネルギー移動法）により検出した。

【０３３４】

化合物のＩＣ$_{50}$値を、８ｍＭ　ＭＯＰＳ（ｐＨ７.０）、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、０.０５％β－メルカプトエタノール、０.４５ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ中に酵素、ＡＴＰおよびペプチドを含む反応混合物中の各キナーゼについて測定した。反応物中のＡＴＰ濃度は、ＪＡＫ１について３μＭ、ＪＡＫ２について０.２μＭ、ＪＡＫ３について０.６μＭ、およびＴｙｋ２について１.８μＭであった。酵素反応は、室温で３０分間行った。次いで、０.１１５μｇ／ｍＬの抗ホスホＴｙｒ（ＰＴ６６）－クリプテート（CisBio）およびＳＡ－Ｂ比を一定に保つために可変濃度のＳＡ－ＸＬ６６５（CisBio）を含む、クエンチ検出緩衝液（５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、０.５Ｍ　ＫＦ、ＥＤＴＡ　０.２５Ｍ、０.１％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、ｐＨ７.５）２０μＬを用いて反応を停止させた。３時間インキュベートし、蛍光共鳴エネルギー移動を読み出すために設定したＶｉｃｔｏｒ　２Ｖ分光蛍光光度計（PerkinElmer）で読み出した。

【０３３５】

上記で用いた頭字語のいくつかは以下の意味を有する：

ＡＡ：アミノ酸
ＧＳＴ：グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ
ＭＯＰＳ：３－(Ｎ－モルホリノ)プロパンスルホン酸
ＢＳＡ：ウシ血清アルブミン
ＡＴＰ：アデノシン三リン酸
ＥＤＴＡ：エチレンジアミン四酢酸
ＨＥＰＥＳ：４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペラジンエタンスルホン酸
ＳＡ－ＸＬ６６５：ストレプトアビジン（ストレプトマイセス・アビディニイから単離したビオチン結合四量体タンパク質）ＸＬ６６５

【０３３６】

表１は、本発明で記載される例示化合物についてのＩＣ$_{50}$値を示す。

【表１－１】

表１

実施例番号	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
1	3	0.5	12
2	4	1	82
3	4	0.8	150
4	4	1	220
5	2	0.5	9
6	3	0.7	15
7	2	0.5	10
8	10	0.7	16
9	3	0.7	85
10	0.7	0.5	32
11	3	1	40
12	4	0.5	4
13	4	1	4
14	1	0.5	1
15	2	1	13
16	1	0.7	4
17	1	0.6	2
18	2	0.6	1
19	2	0.3	2
20	1	0.5	1
21	11	1	6
22	4	0.7	7
23	5	1	8
24	6	1	17
25	2	0.6	22

【表１－２】

実施例番号	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
26	30	4	26
27	3	0.7	19
28	3	0.8	5
29	10	4	27
30	2	0.6	4
31	2	0.4	1
32	4	0.6	2
33	2	0.6	6
34	4	0.2	2
35	2	2	7
36	2	0.5	2
37	7	1	2
38	6	2	4
39	3	0.8	11
40	2	0.8	4
41	3	1	8
42	1	1	13
43	1	0.7	4
44	140	74	970
45	3	1	4
46	4	3	10
47	12	4	10
48	5	2	13
49	14	10	35
50	9	3	15
51	3	2	36
52	11	1	11
53	3	0.5	2
54	2	2	7
55	33	12	170
56	8	7	43
57	2	2	19
58	7	2	66

【表１－３】

実施例番号	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
59	4	3	29
60	16	7	110
61	8	10	58
62	7	1	4
63	9	3	127
64	4	3	28
65	9	2	38
66	4	0.3	10
67	23	5	139
68	6	1	48
69	11	3	37
70	8	3	28
71	26	2	35
72	6	1	6
73	27	2	13
74	4	1	3
75	26	4	29
76	5	1	9
77	23	2	3
78	1	0.5	2
79	6	1	2
80	4	1	2
81	2	1	3
82	8	2	9
83	4	2	32
84	5	1	2

