

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7590183号
(P7590183)

(45)発行日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(24)登録日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
A 6 1 K	31/437(2006.01)	C 0 7 D	519/00 C S P
A 6 1 K	31/5025(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
請求項の数 39 (全592頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-548735(P2020-548735)	(73)特許権者	000002934
(86)(22)出願日	平成31年3月12日(2019.3.12)		武田薬品工業株式会社
(65)公表番号	特表2021-517893(P2021-517893 A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43)公表日	令和3年7月29日(2021.7.29)	(74)代理人	100078282
(86)国際出願番号	PCT/US2019/021897		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開番号	WO2019/178129	(74)代理人	100181674
(87)国際公開日	令和1年9月19日(2019.9.19)		弁理士 飯田 貴敏
審査請求日	令和4年3月11日(2022.3.11)	(74)代理人	100181641
(31)優先権主張番号	62/642,376		弁理士 石川 大輔
(32)優先日	平成30年3月13日(2018.3.13)	(74)代理人	230113332
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁護士 山本 健策
(31)優先権主張番号	62/757,728	(72)発明者	パパイオアヌー, ニコロオス
(32)優先日	平成30年11月8日(2018.11.8)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459, ニュートン, スパイアーズ
最終頁に続く		最終頁に続く	

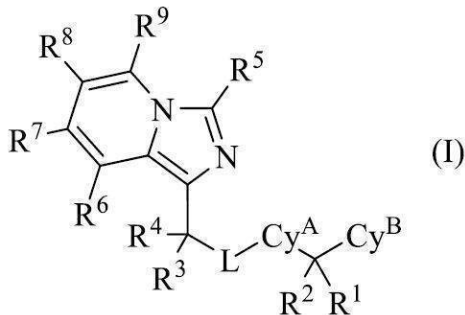
(54)【発明の名称】 血漿カリクレインのインヒビターとしての置換されたイミダゾピリジン及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化360】

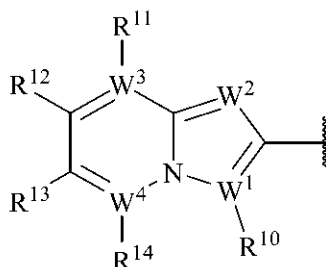


の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Cy^Aは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aは、0～4個のR^A基で置換されており、
各R^Aは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(OR)、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)

$C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Cy^B は、

【化374】



であり、

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

L は、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-QC(Q)-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、 $-C(R)_2QC(O)-$ 、及び $-C(O)QC(R)_2-$ から選択され、各 Q は、独立して、 O 、 $N(R)$ 、または S からなる群から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素及び $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは

硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、

前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

L は、 $-Q C(R)_2-$ 、 $-C(R)_2 Q-$ 、 $-C(Q) Q-$ 、または $-C(R)_2 Q C(O)-$ から選択され、Q は、独立して、O または $N(R)$ から選択され、結合価が許す場合、一価または二価の基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

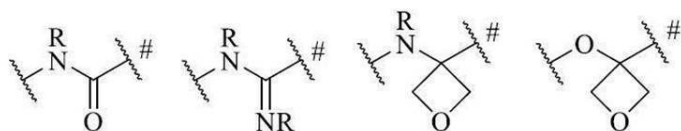
【請求項 3】

L が、 $-N(H) C(O)-$ または $-C(O) N(H)-$ である、請求項 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

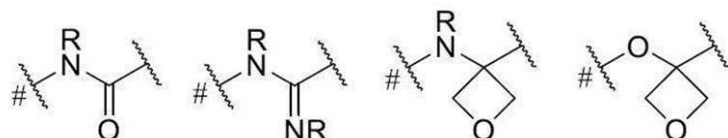
L が、以下：

【化 3 6 4】



20

【化 3 6 5】



30

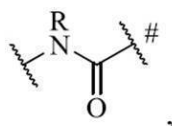
からなる群から選択され、

式中、# は、 $C y^A$ への結合点を表す、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

L が、下式で表される基

【化 3 6 5-1】



40

であり、式中、# は、 $C y^A$ への結合点を表す、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

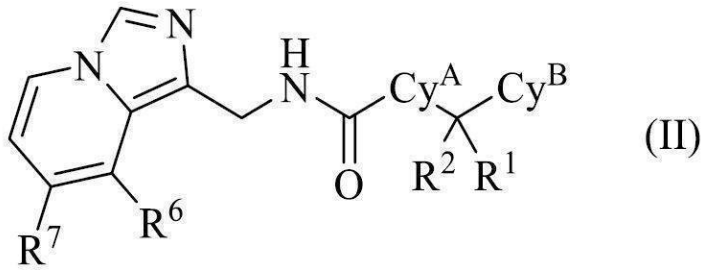
R^3 および R^4 が水素である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記化合物が、式 (I I)：

50

【化 3 6 6】



10

のものであり、式中、 Cy^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、および R^7 は、請求項 1 に規定されたとおりである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5 員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～2 個の R^A 基で置換されている、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Cy^A が、以下：

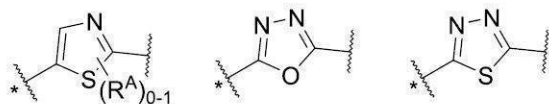
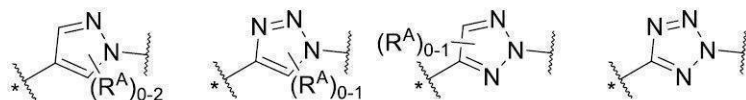
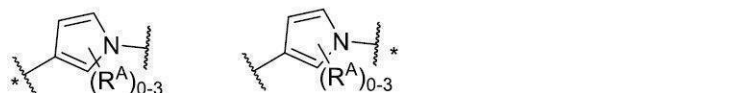
20

30

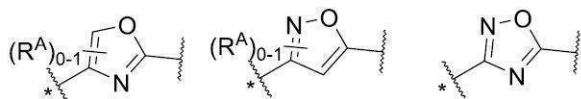
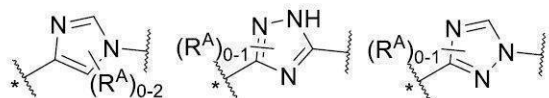
40

50

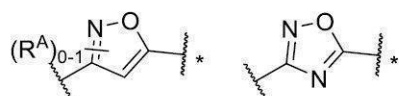
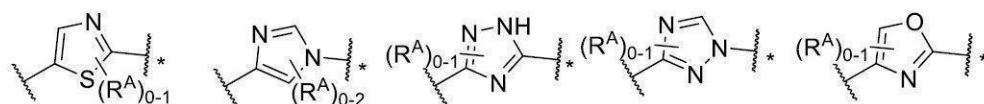
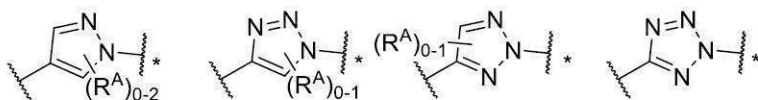
【化 3 6 7】



10



20



30

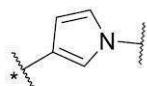
からなる群から選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

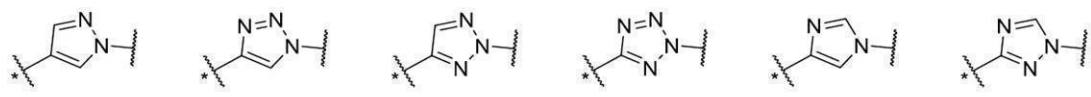
Cy^Aが、以下：

【化 3 6 7 - 1】



40

【化 3 6 7 - 2】



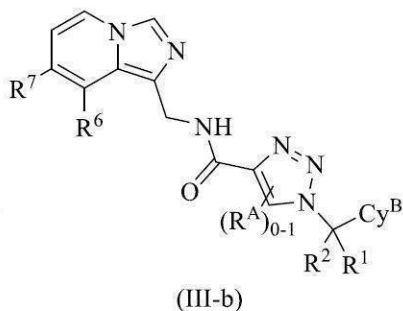
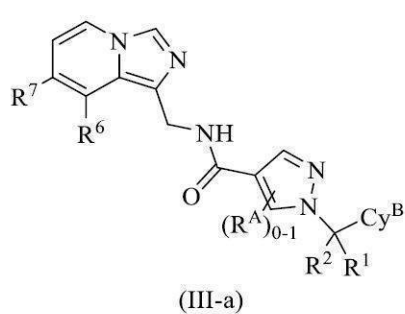
からなる群から選択され、式中、*は、Lへの結合点を表す、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 1 1】

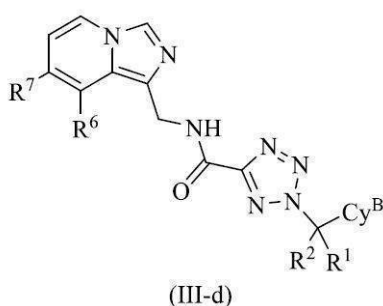
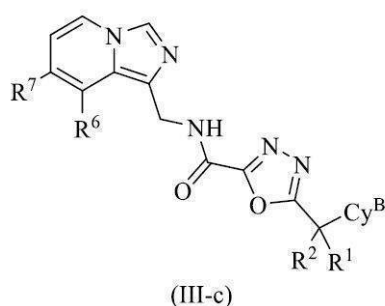
前記化合物が、式 (III-a) ~ (III-d) :

【化 3 6 8】



10

【化 3 6 9】



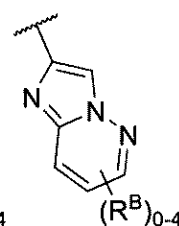
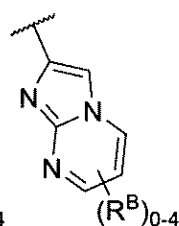
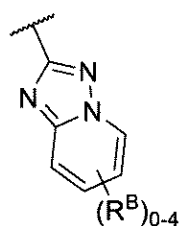
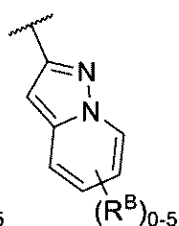
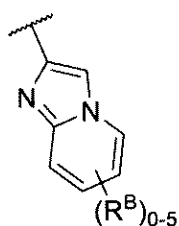
20

のものであり、式中、Cy^B、R^A、R¹、R²、R⁶、およびR⁷は、請求項1に規定されるとおりである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

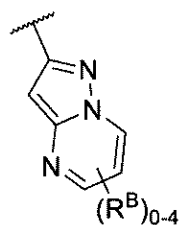
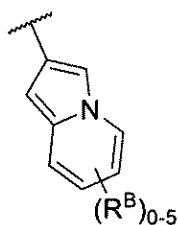
【請求項 1 2】

Cy^Bが、以下：

【化 3 7 1】



30



40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

各R^Aが、C₁~6脂肪族、3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基から独立して選択される、請求項1~9または11~12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 14】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、各 R が、独立して、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^6 が、水素またはハロゲンから選択される、請求項14に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^6 がハロゲンである、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^7 が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される、請求項15または16に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

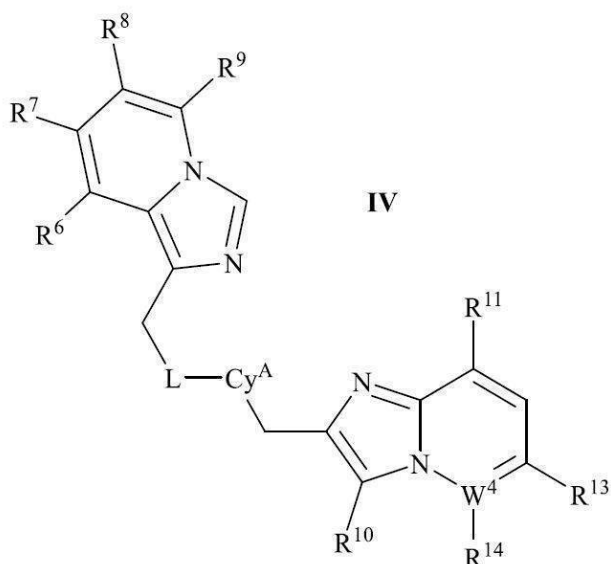
【請求項 18】

R^7 がハロゲンである、請求項17に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

前記化合物が、式IV：

【化 361】



のものであって、

式中、

Cy^A は、酸素または窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A は0～3個の R^A 基で置換されており、

L は、 $-NC(O)-$ 及び $-C(O)N-$ から選択され、

R^7 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ であり、

W^4 は、炭素または窒素であり、

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(OR)$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(OR)$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(OR)$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(OR)$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択

される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^{13} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{2\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

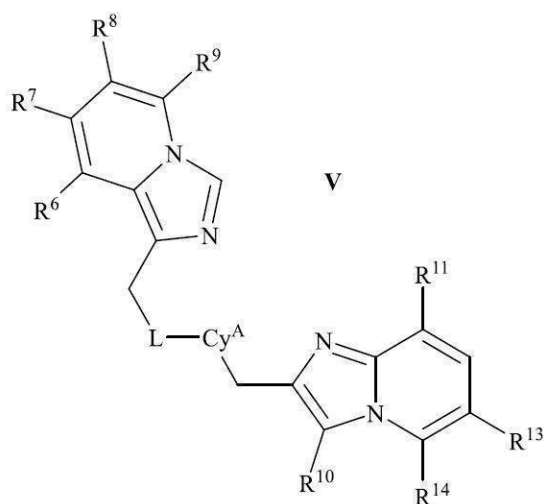
R^{14} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{3\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R 、 R^A 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、請求項1に規定されるとおりである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

前記化合物が、式V：

【化362】

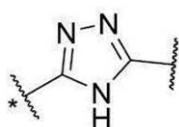


のものであって、

式中、

Cy^A は、1～4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が3個の窒素を含む場合、 Cy^A は下式で表される基

【化363】



10

20

30

40

50

ではなく、*は、Lへの結合点を表し、

R^{11} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

10

R^{13} は、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3もしくは5～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

20

R 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} およびLは、請求項19に規定されるとおりである、

請求項19に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R^{13} が、ハロゲン、任意に置換された $C_{2\sim6}$ 脂肪族、及び任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される、請求項19に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

R^{13} がハロゲンである、請求項21に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

R^{13} が、任意に置換された $C_{2\sim6}$ 脂肪族である、請求項19または21に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項24】

R^{13} が、任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである、請求項19に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

R^{13} が、任意に置換された3または5～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

R^{13} が、任意に置換されたシクロプロピルである、請求項20または21に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項27】

前記化合物が、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-[1,2,4]ト

50

50

[illegible]

1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオ
 ロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオ
 ロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロブチルイミダゾ[1,2-
 -a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-(ヒドロキシメチル)イミダ
 ザゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-メトキシイミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピ
 リジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-(4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロブ
 ロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸メチ
 ル、
 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ
 [1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチルイミダゾ[1
 ,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
 ,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-
 イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
 ,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド、
 2-((4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾー
 ル-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル、
 2-((4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾー
 ル-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸、
 3-(4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロブ
 ロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオン酸、
 N-(1-(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロ
 キシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
 ,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-(メチルアミノ)イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1-((6-シクロ
 プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-エチニ
 ルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
 ,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 2-(2-((4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾ
 ール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル、
 3-(4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロブ
 ロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸メ

10

20

30

40

50

チル、

N-((7-ブromo-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブromoイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-((5-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-((5-アミノ-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル-d2)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸エチル、
 N-(2-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブromoイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸、
 N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アクリル酸エチル、
 3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル、
 3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1-((8-アセチル-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-(2-((4-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル、
 2-(2-((4-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 2-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、
 1-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-ビニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 2-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

ルボキサミド、

N'-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-N-シアノ-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシイミドアミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
3-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

20

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、

30

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

40

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

50

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブromo-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-

10

20

30

40

50

イル)プロパン酸、

N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル、

2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2H-テトラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2

10

20

30

40

50

,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((8-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、

1-((8-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((8-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル

10

20

30

40

50

)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、

10

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、

2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル、

2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸、

20

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

5-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル、

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸、

30

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

40

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

50

- 1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸メチル、
- 1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸、
- 1-((2-((4-((7-クロロ-8-エトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸、
- 2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸エチル、
- 3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロプロパン酸メチル、
- 3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロプロパン酸、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(イソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
- 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸、
- 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸、
- 3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル、
- 3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
- 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノ-2-メチルプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
- N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カル

10

20

30

40

50

ボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸エチル、

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

4-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

1-((5-クロロ-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、

4-(((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル、

4-(((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(チアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 4-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸、
 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル、
 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸、
 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル、
 1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルインドリジン-3-カルボン酸エチル、
 4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル、
 4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-

10

20

30

40

50

2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ
[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピ
ルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]
ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]
ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]
ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ
[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピ
ルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピ
ルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]
ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]
ピリダジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、
1-((8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((
7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-
4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピ
ル-8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-ト
リアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(オキセタン-3
-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カル
ボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]
ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、
1-((8-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-
クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-
カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピ
ル-8-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1
H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピ
ル-8-(((3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
ジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピ
ル-8-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,
3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
1-((8-((2-アミノエトキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メ
チル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリ
アゾール-4-カルボキサミド、および
N-((7-ブモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド
から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記化合物が、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記化合物が、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

前記化合物が、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 31】

前記化合物が、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

前記化合物が、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 33】

前記化合物が、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

前記化合物が、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

前記化合物が、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 36】

前記化合物が、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドである、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

前記化合物が、4-(((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸である、請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 38】

請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される賦形剤を更に含む、医薬組成物。

【請求項 39】

遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫の処置のための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

血漿カリクレイン（p K a l）は、凝固因子X I I aによってその触媒活性型に変換され、生得的な炎症反応及び内因性の血液凝固カスケードに寄与する、血液中のセリプロテアーゼチモージェンである。インビボでのこの経路の活性化を導くメカニズムには、活性化血小板から放出されるポリリン酸との相互作用及びp K a lの主な生理的インヒビターであるC 1インヒビター（C 1－I N H）の欠乏が含まれる。高分子量キニノーゲンのp K a lによって媒介される切断は、強力な血管拡張因子かつ炎症促進性ノナペプチドであるブラジキニン（B K）を生成し、これがブラジキニン2受容体を活性化する。その後のカルボキシペプチダーゼによるB Kの切断は、d e s－A r g 9－B Kを生成し、これがB 1受容体を活性化する。B 1及びB 2受容体は、血管、グリア、及び神経細胞型によって発現され、神経節細胞層ならびに内核層及び外核層において最大レベルの網膜発現が検出される。B 1及びB 2受容体の活性化は、血管拡張を引き起こし、血管透過性を増加させる。

10

【背景技術】

【0002】

p K a lは、手、足、顔、腹、尿生殖路、及び喉頭を冒す有痛性の予測不可能な反復性の炎症発作によって特徴付けられる常染色体優性疾患である遺伝性血管浮腫（H A E）などの多数の障害にも関連付けられる。H A Eの有病率は、不確定であるが、50,000人当たり約1症例であると推定され、人種群間の公知の差はない。H A Eは、血液中のp K a l、ブラジキニン、及び他のセリプロテアーゼを阻害するC 1－I N Hの欠損（I型）または機能不全（I I型）によって引き起こされる。遺伝性血管浮腫（H A E）を有する個体は、C 1－I N Hを欠損しており、その結果、過剰なブラジキニンの生成を起こし、次に、このことが、有痛性、消耗性、かつ潜在的に致死性の腫脹発作を引き起こす。処置されないままだと、H A Eは、主に上気道閉塞により40%という高い死亡率をもたらし得る。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

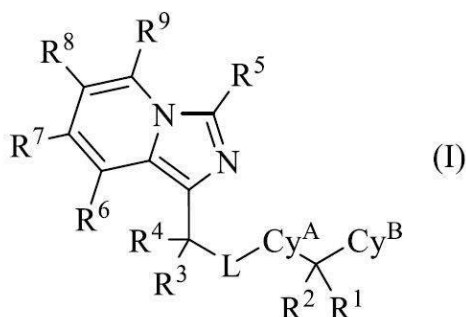
本開示は、血漿カリクレインに結合し、その活性を効率的に阻害する多数の化合物の開発に少なくとも部分的に基づく。従って、p K a lを標的とするため、及び／またはp K a lにより媒介される疾患または障害を処置するための化合物及びその使用が本明細書において提供される。

30

【0004】

幾つかの実施形態では、本発明は、式（I）：

【化1】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、C y A、C y B、L、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、及びR 9の各々は、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。ある種の実施形態では、本発明は、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される、式（I）～（V）の化合物を提供する。

【0005】

50

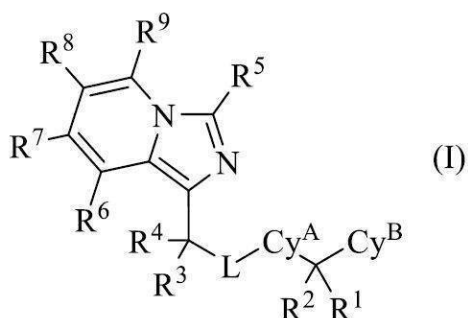
幾つかの実施形態では、本発明は、式 (I) ~ (V) の化合物の使用方法も提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

【化 360】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、 Cy^A は、0~4個の R^A 基で置換されており、

20

各 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリアル、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

30

Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリアル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の二環式ヘテロアリアルから選択され、 Cy^B は、0~5個の R^B 基で置換されており、

40

各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリアル、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基

50

、から独立して選択され、Lは、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-QC(Q)-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、 $-C(R)_2QC(O)-$ 、及び $-C(O)QC(R)_2-$ から選択され、各Qは、独立して、O、N(R)、または(S)からなる群から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素及び $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立して選択され、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

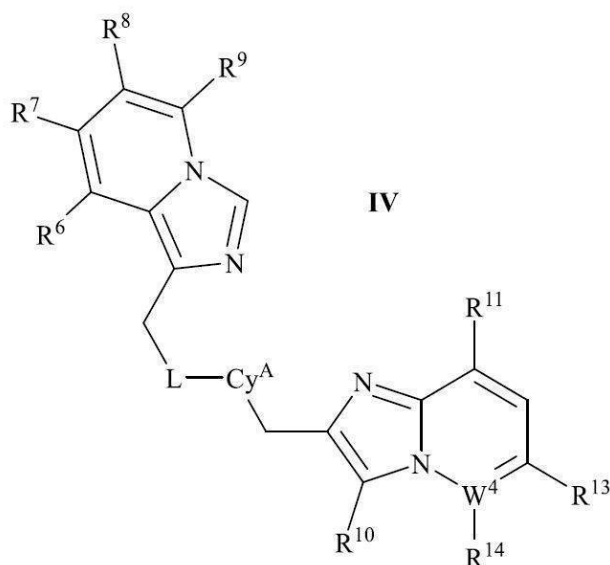
各Rは、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成しており、但し、前記化合物は、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド以外である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

前記化合物が、式(IV)：

【化361】



のものまたはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^Aは、酸素または窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリールであり、Cy^Aは0～3個のR^A基で置換されており、

L は、 $-NC(O)-$ 及び $-C(O)N-$ から選択され、
 R^6 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、
 R^7 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ であり、
 W^4 は、炭素または窒素であり、
 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、
 R^{13} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_2 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、
 R^{14} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_3 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、
 各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、
 あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～

10

20

30

40

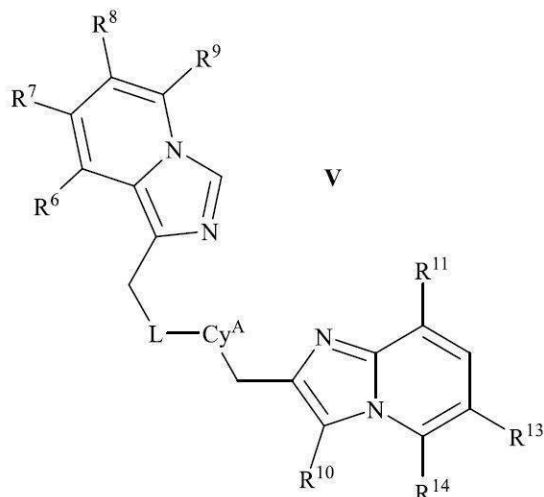
50

7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリールから選択される環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

前記化合物が、式 (V) :

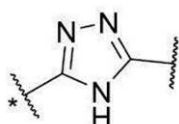
【化 3 6 2】



のものまたはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

Cy^Aは、1 ～ 4 個の窒素を有する 5 員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aが 3 個の窒素を含む場合、Cy^Aは

【化 3 6 3】



ではなく、

L は、-NC(O)- 及び -C(O)N- から選択され、

R⁶、R⁸、及び R⁹ は、水素、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、または C₁ ～ 6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール、3 ～ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R⁷ は、-F、-Cl、または -Br であり、

R¹⁰ は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、または C₁ ～ 6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員のヘテロアリール、3 ～ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽

和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{11} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{13} は、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3もしくは5～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{14} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{3\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

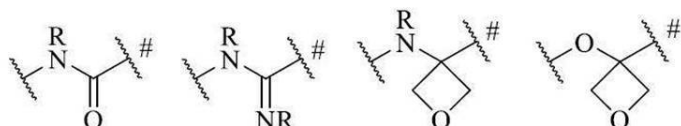
各Rは、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成している、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目4)

Lが、以下：

【化364】



10

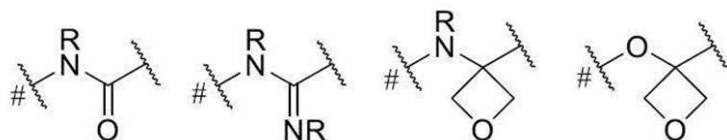
20

30

40

50

【化 3 6 5】



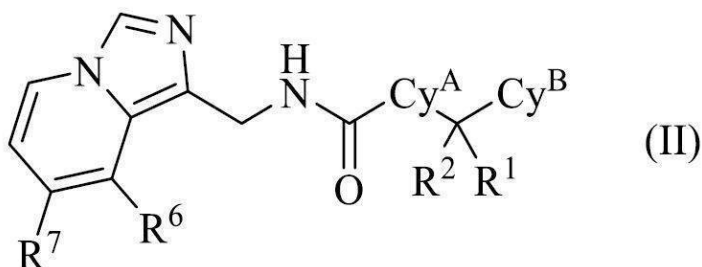
からなる群から選択され、

式中、# は、C y A への結合点を表す、先行項目のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

前記化合物が、式 (I I) :

【化 3 6 6】



のもの

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

C y A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリン、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、C y A は、0 ~ 4 個の R A 基で置換されており、

各 R A は、ハロゲン、-C N、-C (R) = N (R)、-C (O) R、-C (O) 2 R、-C (O) N (R) 2、-N O 2、-N (R) -N (R) 2、-N (R) 2、-N (R) C (O) R、-N (R) C (O) 2 R、-N (R) C (O) N (R) 2、-N (R) S (O) 2 R、-O R、-O C (O) R、-O C (O) N (R) 2、-S R、-S (O) R、-S (O) 2 R、-S (O) N (R) 2、-S (O) 2 N (R) 2、または C 1 ~ 6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

C y B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の二環式ヘテロアリールから選択され、C y B は、0 ~ 5 個の R B 基で置換されており、

各 R B は、ハロゲン、-C N、-C (R) = N (R)、-C (O) R、-C (O) 2 R、-C (O) N (R) 2、-N O 2、-N (R) -N (R) 2、-N (R) 2、-N (R) C (O) R、-N (R) C (O) 2 R、-N (R) C (O) N (R) 2、-N (R) S (O) 2 R、-O R、-O C (O) R、-O C (O) N (R) 2、-S R、-S (O) R、-S (O) 2 R、-S (O) N (R) 2、-S (O) 2 N (R) 2、または C 1 ~ 6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、3 ~ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

${}_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^1 及び R^2 は、水素及び $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、

R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成しており、但し、前記化合物は、 $N-(7\text{-クロロイミダゾ}[1,5-a]\text{ピリジン-1-イル})\text{メチル}-2-(3\text{-クロロキノリン-6-イル})\text{メチル}$ イソニコチンアミド以外である、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目6)

C_y^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、 C_y^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

C_y^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、 C_y^A が、0～2個の R^A 基で置換されている、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

C_y^A が、以下：

10

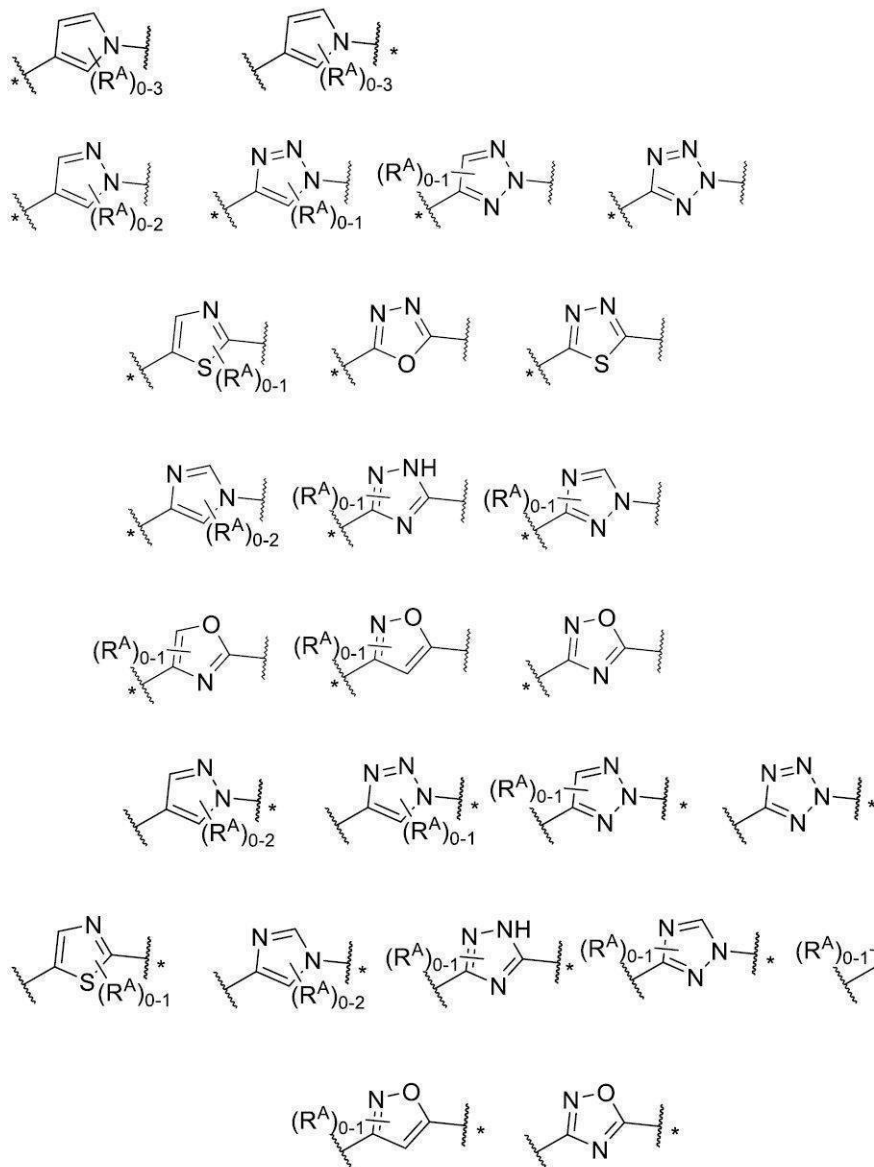
20

30

40

50

【化 3 6 7】



10

20

30

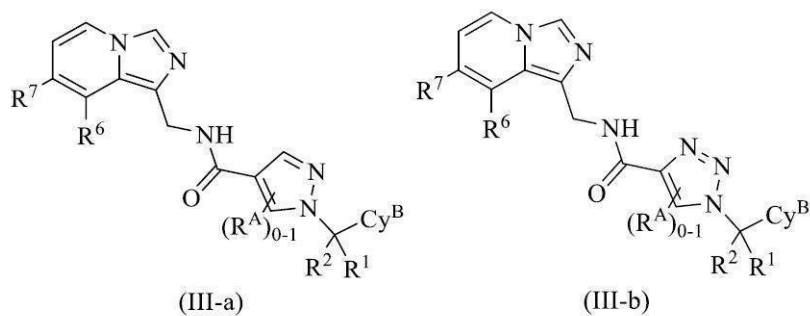
からなる群から選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9)

前記化合物が、式 (III-a) ~ (III-d) :

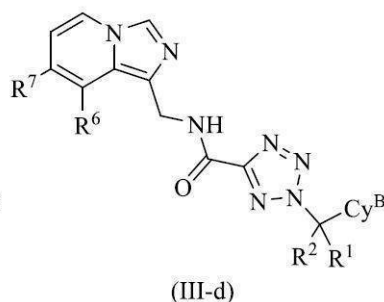
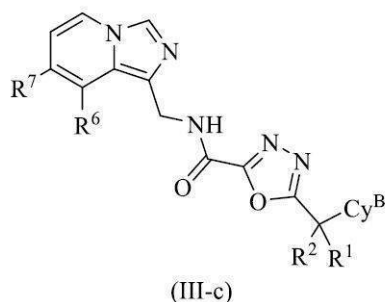
【化 3 6 8】



40

50

【化 3 6 9】



のものまたはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

各 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～5 個の R^B 基で置換されており、

各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^1 及び R^2 は、水素及び $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立して選択され、

R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

10

20

30

40

50

各Rは、独立して、水素、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

10

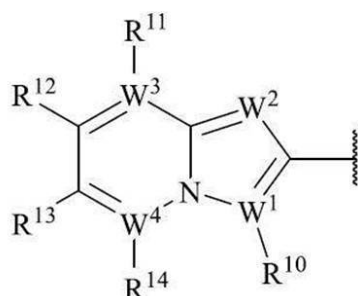
(項目10)

Cy^{B} が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリアルであり、 Cy^{B} が、0～5個の R^{B} 基で置換されている、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

Cy^{B} が、

【化370】



20

であり、

式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、または $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^{B} の出現に相当し、

30

40

各Rは、独立して、水素、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

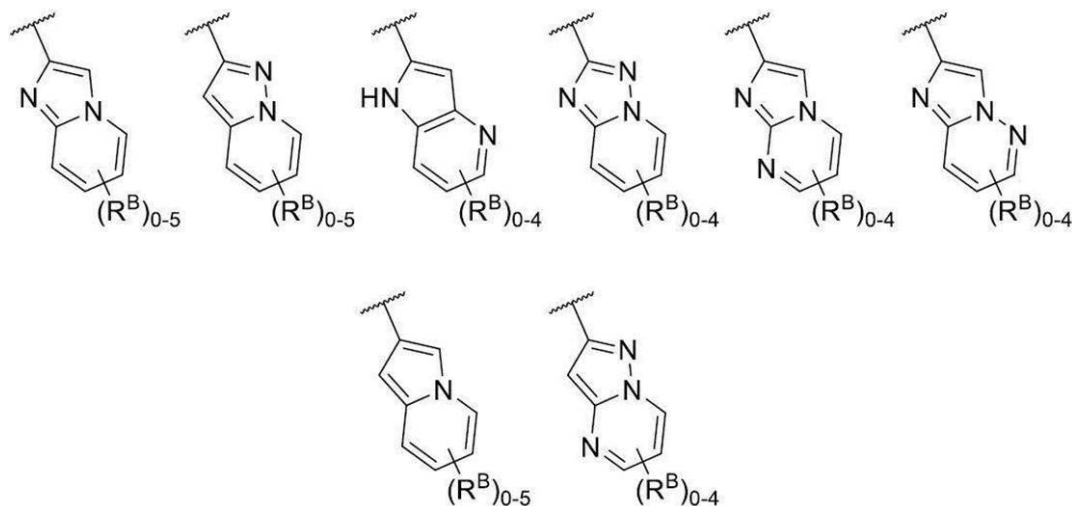
あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

50

(項目 1 2)

C y^Bが、以下：

【化 3 7 1】



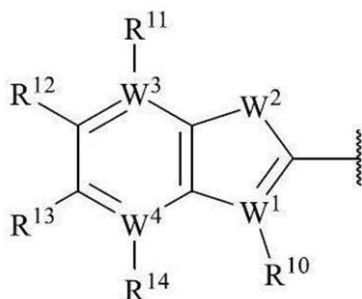
10

からなる群から選択される、先行項目のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

C y^Bが、

【化 3 7 2】



20

30

であり、式中、W²は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、W¹、W³、及びW⁴は、炭素及び窒素から独立して選択され、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及びR¹⁴は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁~6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリアル、3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^Bの出現に相当し、各 R は、独立して、水素、-CN、または C₁~6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリアル、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和

40

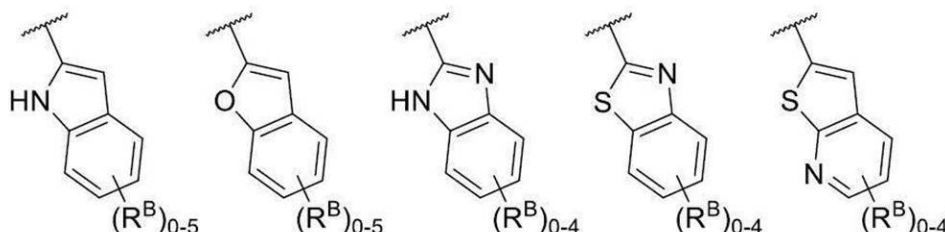
50

の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

C_y^Bが、以下：

【化373】



10

からなる群から選択される、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹が、水素、ハロゲン、-CN、-N(R)₂、-OR、またはC₁～6脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、各Rが、独立して、水素またはC₁～6脂肪族である、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目16)

R⁶が、水素またはハロゲンから選択される、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

前記化合物が、表1に示される化合物I-1～I-303のいずれかまたはその薬学的に許容される塩である、先行項目のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

前述の化合物のいずれかを含み、薬学的に許容される賦形剤を更に含む、医薬組成物。

30

(項目19)

先行項目のいずれか1項に記載の化合物または組成物を使用する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を処置する方法。

(項目20)

遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫の処置を必要とする患者に、先行項目のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫を処置する方法。

【発明を実施するための形態】

【0006】

A. 定義

40

本発明の化合物には、一般に上記に記載されるもの、ならびに本明細書において開示されるクラス、サブクラス、及び化学種によって更に例示されるものが含まれる。本明細書で使用する場合、以下の定義が、特に明記しない限り適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って識別される。加えて、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & S

50

ons, New York: 2001に記載されており、これらの全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0007】

本明細書において使用される略語は、化学及び生物学分野の範囲内でのそれらの通常の意味を有する。本明細書において記載される化学構造及び式は、化学分野において公知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0008】

本明細書で使用する場合、用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、完全に飽和であり得るか、もしくは1個以上の不飽和単位を含有し得る、直鎖（すなわち、非分岐）もしくは分岐鎖の、置換されたもしくは非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和であるか、もしくは1個以上の不飽和単位を含有する、単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素であるが、芳香族ではない（本明細書において、「カルボシクリル（carbocyclic）」、「脂環式」、または「シクロアルキル」とも称される）、分子の残部への単一の結合点を有するものを意味する。特に明記しない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの実施形態では、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの実施形態では、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、更なる他の実施形態では、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの実施形態では、「脂環式」（または「カルボシクリル（carbocyclic）」もしくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和であるか、または1個以上の不飽和単位を含有する単環式 $C_3 \sim C_7$ 炭化水素であるが、芳香族ではなく、分子の残部への単一の結合点を有するものを指す。好適な脂肪族基としては、直鎖または分岐鎖の、置換されたまたは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基、及びそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0009】

用語「ヘテロ原子」は、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または複素環の置換可能な窒素、例えば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）、または NR^+ （N置換されたピロリジニルにおけるような）を含む）を意味する。

【0010】

本明細書で使用する場合、用語「不飽和」は、部分が1個以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0011】

用語「アルキレン」は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、式中、nは、正の整数であり、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換されたアルキレン鎖は、1個以上のメチレン基水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換された脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0012】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0013】

用語「アリール」は、合計5～10個の環員を有する単環系及び二環系を指し、ここで、この系の少なくとも1個の環が芳香族であり、この系の各環が3～7個の環員を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。幾つかの実施形態では、8～10員の二環式アリール基は、任意に置換されたナフチル環である。本発明のある種の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが含まれるが、これらに限定されない、1個以上の置換基を有し得る芳香族環系を指す。本明細書で 사용되는場合、用語「アリール」の範囲内には、芳香族環が、1個以

上の非芳香族環に縮合している基、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなども含まれる。

【0014】

用語「ヘテロアリアル」及び「ヘテロアルー (heteroaryl)」は、5～10個の環原子、好ましくは5、6、または9個の環原子を有し、環状配置で共有される6、10、または14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリアル基としては、限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリアル」及び「ヘテロアルー (heteroaryl)」には、芳香族複素環が、1個以上のアリアル環、脂環式環、またはヘテロシクリル環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環上にあるものも含まれる。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリアル基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」、「ヘテロアリアル基」または「複素環式芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれも任意に置換されている環が含まれる。

【0015】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環」は互換的に使用され、飽和または部分的に不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、1個以上、好ましくは1～4個の上記に定義したヘテロ原子を有する、安定した5～7員の単環式または7～10員の二環式複素環部分を指す。この文脈において、環原子に関して使用される場合、用語「窒素」には、置換された窒素が含まれる。一例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、飽和または部分的に不飽和の環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)、または⁺NR(N置換されたピロリジニルにおけるような)であり得る。

【0016】

複素環は、そのペンダント基に、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合され得、これは安定した構造をもたらし、環原子のいずれかは、任意に置換され得る。かかる飽和または部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられる。用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、及び「複素環式ラジカル」は、本明細書において互換的に使用され、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1個以上のアリアル、ヘテロアリアル、または脂環式環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にあるものも含まれる。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルにより置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル及びヘテロシクリル部分は独立して任意に置換されている。

【0017】

本明細書で使用する場合、用語「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む環部分を指す。用語「部分的に不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書において定義されるようなアリールまたはヘテロアリール部分が含まれることを意図しない。

【0018】

本明細書で使用する場合、かつ特に明記しない限り、接尾辞「-エン」は、二価の基を表現するために使用される。従って、上記の用語のいずれも、その部分の二価のバージョンを記載するために接尾辞「-エン」で修飾され得る。例えば、二価炭素環は「カルボシクリレン」であり、二価アリール環は「アリーレン」であり、二価ベンゼン環は「フェニレン」であり、二価ヘテロ環は「ヘテロシクリレン」であり、二価ヘテロアリール環は「ヘテロアリーレン」であり、二価アルキル鎖は「アルキレン」であり、二価アルケニル鎖は「アルケニレン」であり、二価アルキニル鎖は「アルキニレン」である、などである。

【0019】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、明記される場合、「任意に置換された」部分を含むし得る。一般に、用語「任意に」の後であるかどうかに関わらず、用語「置換された」は、指定された部分の1個以上の水素が、好適な置換基で置き換えられていることを意味する。特に明記しない限り、「任意に置換された」基は、当該基の各置換可能な位置に好適な置換基を有し得、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、指定された基から選択される2個以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同一であっても、異なってもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した、または化学的に可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定した」は、本明細書で使用する場合、化合物であって、それらの生成、検出、ならびにある種の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書において開示される1つ以上の目的のためのそれらの使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない当該化合物を指す。

【0020】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分枝鎖アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ 直鎖または分枝鎖アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、式中、各 R° は、以下で定義されるように置換され

ていてもよく、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員のヘテロアリール環）、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義に関わらず、 R° の2回の独立した出現は、それらの間に入っている原子（複数可）と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和、部分的に飽和の、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成し、これは下記で定義されるように置換されていてもよい。

【0021】

R° 上の好適な一価置換基（または R° の2回の独立した出現が起こることによって、それらの間に入っている原子と共に形成された環）は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1\sim4}直鎖または分枝鎖アルキレン)C(O)OR^\bullet$ 、または $-SSR^\bullet$ であり、式中、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンのみで置換されており、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0022】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2\sim3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2\sim3}S-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 R^* は、水素、以下で定義されるように置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環から選択される。「任意に置換された」基の近接する置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基としては、 $-O(C(R^*_2))_{2\sim3}O-$ が挙げられ、式中、独立して出現する各 R^* は、水素、以下で定義されるように置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換の5～6員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環から選択される。

【0023】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、式中、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環である。

【0024】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ、式中、各 R^+ は、独立して、水素、以下で定義されるように置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族、非置換の $-OPh$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する非

10

20

30

40

50

置換の 5～6 員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義に関わらず、 R^+ の 2 回の独立した出現は、それらの間に入っている原子（複数可）と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 3～12 員の飽和、部分的に不飽和の、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。

【0025】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、または「ハロ」が先行する場合、1 個以上のハロゲンのみで置換されており、独立して、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0\sim 1Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分的な飽和環、もしくはアリール環である。

10

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge らは、参照により本明細書に組み込まれる、J. Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。

20

【0027】

ある種の実施形態では、化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより再生される。幾つかの実施形態では、化合物の親形態は、極性溶媒における溶解性などの特定の物理的性質が種々の塩形態とは異なる。

【0028】

特に明記しない限り、本明細書において記載される構造は、当該構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何（または立体配座））形態；例えば、各不斉中心についての R 配置及び S 配置、(Z) 及び (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) 及び (E) 立体配座異性体が含まれることも意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物、及び幾何（または立体配座）混合物が、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態が、本発明の範囲内である。加えて、特に明記しない限り、本明細書において記載される構造は、1 個以上の同位体濃縮された原子が存在することのみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C 濃縮炭素もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを含む、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールとして、プローブとして、または本発明による治療薬として有用である。

30

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「オキソ」は、炭素原子に二重結合しており、これにより、カルボニルを形成する、酸素を意味する。

40

【0030】

記号「

【化2】

」は、未知の立体化学または混合立体化学を示すための結合として使用される場合を除き、化学部分の、分子または化学式の残部への結合点を示す。

【0031】

冠詞「a」及び「an」は、冠詞の文法的対象のうちの 1 つまたは 2 つ以上（すなわち

50

、少なくとも1つ)を指すために本明細書において使用される。一例として、「元素 (an element)」は、1個の元素または2個以上の元素を意味する。

【0032】

「投与計画」(または「最適治療計画」)は、その用語が本明細書で使用される場合、典型的に一定時間を隔てて、対象に個別に投与される単位用量(典型的に2つ以上)のセットである。幾つかの実施形態では、所与の治療薬は、1回以上の用量を必要とする、推奨される投与計画を有する。幾つかの実施形態では、投与計画は、各々がお互いに同じ長さの期間隔てられている複数の用量から構成され、幾つかの実施形態では、投与計画は、複数の用量から構成され、少なくとも2つの異なる期間で個々の用量が隔てられている。

【0033】

文脈から理解されるように、「参照」試料または対象は、関連性比較を可能にするほど関心対象の特定の試料または対象と十分に類似する試料または対象である。幾つかの実施形態では、参照試料に関する情報は、特定の試料に関する情報と同時に取得される。幾つかの実施形態では、参照試料に関する情報は、病歴である。幾つかの実施形態では、参照試料に関する情報は、例えば、コンピュータ可読媒体に保存される。幾つかの実施形態では、関心対象の特定の試料の参照試料との比較は、参照物質と比較した関心対象の特定の試料との同一性、類似性、またはその相違を確立する。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「試料」は、本明細書で記載されるように、関心対象の供給源から取得されるかまたはそれに由来する生体試料を指す。幾つかの実施形態では、関心対象の供給源には、動物またはヒトなどの生物が含まれる。幾つかの実施形態では、生体試料には、生物組織または生体液が含まれる。幾つかの実施形態では、生体試料は、骨髓；血液、例えば、全血；血液細胞；腹水；組織もしくは微細針生検試料；細胞含有体液；遊離浮遊核酸；痰；唾液；尿；脳脊髄液、腹膜液；胸膜液；糞便；リンパ液；婦人科体液 (gynecological fluids)；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻スワブ；乳管洗浄液もしくは気管支肺胞洗浄液などの洗液もしくは洗浄液；吸引液；擦過標本；骨髓標本；組織生検標本；外科標本；糞便、他の体液、分泌物、及び／または排泄物；及び／またはそれらに由来する細胞などであり得るか、またはそれらを含み得る。幾つかの実施形態では、生体試料は、対象から取得される細胞であるかまたはそれを含む。幾つかの実施形態では、取得された細胞は、試料が取得される対象由来の細胞であるかまたはそれを含む。幾つかの実施形態では、試料は、任意の適切な手段によって関心対象の供給源から直接に取得される「一次試料」である。例えば、幾つかの実施形態では、一次生体試料は、生検(例えば、穿刺吸引または組織生検)、外科手術、体液(例えば、血液(例えば、全血)、リンパ液、糞便など)の収集などからなる群から選択される方法によって取得される。幾つかの実施形態では、文脈から明らかであるように、用語「試料」は、一次試料を処理することによって(例えば、一次試料の1つ以上の成分を除去することによって、及び／または1つ以上の薬剤を添加することによって)、取得される調製物を指す。例えば、半透膜を使用した濾過。かかる「処理された試料」は、例えば、試料から抽出されたかあるいは一次試料を、例えば、mRNAの増幅または逆転写、特定の成分の単離及び／または精製などの技術に供することによって取得された核酸またはタンパク質を含み得る。

【0035】

本明細書で使用する場合、語句「治療薬」は、治療効果を有し、及び／または対象に投与された場合に、所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「治療上有効量」は、任意の医学的処置に適用可能な妥当な利益／リスク比で、処置される対象に治療効果を与える治療薬の量を指す。治療効果は、客観的(すなわち、幾つかの試験またはマーカーによって測定可能である)または主観的(すなわち、対象が効果の徴候を示すか、または効果を感じる)であり得る。特に、「治療上有効量」は、所望の疾患または状態を処置、改善、または予防するのに有効な、

10

20

30

40

50

あるいは例えば、当該疾患に関連する症状を改善すること、当該疾患の発症を予防もしくは遅延させること、及び／または当該疾患の症状の重症度もしくは頻度をも軽減することによって検出可能な治療効果または予防効果を示すのに有効な、治療薬の量を指す。治療上有効量は、一般に、複数の単位用量から構成され得る投与計画で投与される。任意の特定の治療薬について、治療上有効量（及び／または有効な投与計画内での適切な単位用量）は、例えば、投与経路、他の医薬品との組み合わせに応じて異なり得る。また、任意の特定の対象に特異的な治療上有効量（及び／または単位用量）は、処置されている障害及び障害の重症度；使用される特定の治療薬の活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事；使用される特定の治療薬の投与時間、投与経路、及び／または排出もしくは代謝速度；処置期間；ならびに医学分野において公知の類似の因子を含む種々の因子に依存し得る。

10

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「処置」（同様に「処置する」または「処置すること」）は、特定の疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状、特徴、及び／または原因を、部分的または完全に、軽減し、改善し、緩和し、阻害し、それらの発症を遅延させ、それらの重症度を低減し、及び／またはそれらの発生率を低減する物質（例えば、提供される組成物）の任意の投与を指す。かかる処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の徴候を示さない対象のもの、及び／または当該疾患、障害、及び／または状態の初期徴候のみを示す対象のものであり得る。代替的にまたは追加的に、かかる処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の確立された徴候を示す対象のものであり得る。幾つかの実施形態では、処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態に罹患していると診断された対象のものであり得る。幾つかの実施形態では、処置は、関連する疾患、障害、及び／または状態の発症リスクの増加と統計的に相関する1つ以上の感受性因子を有することが既知の対象のものであり得る。

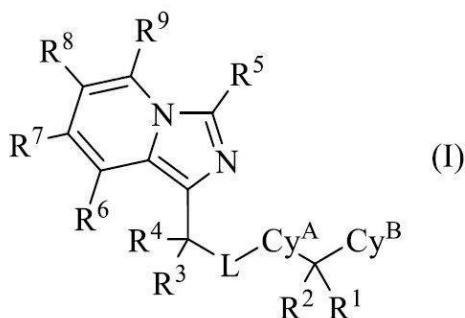
20

【0038】

B. 化合物

幾つかの実施形態では、提供される化合物は、式（I）：

【化3】



30

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

Cy^Aは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリレン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、Cy^Aは、0～4個のR^A基で置換されており、

40

各R^Aは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S

50

(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Cy^Bは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の二環式ヘテロアリールから選択され、Cy^Bは、0~5個のR^B基で置換されており、

各R^Bは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Lは、-QC(R)₂-, -C(R)₂Q-, -QC(Q)-, -C(Q)Q-, -C(R)₂QC(O)-、及び-C(O)QC(R)₂-から選択され、各Qは、独立して、O、N(R)、または(S)からなる群から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基であり、

R¹、R²、R³、及びR⁴は、水素及びC₁~6脂肪族から独立して選択され、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹は、水素、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各Rは、独立して、水素、-CN、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリールから選択される環を形成しており、但し、当該化合物は、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-(3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド以外である。

10

20

30

40

50

【0039】

幾つかの実施形態では、提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、式（I）の構造を有し、但し、 Cy^A は、ピリジンジイル以外の基であり、当該化合物は、 $N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド$ 以外である。

【0040】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリレン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、ここで、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。

10

【0041】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、ここで、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。

【0042】

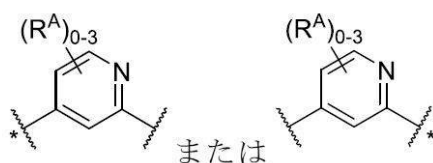
幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレンである。

20

【0043】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する6員のヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～3個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、1個の窒素を有する6員のヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～3個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、ピリジンジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、以下：

【化4】



30

のいずれかから選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0044】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～2個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～3個の R^A 基で置換されたピロールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～2個の R^A 基で置換されたピラゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたトリアゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたチアゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のテトラゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のオキサジアゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、非置換のチアジアゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～2個の R^A 基で置換されたイミダゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたオキサゾールジイルである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～1個の R^A 基で置換されたイソオキ

40

50

サゾールジイルである。

【0045】

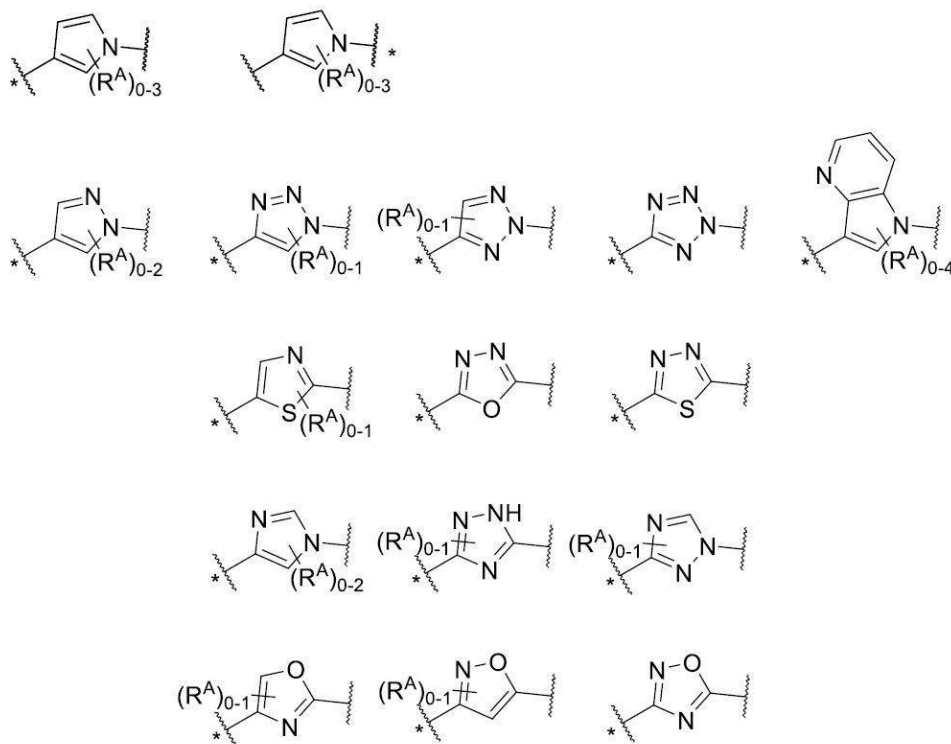
幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、2個の窒素を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、0～4個の R^A 基で置換されたピロロピリジンジイルである。

10

【0046】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、以下：

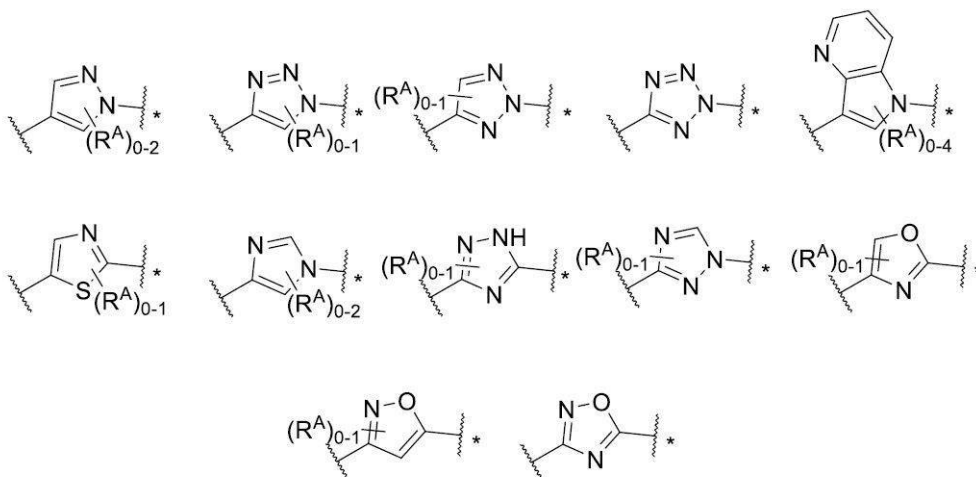
【化5】



20

30

【化6】



40

からなる群から選択され、

50

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0047】

幾つかの実施形態では、各 R^A は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基から独立して選択される。

【0048】

幾つかの実施形態では、任意に置換された R^A 基上の置換基は、独立して、ハロゲン、 $(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ；及び $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ であり、ここで、各 R° は、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的に不飽和環、もしくはアリール環である。

10

【0049】

幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、ハロゲンで置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0050】

幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、ここで、 R° は、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0051】

幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、ここで、 R° は、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

20

【0052】

幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的に不飽和環、またはアリール環で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0053】

幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、任意に置換されたシクロプロピルである。幾つかの実施形態では、 R^A の1つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で置換されたシクロプロピルであり、 R° は、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

30

【0054】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、フェニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、フェニル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。

【0055】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。

40

【0056】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、2～3個の窒素を有する9員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたイミダゾピリジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたピラゾロ

50

ピリジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたピロピリジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたトリアゾロピリジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたイミダゾピリミジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたイミダゾピリダジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたインドリジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたピラゾロピリミジニル基である。

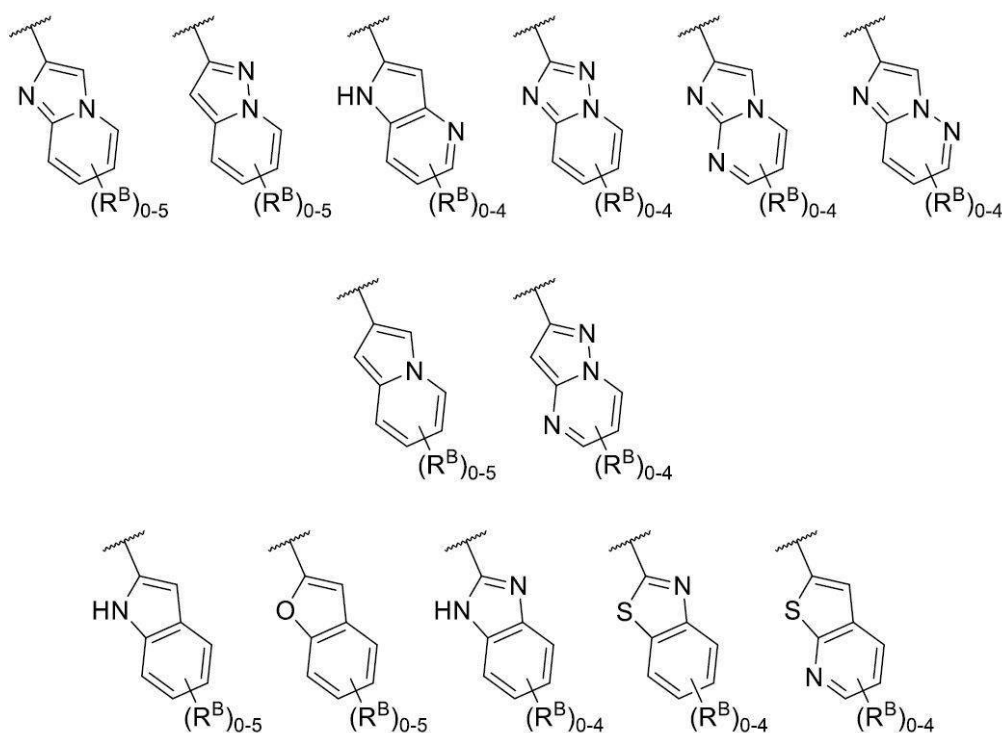
【0057】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたインドリル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたベンゾフランニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたピラゾロピリミジニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたベンズイミダゾリル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～4個の R^B 基で置換されたチエノピリジニル基である。

【0058】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、以下：

【化7】



からなる群から選択される。

【0059】

幾つかの実施形態では、 Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリアルであり、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、1個の窒素を有する10員の二環式ヘテロアリアルであり、ここで、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されている。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたキノロニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されたキノキサリニル基である。幾つかの実施形態では、 Cy^B は、以下：

10

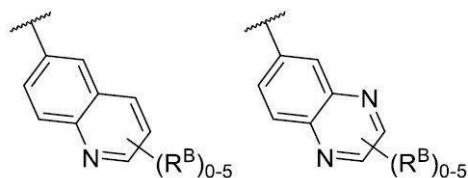
20

30

40

50

【化 8】



からなる群から選択される。

【0060】

幾つかの実施形態では、各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基から独立して選択され、ここで、各 R は、独立して、水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0061】

幾つかの実施形態では、任意に置換された R^B 基上の置換基は、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ 、及び $-(CH_2)_{0\sim 4}N(R^\circ)_2$ から独立して選択され、ここで、各 R° は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ 脂肪族であるか、あるいは R° の 2 回の独立した出現は、それらの間に入っている原子（複数可）と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 3～12 員の飽和、部分的に不飽和の、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成し、これは更に置換されていてもよい。

【0062】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、ハロゲンである。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-CN$ である。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-C(O)R$ であり、ここで、 R は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-C(O)_2R$ であり、ここで、 R は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-N(R)_2$ であり、ここで、 R は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-OR$ であり、ここで、 R は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0063】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族であり、ここで、 R° は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0064】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-O(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族であり、ここで、 R° は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0065】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ で置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族であり、ここで、 R° は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0066】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、任意に置換された 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、任意に置換されたシクロプロピルである。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ で置換されたシクロプロピルであり、 R° は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ で置換されたシクロプロピルであり、 R° は水素または $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

【0067】

幾つかの実施形態では、 R^B の 1 つの例は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する任意に置換された 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単

環式ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^B の1つの例は、1個の酸素を有する任意に置換された4員の飽和単環式ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^B の1つの例は、1個の酸素を有し、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ で置換された4員の飽和単環式ヘテロシクリルであり、ここで、 R° は水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

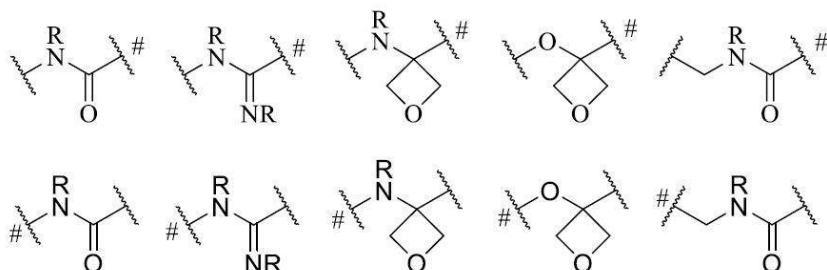
【0068】

幾つかの実施形態では、 R^B の1つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、ここで、 R° の2回の独立した出現は、それらの間に入っている原子（複数可）と共に、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する任意に置換された3～12員の飽和、部分的に不飽和の、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成し、これは更に置換されていてもよい。幾つかの実施形態では、 R^B の1つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、ここで、 R° の2回の独立した出現は、それらの間に入っている原子（複数可）と共に、任意に置換され、 $=O$ で更に置換された5員の飽和単環を形成する。

【0069】

幾つかの実施形態では、 L は、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、または $-C(R)_2QC(O)-$ から選択され、ここで、 Q は、独立して、 O 、 $N(R)$ 、または (S) から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基である。幾つかの実施形態では、 L は、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、または $-C(R)_2QC(O)-$ から選択され、ここで、 Q は、独立して、 O または $N(R)$ から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基である。幾つかの実施形態では、 L は、以下：

【化9】



からなる群から選択され、

式中、 $\#$ は CyA への結合点を表す。

幾つかの実施形態では、 L は、 $-N(H)C(O)-$ である。幾つかの実施形態では、 L は、 $-C(O)N(H)-$ である。

【0070】

幾つかの実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、ここで、各 R は、独立して、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^5 、 R^8 、及び R^9 は、水素である。

【0071】

幾つかの実施形態では、 R^6 は、水素またはハロゲンから選択される。幾つかの実施形態では、 R^6 は、水素である。幾つかの実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。幾つかの実施形態では、 R^6 は、 F である。幾つかの実施形態では、 R^6 は、 Cl である。幾つかの実施形態では、 R^6 は、 Br である。幾つかの実施形態では、 R^6 は、 I である。

【0072】

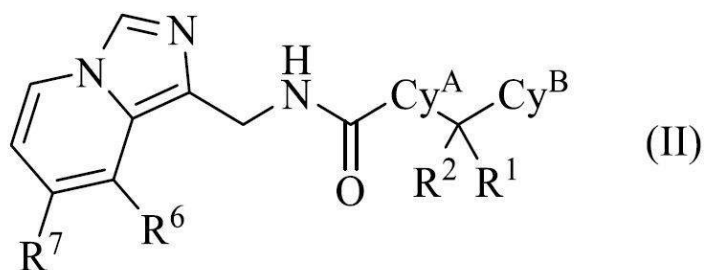
幾つかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンまたは任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される。幾つかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。幾つかの実施形態では、 R^7 は、 F である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、 Cl である。幾つかの実施形態では、 R^7

は、Brである。幾つかの実施形態では、 R^7 は、Iである。幾つかの実施形態では、 R^7 は、任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、任意に置換された $C_{1\sim5}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、任意に置換された $C_{1\sim2}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^7 は、アルキニルである。

【0073】

幾つかの実施形態では、提供される化合物は、式（II）：

【化10】



のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Cy^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、及び R^7 の各々は、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載され、但し、当該化合物は、N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-（（3-クロロキノリン-6-イル）メチル）イソニコチンアミド以外である。

【0074】

特に明記しない限り、または式（II）の前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義され、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて記載された可変部分 Cy^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式（II）の化合物に適用されることが理解されよう。

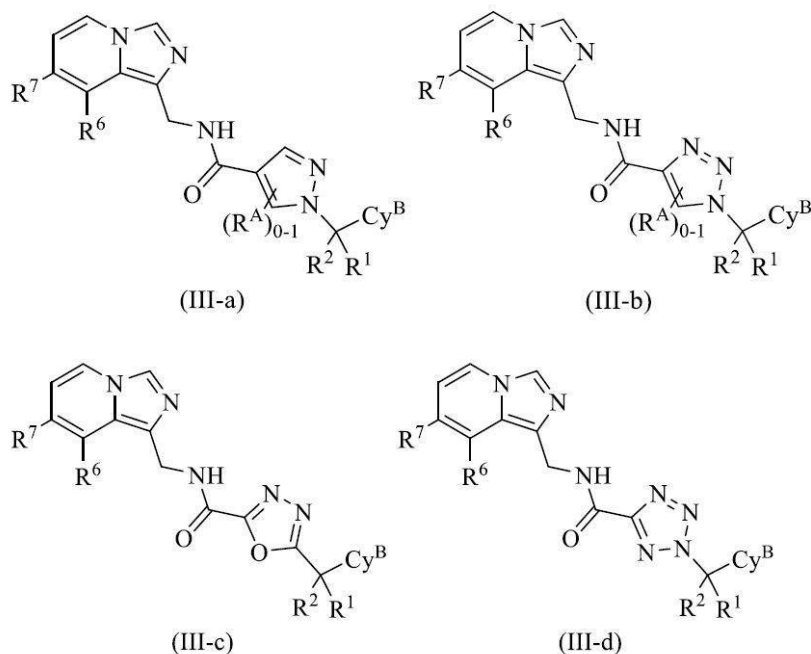
【0075】

幾つかの実施形態では、提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、式（II）の構造を有し、但し、 Cy^A はピリジンジイル以外の基であり、当該化合物は、N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-（（3-クロロキノリン-6-イル）メチル）イソニコチンアミド以外である。

【0076】

幾つかの実施形態では、提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、式（II-a）、式（II-b）、式（II-c）、式（II-d）、

【化 1 1】



10

20

の構造を有し、

式中、 R^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、及び R^7 の各々は、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて定義及び記載される。

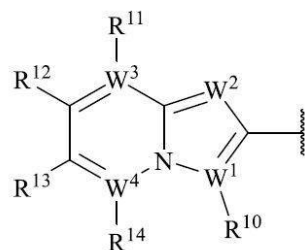
【0077】

特に明記しない限り、または式(III)の前述の定義によって禁止されない限り、上記で定義され、本明細書におけるクラス及びサブクラスにおいて記載された可変部分 R^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、及び R^7 の実施形態もまた、単独及び組み合わせの両方で、式(III-a)、式(III-b)、式(III-c)、及び式(III-d)の化合物に適用されることが理解されよう。

【0078】

式(I)、(II)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、及び(III-d)の幾つかの実施形態では、 Cy^B は、

【化 1 2】



30

40

であり、

式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または

50

C₁～6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

各 R は、独立して、水素、-CN、または C₁～6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される環を形成している。

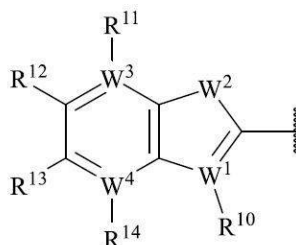
【0079】

幾つかの実施形態では、W¹ は窒素であり、W²、W³、及び W⁴ は炭素である。幾つかの実施形態では、W² は窒素であり、W¹、W³、及び W⁴ は炭素である。幾つかの実施形態では、W² 及び W³ は窒素であり、W¹ 及び W⁴ は炭素である。幾つかの実施形態では、W² 及び W⁴ は窒素であり、W¹ 及び W³ は炭素である。

【0080】

式 (I)、(II)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、及び (III-d) の幾つかの実施形態では、Cy^B は、

【化 13】



であり、

式中、

W² は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、

W¹、W³、及び W⁴ は、炭素及び窒素から独立して選択され、

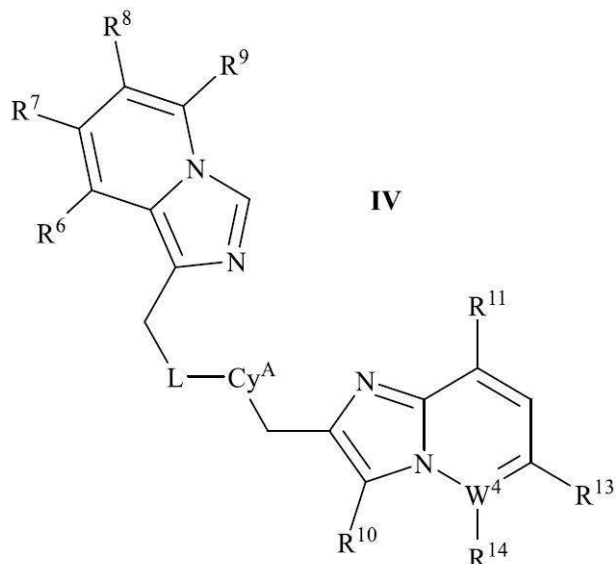
R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及び R¹⁴ は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、または C₁～6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

各 R は、独立して、水素、-CN、または C₁～6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和

の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、
あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成している。
【0081】

幾つかの実施形態では、提供される化合物は、式（IV）：

【化14】



のものまたはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

Cy^Aは、酸素または窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aは0～3個のR^A基で置換されており、
各R^Aは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Lは、-NC(O)-及び-C(O)N-から選択され、

R⁶、R⁸、及びR⁹は、水素、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R⁷は、-F、-Cl、または-Brであり、

W⁴は、炭素または窒素であり、

R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

10

R¹³は、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₂~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

20

R¹⁴は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₃~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

30

各Rは、独立して、水素、-CN、またはC₁~6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール、3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリールから選択される環を形成している。

40

【0082】

幾つかの実施形態では、Cy^Aは、酸素または窒素から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、1~4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、1~4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンであり、ここで、Cy^Aが3個の窒素を含む場合、それは1, 2, 4-トリアゾールジイルではない。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、1~3個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、1~2個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、1個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、Cy^Aは、2個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では

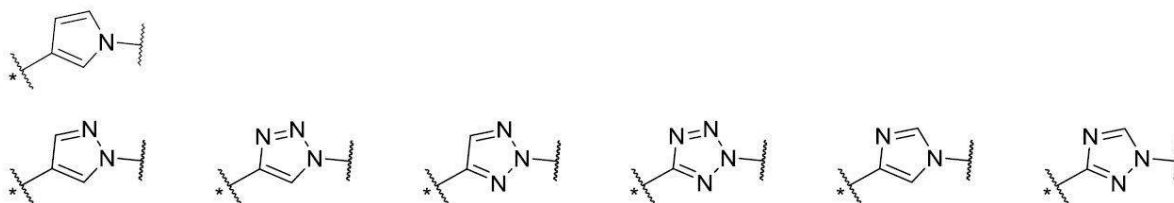
50

、 Cy^A は、3個の窒素有する5員のヘテロアリーレンである。幾つかの実施形態では、 Cy^A は、4個の窒素有する5員のヘテロアリーレンである。

【0083】

幾つかの実施形態では、 Cy^A は、以下：

【化15】



10

からなる群から選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す。

【0084】

幾つかの実施形態では、 W^4 は、炭素である。幾つかの実施形態では、 W^4 は、窒素である。

【0085】

幾つかの実施形態では、 R^{11} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される。

20

【0086】

幾つかの実施形態では、 R^{13} は、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択される。

30

【0087】

幾つかの実施形態では、 R^{13} は、ハロゲン、任意に置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族、及び任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される。

40

【0088】

幾つかの実施形態では、 R^{13} は、ハロゲンである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、 $-F$ である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、 $-Cl$ である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、 $-Br$ である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、 $-I$ である。

【0089】

幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された $C_1\sim 5$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、

50

R^{13} は、任意に置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された $C_{1\sim2}$ 脂肪族である。

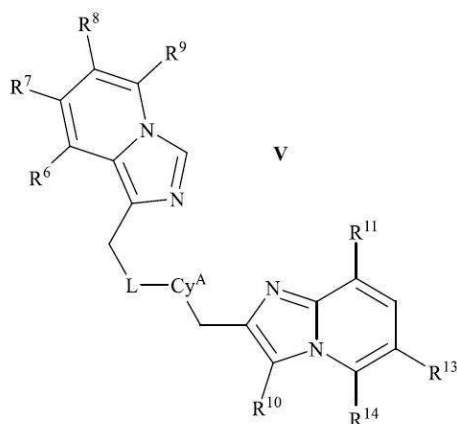
【0090】

幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された3または5～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された6員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された5員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された4員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換された3員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである。幾つかの実施形態では、 R^{13} は、任意に置換されたシクロプロピルである。

【0091】

幾つかの実施形態では、提供される化合物は、式(V)：

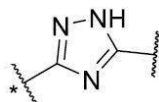
【化16】



のものまたはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

Cy^A は、1～4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が3個の窒素を含む場合、それは

【化17】



ではなく、

L は、 $-NC(O)-$ 及び $-C(O)N-$ から選択され、

R^6 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任

意に置換された基、から独立して選択され、

R^7 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ であり、

R^{10} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{11} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{13} は、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3 もしくは 5～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R^{14} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{3\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される環を形成している。

【0092】

幾つかの実施形態では、提供される化合物は、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2

10

20

30

40

50

50

50

N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-
 -メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-
 4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)
 メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-
 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、3-(4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-
 -a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミ
 ダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロ
 パン酸メチル、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル
)メチル)-N-((7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)
)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1
 , 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチルイミダゾ[1, 5-a]
 ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-
 ブロモイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロ
 ピルイミダゾ[1, 2-b]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-
 カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチ
 ル)-1-((イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-
 4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)
 メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メ
 チル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド、2-((4-((7-ク
 ロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラ
 ザール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8
 -カルボン酸エチル、2-((4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-
 1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シク
 ロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-カルボン酸、3-(4-((7-ク
 ロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-
 シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾ
 ール-3-イル)プロパン酸、N-(1-(7-ブロモイミダゾ[1, 5-a]ピリジン
 -1-イル)エチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-
 2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミ
 ダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-
 (ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピ
 ラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-
 1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-
 2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミ
 ダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-(メチルアミノ)イミ
 ダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサ
 ミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-
 シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イ
 ル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[
 1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-エチル
 ニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カル
 ボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)
)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-
 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-(2-((4-((7-ク
 ロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピ
 ラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-
 8-イル)酢酸メチル、3-(4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-
 1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a
]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)プロパン酸メチル、N
 -((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 N - ((7 - クロロイミダゾ [1
 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 1 H - ピロロ
 [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
 、 N - ((7 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - シク
 ロプロピル - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 2 - (2 - ((4 - (((7 - クロ
 ロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 -
 イル) 酢酸、 N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) 10
 - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ
 ジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - ((5 - アミ
 ノ - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド、 1 - ((5 - アミノ - 8 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 N - ((7 - クロロイ
 ミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル - d 2) - 1 - ((6 - シクロプロピ
 ルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル
 ボキサミド、 2 - ((4 - (((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル 20
) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 -
 a] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル、 N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリ
 ジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((8 - シアノ - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2
 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 3 - (4 - (((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイ
 ル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル
) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸エチル、 N - (2 - (7 - クロロイミダゾ
 [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - ((7 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 30
 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (ジフル
 オロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 2 - ((4 - (((7 - クロロ
 イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾ
 ール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸、 N - ((7
 - ブロモ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6
 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - カルボキサミド、 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - エチニルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 N - ((7 - クロロイ
 ミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミ
 ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド、 3 - (2 - ((4 - (((7 - クロロイミダゾ [1 ,
 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
 メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) アクリル酸
 エチル、 3 - (2 - ((4 - (((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル)
 メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロ
 ピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) プロパン酸エチル、 3 - (2 - ((4
 - (((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル
) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a
] ピリジン - 8 - イル) プロパン酸、 N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル)イミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサ
 ミド、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-
 (6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-3-(
 オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロ
 イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-
 8-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1
 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-(8-アセチル-6-シクロプロピルイミ
 ダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-N-(7-クロロイミダゾ [1,
 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-
 (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シ
 クロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、2-(2-(4-
 (7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル
)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダ
 ザ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)酢酸エチル、2-(2-(4-(7-ブロ
 モ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル
)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]
 ピリジン-8-イル)酢酸、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-
 イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシプロピル)イミダ
 ザ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミ
 ド、N-(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メ
 チル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メ
 チル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-
 a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロ
 キシ-2-メチルプロピル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1
 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリ
 ジン-1-イル)メチル)-2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジ
 ン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、N-(7-クロ
 ロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル
 イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-
 イル)メチル)-1-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-
 (4-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバ
 モイル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メ
 チル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、N-(
 7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シク
 ロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
 -2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-(2-(4-(
 7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-
 1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)シ
 クロプロパン-1-カルボン酸エチル、1-(2-(4-(7-クロロイミダゾ [1,
 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル
)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボ
 ン酸、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-
 (8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
 -2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1-(6-シクロプ
 ロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-N-(7-ビニルイミ
 ダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-
 ((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)イミダゾ[1, 2-
 a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、2-
 (4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイ
 ル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)
 -1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸、N-((7-クロ
 ロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピル
 イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イ
 ル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イ
 ル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カル
 ボキサミド、N'-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)
 -N-シアノ-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イ
 ル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシイミドアミド、N-((7-クロロイ
 ミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-((6-シクロプロピル
 イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾ
 ール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イ
 ル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、3-
 ((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-
 a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-
 a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、2-
 ((4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カル
 バモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、N-((7-
 クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-
 シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1, 3, 4-
 オキサジアゾール-2-カルボキサミド、及びN-((7-クロロイミダゾ[1, 2-a]
]ピリジン-2-イル)メチル)-1-((5, 6-ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピ
 リジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブ
 ロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-
 シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-
 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,
 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキ
 セタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラ
 ザール-4-カルボキサミド、2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1, 5-
 a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチ
 ル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン
 -1-カルボン酸、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン
 -1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-
 2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((
 7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-
 ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-
 テトラゾール-5-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,
 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-
 a]ピリジン-2-イル)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサ
 ミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)
 メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メ
 チル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、N-((7-クロロイミ
 ダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダ

10

20

30

40

50

ゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、1-((8-((1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b]] ピリダジン-2-イル) メチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド、2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル、2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド、3-(2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、3-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル、3-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸、N-(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル、2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、3-(2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、3-(2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-

10

20

30

40

50

1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)
)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1-((6-クロ
 ロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロ
 ロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,
 2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダ
 ザ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-モ
 ルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-ト
 リアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5
 -a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2H-テト
 ラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1
 ,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミ
 ダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルピラゾ
 ロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4
 -カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メ
 チル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチ
 ル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a
]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
 N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)
)-1-((7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-
 2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((
 7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-
 ((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a
]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミ
 ド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メ
 チル)-1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イ
 ル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリア
 ザール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a
]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチ
 ル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリア
 ザール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a
]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-
 カルボキサミド、1-((8-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピ
 ルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ
 [1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-
 カルボキサミド、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチ
 ル)-1-((8-(2-シアノエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド
 、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチ
 ル)-1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a
]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミ
 ド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メ
 チル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[
 1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カ
 ルボキサミド、1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a
]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,
 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボ
 キキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イ
 ル)メチル)-1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)

10

20

30

40

50

50

ピリジン-8-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ) 酢酸エチル、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ) 酢酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、5-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル、1-((8-((1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル) - 1 H-インドール-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ) - 2-メチルプロパン酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1-((8-((1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-((6-シクロプロピル-8-(1 H-ピラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル) シクロペンタン-1-カルボン酸メチル、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1

10

20

30

40

50

, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル) シクロペンタン-1-カルボン酸、1-((2-((4-((7-クロロ-8-エトキシイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル) シクロペンタン-1-カルボン酸、1-((6-クロロ-1H-インドール-2-イル) メチル) -N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ) -2-メチルプロパン酸エチル、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -2-フルオロプロパン酸メチル、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -2-フルオロプロパン酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(イソオキサゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸、3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) プロパン酸エチル、3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) プロパン酸、3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) プロパン酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-((7-クロロ-8-フルオロイ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロピル-1
H-インドール-2-イル) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキ
サミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル
) メチル) -1- ((5-シクロプロピル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル
) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロ
ロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((8-
(2-シアノ-2-メチルプロピル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリ
ジン-2-イル) メチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロ
ロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-
シクロプロピル-8- (2-メチル-2- (2 H-テトラゾール-5-イル) プロピル)
イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1 H-ピラゾール-4-カルボ
キサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル
) メチル) -1- ((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリ
ジン-2-イル) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N-
((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)
-1- ((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル
) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、3- (2- ((4-
((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチ
ル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シク
ロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -3-ヒドロキシ-2, 2-ジ
メチルプロパン酸エチル、3- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ
[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-トリ
アゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
8-イル) -3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン酸、N- ((7-クロロ-8-
フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロ
ピル-8- (1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリア
ジン-4 (1 H) -イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1 H-
1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロ
イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5- ((6-シクロプロピルイ
ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジ
アゾール-2-カルボキサミド、2- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイ
ミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-
トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1 H-インドール-1-イ
ル) 酢酸、3- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a]
ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-
イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -2-
メチルプロパン酸エチル、3- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダ
ゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-トリ
アゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-
8-イル) -2-メチルプロパン酸、2- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フル
オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1,
2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1 H-インドール-
1-イル) 酢酸メチル、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリ
ジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロピル-8- (5, 6-ジオキソ-5,
6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4 (1 H) -イル) イミダゾ [1, 2-a]
ピリジン-2-イル) メチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド
、4- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-
1-イル) メチル) カルバモイル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メ
チル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -4 H-1,
2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミ

10

20

30

40

50

ダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロピル-8-
 (3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、
 N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル
) -1- ((6-シクロプロピル-8- (2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ
 ン-6-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2,
 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、3- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フル
 オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1
 , 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール
 -1-イル) プロパン酸エチル、3- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイ
 ミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3
 -トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル
) プロパン酸、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-
 1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロピルベンゾ [d] チアゾール-2-イル)
 メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ
 -8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シ
 クロプロピル-8- (3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾー
 ル-4-カルボキサミド、4- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ
 [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリア
 ザゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) 安
 息香酸メチル、1- ((5-クロロ-7-シクロプロピル- [1, 2, 4] トリアゾロ [1,
 5-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダ
 ザ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4
 -カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン
 -1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル) メチル)
 -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フル
 オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロ
 ピル-8- (2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-
 イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-
 クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-
 シクロプロピル-8- (3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾー
 ル-4-カルボキサミド、4- (2- ((4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ
 [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリア
 ザゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) 安
 息香酸、4- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)
 メチル) カルバモイル) -1- ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-2-イル) メチル) -1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル、4- ((7-
 クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモ
 イル) -1- ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチ
 ル) -1H-イミダゾール-2-カルボン酸、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダ
 ザ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((5-シクロプロピル-7- (2-
 オキサピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)
) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フル
 オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- ((6-シクロプロ
 ピル-8- (チアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メ
 チル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、4- (2- ((4- ((7-
 クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カ
 ルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) モルホリン-2-カルボン酸、1-(
 2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-
 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) アゼチジン-3-カル
 ボン酸メチル、1-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-
 a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール
 -1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) アゼチジン-3-カルボン酸、1-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロ
 イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2,
 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピ
 リダジン-8-イル) ピロリジン-3-カルボン酸メチル、1-(2-(4-(7-
 クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモ
 イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイ
 ミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) ピロリジン-3-カルボン酸、2-(4-
 -(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル
) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロ
 プロピルインドリジン-3-カルボン酸エチル、N-(7-クロロ-8-フルオロイミ
 ダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-(1, 2, 3-トリメチル-
 1H-インドール-5-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキ
 サミド、4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-2-イル) メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル、4-(7-クロ
 ロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル
)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-
 1H-ピロール-2-カルボン酸、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,
 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-
 a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、2-
 (4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-
 シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル、N-(7-クロロ-8-
 フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-(6-シクロプロ
 ピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキセタン-3-イル) メチル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール
 -4-カルボキサミド、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピ
 リジン-1-イル) メチル)-1-(8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-
 イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、2-(4-
 -(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)
 カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロ
 ピル-1H-インドール-3-カルボン酸、6-(4-(7-クロロ-8-フル
 オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1,
 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボ
 キサミド、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)
) メチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド、N-(7-クロロ-6-フルオロ
 イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-(6-シクロプロピルイ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール
 -4-カルボキサミド、N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a]
 ピリジン-1-イル) エチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]
] ピリジン-2-イル) エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミ
 ド、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メ