【表１－４】

実施例番号	IC_{50} JAK3 (nM)	IC_{50} JAK2 (nM)	IC_{50} JAK1 (nM)
85	4	1	1
86	1	3	1
87	3	1	10
88	4	1	14
89	3	1	5
90	4	1	14
91	5	2	114
92	4	1	12
93	6	3	23
94	7	1	7
95	7	3	3
96	2	1	6
97	1	1	2
98	5	2	3
99	7	9	2
100	2	2	0.5
101	1	1	2
102	5	2	1
103	1	1	1
104	1	3	4
105	5	5	2
106	1	1	1

【０３３７】

表１から、式（Ｉ）で示される化合物がＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＪＡＫ３キナーゼの

強力な阻害剤であることを見ることができる。好ましい本発明の化合物は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＪＡＫ３キナーゼの阻害について、各ヤヌスキナーゼについて１μＭ（１０００ｎＭ）未満、好ましくは０．５μＭ（５００ｎＭ未満）、より好ましくは０．２μＭ（２００ｎＭ）未満のＩＣ$_{50}$値を有する（上記のとおりに決定）。

【０３３８】

本発明の化合物は、Ａｍｅｓ遺伝子毒性スクリーンにおいてプロファイルの改善を呈することが示された。

【０３３９】

本発明は、また、治療による人体または動物体の処置に用いるための本明細書に記載の本発明の化合物を対象とする。医薬用途が意図される本発明の化合物は、結晶または非晶質品またはそれらの混合物として投与し得る。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、スプレー乾燥または蒸発乾燥のような方法により、例えば、固形プラグ、粉末またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥をこの目的に使用することができる。

【０３４０】

組合せ剤

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、また、ヤヌスキナーゼの阻害による寛解を受けやすい病態または疾患の処置において、他の有効化合物と組み合わせることもできる。

【０３４１】

本発明の組合せ剤は、所望により、皮膚科疾患、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、炎症性または自己免疫媒介性疾患、機能障害、神経障害、心血管疾患、ウイルス感染症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、疼痛、骨髄および臓器移植拒絶反応、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、癌、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍の処置に有用であることが知られている１種類以上のさらなる活性物質を含むことができ；より具体的には、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎、ならびに乾性角結膜炎から選択され、該さらなる活性物質は、例えば、

ａ）コルチコイドおよびグルココルチコイド、例えば、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、フロ酸フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロンまたはプレドニゾン；

ｂ）ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えば、メトトレキサートまたはプララトレキサート；

ｃ）ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）阻害剤、例えば、レフルノミド、テリフルノミドまたはＡＳＬＡＮ－００３またはＬＡＳ１８６３２３；

ｄ）プリンアンタゴニスト、例えば、アザチオプリン、メルカプトプリンまたはチオグアニン；

ｅ）抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン、クロロキンまたはキナクリン；

ｆ）カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンＡ、タクロリムス、ピメクロリムスまたはボクロスポリン；

ｇ）イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＭＰＤＨ）阻害剤、例えば、ミコフェノール酸モフェチル、リバビリンまたはミゾリビン；