10

20

30

40

50

チル) - 1 - ((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- (1- (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)エチル) - 1 - ((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - ((6-シクロプロピル-8- (N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル) - N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 2 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、1- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル) - N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル) - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 2 - ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル) - 2H-テトラゾール-5-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イルメチル) - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (キノキサリン-6-イルメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (キノキサリン-6-イルメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、1- ((8- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル) - N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - ((6-シクロプロピル-8- (ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - ((8- (オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミド、1- ((8- (アミノメチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

10

20

30

40

50

－２－イル）メチル）－Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピル－８－（（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）メチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピル－８－（（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピル－８－（（２－ヒドロキシエトキシ）メチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、１－（（８－（（２－アミノエトキシ）メチル）－６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、Ｎ－（（７－ブromoイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド、またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００９３】

C．医薬組成物

別の態様では、本発明は、式（Ⅰ）～（Ⅴ）の化合物、または薬学的に許容される賦形剤（例えば、担体）と組み合わせられた式（Ⅰ）～（Ⅴ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【００９４】

医薬組成物は、本明細書において開示されるインヒビターの光学異性体、ジアステレオマー、または薬学的に許容される塩を含む。医薬組成物に含まれる式（Ⅰ）～（ⅠⅠⅠ－ｄ）の化合物は、上記のように担体部分に共有結合され得る。あるいは、医薬組成物に含まれる式（Ⅰ）～（Ⅴ）の化合物は、担体部分に共有結合されない。

【００９５】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」は、医薬品賦形剤、例えば、活性薬剤と有害な反応を起こさない、経腸または非経口適用に好適な、薬学的、生理学的に許容される有機または無機担体物質を指す。好適な薬学的に許容される担体としては、水、塩溶液（例えば、リンガー液）、アルコール、油、ゼラチン、及びラクトース、アミロース、またはデンプンなどの炭水化物、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ならびにポリビニルピロリジンが挙げられる。かかる調製物は滅菌され得、必要に応じて、補助剤、例えば、本発明の化合物と有害な反応を起こさない滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色剤、及び／または芳香剤などと混合され得る。

【００９６】

本発明の化合物は、単独で投与され得るか、または同時投与され得る。同時投与は、化合物を、個別にまたは組み合わせて（２種以上の化合物）、同時または連続投与することを含むことを意図する。また調製物は、必要に応じて、（例えば代謝分解を低減するために）他の作用物質と組み合わせられ得る。

【００９７】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるような被検薬剤が、当業者に公知の方法及び提供される化合物について本明細書に記載される方法による投与のための医薬組成物に組み込まれ得る。

【００９８】

D．製剤

本発明の化合物は、多種多様な経口、非経口、及び局所投与剤形に調製され得、多種多様な経口、非経口、及び局所投与剤形で投与され得る。従って、本発明の化合物は、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内に）投与され得る。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与され得る。加えて、本発明の化合物は、経皮的に投与され得る。複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口、経皮）が、本発明の化合物を投与するために使用され得ることも想定される。従って、本発明は、薬学的に許容される担体または賦形剤及び１種以上の本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【００９９】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は、固体または液体であり得る。固形調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤または封入材料としても機能し得る１種以上の物質であり得る。

【０１００】

粉末では、担体は、微粉化された活性成分との混合物中の微粉化固体である。錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。

【０１０１】

粉末及び錠剤は、好ましくは５％～７０％の活性化化合物を含有する。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。用語「調製物」は、活性成分が他の担体と共に、またはそれ無しに担体によって囲まれており、これにより担体が活性成分と会合しているカプセルを提供する担体としての封入材料との活性化化合物の配合物が含まれることを意図する。同様に、カシェ剤及び舐剤が含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤、及び舐剤は、経口投与に好適な固体剤形として使用され得る。

【０１０２】

坐剤を調製するために、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物が最初に融解され、活性成分は攪拌などによりその中に均一に分散される。次いで、融解された均一混合物は、簡便なサイズの型中に注がれて、放冷され、これにより固化される。

【０１０３】

液体形態の調製物としては、溶液、懸濁液、及びエマルジョン、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射剤の場合、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液の液剤に製剤化され得る。

【０１０４】

非経口適用が必要とされるか、または望ましい場合、本発明の化合物に特に好適な混合物は、注射可能な無菌溶液、好ましくは油性または水性溶液、及び懸濁液、エマルジョン、または坐剤が含まれる挿入物である。特に、非経口適用のための担体としては、デキストロースの水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、落花生油、ゴマ油、ポリオキシエチレンブロックポリマーなどが挙げられる。アンプルは、簡便な単位用量である。また本発明の化合物は、リポソームに組み込まれ得るか、または経皮ポンプもしくはパッチを介して投与され得る。本発明に使用するのに好適な医薬混合物としては、例えば、Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及びWO 96/05309に記載されるものが挙げられ、これらの両方の教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

経口使用に好適な水溶液は、活性成分を水に溶解させ、所望される場合、好適な着色剤、香料、安定剤、及び増粘剤を添加することにより調製され得る。経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化された活性成分を粘性材料、例えば、天然または合成ガム、樹脂、メ

10

20

30

40

50

チルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤と共に水中に分散させることにより作製され得る。

【0106】

使用する直前に経口投与用の液体調製物に変換されることを意図する固体調製物も含まれる。かかる液体形態としては、溶液、懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味料、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤などを含有し得る。

【0107】

医薬調製物は、好ましくは単位剤形である。かかる形態において、調製物は、活性成分を適切な量で含有する単位用量に細分割される。単位剤形は、包装された調製物であり得、包装品は個別の量の調製物、例えば、包装された錠剤、カプセル、及びバイアルまたはアンプル中の粉末を含有する。単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、もしくは舐剤そのみであり得、またはこれらのいずれかの適切な数が包装された形態であり得る。

10

【0108】

単位用量調製物中の活性成分の量は、当該活性成分の特定の用途及び効力に応じて0.1mg～10000mg、より一般的には1.0mg～1000mg、最も一般的には10mg～500mgに変更または調整され得る。組成物は、必要に応じて、他の適合可能な治療薬も含有し得る。

【0109】

幾つかの化合物は、水への制限された溶解度を有し得、従って、組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒を必要とし得る。かかる共溶媒としては、以下が挙げられる：ポリソルベート20、60、及び80；プルロニック（登録商標）F-68、F-84、及びP-103；シクロデキストリン；ならびにポリオキシシル35ヒマシ油。かかる共溶媒は、通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いられる。

20

【0110】

製剤を分配する際の変動性を低下させるため、製剤である懸濁液もしくはエマルジョンの成分の物理的分離を減少させるため、及び／またはその他の点で製剤を改善するために、単純な水溶液よりも大きな粘度が望ましい場合がある。かかる粘度上昇剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、ならびに前述のものの組み合わせが挙げられる。かかる薬剤は、通常、約0.01重量%～約2重量%の間のレベルで用いられる。

30

【0111】

本発明の組成物は、徐放性及び／または快適性を与える成分を追加的に含み得る。かかる成分としては、高分子量のアニオン性粘液模倣ポリマー、ゲル化多糖類、及び微粉化薬物担体基質が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号；同第5,403,841号；同第5,212,162号；及び同第4,861,760号においてより詳細に説明されている。これらの特許の全ての内容は、参照によりその全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれる。

40

【0112】

E. 有効な投与量

本発明により提供される医薬組成物には、活性成分が治療上有効量、すなわちその使用目的を達成するのに有効な量で含有される組成物が含まれる。特定用途に有効な実際の量は、とりわけ治療される状態に依存する。例えばHAEを処置する方法において投与される場合、かかる組成物は、望ましい結果（例えば、対象においてpKaを阻害すること、及び／またはブラジキニンの量を減少させること）を達成するのに有効な活性成分の量を含有する。

【0113】

投与される化合物の投与量及び頻度（単回用量または複数回用量）は、投与経路；レシ

50

ピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、体格指数、及び食事；処置される疾患（例えば、p K a l 阻害に应答する疾患）の症状の性質及び程度；他の疾患または他の健康に関連する問題の存在；併用処置の種類；ならびに任意の疾患または処置計画による合併症を含む種々の因子に応じて異なり得る。他の治療計画または薬剤が、本発明の方法及び化合物と共に使用され得る。

【0114】

任意の提供される化合物または被検薬剤について、治療上有効量は、まず最初に細胞培養アッセイにより決定され得る。標的濃度は、例えば、記載される方法を使用して測定されるように、p K a l 酵素活性を減少させることができる活性化化合物（複数可）の濃度である。

10

【0115】

ヒトにおいて使用される治療上有効量は、動物モデルから決定され得る。例えば、ヒト用の用量は、動物において有効であることが分かった濃度を達成するように製剤化され得る。ヒトでの投与量は、上述のように、p K a l 阻害をモニタリングし、投与量を上方または下方に調整することにより、調整され得る。

【0116】

投用量は、患者の要求及び用いられる化合物に応じて異なり得る。本発明との関係において、患者に投与される用量は、時間の経過と共に患者における有益な治療応答をもたらすのに十分でなければならない。用量のサイズは、任意の有害な副作用の存在、性質、及び程度によっても決定される。一般に、処置は、化合物の最適用量よりも少ない、より低い投与量で開始される。その後、投与量は、状況下での最適な効果に達するまで、少しずつ増やされる。幾つかの実施形態において、用量範囲は0.001～10w/v%である。幾つかの実施形態において、用量範囲は0.1～5w/v%である。

20

【0117】

投与量及び間隔は、投与される化合物の、処置される特定の臨床的適応症に有効なレベルを提供するように、個別に調整され得る。これにより、個々の疾患状態の重症度に見合う治療計画が提供される。

【0118】

F. 処置方法

本開示は、医薬品に使用するための化合物を提供する。本開示は、p K a l により媒介される疾患及び状態の処置に有益である、p K a l の活性を阻害するための本明細書に記載の任意の化合物の使用を更に提供する。p K a l により媒介される例示的な障害としては、浮腫が挙げられ、これは、小血管が漏れやすくなり、周辺組織に体液を放出した際の炎症または傷害に起因する、対象の全身またはその一部における腫脹を指す。幾つかの実施例では、浮腫は、H A E である。他の例では、浮腫は、眼（例えば、糖尿病黄斑浮腫（D M E））で発生する。本開示は、p K a l の活性を阻害する方法を提供する。ある種の実施形態では、本出願は、本明細書に記載の化合物のいずれかを試料、例えば、生体試料中のp K a l 分子と接触させることによるインビトロでp K a l の活性を阻害する方法を提供する。ある種の実施形態では、本出願は、処置を必要とする対象に本明細書に記載の化合物のいずれかの有効量を好適な経路により送達することによるインビボでp K a l の活性を阻害する方法を提供する。

30

40

【0119】

ある種の実施形態では、上記方法は、投与する必要がある対象（例えば、浮腫を有するヒト患者などの対象）に、本明細書に記載の化合物のいずれかまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。ある種の実施形態では、上記方法は、式（I）～（V）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは組成物を、それらを必要とする対象に投与することを含む。幾つかの実施形態では、上記方法は、式（I）～（V）の化合物または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、それらを必要とする対象に投与することを含む。

【0120】

50

ある種の実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれかにより処置される対象は、浮腫、例えば、H A E または糖尿病黄斑浮腫（D M E）を有するか、有すると疑われるか、またはそのリスクがあるヒト患者である。浮腫を有する対象は、定型的な医学的検査、例えば、臨床検査により同定され得る。浮腫を有することが疑われる対象は、疾患／障害の1つ以上の症状を示し得る。浮腫のリスクがある対象は、疾患に関連するリスク因子のうちの1つ以上、例えば、H A E についてC 1－I N H の欠乏を有する対象であり得る。

【0121】

ある種の実施形態では、H A E 発作に罹患しているヒト患者におけるH A E の1つ以上の症状を軽減する方法が本明細書において提供される。かかる患者は、定型的な医学的手順により同定され得る。提供される化合物のうちの1種以上の有効量が、好適な経路、例えば、本明細書に記載されるものによりヒト患者に投与され得る。本明細書に記載の化合物は、単独で使用され得るか、または他の抗H A E 薬剤、例えば、C 1 エステラーゼインヒビター（例えば、C i n r y z e（登録商標）またはB e r i n e r t（登録商標））、p K a l i n ヒビター（例えば、エカランチドまたはラナデルマブ）、もしくはブラジキニンB 2 受容体アンタゴニスト（例えば、F i r a z y r（登録商標））と組み合わせて使用され得る。

10

【0122】

他の実施形態では、鎮静期にあるヒトH A E 患者のH A E 発作のリスクを低減する方法が本明細書において提供される。かかる患者は、H A E 発作の病歴を含む様々な因子に基づいて同定され得る。本発明の化合物のうちの1種以上の有効量が、好適な経路、例えば、本明細書に記載されるものによりヒト患者に投与され得る。本明細書に記載の化合物は、単独で使用され得るか、または他の抗H A E 薬剤、例えば、C 1 エステラーゼインヒビター（例えば、C i n r y z e（登録商標）またはB e r i n e r t（登録商標））、p K a l i n ヒビター（例えば、エカランチドまたはラナデルマブ）、もしくはブラジキニンB 2 受容体アンタゴニスト（例えば、F i r a z y r（登録商標））と組み合わせて使用され得る。

20

【0123】

更なる他の実施形態では、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上を用いたH A E 発作のリスクを有するヒト患者におけるH A E の予防処置が、本明細書において提供される。かかる予防処置に好適な患者は、H A E 発作の病歴を有するヒト対象（例えば、1ヵ月当たり2回超の発作を経験しているヒト対象）であり得る。あるいは、予防処置に好適な患者は、H A E 発作歴を有さないが、H A E の1つ以上のリスク因子（例えば、家族歴、C 1－I N H 遺伝子の遺伝的欠陥など）を有するヒト対象であり得る。かかる予防処置は、本明細書に記載の化合物を唯一の活性薬剤として必要とし得るか、または追加の抗H A E 薬剤、例えば、本明細書に記載されるものを必要とし得る。

30

【0124】

ある種の実施形態では、対象（例えば、ヒト患者）の眼における浮腫を予防または低減するための方法が、本明細書において提供される。幾つかの実施例では、ヒト患者は、糖尿病黄斑浮腫（D M E）を有するか、有する疑いがあるか、またはそのリスクがある糖尿病患者である。D M E は、黄斑内の血管からの体液の漏出に起因する、糖尿病における網膜層の腫脹、新血管新生、血管漏出、及び網膜肥厚によって特徴付けられる増殖型の糖尿病網膜症である。この方法を実施するために、本明細書に記載の化合物のうちの1種以上またはその薬学的に許容される塩の有効量が、処置が必要とされる対象の眼に送達され得る。例えば、本発明の化合物は、眼内注射剤または硝子体内注射によって送達され得る。対象は、本明細書に記載される化合物を、唯一の活性薬剤として、またはD M E の別の処置法と組み合わせてのいずれかで用いて処置され得る。D M E の処置法の非限定的な例としては、レーザー光凝固術、ステロイド、V E G F 経路を標的とする薬剤（例えば、L u c e n t i s（登録商標）（ラニビズマブ）またはE y l e a（登録商標）（アフリベルセプト））、及び／または抗P D G F 薬剤が挙げられる。

40

【0125】

50

ある種の実施形態では、本明細書において開示される方法は、式 (I) ~ (V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはそれらの組成物の有効量を対象に投与することを含む。幾つかの実施形態では、有効量は、治療上有効量である。幾つかの実施形態では、有効量は、予防上有効量である。

【0126】

ある種の実施形態では、処置される対象は、動物である。動物は、いずれの性別のものであってもよく、どの発達段階であってよい。ある種の実施形態では、対象は、哺乳動物である。ある種の実施形態では、処置される対象は、ヒトである。ある種の実施形態では、対象は、家畜化された動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。ある種の実施形態では、対象は、伴侶動物、例えば、イヌまたはネコである。ある種の実施形態では、対象は、家畜動物、例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギである。ある種の実施形態では、対象は、動物園の動物である。別の実施形態では、対象は、研究動物、例えば、げっ歯動物（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長類である。ある種の実施形態では、動物は、遺伝子操作された動物である。ある種の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物である。

【0127】

本明細書において記載されるある種の方法は、1種以上の追加の医薬品（複数可）を、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与することを含み得る。追加の医薬品（複数可）は、式 (I) ~ (V) の化合物と同時に、または式 (I) ~ (V) の化合物と異なる時間に投与され得る。例えば、式 (I) ~ (V) の化合物及び任意の追加の医薬品（複数可）は、同一の投与スケジュールまたは異なる投与スケジュールであり得る。式 (I) ~ (V) の化合物の全てのまたは一部の用量は、追加の医薬品の全てもしくは一部の用量の前に、追加の医薬品の全てもしくは一部の用量の後に、追加の医薬品の投与スケジュール内で、またはそれらの組み合わせで投与され得る。式 (I) ~ (V) の化合物及び追加の医薬品の投与タイミングは、追加の医薬品によって異なり得る。

【0128】

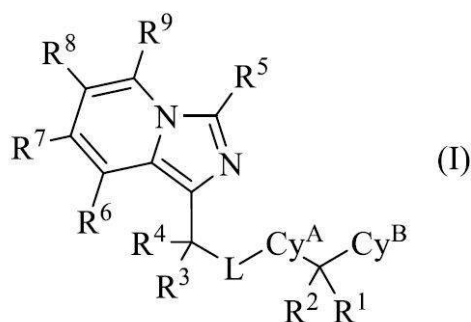
ある種の実施形態では、追加の医薬品は、浮腫、例えば、HAEまたはDMEの処置において有用な薬剤を含む。かかる薬剤の例は、本明細書において提供される。

【0129】

以下の番号付けられた実施形態は、限定するものではないが、本開示のある種の態様の例示である。

1. 式 (I) :

【化18】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^Aは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリレン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、Cy^Aは、0

～4個の R^A 基で置換されており、

各 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

10

Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されており、

各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

20

L は、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-QC(Q)-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、 $-C(R)_2QC(O)-$ 、及び $-C(O)QC(R)_2-$ から選択され、各 Q は、独立して、 O 、 $N(R)$ 、または (S) からなる群から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基であり、

30

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素及び $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

40

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～

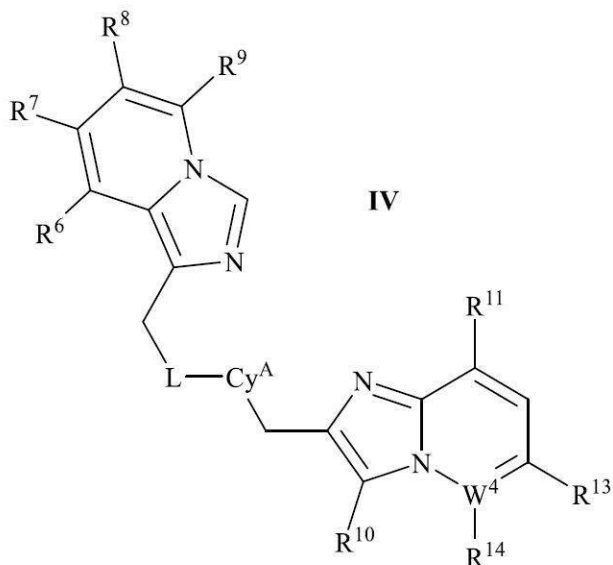
50

7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成しており、但し、前記化合物は、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド以外である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0130】

2. 前記化合物が、式(IV)：

【化19】



のものまたはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

Cy^Aは、酸素または窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aは0～3個のR^A基で置換されており、

Lは、-NC(O)-及び-C(O)N-から選択され、

R⁶、R⁸、及びR⁹は、水素、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R⁷は、-F、-Cl、または-Brであり、

W⁴は、炭素または窒素であり、

R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテ

ロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^{13} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_2\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

10

R^{14} は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_3\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

20

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

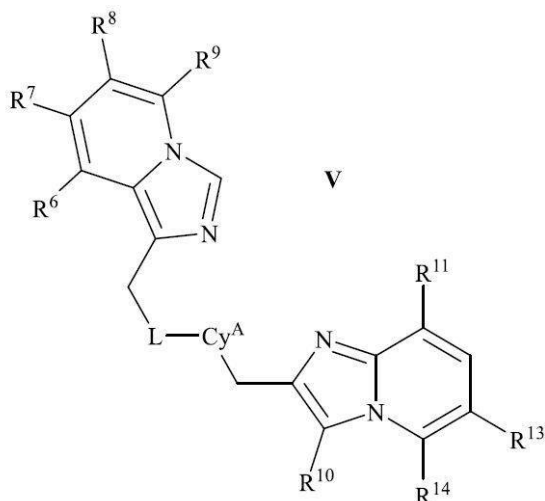
あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される環を形成している、実施形態 1 に記載の化合物。

30

【0131】

3. 前記化合物が、式 (V) :

【化 20】



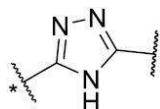
40

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、
式中、

50

Cy^Aは、1～4個の窒素有する5員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aが3個の窒素を含む場合、Cy^Aは

【化21】



ではなく、

Lは、 $-\text{NC}(\text{O})-$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$ から選択され、

R⁶、R⁸、及びR⁹は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R⁷は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、または $-\text{Br}$ であり、

R¹⁰は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R¹¹は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R¹³は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3もしくは5～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

R¹⁴は、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3もしくは5～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

$C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_3\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択され、

各Rは、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成している、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0132】

4. Lが、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、または $-C(R)_2QC(O)-$ から選択され、Qが、独立して、OまたはN(R)から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0133】

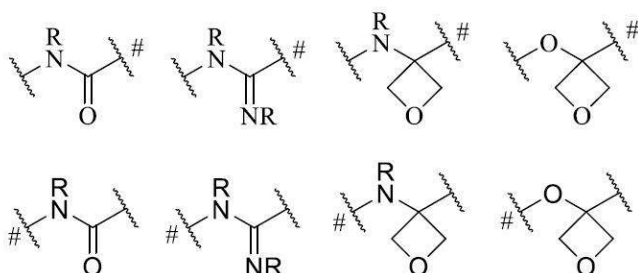
5. Lが、 $-N(H)C(O)-$ である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0134】

6. Lが、 $-C(O)N(H)-$ である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

Lが、以下：

【化22】



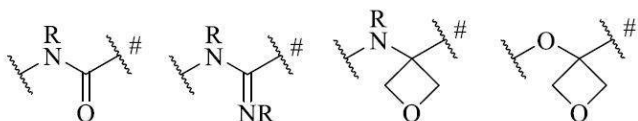
からなる群から選択され、

式中、#がCyAへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0135】

7. Lが、以下：

【化23】

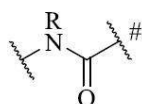


からなる群から選択され、

式中、#がCyAへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0136】

8. Lが、
【化24】



であり、

式中、#がCyAへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0137】

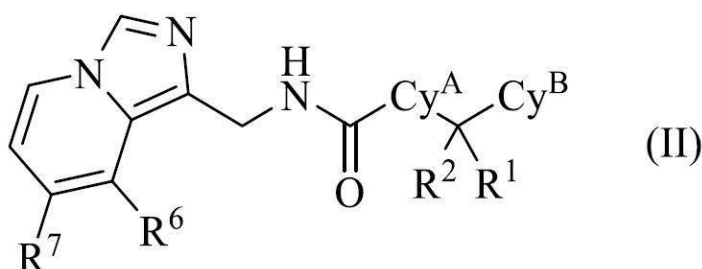
9. R³及びR⁴が水素である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0138】

10. 前記化合物が、式(II)：

【化25】



20

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

Cy^Aは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、Cy^Aは、0～4個のR^A基で置換されており、

30

各R^Aは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、またはC₁～6脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

40

Cy^Bは、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、Cy^Bは、0～5個のR^B基で置換されており、

各R^Bは、ハロゲン、-CN、-C(R)=N(R)、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)-N(R)₂、-N(R)₂、-N(R)C

50

(O) R、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^1 及び R^2 は、水素及び $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、

R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各Rは、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個のR基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成しており、但し、前記化合物は、 $N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)$ イソニコチンアミド以外である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0139】

11. Cy^A がピリジンジイル以外の基であり、前記化合物が、 $N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)$ イソニコチンアミド以外である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0140】

12. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0141】

13. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する6員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～3個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0142】

14. Cy^A が、1個の窒素を有する6員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～3個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0143】

15. Cy^A が、

10

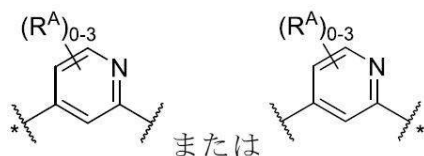
20

30

40

50

【化 2 6】



のいずれかから選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0144】

16. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0145】

17. Cy^A が、2個の窒素を有する9員の二環式ヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0146】

18. Cy^A が、0～4個の R^A 基で置換されたピロロピリジンジイルである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0147】

19. Cy^A が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンであり、 Cy^A が、0～2個の R^A 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0148】

20. Cy^A が、0～3個の R^A 基で置換されたピロールジイル、0～2個の R^A 基で置換されたピラゾールジイル、0～1個の R^A 基で置換されたトリアゾールジイル、0～1個の R^A 基で置換されたチアゾールジイル、0～2個の R^A 基で置換されたイミダゾールジイル、0～1個の R^A 基で置換されたオキサゾールジイル、0～1個の R^A 基で置換されたイソオキサゾールジイル、非置換のテトラゾールジイル、非置換のオキサジアゾールジイル、及び非置換のチアジアゾールジイルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0149】

21. Cy^A が、以下：

10

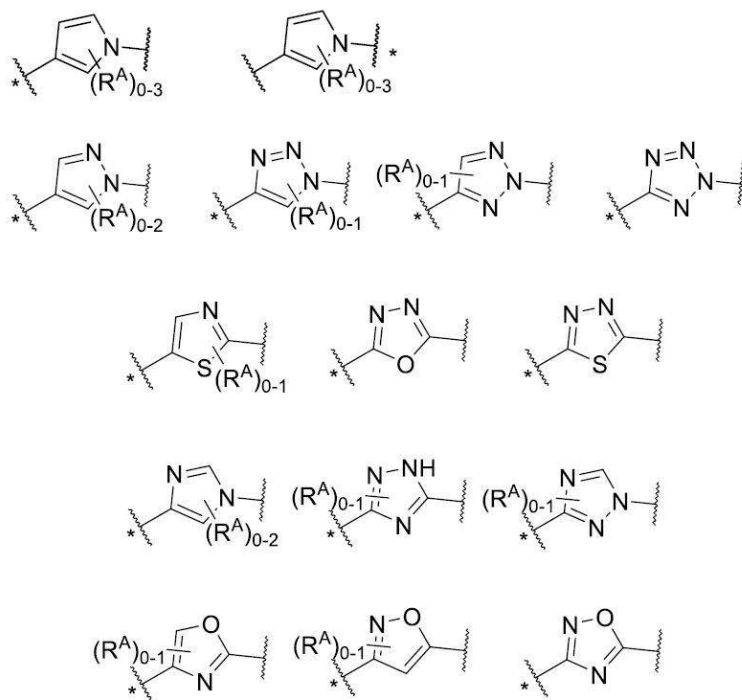
20

30

40

50

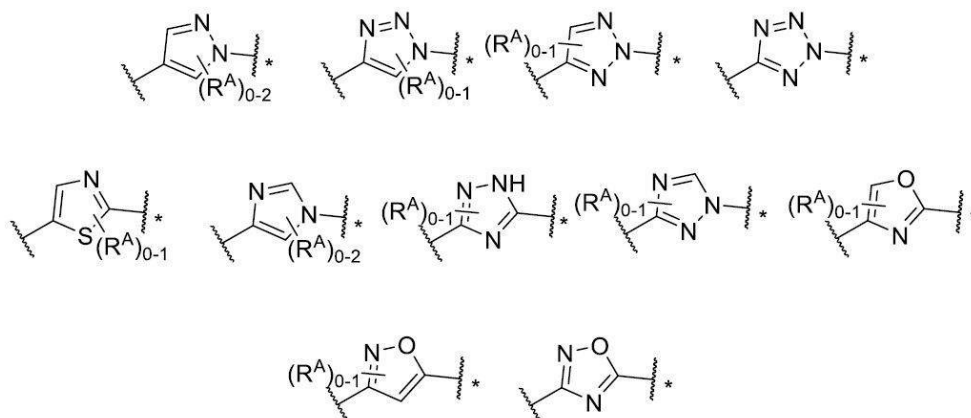
【化 2 7】



10

20

【化 2 8】



30

からなる群から選択され、

式中、*は、Lへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0150】

22. Cy^Aが、酸素または窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5員のヘテロアリーレンである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

40

【0151】

23. Cy^Aが、1～4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0152】

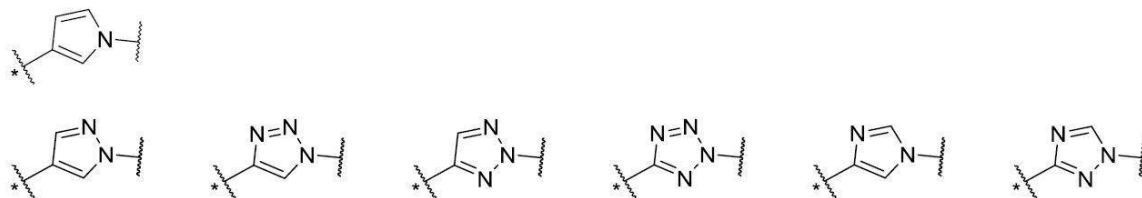
24. Cy^Aが、1～4個の窒素を有する5員のヘテロアリーレンであり、Cy^Aが3個の窒素を含む場合、それが1, 2, 4-トリアゾールジイルではない、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0153】

25. Cy^Aが、以下：

50

【化 29】



からなる群から選択され、

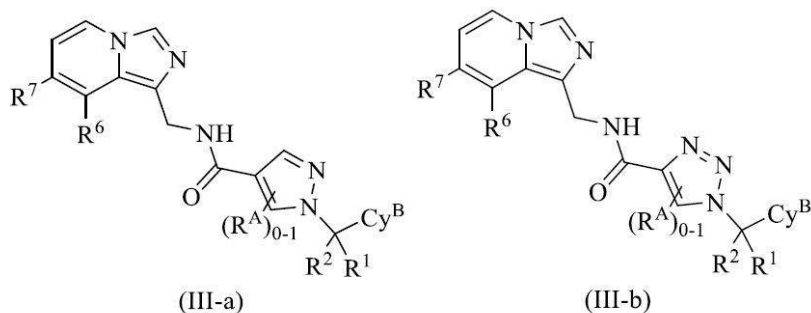
式中、*は、Lへの結合点を表す、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

10

【0154】

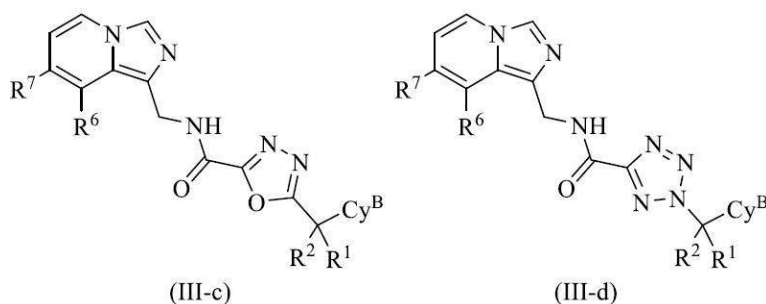
26. 前記化合物が、式(III-a)～(III-d)：

【化 30】



20

【化 31】



30

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

各 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(OR)$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(ON(R)_2)$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(OR)$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(ON(R)_2)$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(OR)$ 、 $-OC(ON(R)_2)$ 、 $-SR$ 、 $-S(OR)$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(ON(R)_2)$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

40

Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽

50

和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～5個の R^B 基で置換されており、

各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

R^1 及び R^2 は、水素及び $C_1\sim 6$ 脂肪族から独立して選択され、

R^6 及び R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリールから選択される環を形成している、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0155】

27. Cy^B が、フェニル、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0156】

28. Cy^B が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の二環式ヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0157】

29. Cy^B が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する10員の二環式ヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0158】

30. Cy^B が、1個の窒素を有する10員の二環式ヘテロアリールであり、 Cy^B が、

0～5個の R^B 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

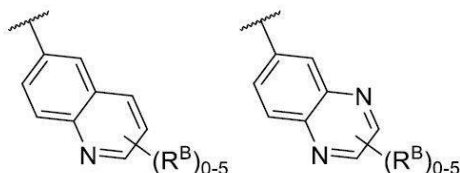
【0159】

31. Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されたキノロニル基及び0～5個の R^B 基で置換されたキノキサリニル基からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0160】

32. Cy^B が、以下：

【化32】



10

からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

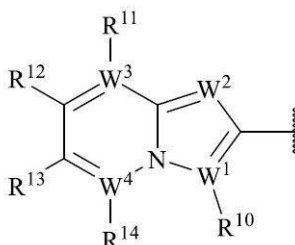
【0161】

33. Cy^B が、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリールであり、 Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されている、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0162】

34. Cy^B が、

【化33】



30

であり、

式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、

任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

40

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の2個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にま

50

とめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアールから選択される環を形成している、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0163】

35. W^4 が炭素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0164】

36. W^4 が窒素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0165】

37. W^1 が窒素であり、 W^2 、 W^3 、及び W^4 が炭素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0166】

38. W^2 が窒素であり、 W^1 、 W^3 、及び W^4 が炭素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0167】

39. 窒素ならびに W^1 及び W^4 が炭素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0168】

40. W^2 及び W^4 が窒素であり、 W^1 及び W^3 が炭素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

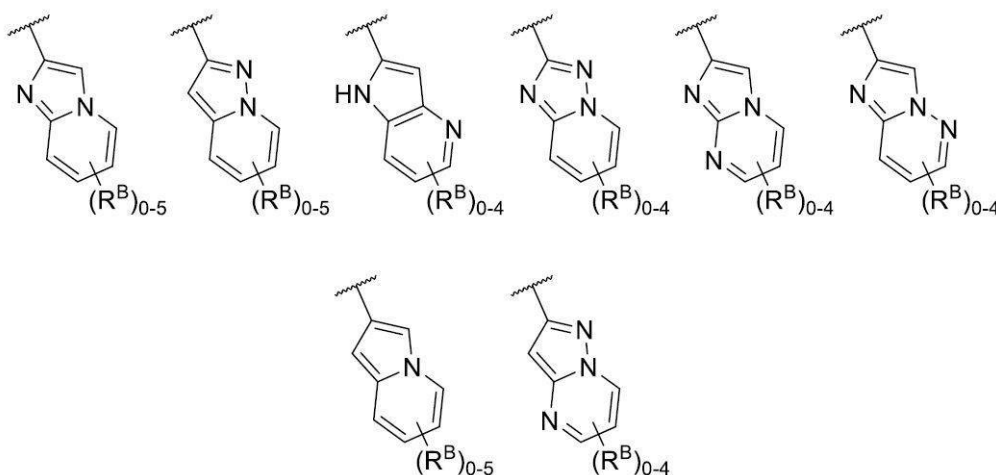
【0169】

41. Cy^B が、0～5 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリジニル、0～5 個の R^B 基で置換されたピラゾロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたピロロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたトリアゾロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリミジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリダジニル、0～5 個の R^B 基で置換されたインドリジニル、及び 0～4 個の R^B 基で置換されたピラゾロピリミジニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0170】

42. Cy^B が、以下：

【化 34】



からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0171】

43. Cy^B が、

10

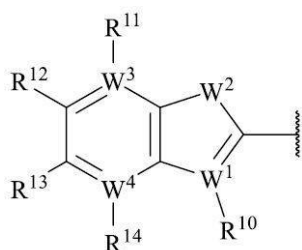
20

30

40

50

【化 3 5】



であり、

式中、

W^2 は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、

W^1 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、

任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される環を形成している、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

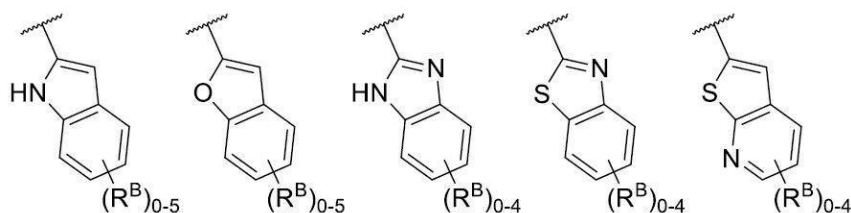
【0172】

44. Cy^B が、0～5 個の R^B 基で置換されたインドリル、0～5 個の R^B 基で置換されたベンゾフラニル、0～4 個の R^B 基で置換されたベンズイミダゾリル、及び 0～4 個の R^B 基で置換されたチエノピリジニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0173】

45. Cy^B が、以下：

【化 3 6】



からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0174】

46. 各 R^A が、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基から独立して選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0175】

47. 任意に置換された R^A 基上の置換基が、独立して、ハロゲン、 $(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ；及び $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ であり、各 R° が、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分的な不飽和環、もしくはアリール環である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0176】

48. R^A の 1 つの例が、ハロゲンで置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0177】

49. R^A の 1 つの例が、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、 R° が水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0178】

50. R^A の 1 つの例が、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、 R° が水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0179】

51. R^A の 1 つの例が、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和環、部分的な不飽和環、またはアリール環で置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0180】

52. R^A の 1 つの例が、任意に置換された 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。幾つかの実施形態では、 R^A の 1 つの例は、任意に置換されたシクロプロピルである。幾つかの実施形態では、 R^A の 1 つの例は、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で置換されたシクロプロピルであり、 R° は、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

30

【0181】

53. R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、各 R が、独立して、水素または $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0182】

54. R^5 、 R^8 、及び R^9 が水素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0183】

55. R^6 が、水素またはハロゲンから選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0184】

56. R^6 が水素である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0185】

57. R^6 がハロゲンである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0186】

58. R^6 が、 $-F$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0187】

59. R^6 が、 $-Cl$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0188】

50

60. R^6 が、 $-Br$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0189】

61. R^7 が、ハロゲンまたは任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0190】

62. R^7 がハロゲンである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0191】

63. R^7 が、 $-F$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0192】

64. R^7 が、 $-Cl$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【0193】

65. R^7 が、 $-Br$ である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0194】

66. R^7 が、任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0195】

67. R^{11} が、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリール、3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0196】

68. R^{13} が、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、またはフェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリール、3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【0197】

69. R^{13} が、ハロゲン、任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、及び任意に置換された 3~7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【0198】

70. R^{13} がハロゲンである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0199】

71. R^{13} が、任意に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0200】

72. R^{13} が、任意に置換された 3~7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0201】

50

73. R^{13} が、任意に置換された3または5～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0202】

74. R^{13} が、任意に置換されたシクロプロピルである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0203】

75. 前記化合物が、化合物I-1～I-303のいずれかまたはその薬学的に許容される塩である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0204】

76. 前述の化合物のいずれかを含む医薬組成物。

10

【0205】

77. 薬学的に許容される賦形剤を更に含む、前述の化合物のいずれかを含む前記医薬組成物。

【0206】

78. 前記組成物が、経口投与に好適である、実施形態76～77のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0207】

79. 前記組成物が、注射による投与に好適である、実施形態76～77のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0208】

20

80. 先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物または組成物を使用する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を処置する方法。

【0209】

81. 前記疾患または障害が、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫である、実施形態80に記載の方法。

【0210】

82. 遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫の処置を必要とする患者に、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫を処置する方法。

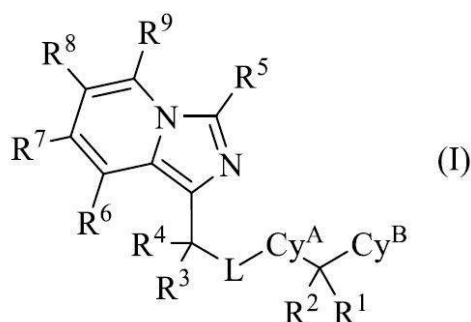
【0211】

30

以下の番号付けられた実施形態もまた、限定するものではないが、本開示のある種の態様の例示である。

83. 式(I)：

【化37】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン、酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリン、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される1～4個

50

のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリーレンから選択され、 Cy^A は、0～4 個の R^A 基で置換されており、

各 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

Cy^B は、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリル、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和または部分的に不飽和の二環式ヘテロシクリル、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリールから選択され、 Cy^B は、0～5 個の R^B 基で置換されており、

各 R^B は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

L は、 $-QC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2Q-$ 、 $-QC(Q)-$ 、 $-C(Q)Q-$ 、 $-C(R)_2QC(O)-$ 、及び $-C(O)QC(R)_2-$ から選択され、各 Q は、独立して、 O 、 $N(R)$ 、または (S) からなる群から選択される、結合価が許す場合、一価または二価の基であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、水素及び $C_{1\sim6}$ 脂肪族から独立して選択され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択され、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

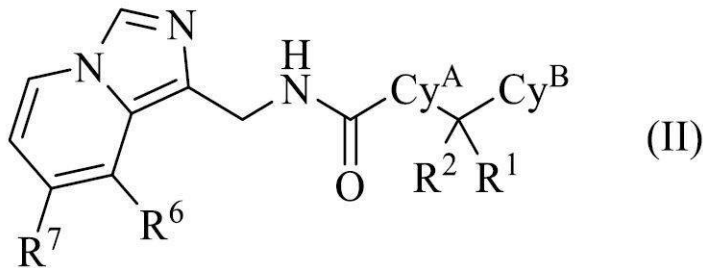
あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にま

とめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリールから選択される環を形成しており、但し、前記化合物は、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド以外である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0212】

84. 前記化合物が、式 (II) :

【化38】



10

のものまたはその薬学的に許容される塩である、実施形態 83 に記載の化合物。

【0213】

85. Cy^Aがピリジンジイル以外の基であり、前記化合物が、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド以外である、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【0214】

86. Cy^Aが、酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の二環式ヘテロアリールから選択され、Cy^Aが、0～4 個の R^A基で置換されている、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0215】

87. Cy^Aが、0～4 個の R^Aで置換されたピロロピリジンジイル、0～2 個の R^A基で置換されたピラゾールジイル、0～1 個の R^A基で置換されたトリアゾールジイル、0～1 個の R^A基で置換されたチアゾールジイル、0～2 個の R^A基で置換されたイミダゾールジイル、0～1 個の R^A基で置換されたオキサゾールジイル、0～1 個の R^A基で置換されたイソオキサゾールジイル、非置換のテトラゾールジイル、非置換のオキサジアゾールジイル、及び非置換のチアジアゾールジイルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

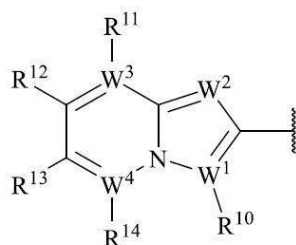
【0216】

88. Cy^Aが、以下：

40

50

【化 4 1】



であり、

式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 、及び W^4 は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、それぞれ炭素原子に結合している場合、

任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリアル、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリアル、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0220】

92. Cy^B が、0～5 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリジニル、0～5 個の R^B 基で置換されたピラゾロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたピロロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたトリアゾロピリジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリミジニル、0～4 個の R^B 基で置換されたイミダゾピリダジニル、0～5 個の R^B 基で置換されたインドリジニル、及び 0～4 個の R^B 基で置換されたピラゾロピリミジニルからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【0221】

93. Cy^B が、以下：

10

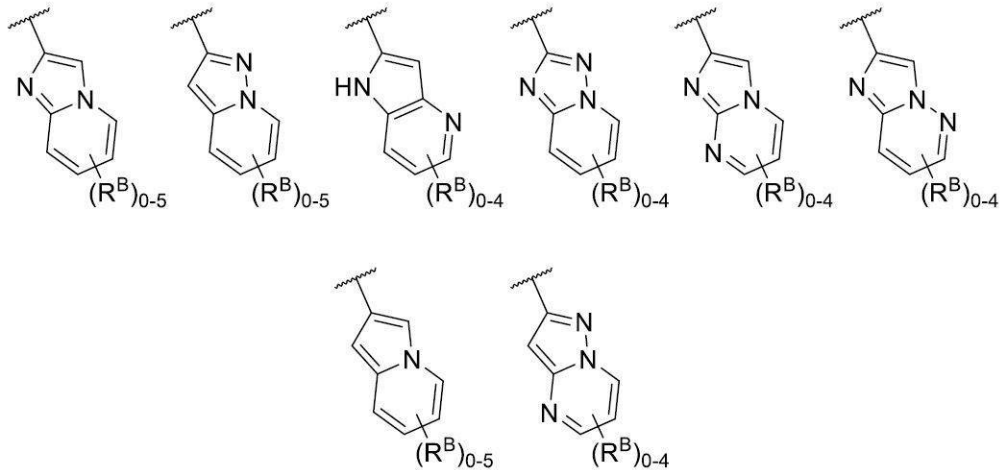
20

30

40

50

【化 4 2】



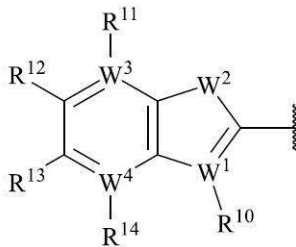
10

からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 項に記載の化合物。

【 0 2 2 2】

9 4 . C y ^B が、

【化 4 3】



20

であり、

式中、

W² は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、

30

W¹、W³、及び W⁴ は、炭素及び窒素から独立して選択され、

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及び R¹⁴ は、それぞれ炭素原子に結合している場合、任意に存在し、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(R)=N(R)$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)-N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、または C₁~6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリアル、3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基、から独立して選択される R^B の出現に相当し、

40

各 R は、独立して、水素、 $-CN$ 、または C₁~6 脂肪族、フェニル、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員のヘテロアリアル、3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式カルボシクリル、及び酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環式ヘテロシクリルから選択される任意に置換された基であるか、

あるいは同一の炭素または窒素上の 2 個の R 基は、それらの間に入っている原子と共にまとめられて、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0~2 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の飽和または部分的に不飽和の単環、及び酸素、窒素、または硫黄から選択される 1

50

～4個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアルから選択される環を形成している、実施形態83～90のいずれか1項に記載の化合物。

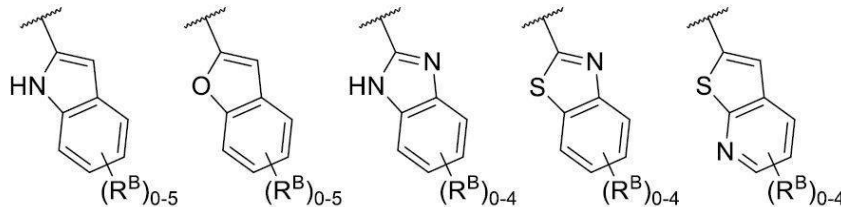
【0223】

95. Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されたインドリル、0～5個の R^B 基で置換されたベンゾフラニル、0～4個の R^B 基で置換されたピラゾロピリミジニル、0～4個の R^B 基で置換されたベンズイミダゾリル、及び0～4個の R^B 基で置換されたチエノピリジニルからなる群から選択される、実施形態83～90及び94のいずれか1項に記載の化合物。

【0224】

96. Cy^B が、以下：

【化44】



からなる群から選択される、実施形態83～90及び94～95のいずれか1項に記載の化合物。

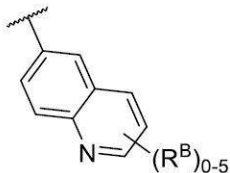
【0225】

97. Cy^B が、0～5個の R^B 基で置換されたキノロニル基である、実施形態83～90のいずれか1項に記載の化合物。

【0226】

98. Cy^B が、

【化45】



である、実施形態83～90及び97のいずれか1項に記載の化合物。

【0227】

99. Lが $-N(H)C(O)-$ であるか、またはLが $-C(O)N(H)-$ である、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0228】

100. R^6 がハロゲンである、先行実施形態のいずれか1項に記載の化合物。

【0229】

101. R^{13} が、ハロゲン、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族、及び任意に置換された3～7員の飽和または部分的に不飽和の単環式カルボシクリルから選択される、実施形態91または94に記載の化合物。

【0230】

102. R^{13} が、任意に置換されたシクロプロピルである、実施形態91または94に記載の化合物。

【0231】

103. 前述の化合物のいずれかを含む医薬組成物。

【0232】

104. 薬学的に許容される賦形剤を更に含む実施形態103に記載の医薬組成物。

【0233】

10

20

30

40

50

105. 前記組成物が経口投与に好適である、実施形態103～104のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0234】

106. 前記組成物が注射による投与に好適である、実施形態103～104のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【0235】

107. 実施形態83～102のいずれか1項に記載の化合物または実施形態103～106のいずれか1項に記載の組成物を使用する、血漿カリクレインにより媒介される疾患または障害を処置する方法。

【0236】

108. 前記疾患または障害が、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫である、実施形態27に記載の方法。

【0237】

109. 遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫の処置を必要とする患者に、実施形態83～102のいずれか1項に記載の化合物または実施形態103～106のいずれか1項に記載の組成物を投与することを含む、遺伝性血管浮腫または糖尿病黄斑浮腫を処置する方法。

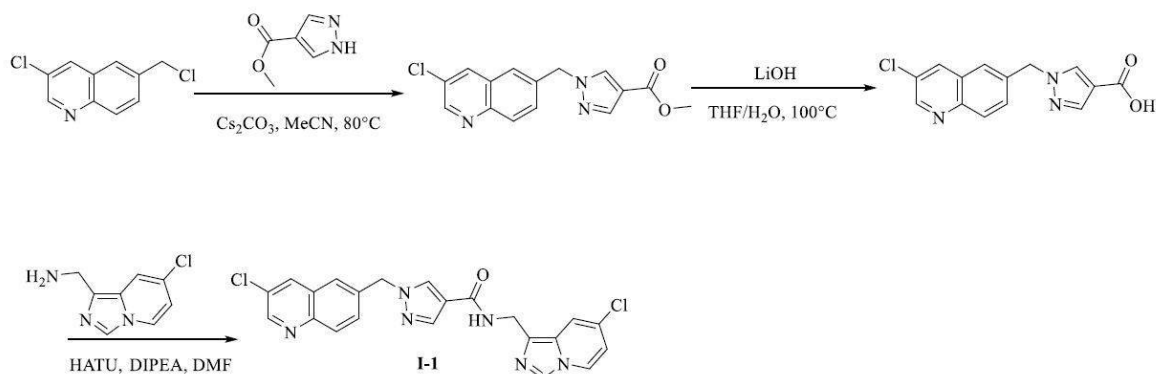
【実施例】

【0238】

実施例1

スキーム1

【化46】



1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。3-クロロ-6-(クロロメチル)キノリン(200mg、0.95mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(1.2g、0.95mmol)、及びCs₂CO₃(930mg、2.85mmol)のMeCN(5mL)中混合物を、70℃で1時間攪拌した。水を添加し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラム(EA/PE=1/10)により精製して、1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(200mg、収率：78%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：302.1。

【0239】

1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(200mg、0.66mmol)及びLiOH(158mg、6.6mmol)のTHF(10mL)及びH₂O(5mL)中混合物を、100℃で一晩攪拌した。水を添加し、1MのHCl溶液を添加することによって混合物のpH値を4～5に調整した。次いで、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150mg、収率：72%)を白色固体として得、これを更に精製せずに次の

ステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 288.0。

【0240】

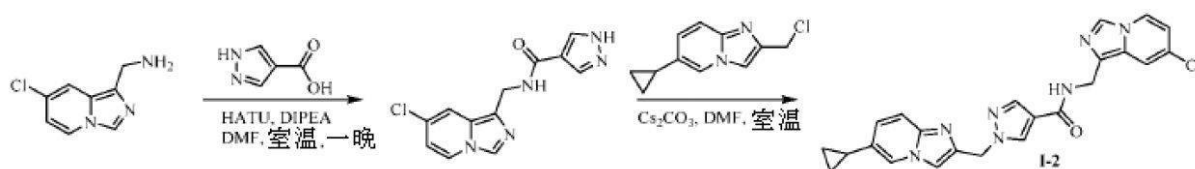
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-1)の合成。1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50mg、0.17mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(37mg、0.17mmol)、ならびにHATU(98mg、0.06mmol)及びDIPEA(66mg、0.51mmol)のDMF(2mL)中混合物を、室温で一晩攪拌した。水(10mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(17.3mg、収率:20%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 451.1。純度:99.49%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.88(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64-8.58(m, 2H), 8.36-8.31(m, 3H), 8.03(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.80(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67(dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 4.57(d, J = 5.4 Hz, 2H)。

【0241】

実施例2

スキーム2

【化47】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(2.5g、11.52mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸(920mg、8.23mmol)、HATU(3.9g、10.29mmol)のDMF(300mL)中混合物に、DIPEA(7.3mL、41.14mmol)を添加した。得られた反応混合物を、室温で14時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮して、大部分のDMFを除去し、残留物をH₂O(150mL)中に注ぎ込むと、褐色固体が析出した。沈殿物を濾過し、濾過したケーキをDCMと共にトリチュレートし、乾燥して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(2g、収率:88%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 276.2。

【0242】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-2)の合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2g、7.27mmol)、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.96g、9.45mmol)、及びCs₂CO₃(7.1g、21.81mmol)のDMF(50mL)中混合物を、50℃で14時間攪拌した。H₂O(200mL)を添加し、EtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲ

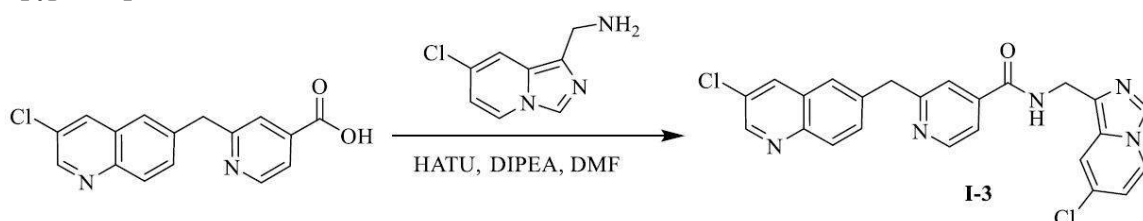
ルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (1.5 g、収率: 46%)。LCMSm/z: 446.1 [M+H]⁺、t_R=1.040分、純度: 98.6% (214 nm)、97.4% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.91 (dddd, J = 13.5, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.99-0.87 (m, 2H), 0.77-0.61 (m, 2H)。

【0243】

実施例 3

スキーム 3

【化48】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド (I-3) の合成。2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチン酸 (60 mg、0.20 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (44 mg、0.24 mmol)、及び HATU (115 mg、0.30 mmol) の DMF (8 mL) 中溶液に、DIPEA (77 mg、0.60 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O (20 mL) を添加し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((3-クロロキノリン-6-イル)メチル)イソニコチンアミド (20 mg、収率: 22%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 462.0。純度: 98.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.27-9.24 (m, 1H), 8.84-8.81 (m, 1H), 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90-7.69 (m, 4H), 7.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H)。

【0244】

実施例 4

スキーム 4

10

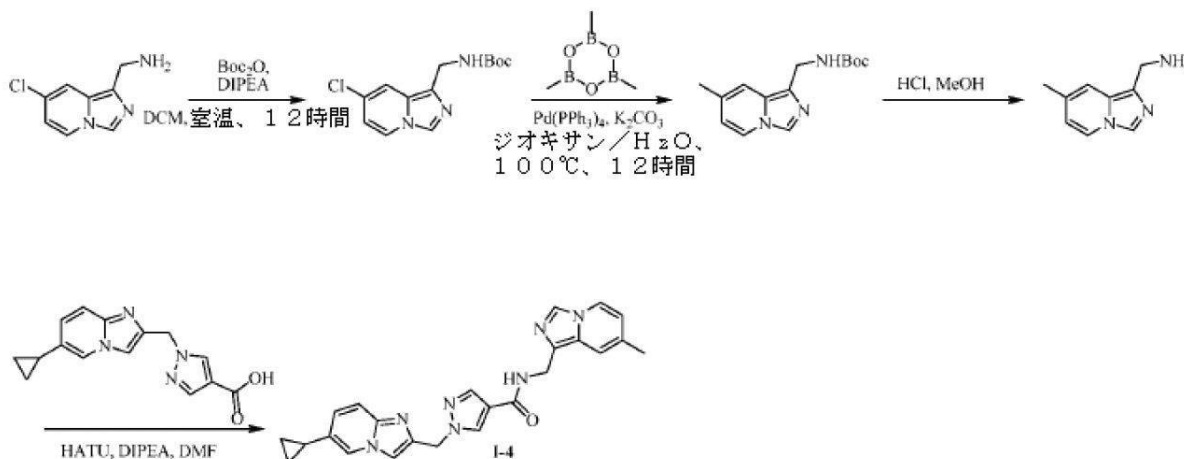
20

30

40

50

【化 4 9】



10

((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成。(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (300mg、1.65mmol)、Boc₂O (537mg、2.4mmol)、及びDIPEA (1.06g、8.25mmol) のDCM (40mL) 中混合物を、室温で12時間撹拌した。反応物をH₂O (50mL) でクエンチし、DCM (50mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (210mg、収率：45%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：282.2。

20

【0245】

((7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチルの合成。シールドチューブ中の ((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (210mg、0.75mmol)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン (188mg、1.5mmol)、Pd(PPh₃)₄ (87mg、0.075mmol)、及びK₂CO₃ (310mg、2.25mmol) のジオキサン/H₂O (10mL/1mL) 中混合物を、100°Cで12時間撹拌した。H₂O (30mL) を反応物に添加し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、((7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (150mg、収率：77%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：262.3。