ｈ）フマル酸エステル、例えば、フマル酸ジメチル；
ｉ）ビタミンＤ３誘導体、例えば、カルシポトリオール、カルシトリオールまたはタカルシトール；
ｊ）レチノイド、例えば、タザロテン、アリトレチノイン、アシトレチンまたはイソトレチノイン；
ｋ）抗腫瘍壊死因子α（抗ＴＮＦα）モノクローナル抗体、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブペゴルまたはゴリムマブ；
ｌ）可溶性腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）受容体、例えば、エタネルセプトまたはＣＣ－１１０５０；
ｍ）抗インターロイキン６受容体（ＩＬ－６Ｒ）抗体、例えば、トシリズマブ、サリルマブ、ＳＡ－２３７またはＡＬＸ－００６１；
ｎ）抗インターロイキン１２受容体（ＩＬ－１２Ｒ）／インターロイキン２３受容体（ＩＬ－２３Ｒ）抗体、例えば、ウステキヌマブ；
ｏ）抗インターロイキン１７受容体（ＩＬ－１７Ｒ）抗体、例えば、ブロダルマブ；
ｐ）抗ＣＤ２０（Ｂリンパ球タンパク質）抗体、例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、オクレリズマブ、ウブリツキシマブ（ubulituximab）、ベルツズマブ、オカラツズマブ；
ｑ）抗インターロイキン５（ＩＬ－５）抗体、例えば、メポリズマブ；
ｒ）抗インターロイキン５受容体（ＩＬ－５Ｒ）抗体、例えば、ベンラリズマブ；
ｓ）抗インターロイキン１３（ＩＬ－１３）抗体、例えば、レブリキズマブまたはトラロキヌマブ；
ｔ）抗インターロイキン４受容体（ＩＬ－４Ｒ）／インターロイキン１３受容体（ＩＬ－１３Ｒ）抗体、例えば、デュピルマブ；
ｕ）抗インターロイキン１７（ＩＬ－１７）抗体、例えば、セクキヌマブ、イキセキズマブまたはビメキズマブ（bimekizumab）；
ｖ）抗インターロイキン１受容体（ＩＬ－１Ｒ）抗体；
ｗ）抗免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）抗体、例えば、オマリズマブまたはキリズマブ（quilizumab）；
ｘ）抗Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）、例えば、ベリムマブまたはアタシセプト；
ｙ）抗ＣＤ１９（Ｂリンパ球タンパク質）モノクローナル抗体、例えば、ブリナツモマブ、ＭＥＤＩ－５５１またはＭＯＲ－２０８；
ｚ）κオピオイド刺激薬、例えば、ナルフラフィン、ナルブフィン、アシマドリンまたはＣＲ－８４５；
ａａ）ニューロキニン１受容体遮断薬、例えば、アプレピタント、ホスアプレピタント、ロラピタント、オルベピタント、トラジピタント（tradipitant）またはセルロピタント；
ｂｂ）ジヒドロプテロイン酸シンターゼ阻害剤、例えば、ダプソンまたはスルファドキシン；
ｃｃ）ヒスタミン１（Ｈ１）受容体遮断薬、例えば、アゼラスチン、エバスチン、デスロラタジン、プロメタジン、ミゾラスチンまたはセチリジン；
ｄｄ）システイニルロイコトリエン（ＣｙｓＬＴ）受容体遮断薬、例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、タイペルカスト、マシルカスト；
ｅｅ）ＴＨ２細胞に発現する化学誘引物質受容体類似分子（ＣＲＴＨ２）阻害剤、例えば、ＯＣ－４５９、ＡＺＤ－１９８１、ＡＤＣ－３６８０、ＡＲＲＹ－５０２またはセチプリパント（setipripant）；または
ｆｆ）局所消毒薬、例えば、トリクロサン、クロルヘキシジン、クリスタルバイオレット０.３％または次亜塩素酸ナトリウム水浴。

【０３４２】

本発明の式（Ｉ）で示される化合物および組合せ剤は、皮膚科疾患、呼吸器疾患、アレルギー性疾患、炎症性または自己免疫媒介性疾患、機能障害、神経障害、心血管疾患、ウ

イルス感染症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、疼痛、骨髄および臓器移植拒絶反応、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、癌、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫および固形腫瘍の処置に用いることができ；より具体的には、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択され；好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置に用いることができる。

【０３４３】

好ましい実施態様において、本発明の式（Ｉ）で示される化合物および組合せ剤は、皮膚科疾患の処置に用いることができる。

【０３４４】

組合せ医薬品における活性化合物は、同一医薬組成物にて一緒に、または同一もしくは異なる経路による、分離（separate）、同時（simultaneous）、付随（concomitant）もしくは逐次（sequential）投与が意図される異なる組成物にて、投与され得る。

【０３４５】

全ての活性薬剤は、同時にまたは極めて近い時間に投与されることが意図される。別法として、１種類または２種類の活性薬剤は朝に、そして他のものはその日の遅くに投与することができる。または、別の計画において、１種類または２種類の活性薬剤は１日２回、他のものは、１日２回行われる投与のうちの１回と同時にまたは別々に、１日１回投与することができる。好ましくは少なくとも２種類、より好ましくは全ての活性剤を同時に一緒に投与する。好ましくは少なくとも２種類、より好ましくは全ての活性剤を混合物として投与する。

【０３４６】

本発明は、また、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置に用いるための、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体と１種類以上の他の治療剤との組合せ医薬品を対象とし、より具体的には、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択され；好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置に用いることができる。

【０３４７】

本発明は、また、これらの疾患を治療するための製剤または医薬の製造のための、本発明の化合物と１種類以上の他の治療薬との組合せ剤の使用を包含する。

【０３４８】

本発明は、また、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体と１種類以上の他の治療薬との組合せ剤の治療有効量を投与することを含む、ヤヌスキナーゼ（

ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置方法であって、具体的には、該病態または疾患は、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択され；好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置におけるものである、処置方法を提供する。

【０３４９】

本発明の組合せ剤における活性化合物は、処置される障害の性質に応じて、いずれかの適切な経路により、例えば、経口的に（シロップ剤、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、制御放出製剤、速溶性製剤等として）；局所的に（クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、経鼻スプレー剤またはエアゾール剤等として）または注射（皮下、皮内、筋肉内、静脈内等）により投与され得る。

【０３５０】

組合せ剤中の活性化合物、すなわち、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体と他の任意の活性化合物は、同一医薬組成物にて一緒に、または同一もしくは異なる経路による、分離（separate）、同時（simultaneous）、付随（concomitant）もしくは逐次（sequential）投与が意図される異なる組成物にて、投与され得る。

【０３５１】

本発明の一の実施は、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎の処置に有用な、好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置に有用な別の活性化合物と組み合わせた同時（simultaneous）、並行（concurrent）、分離（separate）または逐次（sequential）使用についての使用説明書と一緒に含むキット－オブ－パーツからなる。

【０３５２】

本発明の別の実施は、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体と、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎の処置に有用な、好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置に有

用な別の活性化合物とを含むパッケージからなる。

【０３５３】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を薬学的に許容される希釈剤または担体と一緒に含む。

【０３５４】

本明細書で用いる場合、医薬組成物という用語は、本明細書に記載の１種類以上の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体、またはその生理学的／薬学的に許容される塩、溶媒和物、Ｎ－オキシド、立体異性体、重水素化誘導体もしくはそのプロドラッグと、他の化学成分、例えば生理学的／薬学的に許容される担体および賦形剤との混合物をいう。医薬組成物の目的は、化合物の生物への投与を容易にすることである。

【０３５５】

本明細書で用いる場合、生理学的／薬学的に許容される希釈剤または担体とは、生物に対して重大な刺激を引き起こさず、かつ投与された化合物の生物学的活性および特性を無効にしない、担体または希釈剤をいう。

【０３５６】

本発明は、また、本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体および薬学的に許容される希釈剤または担体を、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患、例えば上記の病態または疾患の処置に用いるための１種類以上の他の治療薬とともに含む医薬組成物を提供する。

【０３５７】

本発明は、また、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患、具体的には、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎の処置に、好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置に用いるための本発明の医薬組成物を対象とする。

【０３５８】

本発明は、また、これらの疾患の処置用の医薬の製造のための本発明の医薬組成物の使用を包含する。

【０３５９】

本発明は、また、本発明の医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害によって寛解されやすい病態または疾患の処置方法であって、具体的に該病態または疾患が、アトピー性皮膚炎、乾癬、接触性皮膚炎、湿疹、慢性手湿疹、基底細胞癌、扁平上皮癌、光線角化症、メラノーマ、尋常性白斑、円形脱毛症、皮膚エリテマトーデス、皮膚血管炎、皮膚筋炎、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、セザリー症候群、壊疽性膿皮症、扁平苔癬、水疱形成疾患（尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および表皮水疱性症を包含するがこれらに限定されない）、白血病、リンパ腫および固形腫瘍、関節リウマチ、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、Ｉ型糖尿病、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、気管支拡張症、咳、特発性肺線維症、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ドライアイ、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎および乾性角結膜炎から選択され；好ましくはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性手湿疹、皮膚ループス、円形脱毛症および尋常性白斑の処置におけるものである、方法を提供する。