30

【0246】

(7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩の合成。((7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (150mg、0.57mmol) のMeOH (3mL) 中溶液に、HCl (MeOH中4Mの溶液、3mL) を添加した。得られた反応物を室温で2時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、(7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (95mg、収率：85%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺：162.2。

40

【0247】

1- ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N- ((7-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-4) の合成。1- ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (13

50

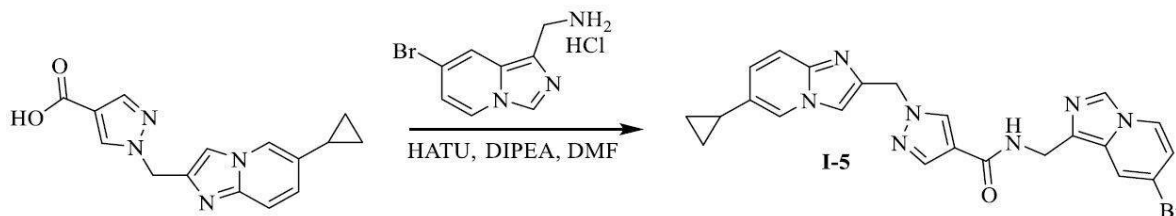
6 mg、0.48 mmol)、(7-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(95 mg、0.48 mmol)、及びHATU(238 mg、0.63 mmol)のDMF(15 mL)中溶液に、DIPEA(310 mg、2.4 mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O(25 mL)を反応物に添加し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-(7-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(21 mg、収率:10%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 426.2。純度:96.4%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1H), 8.39-8.04 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.54 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

【0248】

実施例 5

スキーム 5

【化50】



N-(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-5)の合成。1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(154 mg、0.54 mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(120 mg、0.54 mmol)、及びHATU(310 mg、0.82 mmol)のDMF(4 mL)中溶液に、DIPEA(210 mg、1.63 mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O(20 mL)を添加し、EtOAc(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(24 mg、収率:9%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 490.1。純度:98.24%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.01-0.76 (m, 2H), 0.76-0.55 (m, 2H)。

【0249】

10

20

30

40

50

5-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナートの合成。O-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン(2.2g、10.22mmol)のDCM(40mL)中攪拌溶液に、5-シクロプロピル

ピリジン-2-アミン (1.37 g、10.22 mmol) を4回に分けて0℃で添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、室温まで暖め、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、5-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート (3.57 g、収率: 100%) を淡褐色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺: 150.2。

【0253】

6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート (3.57 g、10.22 mmol) のピリジン (30 mL) 中攪拌溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (2.79 g、20.44 mmol) を室温で添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) 中に溶解し、H₂O (100 mL×1)、ブライン (100 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (1.1 g、収率: 47%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 232.1。

【0254】

(6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成。6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (300 mg、1.30 mmol) の MeOH (10 mL) 中攪拌溶液に、NaBH₄ (246 mg、6.5 mmol) を0℃で少しずつ添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をNH₄Cl 水溶液でクエンチした。MeOH を除去し、反応物をH₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (80 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/MeOH=10/1) により精製して、(6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノール (210 mg、収率: 85%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 190.2。

【0255】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンの合成。(6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノール (110 mg、0.58 mmol) の DCM (5 mL) 中攪拌溶液に、SOCl₂ (690 mg、5.8 mmol) を0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (60 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ (50 mL×1)、ブライン (50 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (115 mg、収率: 96%) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 208.1。

【0256】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-6) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (15.8 mg、0.0762 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、0.0725 mmol)、及び Cs₂CO₃ (35 mg、0.109 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、分取TLC (DCM/MeOH=5/1) により

精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg、収率：47%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：447.1。純度：99%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。

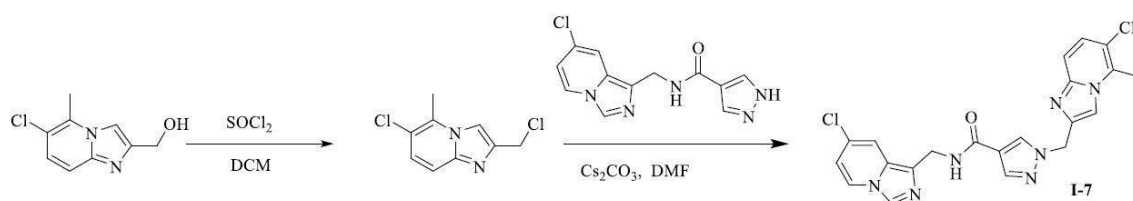
10

【0257】

実施例7

スキーム7

【化52】



20

6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。(6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(60mg、0.31mmol)のDCM(10mL)中溶液に、SOCl₂(1mL)を室温で添加した。得られた反応物を45℃で2時間攪拌した。溶液を蒸発させて、6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(50mg、粗製物)を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$ ：215.2。

【0258】

30

1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-7)の合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(50mg、0.23mmol)のDMF(10mL)中溶液に、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(41mg、0.15mmol)及びCs₂CO₃(146mg、0.45mmol)を室温で添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、次いで、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(40mg、収率：58%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：454.1。純度：100%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 8.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H)。

40

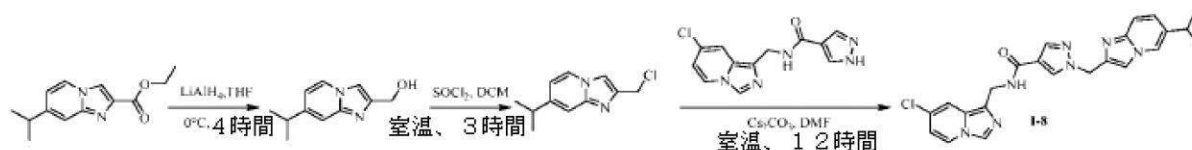
50

【0259】

実施例 8

スキーム 8

【化53】



10

(7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。
7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル(200mg、0.86mmol)のTHF(4mL)中溶液に、LiAlH₄(65.5mg、1.72mmol)を添加した。得られた反応物を室温で4時間撹拌した。反応物を飽和Na₂SO₄(水溶液)でクエンチし、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(130mg、80%)を褐色の液体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 191.2。

【0260】

2-(クロロメチル)-7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。(7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(190mg、1mmol)のDCM(10mL)中溶液に、SOCl₂(2mL)を添加した。得られた反応物を50°Cで2時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、2-(クロロメチル)-7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(220mgの粗製物)を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 209.2。

20

【0261】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-8)の合成。2-(クロロメチル)-7-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(46mg、0.22mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(38mg、0.14mmol)、及びCs₂CO₃(142mg、0.44mmol)のDMF(8mL)中混合物を、80°Cで12時間撹拌した。H₂O(15mL)を反応物に添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg、24%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.2。純度: 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.96-2.80 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

30

40

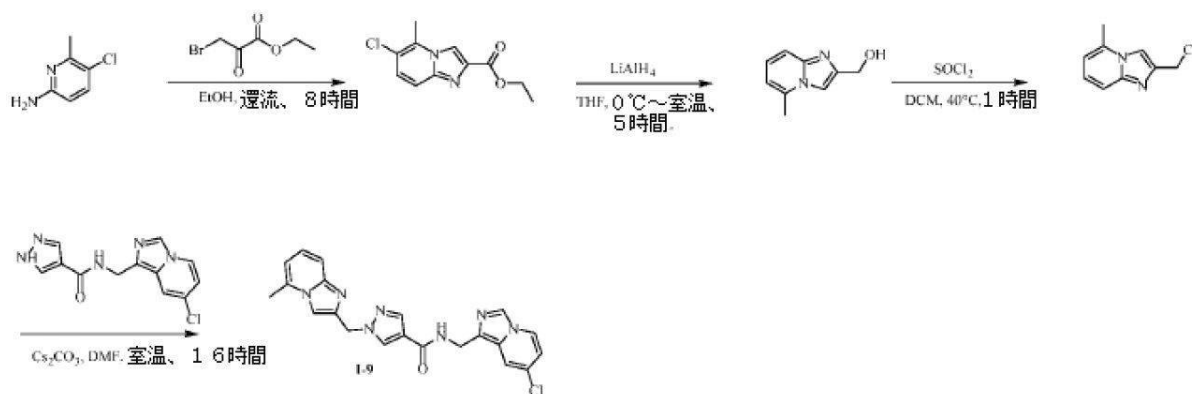
【0262】

実施例 9

スキーム 9

50

【化 5 4】



(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。5-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミン (568 mg、4.0 mmol)、3-ブromo-2-オキソプロパン酸エチル (1.2 g、6.0 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 中溶液を、80°C で 8 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (800 mg、収率：84.0%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：239.1。

【0263】

(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (240 mg、1.0 mmol) の無水 THF (10 mL) 中溶液に、LiAlH₄ (115 mg、3.0 mmol) を 0°C でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、Na₂SO₄・10H₂O でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を EtOAc (20 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (150 mg、収率：92%) を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：163.1。

【0264】

2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (150 mg、0.925 mmol) の無水 DCM (5 mL) 中溶液に、SOCl₂ (0.5 mL) を室温で添加した。混合物を 40°C で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製の 2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (140 mg、収率：94.6%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：181.2。

【0265】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-9) の合成。2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (30 mg、0.16 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (30 mg、0.11 mmol)、及び Cs₂CO₃ (110 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、反応物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (11.5 mg、収率：25%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：420.1。純度：97.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.58 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.31–8.29 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.86

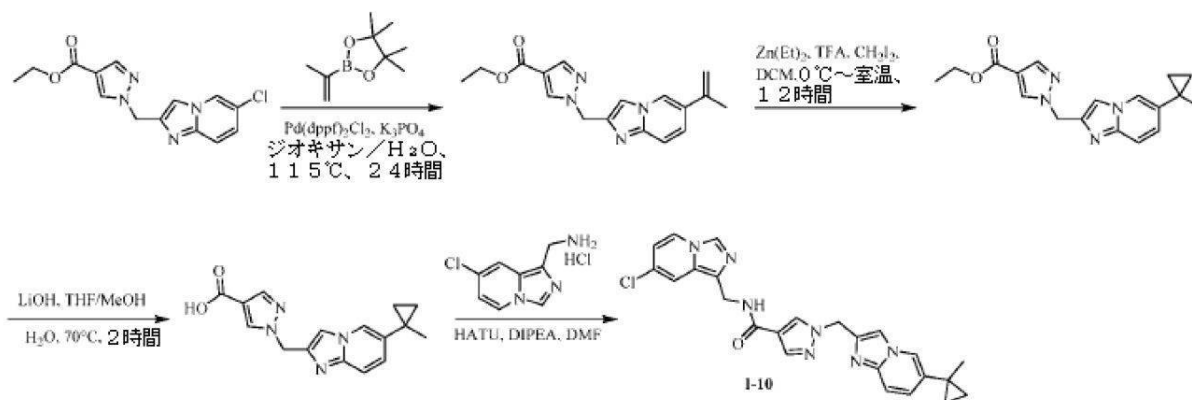
(s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)。

【0266】

実施例10

スキーム10

【化55】



1-((6-((プロパー-1-エン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(600mg、1.97mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(662mg、3.94mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(160mg、0.2mmol)、及びK₃PO₄(1.25g、5.91mmol)のジオキサン/H₂O(20mL/2mL)中混合物を、115℃で24時間攪拌した。H₂O(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLC(クロマトグラフィーカラム: Gemini-C18 150×21.2mm、5µm、移動相: アセトニトリル-H₂O(0.1%FA)、勾配: 10~20)により精製して、1-((6-((プロパー-1-エン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(450mg、収率: 73%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 311.2。

【0267】

1-((6-((1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。Zn(Et)₂(1.9mL、ヘキサン中の1M溶液、1.9mmol)のDCM(4mL)中溶液に、TFA(1mLのDCM中220mg、1.9mmol)を滴下漏斗を用いて0℃で添加した。得られた反応物を0℃で20分間攪拌した。次いで、CH₂I₂(2mLのDCM中509mg、1.9mmol)の溶液を0℃で添加した。更に20分間攪拌した後、1-((6-((プロパー-1-エン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(50mg、0.16mmol)のDCM(1mL)中溶液を添加した。得られた反応物を室温に暖め、16時間攪拌した。反応物をH₂O(20mL)でクエンチし、DCM(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-((1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(17mg、収率: 33%)を黄色固体として得た。E

S I - M S [M + H]⁺ : 325.1.

【0268】

1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(17mg、0.052mmol)及びLiOH(4mg、0.16mmol)のTHF/MeOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)中混合物を、70℃で2時間撹拌した。反応物のpHを4に調整し、H₂O(5mL)を添加し、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。次いで、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(15mg、収率：98%)を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M + H]⁺ : 297.1。

【0269】

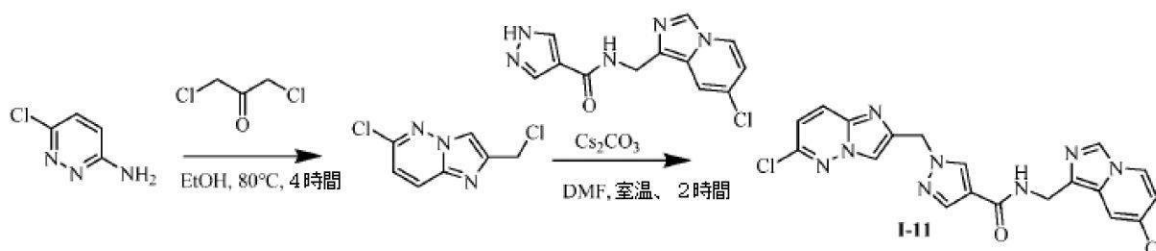
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-10)の合成。1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(15mg、0.05mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(13g、0.06mmol)、及びHATU(28mg、0.075mmol)のDMF(3mL)中溶液に、DIPEA(32mg、0.25mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O(15mL)を反応物に添加し、次いで、EtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(1-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(7.5mg、収率：33%)を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 460.2。純度：93.5%。¹H NMR(400MHz, MeOD) : δ 8.27-8.25(m, 2H), 8.16(d, J = 7.5Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.73-7.72(m, 2H), 7.40(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.26(d, J = 9.4Hz, 1H), 6.62(d, J = 7.3Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 4.68(s, 2H), 1.41(s, 3H), 0.90-0.87(m, 2H), 0.78-0.76(m, 2H)。

【0270】

実施例11

スキーム11

【化56】



6-クロロ-2-((クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。6-クロロピリダジン-3-アミン(5g、39mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(20g、156mmol)のEtOH(50mL)中溶液を、90℃で4時間撹

拌した。次いで、反応混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、 EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=5/1) により精製して、目的の生成物である6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン (2.6 g、収率：33%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 202.2。

【0271】

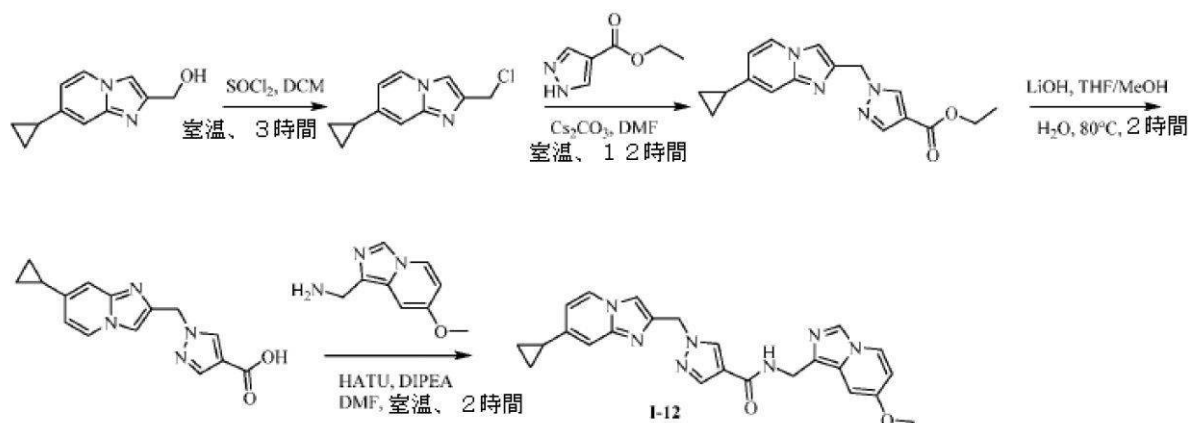
N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-11) の合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-b]ピリダジン (50 mg、0.25 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (66 mg、0.24 mmol)、 Cs_2CO_3 (160 mg、0.5 mmol) のDMF (3 mL) 中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$) により精製して、目的の化合物であるN-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (29.5 mg、収率：27%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.1。純度：98%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.56 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)。

【0272】

実施例 12

スキーム 12

【化57】



2-(クロロメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]ピリジンの合成。
(7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (126 mg、0.67 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液に、 SOCl_2 (2 mL) を添加した。得られた反応物を45°Cで4時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、2-(クロロメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン (150 mgの粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.2。

【0273】

1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-7-シクロプロ

ロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (前のステップの 0.15 g 粗製物)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (126 mg、0.9 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.17 g、3.6 mmol) の DMF (8 mL) 中混合物を、80℃で 12 時間撹拌した。H₂O (15 mL) を反応物に添加し、次いで、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (100 mg、36%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 311.2。

【0274】

1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (600 mg、1.94 mmol) 及び LiOH (270 mg、11.6 mmol) の THF/EtOH/H₂O (6 mL/6 mL/4 mL) 中混合物を、80℃で 2 時間撹拌した。反応物の pH を約 5 に調整すると、黄色固体が析出した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (550 mg、収率: 100%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 283.1。

【0275】

1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-メトキシイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-12) の合成。1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (23 mg、0.08 mmol)、(7-メトキシイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (14 mg、0.08 mmol)、及び HATU (45.6 mg、0.12 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、DIPEA (30 mg、0.24 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で一晩撹拌した。H₂O (20 mL) を反応物に添加し、次いで、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-メトキシイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (30 mg、収率: 85%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 442.1。純度: 98.3%。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.05-1.83 (m, 1H), 1.07-0.92 (m, 2H), 0.86-0.63 (m, 2H)。

【0276】

実施例 13

スキーム 13

10

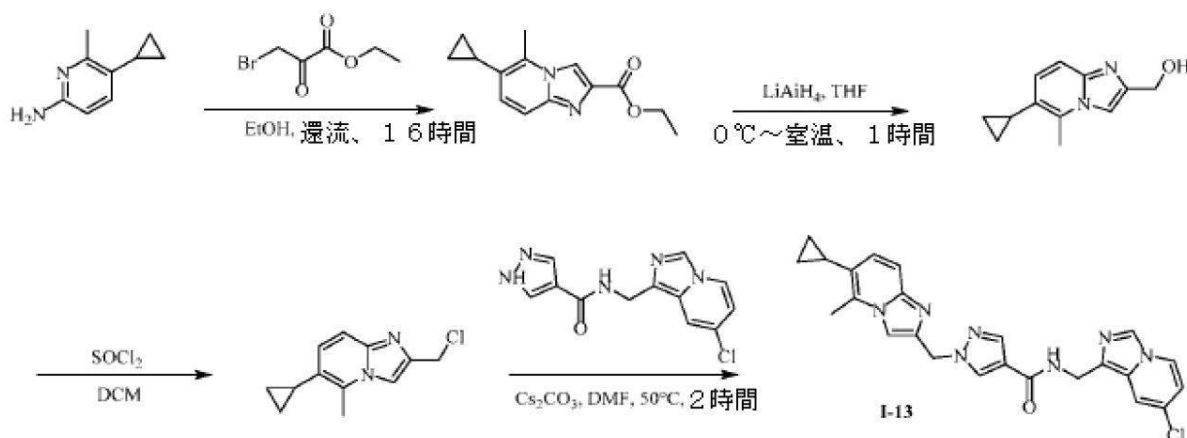
20

30

40

50

【化 5 8】



10

6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-6-メチルピリジン-2-アミン（1.3 g、8.7 mmol）、3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル（3.5 g、17.57 mmol）のEtOH（30 mL）中混合物を、90°Cで16時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル（150 mg、収率：7%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：245.1。

20

【0277】

（6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メタノールの合成。6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル（110 mg、0.45 mmol）の無水THF（5 mL）中溶液に、LiAlH₄（50 mg、1.12 mmol）を0°Cでゆっくりと添加した。混合物を室温で1時間攪拌した後、これをNa₂SO₄・10H₂Oでクエンチした。混合物を濾過し、濾液をEtOAc（20 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、分取TLC（DCM/MeOH=15/1）により精製して、（6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メタノール（50 mg、収率：55%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：203.1。

30

【0278】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。（6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メタノール（50 mg、0.25 mmol）の無水DCM（2.5 mL）中溶液に、SOCl₂（0.5 mL）を室温で添加した。混合物を40°Cで1時間攪拌した。混合物を濃縮して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（50 mg、収率：90.9%）を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：221.2。

40

【0279】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（I-13）の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（25 mg、0.11 mmol）、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（30 mg、0.11 mmol）、及びCs₂CO₃（110 mg、0.33 mmol）のDMF（3 mL）中混合物を、50°Cで2時間攪拌した。水（20 mL）を添加し、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、N-（

50

(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(17mg、収率:33.7%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 460.2。純度:99.5%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 0.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.64 (s, 2H)。

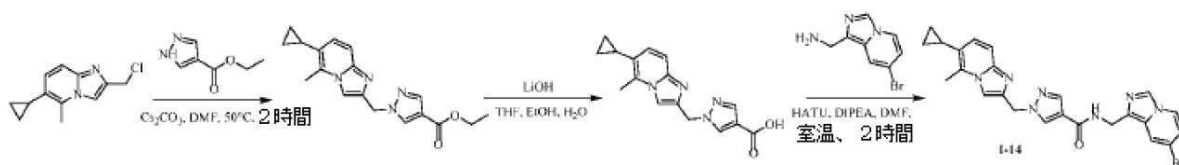
10

【0280】

実施例14

スキーム14

【化59】



20

1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(65mg、0.30mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(45mg、0.32mmol)、及び Cs_2CO_3 (245mg、0.75mmol)のDMF(5mL)中混合物を、50°Cで2時間撹拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(65mg、収率:67%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 325.1。

30

【0281】

1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(65mg、0.2mmol)及びLiOH·H₂O(25mg、0.6mmol)のTHF/MeOH/H₂O(1mL/1mL/0.5mL)中溶液を、80°Cで1時間撹拌した。1MのHCl溶液を添加することによって混合物のpHを4に調整した。水(10mL)を添加し、反応物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(59mg、収率:99.7%)を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 297.1。

40

【0282】

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-14)の合成。1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(59mg、0.2mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(70mg、0.25mmol)、HATU(120mg、0.3mmol)、及びDIPEA(0.1mL、0.6mmol)のDMF

50

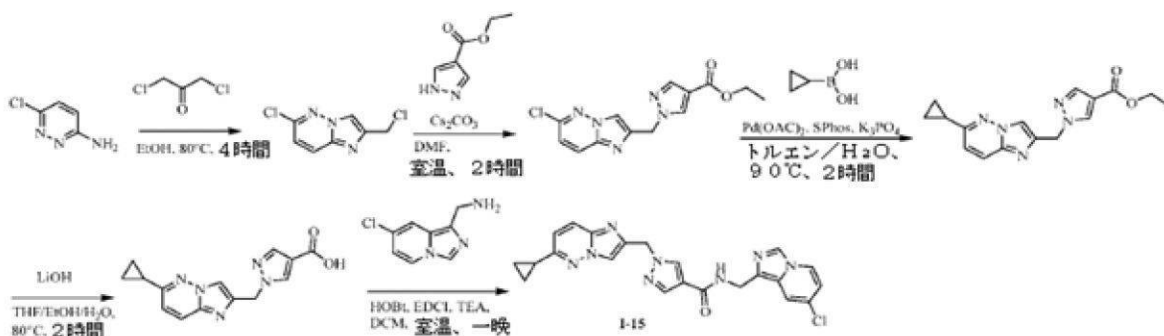
(4 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、反応物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(42.2 mg、収率: 41.9%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 504.1。純度: 93.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 0.94 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 0.74-0.58 (m, 2H)。

【0283】

実施例15

スキーム15

【化60】



6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。6-クロロピリダジン-3-アミン(20.0 g、155.0 mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(49.2 g、387.5 mmol)のEtOH(200 mL)中溶液を、80°Cで4時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、H₂O(300 mL×3)で希釈し、EtOAc(500 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、目的の生成物である6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(17.0 g、収率: 54%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 202.1。

【0284】

1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(10.0 g、49.5 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(6.2 g、44.5 mmol)、Cs₂CO₃(48.4 g、148.5 mmol)のDMF(200 mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。大部分のDMFを濃縮し、残留物をH₂O(300 mL)で希釈し、EtOAc(500 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE=2:1)により精製して、所望の化合物である1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(10.0 g、収率: 65%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 306.1。

【0285】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(10.0g、32mmol)、シクロプロピルボロン酸(4.2g、49mmol)、Pd(OAc)₂(718.4mg、3.2mmol)、SPhos(1.3g、3.2mmol)、及びK₃PO₄(21.0g、96mmol)のTol/H₂O(100mL/10mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE=2:1)により精製して、所望の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(9.8g、収率:100%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 312.2。

【0286】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(9.8g、32.0mmol)及びLiOH(1.5g、64.0mmol)のTHF/EtOH/H₂O(80mL/80mL/80mL)中溶液を、80℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、H₂O(50mL)で希釈した。1MのHCl溶液を添加することによって、溶液のpHを5に調整した。固体が沈殿し、これを濾過して、所望の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9.5g、収率:104.6%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

【0287】

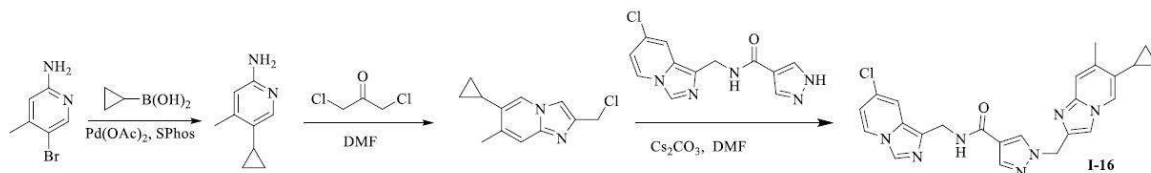
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-15)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(9.5g、33.5mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(9.5g、43.5mmol)、EDCI(7.7g、40.2mmol)、HOBT(5.4g、40.2mmol)、及びTEA(10.1g、13.9mL、100.5mmol)の無水DCM(800mL)中溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(500mL×3)で希釈し、DCM(1L×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、所望の化合物であるN-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(6.1g、収率:40.9%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 447.1。純度:99.05%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.58-8.55(t, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.28(m, J=7.5, 0.6Hz, 2H), 8.21(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.91(d, J=9.5Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.77-7.76(m, 1H), 7.08(d, J=9.5Hz, 1H), 6.63(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.54(d, J=5.7Hz, 2H), 2.50-2.14(m, J=9.0, 4.1Hz, 1H), 1.07-1.03(m, J=6.0, 4.1Hz, 2H), 0.97-0.93(m, 2H)。

【0288】

実施例16

スキーム16

【化 6 1】



5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-アミン (2 g、10.7 mmol) のトルエン/H₂O (50 mL/5 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1.36 g、16.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (240 mg、1.07 mmol)、SPhos (439 mg、1.07 mmol)、及びK₃PO₄ (6.8 g、32.1 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下にて95℃で12時間攪拌し、次いで、DCM (200 mL) で希釈し、H₂O及びブラインで洗浄し、濃縮して、粗製残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/1) により精製して、5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (4 g、収率：90%)。ESI-MS [M+H]⁺：149.2。

【0289】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミン (200 mg、1.35 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に、1,3-ジシクロプロパン-2-オン (514 mg、4.05 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を85℃で2時間攪拌した。溶液をH₂O (30 mL) でクエンチし、飽和NaHCO₃溶液を添加することによってpH8に調整し、次いで、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (PE/EtOAc=1/1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (150 mg、収率：51%) を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：221.2。

【0290】

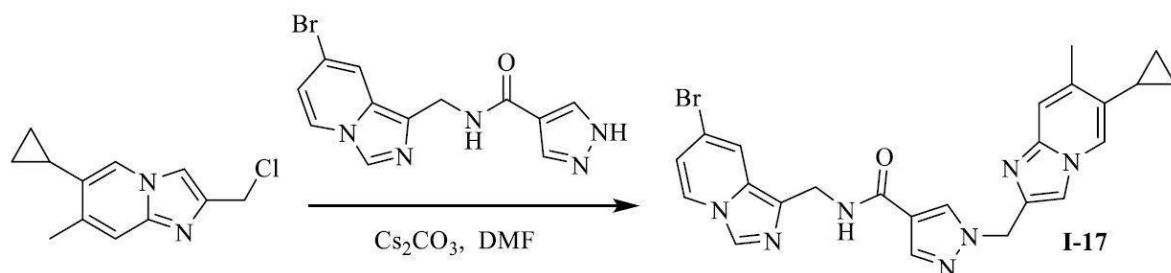
N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-17) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (55 mg、0.25 mmol) のDMF (4 mL) 中溶液に、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (45 mg、0.16 mmol) 及びCs₂CO₃ (156 mg、0.48 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O (20 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率：27%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：460.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.62-0.54 (m, 2H)。