【０３６０】
本発明は、また、活性成分として、少なくとも、式（Ｉ）で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくはＮ－オキシドもしくは立体異性体もしくは重水素化誘導体である２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体を薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体または希釈剤）とともに含む、医薬組成物を提供する。好ましくは、該組成物は、経口投与、局所投与、経鼻投与、直腸投与、経皮投与または注射による投与に適している剤形で調製される。本発明の化合物は、物理化学的特性（例えば、水およびさまざまな親油性溶媒および親水性溶媒への溶解性、融点および安定性）を示し、これらの特性により、該化合物は局所投与に特に適している。
【０３６１】
好ましい実施態様において、該組成物は、局所投与に適した剤形で調製される。
【０３６２】
本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の送達に適した医薬組成物およびそれらの調製方法は、当業者に容易に明らかである。このような組成物およびその調製方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001に見ることができる。
【０３６３】
ｉ）局所投与
本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、皮膚または粘膜へ局所的に、すなわち、経皮的に（dernmally）または経皮的に（transdermally）、投与することができる。この目的のための局所製剤としては、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤（dusting powders）、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、オブラート剤（wafers）、植込錠、スポンジ剤、繊維剤、絆創膏およびマイクロエマルション剤が挙げられる。他の局所投与手段としては、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、フォノフォレーシス、ソノフォレーシス、および極微針もしくは無針注射による送達が挙げられる。
【０３６４】
局所投与用製剤は、即時および／または調節（modified）放出であるように製剤化し得る。放出調節製剤としては、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が挙げられる。
【０３６５】
ｉｉ）経口投与
本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、経口的に投与し得る（経口投与；per os（ラテン語））。経口投与は、嚥下を含み、それにより化合物は腸から吸収され、門脈循環によって肝臓へ送達され（肝臓初回通過代謝）、最後に消化（ＧＩ）管に入る。
【０３６６】
経口投与用組成物は、本発明の化合物を含んでいる、錠剤、遅延錠、舌下錠、カプセル剤、吸入エアゾール剤、吸入液剤、吸入粉末剤、または液体製剤、例えば、混合物、液剤、エリキシル剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の剤形をとることができ；このような製剤は、当該技術分野で周知の方法によって製造され得る。活性成分はまた、ボーラス剤、舐剤またはペースト剤として提供され得る。
【０３６７】
ｉｉｉ）口腔粘膜投与
本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、また、口腔粘膜を介して投与され得る。口腔粘膜口腔内で、薬物の送達は、３つのカテゴリーに分類される：（ａ）口腔底を覆う粘膜を介する薬物の全身送達である舌下送達、（ｂ）頬を覆う粘膜（頬側粘膜）を介する薬物投与であるバッカル送達および（ｃ）口腔への薬物送達である局所送達。
【０３６８】

口腔粘膜を介して投与される医薬品は、１種類以上の粘膜付着性（生体接着性）ポリマーおよび／または口腔粘膜透過促進剤とともに製剤化される粘膜付着性、速溶性錠剤および固形ロゼンジ製剤を用いて設計され得る。

【０３６９】

ｉｖ）吸入投与

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、また、吸入によって、典型的には、ドライパウダー吸入器からの乾燥粉末の形態で、または、適切な噴射剤を使用するかまたは使用しない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは、細かい霧を作るために電気流体力学を用いるアトマイザー）、もしくはネブライザーからのエアゾールスプレーとして、投与することができる。

【０３７０】

ｖ）鼻粘膜投与

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、また、鼻粘膜を介して投与することもできる。

【０３７１】

鼻粘膜投与用の典型的な組成物は、典型的には、定量噴霧式スプレーポンプによって適用され、緩衝剤、抗菌剤、浸透圧調整剤および粘度調整剤のような慣用の賦形剤と組み合わせていてもよい不活性ビヒクル（例えば、水）中溶液または懸濁液の形態である。

【０３７２】

ｖｉ）非経口投与

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、また、血流中、筋肉内、または内蔵内に直接投与することもできる。非経口投与に適した手段としては、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下が挙げられる。非経口投与に適したデバイスとしては、有針（極微針を含む）注射器、無針注射器および輸液技術が挙げられる。

【０３７３】

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくは、３～９のｐＨへ）のような賦形剤を含み得る水性液剤であるが、ある適用では、それらは、より適切には、滅菌非水性溶液として、または滅菌パイロジェンフリー水のような適切なビヒクルとともに使用される乾燥形態として製剤化され得る。

【０３７４】

例えば凍結乾燥によるような滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術を用いて容易に行うことができる。非経口液剤の調製に用いる本発明の化合物の溶解性は、適切な製剤化技術の使用、例えば、溶解性増強剤の取り込みによって、増強することができる。

【０３７５】

ｖｉｉ）直腸／膣内投与

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体は、直腸または膣に、例えば、坐剤、ペッサリー剤または注腸剤の形で投与することができる。カカオバターは伝統的坐剤基剤であるが、必要に応じて種々の代替物を使用することができる。直腸／膣投与用製剤は即時および／または調節放出であるように製剤化し得る。放出調節製剤としては、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が挙げられる。