【0291】

実施例 17

スキーム 17

【化 6 2】



10

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-17) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (50 mg、0.23 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (48 mg、0.15 mmol) 及び Cs₂CO₃ (147 mg、0.45 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (22 mg、収率：29%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 506.1。純度：91.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58–8.55 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.19–8.17 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85–1.81 (m, 1H), 0.89–0.87 (m, 2H), 0.58–0.56 (m, 2H)。

20

30

【0292】

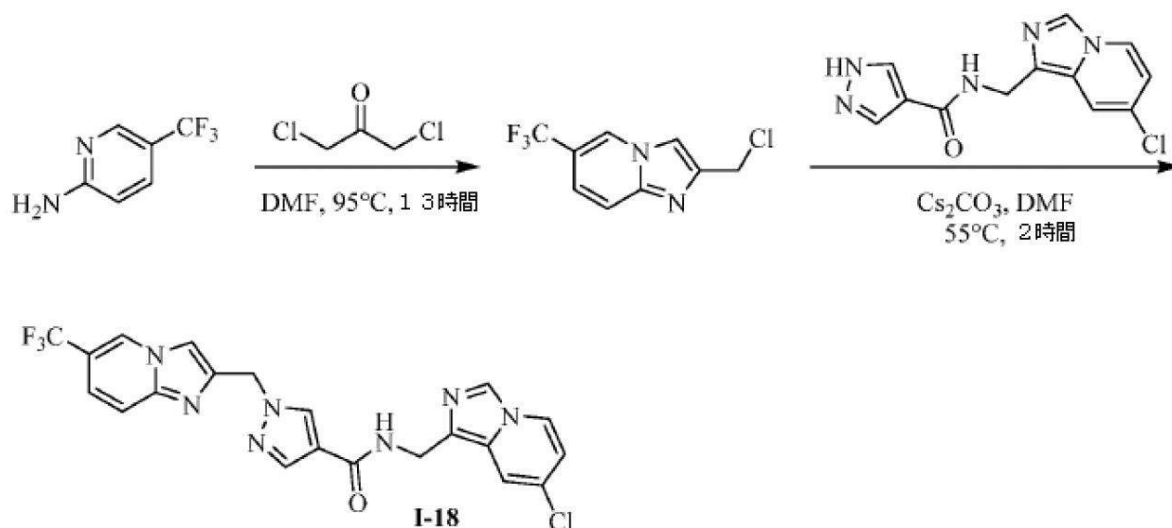
実施例 18

スキーム 18

40

50

【化 6 3】



2-(クロロメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(500mg、3.1mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(1.2g、9.3mmol)のDMF(15mL)中溶液を、95℃で13時間撹拌した。反応物をNaHCO₃水溶液(20mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1/2)により精製して、2-(クロロメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(350mg、収率：48%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 235.2。

【0293】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-18)の合成。2-(クロロメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(200mg、0.85mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(234mg、0.85mmol)、及びCs₂CO₃(831mg、2.55mmol)のDMF(10mL)中混合物を、55℃で2時間撹拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(25mg、収率：6.2%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 474.2。純度：99.7%。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.99(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.19-8.17(m, 2H), 7.93(s, 2H), 7.75(s, 1H), 7.66(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.50(dd, J = 9.5, 1.5Hz, 1H), 6.63(dd, J = 7.5, 1.9Hz, 1H), 5.52(s, 2H), 4.70(s, 2H)。

【0294】

実施例19

スキーム19

10

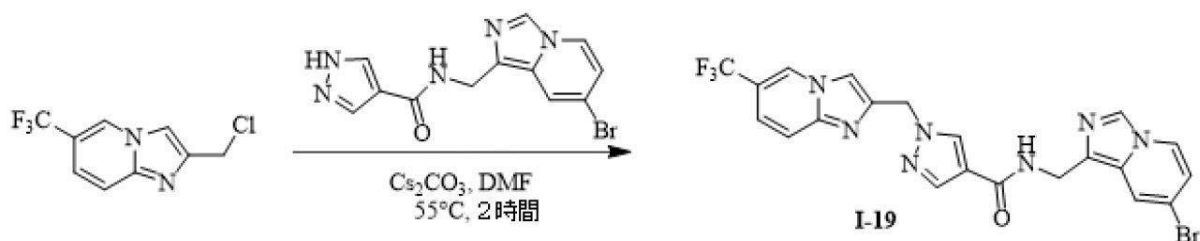
20

30

40

50

【化 6 4】



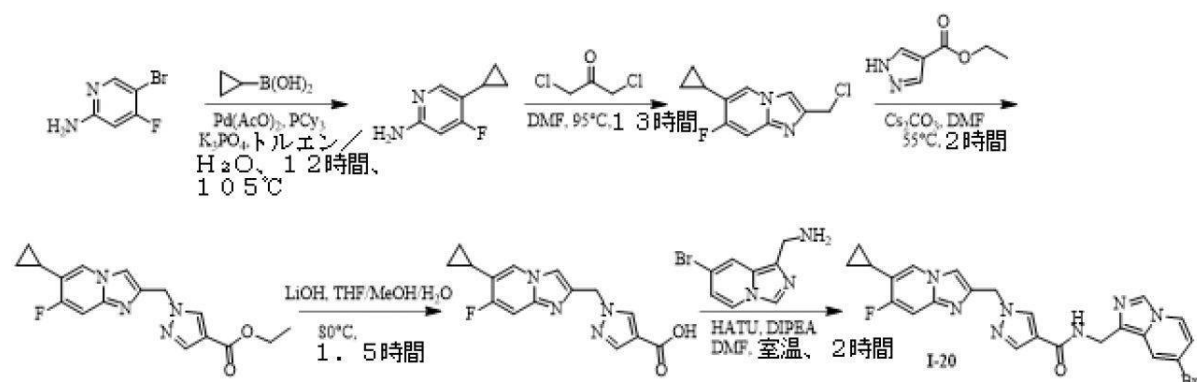
N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-19) の合成。2-(クロロメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (200 mg、0.85 mmol)、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (271 mg、0.85 mmol)、及び Cs₂CO₃ (831 mg、2.55 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、55℃で2時間攪拌した。H₂O (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40 mg、収率：9%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：518.0。純度：94.14%。¹H NMR (400 MHz, MeOD)：δ 8.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

【0295】

実施例 20

スキーム 20

【化 6 5】



5-シクロプロピル-4-フルオロピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミン (1 g、5.2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (675 mg、7.9 mmol)、Pd(AcO)₂ (116 mg、0.52 mmol)、PCy₃ (280 mg、1 mmol)、及び K₃PO₄ (3.3 g、15.6 mmol) のトルエン/H₂O (50 mL/5 mL) 中混合物を、シールドチューブ中で N₂ 下、105℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、5-シクロプロピル-4-フルオロピリジン-2-アミン (500 mg、収率：64%) を白色固体として得た。ESI-MS [M

+H]⁺: 153.2。

【0296】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピル-4-フルオロピリジン-2-アミン(500mg、3.3mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(1.25g、9.9mmol)のDMF(30mL)中混合物を、95℃で13時間攪拌した。NaHCO₃水溶液を加えることによって反応物のpHを9に調整し、次いで、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=3/1)により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(150mg、収率:20%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 225.1。

10

【0297】

1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(150mg、0.67mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(103mg、0.74mmol)、及びCs₂CO₃(655mg、2.01mmol)のDMF(10mL)中混合物を、55℃で2時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、収率:45%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 329.2。

20

【0298】

1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、0.31mmol)のTHF/EtOH/H₂O(4mL/4mL/2mL)中溶液に、LiOH(22mg、0.91mmol)を添加した。得られた反応物を80℃で1.5時間攪拌した。大部分の溶媒を除去した。残留物のpHを約5に調整すると、黄色固体が析出した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(75mg、収率:81%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 301.1。

30

【0299】

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-20)の合成。1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(35mg、0.12mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(35mg、0.15mmol)、及びHATU(68mg、0.18mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(77mg、0.6mmol)を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミ

40

50

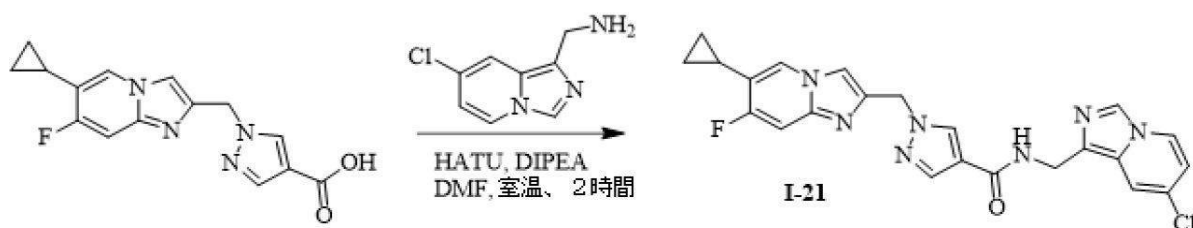
ド (19 mg、収率：32%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 508.1。純度：90.5%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.04–1.87 (m, 1H), 1.02–0.97 (m, 2H), 0.76–0.72 (m, 2H)。

【0300】

実施例 21

スキーム 21

【化 66】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-21) の合成。1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (35 mg、0.12 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (28 mg、0.15 mmol)、及び HATU (68 mg、0.18 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (77 mg、0.6 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製し、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率：32%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 464.1。純度：94.8%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.25 (s, 1H), 8.19–8.12 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.37 (dd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 1.02–0.97 (m, 2H), 0.75–0.71 (m, 2H)。

【0301】

実施例 22

スキーム 22

10

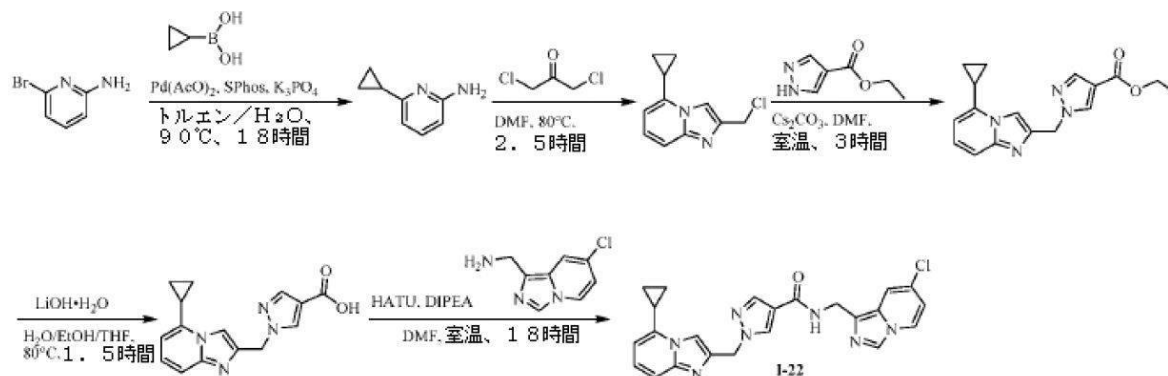
20

30

40

50

【化 6 7】



10

6-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。2-アミノ-6-ブロモピリジン（1.0 g、5.75 mmol）のトルエン/H₂O（15 mL/3 mL）中溶液に、シクロプロピルボロン酸（1.98 g、23 mmol）、パラジウム二酢酸塩（134 mg、0.63 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（240 mg、0.6 mmol）、及びリン酸カリウム（4.24 g、20.12 mmol）を添加した。得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-シクロプロピルピリジン-2-アミン（621 mg、収率：81%）を得た。ESI-MS [M+H]⁺：135.2。

20

【0302】

2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピルピリミジン-2-アミン（600 mg、4.5 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中溶液に、1,3-ジシクロプロパン-2-オン（2.2 g、18.0 mmol）を添加した。得られた混合物を80℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（300 mg、収率：33%）を得た。ESI-MS [M+H]⁺：207.1。

30

【0303】

1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（150 mg、0.73 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中溶液に、炭酸セシウム（949 mg、2.92 mmol）及び1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（102 mg、0.73 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。水（50 mL）を添加し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（220 mg、収率：80%）を得た。ESI-MS [M+H]⁺：311.2。

40

【0304】

1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（210 mg、0.68 mmol）のTHF/EtOH/H₂O（3 mL/3 mL/1.5 mL）混合溶媒中溶液に、水酸化リチウム（82 mg、3.39 mmol）を添加した。得

50

られた混合物を 80℃で 1.5 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、HCl 溶液を添加することによって混合物の pH を 4~5 に調整した。次いで、混合物を DCM (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (140 mg、収率：60%) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：283.1。

【0305】

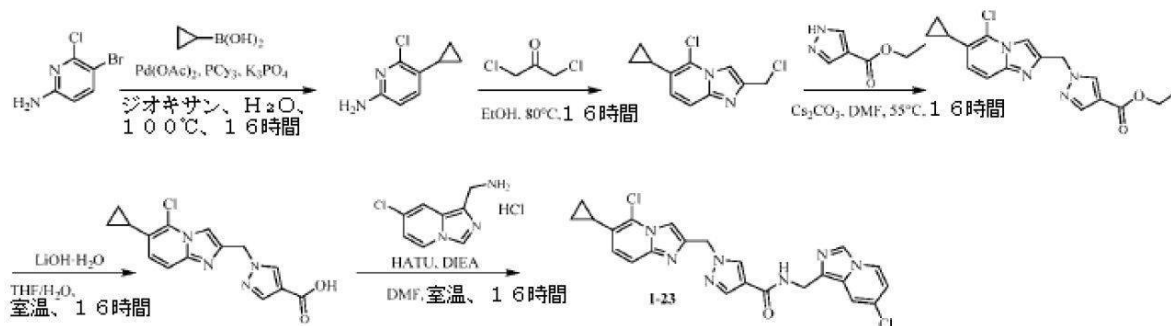
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-22) の合成。1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (67 mg、0.21 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (116 mg、0.305 mmol)、DIPEA (16 mg、0.125 mmol)、及び (7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (44 mg、0.24 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (36 mg、収率：30%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：446.2。純度：98.74。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.13-1.102 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 2H)。

【0306】

実施例 23

スキーム 23

【化 68】



6-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-6-クロロピリジン-2-アミン (3 g、14 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (2.4 g、28 mmol)、Pd(OAc)₂ (313.6 mg、1.4 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (784 mg、2.8 mmol)、ならびに K₃PO₄ (5.9 g、28 mmol) のジオキサン/H₂O (20 mL/20 mL) 中混合物を、シールドチューブ中で N₂ 下、100℃で 16 時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=5/1) により精製して、6-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (2.4 g、収率：98%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：169.2。

【0307】

5-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(2.4g、14.2mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(7.16g、56.8mmol)のエタノール(30mL)中混合物を、78℃で16時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃(50mL)でクエンチし、DCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)により精製して、5-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.8g、収率：53%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 241.1。

10

【0308】

1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。5-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(800mg、3.33mmol)の無水DMF(10mL)中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(512.4mg、3.66mmol)及びCs₂CO₃(3.25g、10mmol)を添加した。次いで、反応混合物をN₂雰囲気下、55℃で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(870mg、収率：76%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 345.2。

20

【0309】

1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(300mg、0.87mmol)のTHF(5mL)及びH₂O(5mL)中溶液に、LiOH·H₂O(110mg、2.62mmol)を添加し、次いで、反応混合物を50℃で16時間攪拌した。溶媒を除去し、1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを約5に調整すると、黄色固体が析出した。混合物を濾過し、固体を乾燥して、1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(175mg、収率：64%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 317.1。

30

【0310】

1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-23)の合成。1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、0.32mmol)の無水DMF(3mL)中溶液に、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(69.4mg、0.32mmol)、HATU(182mg、0.48mmol)、及びDIPEA(124mg、0.96mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg、収率：9.8%)を白色固体

40

50

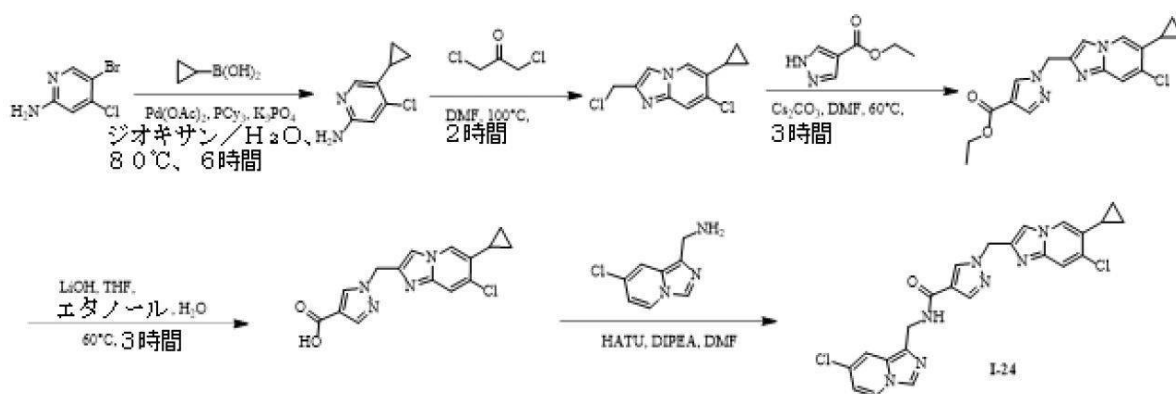
として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 480.1。純度: 90.37%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.19–2.06 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。

【0311】

実施例 24

スキーム 24

【化 69】



4-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-アミン (3.24 g、15.6 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.01 g、23.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (350 mg、1.56 mmol)、K₃PO₄ (6.62 g、31.2 mmol)、及びPCy₃ (875 mg、3.12 mmol) のトルエン (40 mL) 及びH₂O (5 mL) 中混合物を、80°Cで一晩撹拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=2:3~10:1) により精製して、4-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (1.89 g、収率: 18.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 169.1。

【0312】

7-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。4-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (1.2 g、7.1 mmol) のDMF (20 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (1.8 g、14.2 mmol) を室温で添加した。混合物を100°Cで2時間撹拌した後、H₂O (50 mL) を添加し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1:10~3:7) により精製して、7-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (674 mg、収率: 38%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 241.1。

【0313】

1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。7-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (480 mg、2.0 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (689 mg、4.92 mmol)、及びCs₂CO₃ (2.4 g、7.38 mmol) のDMF (10 mL) 中混合物を、60°Cで3時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物をEtOAc (50 mL×

10

20

30

40

50

3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 7 : 3 ~ 10 : 1) により精製して、1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (390 mg、収率 : 57%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.1。

【0314】

1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200 mg、0.58 mmol) のエタノール/THF/ H_2O (3 mL/3 mL/1.5 mL) 中溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (97 mg、2.32 mmol) を添加した。反応混合物を65℃で3時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、次いで、 H_2O (20 mL) で希釈した。1MのHCl溶液を添加することによって水層のpHを4に調整し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製の1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (230 mg) を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.1。

【0315】

1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-24) の合成。粗製の1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (230 mg、0.73 mmol)、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (65.1 mg、0.3 mmol)、HATU (278 mg、0.73 mmol)、及びDIPEA (375 mg、2.9 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC (DCM: MeOH = 8 : 1) により精製して、1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (11.1 mg、収率 : 7.7%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.0。純度 : 98.15%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 0.95-0.94 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)。

【0316】

実施例 25

スキーム 25

10

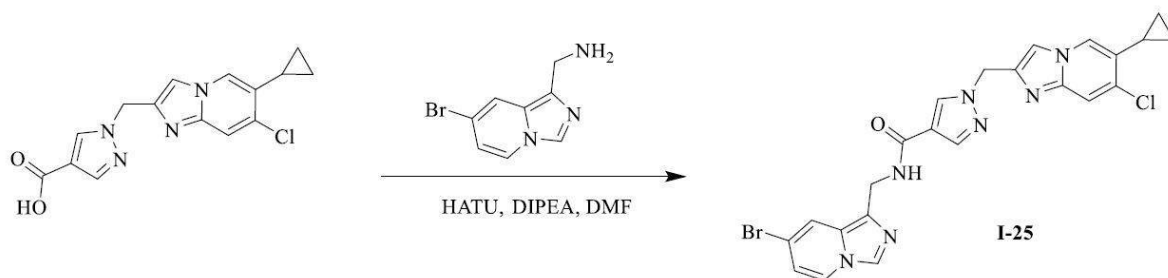
20

30

40

50

【化 7 0】



10

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-25) の合成。粗製の1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (230mg、0.73mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (67.8mg、0.3mmol)、HATU (278mg、0.73mmol)、及びDIPEA (375mg、2.9mmol) のDMF (5mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。水 (30mL) を添加し、混合物をEtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC (DCM:MeOH=8:1) により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (31.5mg、収率:20%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 524.0。純度:97%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58-8.57 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.72-6.71 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.65-0.64 (m, 2H)。

20

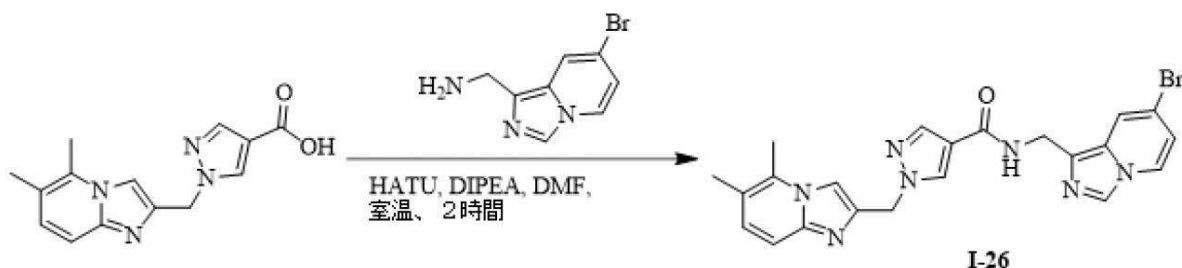
【0317】

30

実施例 26

スキーム 26

【化 7 1】



40

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-26) の合成。1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (54mg、0.2mmol) の無水DMF (3mL) 中溶液に、HATU (114mg、0.3mmol)、DIPEA (129mg、1.0mmol)、及び(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (52.4mg、0.2mmol) を室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。水 (30mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫

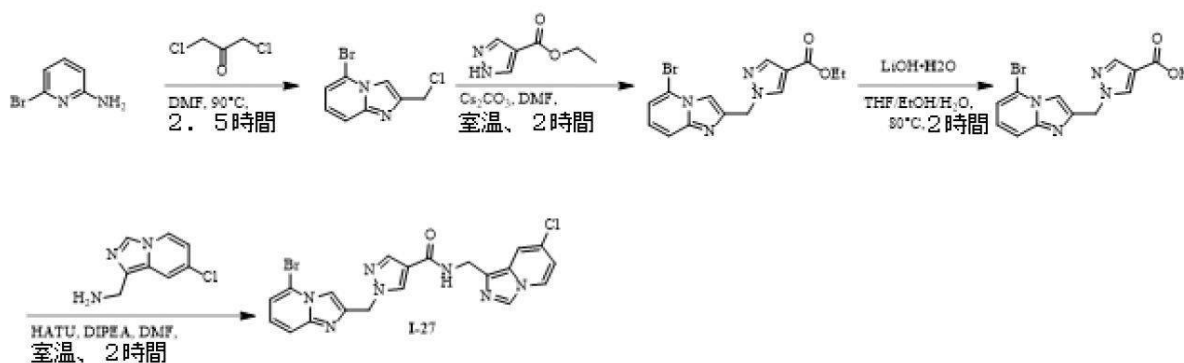
50

酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((5-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(9.7mg、収率:10.2%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 478.1。純度:90.33%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。
【0318】

実施例 27

スキーム 27

【化72】



5-ブロモ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6-ブロモピリジン-2-アミン(800mg、4.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(3.05g、24.0mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(600mg、収率:53%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.0。
【0319】

1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。5-ブロモ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(200mg、0.82mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中溶液に、炭酸セシウム(1.1g、3.28mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(115mg、0.82mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、H₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(236mg、収率:83%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 349.0。
【0320】

1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(236mg

、0.68 mmol) の THF/H₂O (3 mL/3 mL) の混合物中溶液に、水酸化リチウム (82 mg、3.4 mmol) を添加した。得られた混合物を 80℃ で 2 時間撹拌した。THF を蒸発させ、1 M の HCl 溶液を添加することによって H₂O 相の pH を 5 に調整した。得られた固体沈殿物を濾過して、1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (131 mg、収率: 60%) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 321.0。

【0321】

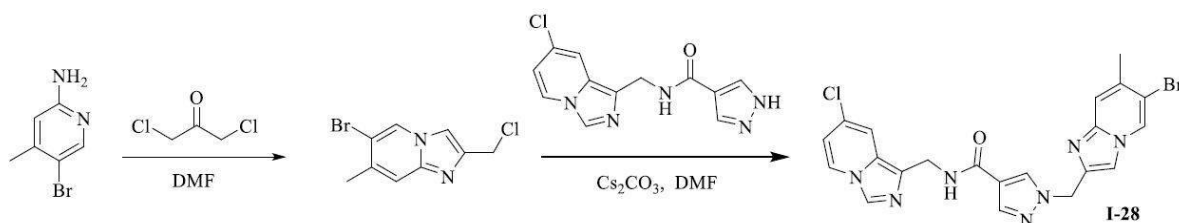
1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-27) の合成。1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (65 mg、0.20 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (116 mg、0.305 mmol)、DIPEA (131 mg、1.02 mmol)、及び (7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (44 mg、0.20 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、1-((5-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (41 mg、収率: 37%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 484.0。純度: 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, J = 8.7, 7.4 Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.7 Hz, 2H)。

【0322】

実施例 28

スキーム 28

【化 73】



6-ブロモ-2-(クロロメチル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-アミン (1000 mg、5.37 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (2.04 g、16.1 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を 85℃ で 2 時間撹拌した。溶液を H₂O (40 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO₃ 溶液を添加することによって混合物の pH を 8 に調整した。次いで、得られた混合物を EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 1/1) を用いて精製して、6-ブロモ-2-(クロロメチル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg、収率: 36%) を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 259.2。

。

【0323】

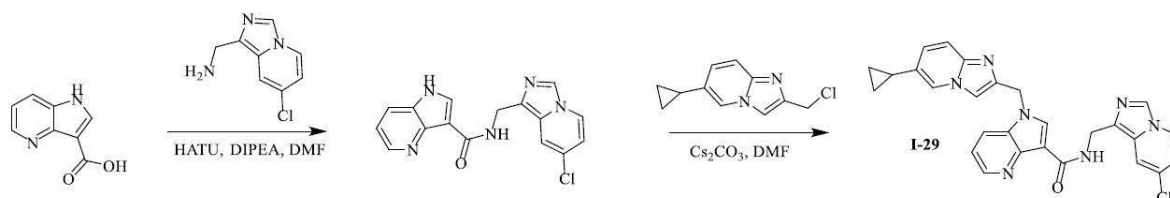
1-((6-ブロモ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-28)の合成。6-ブロモ-2-(クロロメチル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(56mg、0.22mmol)のDMF(3mL)中溶液に、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(40mg、0.14mmol)及びCs₂CO₃(140mg、0.43mmol)を室温で添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((6-ブロモ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(22mg、収率：32%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 498.0。純度：98.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.89 (s, 1H), 8.60-8.57 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0324】

実施例29

スキーム29

【化74】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成。1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.62mmol)、7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(160mg、0.74mmol)、HATU(290mg、0.78mmol)、及びDIPEA(0.32mL、1.86mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(60mg、収率：30%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 326.1。

【0325】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(I-29)の合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(50mg、0.15mmol)、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(40mg、0.19mmol)、及びCs₂CO₃(125mg、0.39mmol)のDMF(5mL)中混合物を、

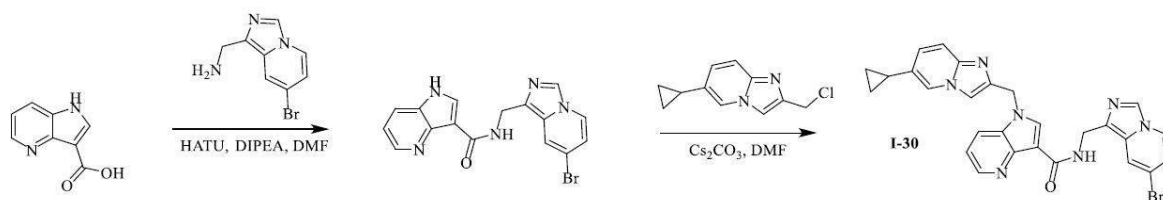
室温で4時間撹拌した。水(30 mL)を添加し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(9.1 mg、収率:12%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 496.1。純度:86.0%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.40-8.25 (m, 4H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.96-1.81 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 2H), 0.73-0.56 (m, 2H)。

【0326】

実施例30

スキーム30

【化75】



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成。1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボン酸(100 mg、0.62 mmol)、7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(190 mg、0.74 mmol)、HATU(350 mg、0.93 mmol)、及びDIPEA(0.32 mL、1.86 mmol)のDMF(5 mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。水(30 mL)を添加し、混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(60 mg、収率:20%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 370.1。

【0327】

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(I-30)の合成。N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(60 mg、0.16 mmol)、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(40 mg、0.19 mmol)、及びCs₂CO₃(125 mg、0.39 mmol)のDMF(5 mL)中混合物を、室温で4時間撹拌した。水(30 mL)を添加し、混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド(13.0 mg、収率:15%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 540.1。純度:89.1%。¹H NMR (400 MHz