【０３７６】

ｖｉｉｉ）眼への投与

本発明の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体はまた、典型的には等張性であってｐＨ調整した滅菌生理食塩水中微粒子化懸濁液または溶液の滴剤の剤形で、眼または耳に直接投与することもできる。眼および耳への投与に適した他の製剤としては、軟膏剤、生分解性（例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（例えば、シリコン）植込錠、オブラート剤、レンズ、および微粒子系または小胞系（例えば、

ニオソームまたはリポソーム）が挙げられる。かかる製剤はまた、イオントフォレーシスによって送達させることもできる。

【０３７７】

眼／耳投与用製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化し得る。放出調節製剤としては、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出が挙げられる。

【０３７８】

投与される活性２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体の量は、処置される対象体、障害または病状の重症度、投与速度、該化合物の体内動態、および処方医の裁量に依存する。しかしながら、有効投与量は、典型的に、１日当たり、有効成分０．０１～３０００ｍｇの範囲、より好ましくは０．５～１０００ｍｇの範囲、またはその薬学的に許容される塩の等価量である。日用量は、１日１回以上、好ましくは１～４回の処置により投与され得る。

【０３７９】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、経口または局所投与に適する剤形に製造され、吸入投与が特に好ましい。

【０３８０】

治療効果を達成するのに必要とされる各有効成分の量は、当然のことながら、特定の有効成分、投与経路、処置下の対象体、および処置される特定の障害または疾患によって異なる。

【０３８１】

以下の製剤形態を製剤例として引用する：

【０３８２】

製剤例

【０３８３】

製剤例１（経口懸濁剤）

【表２】

成分	**量**
活性化合物	３ｍｇ
クエン酸	０,５ｇ
塩化ナトリウム	２,０ｇ
メチルパラベン	０,１ｇ
グラニュー糖	２５ｇ
ソルビトール（７０％溶液）	１１ｇ
Ｖｅｅｇｕｍ　Ｋ	１,０ｇ
風味剤	０,０２ｇ
色素	０,５ｍｇ
蒸留水	１００ｍＬまで適量

【０３８４】
製剤例２（経口投与用ハードゼラチンカプセル剤）
【表３】

成分	**量**
活性化合物	１ｍｇ
ラクトース	１５０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	３ｍｇ

【０３８５】
製剤例３（Ｏ／Ｗ型乳剤）

【表４】

成分	**量**
活性化合物	１％
セチルアルコール	３％
ステアリルアルコール	４％
モノステアリン酸グリセリル	４％
モノステアリン酸ソルビタン	０.８％
モノステアリン酸ソルビタンＰＯＥ	０.８％
液体ワセリン	５％
メチルパラベン	０.１８％
プロピルパラベン	０.０２％
グリセリン	１５％
精製水ｃｓｐ.	１００％

【０３８６】
製剤例４（Ｏ／Ｗ型乳剤）

【表５】

成分	**量**
活性化合物	１％
カルリル酸／カプリン酸トリグリセリド	５％
セチルアルコール	７％
モノステアリン酸グリセリル	３．５％
モノステアリン酸ソルビタン	０．８％
モノステアリン酸ソルビタンＰＯＥ	０．７％
白色ワセリン	１０％
ステアロキシトリメチルシラン	５％
ＥＤＴＡ	０．１％
メチルパラベン	０．１８％
プロピルパラベン	０．０２％
グリセリン	２０％
精製水ｃｓｐ．	１００％

【０３８７】
製剤例５（Ｏ／Ｗ型乳剤）

【表６】

成分	**量**
活性化合物	１％
オクチルドデカノール	５％
セチルアルコール	４％
モノステアリン酸グリセリル	６％
セテアレス－１２	１.５％
セテアレス－２０	１.５％
モノステアリン酸ソルビタンＰＯＥ	０.７％
白色ワセリン	３％
ジメチコール	１.５％
ベンジルアルコール	２％
グリセリン	２０％
プロピレングリコール	１０％
精製水ｃｓｐ.	１００％

【０３８８】

本明細書に記載の２－(ピラゾロピリジン－３－イル)ピリミジン誘導体、組合せ剤または医薬組成物の本質的側面に影響を及ぼさないか、該本質的側面を変更しないか、該本質的側面を変化させないか、または該本質的側面を改変しない改変は、本発明の範囲内に包含される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/063391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61K31/5377 A61P3/00 A61P5/00 A61P9/00
A61P11/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P31/12 A61P35/00
A61P37/00 C07D471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/086693 A1 (ALMIRALL SA [ES]) 18 June 2015 (2015-06-18) claims 1, 24, 26, 27 page 192, line 16 - page 196, line 35 preparations 10a-b; page 58 - page 59	1-12, 14-21

X	WO 2011/101161 A1 (ALMIRALL SA [ES]; BACH TANA JORDI [ES]; PAGES SANTACANA LLUIS MIQUEL [) 25 August 2011 (2011-08-25)	1-12, 14-21
Y	claims 1, 29-35, 37, 40-43 example 44	1-3,5,6, 9,14-21
A		13

Y	WO 2013/025628 A1 (LIGAND PHARM INC [US]; COLE ANDREW G [US]; JAMES RAY A [US]; SHAO YUEF) 21 February 2013 (2013-02-21)	1-3,5,6, 9,14-21
A	claims 12, 13, 17	4,7,8, 10-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 July 2016	18/07/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/063391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015086693 A1	18-06-2015	TW 201605811 A	16-02-2016
		UY 35876 A	31-07-2015
		WO 2015086693 A1	18-06-2015
WO 2011101161 A1	25-08-2011	AR 080187 A1	21-03-2012
		AU 2011217489 A1	30-08-2012
		CA 2790155 A1	25-08-2011
		CL 2012002265 A1	15-02-2013
		CN 102762570 A	31-10-2012
		CO 6541658 A2	16-10-2012
		CR 20120427 A	30-01-2013
		EA 201201143 A1	29-03-2013
		EC SP12012042 A	31-05-2013
		EP 2536728 A1	26-12-2012
		GT 201200243 A	02-06-2015
		JP 5820400 B2	24-11-2015
		JP 2013519696 A	30-05-2013
		KR 20130002371 A	08-01-2013
		NZ 600881 A	24-12-2014
		NZ 701440 A	29-05-2015
		PE 00122013 A1	28-01-2013
		SG 182713 A1	27-09-2012
		SG 10201500735V A	29-04-2015
		US 2013209400 A1	15-08-2013
		US 2015118186 A1	30-04-2015
		UY 33213 A	30-09-2011
		WO 2011101161 A1	25-08-2011
WO 2013025628 A1	21-02-2013	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*17/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/04	
Ａ６１Ｐ	*17/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/14	
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*7/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*7/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02	
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*11/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*11/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/14	
Ａ６１Ｐ	*27/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*27/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/04	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/14	
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
			Ａ６１Ｋ	31/5377	
			Ａ６１Ｋ	31/506	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ホアン・タルタブル・モル
スペイン０８９８０サント・フェリウ・デ・リョブレガト（バルセロナ）、カリェ／ラウレア・ミロ４０８－４１０番
(72)発明者 ハコブ・ゴンサレス・ロドリゲス
スペイン０８９８０サント・フェリウ・デ・リョブレガト（バルセロナ）、カリェ／ラウレア・ミロ４０８－４１０番
(72)発明者 ベルナト・ビダル・フアン
スペイン０８９８０サント・フェリウ・デ・リョブレガト（バルセロナ）、カリェ／ラウレア・ミロ４０８－４１０番

Ｆターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK10 LL01 PP03

	PP04	PP09	PP12	PP13	PP14	PP15	PP16	QQ02	QQ04	QQ05
4C084	AA19	NA05	ZA021	ZA221	ZA331	ZA341	ZA361	ZA511	ZA551	ZA591
	ZA661	ZA681	ZA891	ZA911	ZA921	ZA941	ZA961	ZB051	ZB071	ZB131
	ZB151	ZB211	ZB261	ZB271	ZC351	ZC411	ZC751			
4C086	AA01	AA02	AA03	CB05	GA13	GA16	MA01	MA02	MA04	MA05
	NA14	ZA02	ZA22	ZA33	ZA34	ZA36	ZA51	ZA55	ZA59	ZA66
	ZA68	ZA89	ZA91	ZA92	ZA94	ZA96	ZB05	ZB07	ZB13	ZB15
	ZB21	ZB26	ZB27	ZC35	ZC41	ZC75				