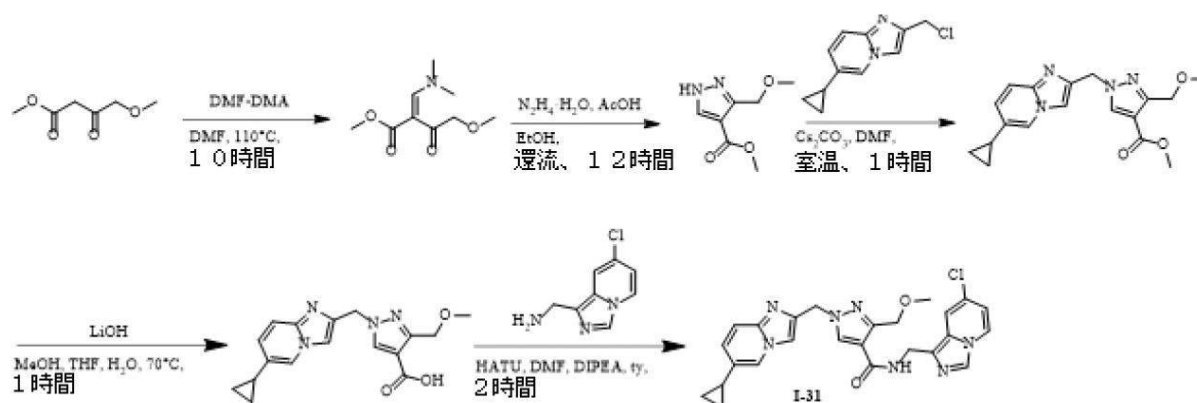
, DMSO) : δ 9.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.31–8.22 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.81–6.67 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.96–0.84 (m, 2H), 0.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H)。

【0328】

実施例 3 1

スキーム 3 1

【化 7 6】



2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチルの合成。4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチル (500 mg、3.42 mmol) 及び DMF-DMA (410 mg、3.42 mmol) の無水 DMF (5 mL) 中混合物を、110°C で 10 時間攪拌した。混合物を濃縮して、2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチル (600 mg、収率：87%) を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 202.1。

【0329】

3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチル (600 mg、3.0 mmol)、 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.15 mL、3.0 mmol)、及び AcOH (0.21 mL、3.6 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 中溶液を、還流させながら 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 30/1) により精製して、3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (400 mg、収率：78%) を褐色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 171.1。

【0330】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル及び 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (100 mg、0.59 mmol)、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (150 mg、0.70 mmol)、及び Cs_2CO_3 (480 mg、1.48 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 15/1) により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

メチル (100 mg、収率：50.0%) を淡黄色固体として (ESI-MS [M+H]⁺: 341.1)、及び 1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (50 mg、収率：25.0%) を淡黄色固体として (ESI-MS [M+H]⁺: 341.1) 得た。

【0331】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (100 mg、0.29 mmol) 及び LiOH·H₂O (40 mg、0.88 mmol) の THF/MeOH/H₂O (2 mL/2 mL/1 mL) 中溶液を、70℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、1 M の HCl 溶液を添加することによって残留物の pH 値を 5 に調整した。得られた固体沈殿物を濾過して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (90 mg、収率：94.7%) を黄色油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 327.1。

【0332】

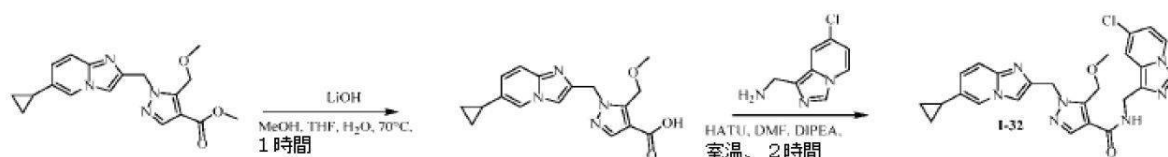
N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-31) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol)、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (36 mg、0.17 mmol)、HATU (105 mg、0.28 mmol)、及び DIPEA (0.1 mL、0.41 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (19.6 mg、収率：29%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 490.1。純度：97.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.49 (s, 1H), 8.41-8.28 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 0.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。

【0333】

実施例 32

スキーム 32

【化 77】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シク

ロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (50 mg、0.15 mmol) 及び LiOH·H₂O (20 mg、0.44 mmol) の THF/MeOH/H₂O (2 mL/2 mL/1 mL) 中溶液を、70℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを5に調整した。固体が沈殿し、これを濾過して、1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (45 mg、収率：94.7%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：327.1。

【0334】

N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-32) の合成。1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -3-(メトキシメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (45 mg、0.14 mmol)、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (36 mg、0.17 mmol)、HATU (105 mg、0.28 mmol)、及びDIPEA (0.1 mL、0.41 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -5-(メトキシメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40.0 mg、収率：59%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：490.1。純度：99.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44-8.27 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.05 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 18.0 Hz, 2H), 0.74 (s, 2H)。

【0335】

実施例33

スキーム33

10

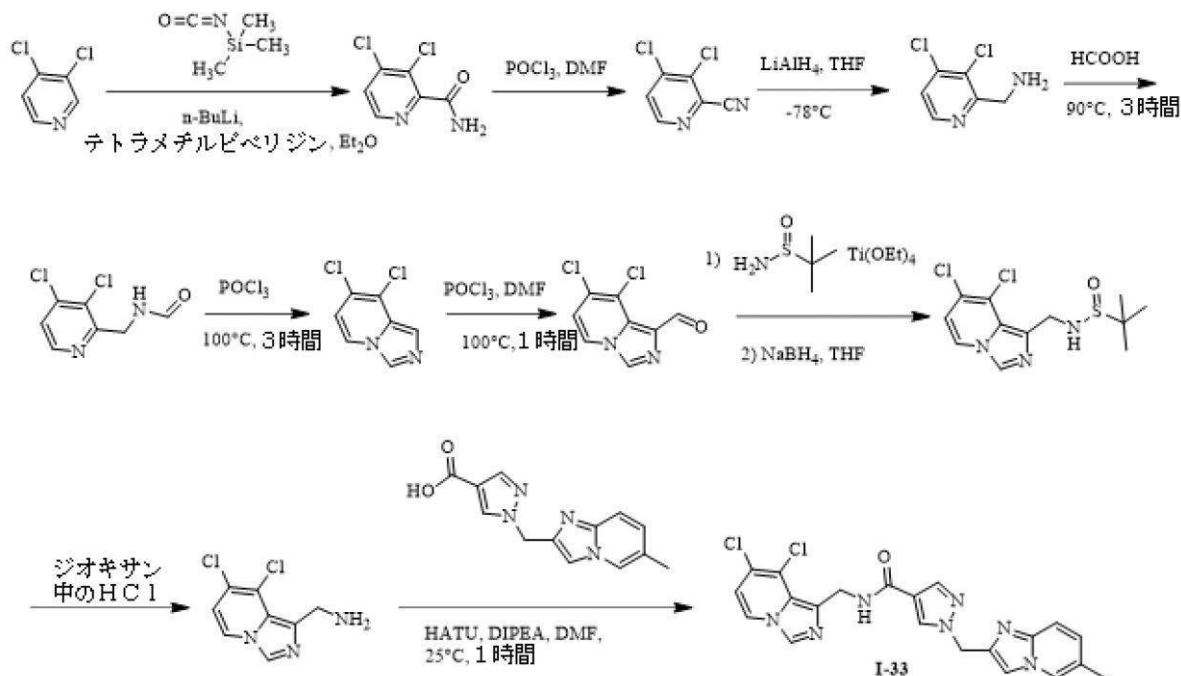
20

30

40

50

【化 7 8】



3,4-ジクロロピコリンアミドの合成。2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (5.2 g、37.2 mmol) の 0°C のジエチルエーテル (80 mL) 中溶液に、 n-BuLi (2.4 M、15.5 mL、37.2 mmol) を滴加した。得られた溶液を 0°C で 0.5 時間攪拌し、 -78°C で 0.5 時間攪拌した。次いで、この混合物に、3,4-ジクロロピリジン (5 g、33.8 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 中溶液をゆっくりと滴加した。得られた混合物を -78°C で 2 時間攪拌した後、イソシアノトリメチルシラン (5.83 g、50.7 mmol) を添加した。添加後、冷却浴を取り除き、反応混合物を 1 時間かけて室温に暖めた。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌し、 H_2O (100 mL) を添加し、酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を 20 mL のジエチルエーテル中に懸濁させ、超音波処理した。固体を濾過により集め、最小量のジエチルエーテルで洗浄して、3,4-ジクロロピコリンアミド (2.3 g、収率：35%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：191.1。

【0336】

3,4-ジクロロピコリノニトリルの合成。3,4-ジクロロピコリンアミド (500 mg、2.63 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液に、 POCl_3 (2.4 g、15.79 mmol) を 0°C で滴加した。混合物を 25°C で 16 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 (水溶液、120 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、3,4-ジクロロピコリノニトリル (420 mg、収率：93%) を褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：173.0。

【0337】

(3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メタンアミンの合成。 LiAlH_4 (110 mg、2.9 mmol) の無水 THF (3 mL) 中混合物に、 THF 中の 3,4-ジクロロピコリノニトリル (200 mg、1.16 mmol) を -78°C で添加した。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、 -40°C で 30 分間攪拌した。混合物を H_2O (10 mL) でクエンチし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、(3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メタンアミン (100 mg、収率：49%) を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：177.0。

【0338】

N-((3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。(3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メタンアミン(100mg、0.57mmol)のHCOOH(2mL)中混合物を、90℃で3時間攪拌し、次いで、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(70mg、収率：60%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 205.1。

【0339】

7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((3,4-ジクロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(70mg、0.34mmol)のPOCl₃(2mL)中混合物を、3時間100℃で攪拌した。次いで、POCl₃を濃縮し、H₂O(10mL)を添加し、続いて、飽和Na₂CO₃(20mL)を添加した。混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(PE/EA=1/2)により精製して、7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(40mg、収率：63%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 187.0。

【0340】

7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(100mg、0.54mmol)の無水DMF(0.2mL)中溶液に、POCl₃(123mg、0.81mmol)を0℃で添加した。混合物を100℃で1時間攪拌し、次いで、冷却し、氷H₂O中に注ぎ込んだ。混合物をNH₄OHで塩基化し、DCM(50mL×3)で抽出し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により精製して、7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(25mg、収率：22%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 215.0。

【0341】

N-((7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(25mg、0.12mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(17mg、0.14mmol)の無水THF(2mL)中混合物に、テトラエトキシチタン(80mg、0.35mmol)を添加した。混合物を75℃で16時間攪拌し、次いで、25℃まで冷却した。NaBH₄(18mg、0.47mmol)を添加し、25℃で3時間攪拌した。反応物をH₂O(10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、N-((7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(37mg、収率：100%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 320.0。

【0342】

(7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-((7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(37mg、0.12mmol)及びジオキサン中のHCl(1mL、4M)の混合物を、25℃で3時間攪拌した。得られた混合物を濃縮して、(7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(25mg、収率：84%)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M-16]: 199.0。

【0343】

N-((7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-33)の合成。(7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(25mg、0.1mmol)及び1-

10

20

30

40

50

(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(25mg、0.1mmol)の無水DMF(2mL)中混合物に、DIPEA(64mg、0.5mmol)及びHATU(76mg、0.2mmol)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLCにより精製して(DCM/MeOH=10/1)、N-(7,8-ジクロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(13.3mg、収率:30%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 454.1。純度:96.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

10

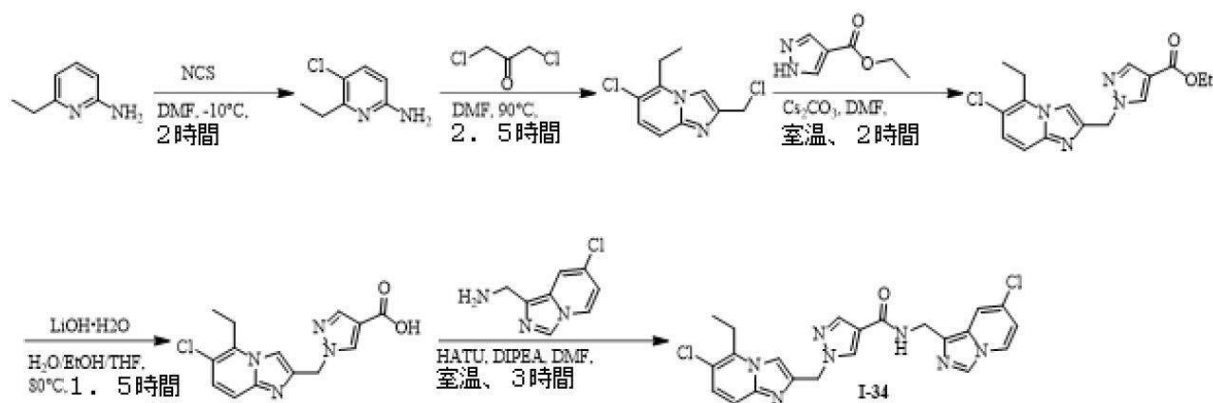
【0344】

実施例34

スキーム34

【化79】

20



30

5-クロロ-6-エチルピリジン-2-アミンの合成。6-エチルピリジン-2-アミン(1.0g、8.20mmol)の無水DMF(16mL)中溶液に、NCS(1.09g、8.2mmol)を-10℃で添加し、-10℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-クロロ-6-エチルピリジン-2-アミン(500mg、収率:39%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 157.1。

【0345】

40

6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-クロロ-6-エチルピリジン-2-アミン(500mg、3.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(1.62g、12.8mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって約pH9に調整し、次いで、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(390mg、収率:37%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 229.1。

50

【0346】

1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(250mg、1.11mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中溶液に、炭酸セシウム(1.80g、3.33mmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(155mg、1.11mmol)を添加した。得られた混合物をH₂O(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(360mg、収率：87%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺：333.1。

10

【0347】

1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(436mg、1.3mmol)のTHF/EtOH/H₂O(3mL/3mL/1mL)混合溶媒中溶液に、水酸化リチウム(126mg、5.3mmol)を添加した。得られた混合物を85℃で1.5時間攪拌し、H₂O(15mL)で希釈した。次いで、1MのHClを添加することによって混合物のpHを5に調整し、次いで、DCM/MeOH(5/1、3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200mg、収率：50%)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：305.1。

20

【0348】

1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-34)の合成。1-((6-クロロ-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(65mg、0.21mmol)の無水DMF(3mL)中溶液に、HATU(120mg、0.32mmol)、DIPEA(135mg、1.05mmol)、及び(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(46mg、0.21mmol)を室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(41mg、収率：38%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：468.0。純度：100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

30

40

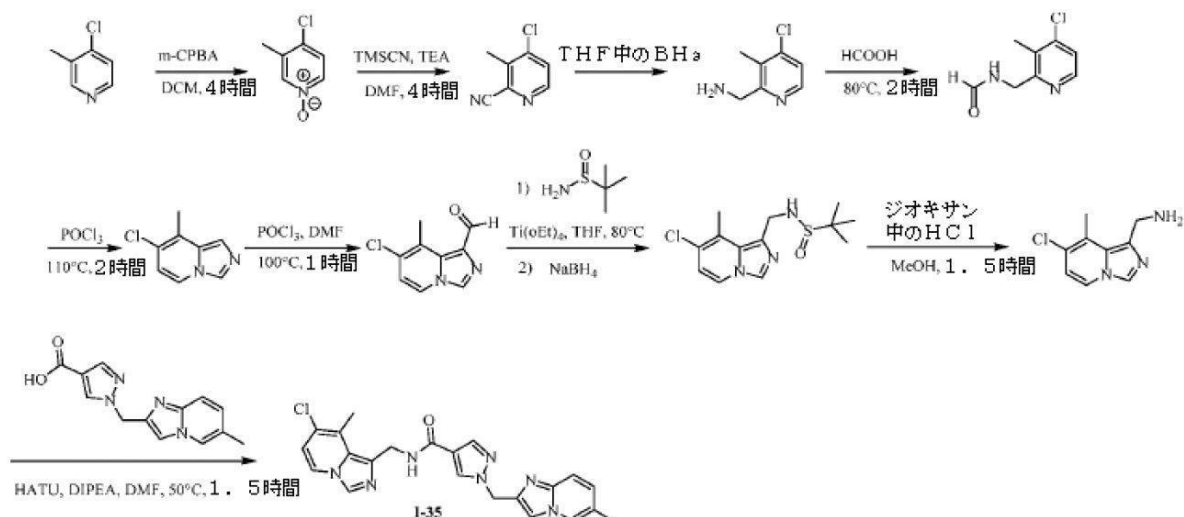
【0349】

実施例35

スキーム35

50

【化 80】



10

4-クロロ-3-メチルピリジン=1-オキシドの合成。4-クロロ-3-メチルピリジン (5 g、30.6 mmol) の無水DMF (100 mL) 中溶液に、m-CPBA (10.8 g、58.9 mmol) を添加した。反応物を室温で3時間撹拌した。混合物をDCM (300 mL) で希釈し、続いて、飽和NaHCO₃ (300 mL) で希釈した。次いで、混合物をDCM (300 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1) により精製して、4-クロロ-3-メチルピリジン=1-オキシド (2.43 g、収率：55.4%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：144.2。

20

【0350】

4-クロロ-3-メチルピコリノニトリルの合成。4-クロロ-3-メチルピリジン=1-オキシド (2.43 g、17.0 mmol)、ジメチルカルバミン酸クロリド (1.92 g、17.9 mmol)、及びTMSCN (2.02 g、20.4 mmol) の無水DMF (45 mL) 中溶液に、Et₃N (4.7 mL、34 mmol) を添加し、混合物を100°Cで3時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NaHCO₃ 溶液 (200 mL) で0°Cにてクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/10) により精製して、4-クロロ-3-メチルピコリノニトリル (1.87 g、収率：72%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：153.1。

30

【0351】

(4-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) メタンアミンの合成。4-クロロ-3-メチルピコリノニトリル (1.7 g、11 mmol) の無水THF (6 mL) 中溶液に、BH₃-THF (1 M、27.5 mL) を0°Cで添加した。混合物を0°Cで1時間撹拌し、次いで、室温で一晩撹拌した。混合物をMeOHでクエンチし、室温で1時間撹拌し、次いで、濃縮して、(4-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) メタンアミン (2.1 g、粗製物) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺：185.1。

40

【0352】

N-((4-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) メチル) ホルムアミドの合成。4-クロロ-3-メチルピコリノニトリル (2.1 g、13.5 mmol) 及びギ酸 (20 mL) の溶液を、80°Cで3時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-((4-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) メチル) ホルムアミド (1.3 g、収率：54%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：185.1。

【0353】

50

7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジンの合成。N-((4-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(1.3 g、7 mmol)及びPOCl₃(22 mL)の溶液を、110℃で2時間攪拌した。POCl₃を減圧下で除去した。水を添加し、続いて、Na₂CO₃(水溶液)を添加した。混合物をEtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/1)により精製して、7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン(700 mg、収率：60%)を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 167.1。

【0354】

7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン(660 mg、3.96 mmol)、DMF(289.4 mg、3.96 mmol)のPOCl₃(5 mL)中混合物を、100℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷H₂O中に注ぎ込んだ。NH₄OH溶液を添加して、pHを約8に調整し、次いで、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(165 mg、収率：21%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 195.1。

【0355】

N-((7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(154 mg、0.8 mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(116.35 mg、0.96 mmol)、及びTi(OEt)₄(0.58 mL、2.8 mmol)のTHF(10 mL)中混合物を、80℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、NaBH₄(151.32 mg、4 mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O(20 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/CH₃OH=10:1)により精製して、N-((7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(87 mg、収率：36%)を黄色固体として(ESI-MS [M+H]⁺: 300)、及び(131 mg、収率：36%)を黄色固体として(ESI-MS [M+13]⁺: 312)得た。

【0356】

(7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-((7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(187 mg、0.62 mmol)のCH₃OH(8 mL)中溶液に、HCl(ジオキサン中4 M、8 mL)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。次いで、濃縮して、(7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(168 mg、粗製物)を白色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M-16]⁺: 179.1。

【0357】

N-((7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-35)の合成。(7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(44 mg、0.22 mmol)、1-((6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(57 mg、0.22 mmol)、HATU(167.2 mg、0.44 mmol)、及びDIPEA(113.5 mg、0.88 mmol)のDMF(

10

20

30

40

50

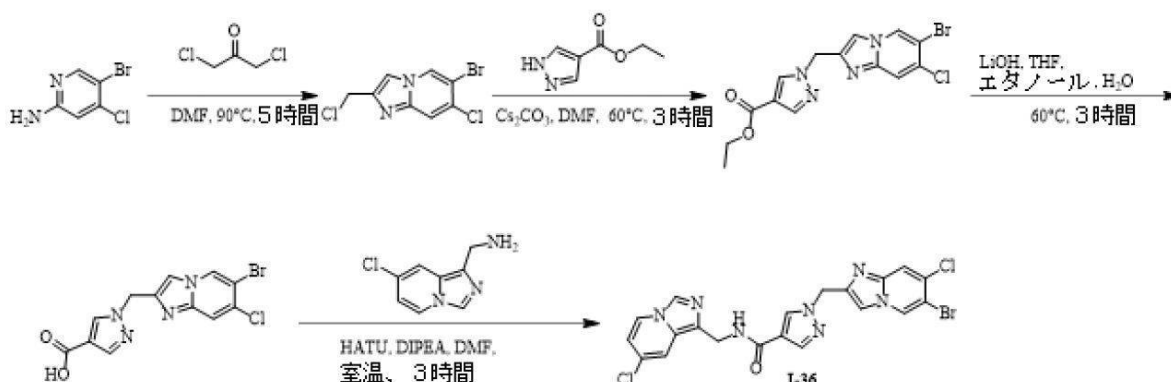
5 mL) 中混合物を、室温で1.5時間攪拌した。水(30 mL)を添加し、EtOAc(30 mL×3)で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10:1)により精製して、N-(7-クロロ-8-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(27 mg、収率:28%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 434.1。純度:99.42%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.33 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.62 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0358】

実施例36

スキーム36

【化81】



6-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-アミン(1.67 g、9.9 mmol)、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(2.5 g、19.8 mmol)のDMF(15 mL)中混合物を、90°Cで5時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって約pH9に調整し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=7:1)により精製して、6-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(900 mg、収率:32%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 278.9。

【0359】

1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6-ブロモ-7-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(560 mg、2.0 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(560 mg、4.0 mmol)、及びCs₂CO₃(1.95 g、6.0 mmol)のDMF(10 mL)中混合物を、60°Cで3時間攪拌した。得られた混合物をH₂O(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=10:1~7:13)により精製して、1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400 mg、収率:52%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 383.0。

【0360】

1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(216mg、0.56mmol)のエタノール(3mL)、THF(3mL)、及びH₂O(1.5mL)中溶液に、LiOH・H₂O(95mg、2.25mmol)を添加した。混合物を65℃で3時間撹拌した。大部分の溶媒を濃縮し、1MのHCl溶液を添加することによって残留物をpH4に調整した。得られた沈殿物を濾過して、1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(190mg、収率：95%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 355.0。

【0361】

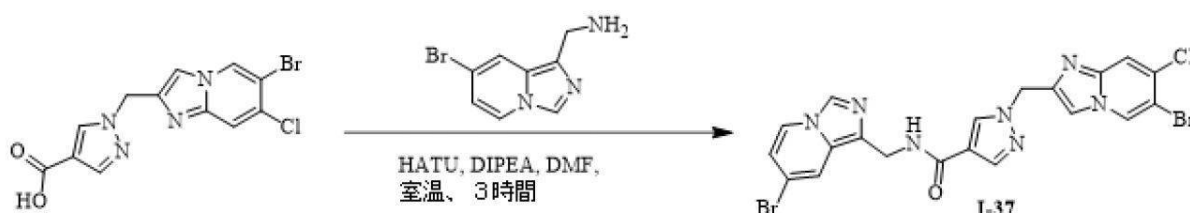
1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-36)の合成。1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(95mg、0.27mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(55mg、0.25mmol)、HATU(190mg、0.5mmol)、及びDIPEA(97mg、0.75mmol)のDMF(4mL)中混合物を、3時間室温で撹拌した。水(30mL)を添加し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM:MeOH=8:1)により精製して、1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(49.2mg、収率：38%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 517.9。純度：96.34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 3H), 7.92-7.77 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (s, 2H)。

【0362】

実施例37

スキーム37

【化82】



1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-37)の合成。1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(95mg、0.27mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(56mg、0.25mmol)、HATU(190mg、0.5mmol)、及びDIPEA(97mg、0.75mmol)のDMF(4mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM:MeOH=8:1)により精製して、1-((6-ブロモ-7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(43.3mg、収率：31%)を白

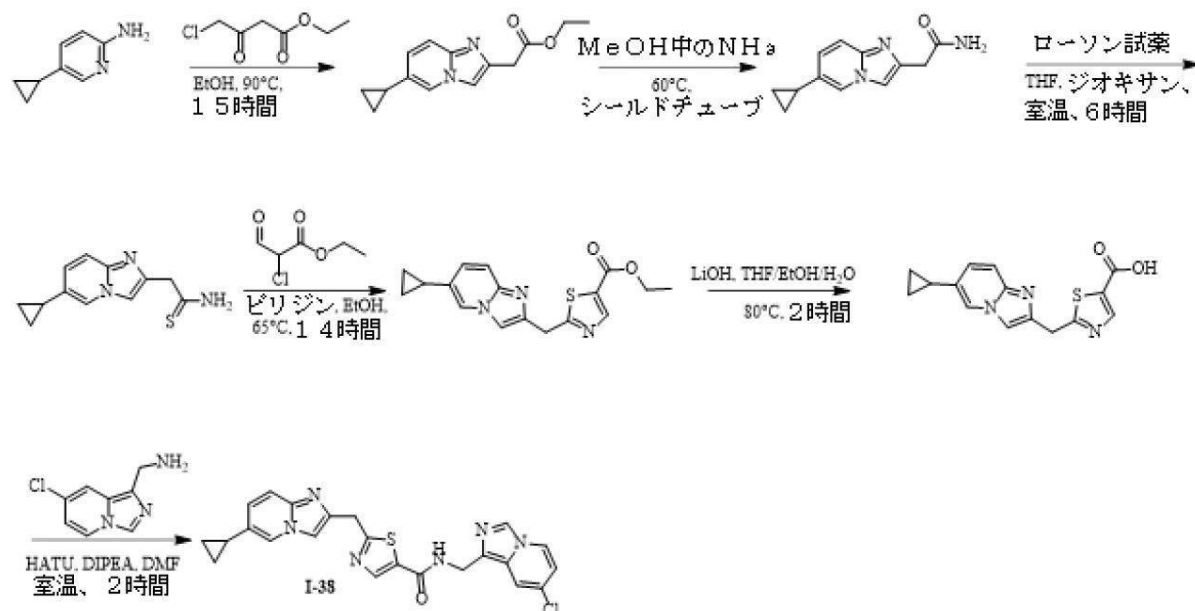
色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 561.9。純度: 90%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23–8.22 (m, 2H), 7.94–7.93 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.54 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

【0363】

実施例38

スキーム38

【化83】



2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチルの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (3 g、22.4 mmol) 及び4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (11 g、67.2 mmol) のEtOH (150 mL) 中混合物を、90°Cで15時間攪拌した。NaHCO₃ (4 M、50 mL) を用いて反応物のpHを8~9に調整し、EtOAc (70 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル (3.6 g、収率: 72%) を黒色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 225.2。

【0364】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成。シールドチューブ中の2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル (3.6 g、16 mmol) のNH₃ (MeOH中の7 M溶液、50 mL) 中溶液を、60°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミドを得、これを更に精製することなく黄色油として次のステップに使用した (3.4 g、収率: 99%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 216.2。

【0365】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタンチオアミドの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド (3.4 g、15.8 mmol) のジオキサン (50 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (6.3 g、15.8 mmol) を0°Cで添加した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応物をH₂O (70 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で

10

20

30

40

50

抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタンチオアミド (3 g、収率：82%) を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：232.2。

【0366】

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボン酸エチルの合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)エタンチオアミド (700 mg、3.1 mmol)、ピリジン (480 mg、6.2 mmol)、及び2-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル (678 mg、4.65 mmol) のEtOH (25 mL) 中混合物を、65°Cで14時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/P E=1/1) により精製して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボン酸エチル (105 mg、収率：10.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：327.1。

【0367】

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボン酸エチル (105 mg、0.32 mmol) 及びLiOH (23 mg、0.96 mmol) のTHF/EtOH/ H_2O (2 mL/2 mL/1 mL) 中混合物を、80°Cで2時間撹拌した。1MのHCl溶液を添加することによって反応物のpH値を4に調整し、次いで、濃縮して、粗製物を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した (105 mg、粗製物収率：100%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：300.2。

【0368】

N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボキサミド (I-38) の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボン酸 (105 mg、直前のステップの粗製物) のDMF (5 mL) 中溶液に、HATU (160 mg、0.42 mmol) 及びDIPEA (226 mg、1.75 mmol) を添加した。反応混合物を30分間撹拌し、次いで、(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (99 mg、0.45 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。水 (25 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)チアゾール-5-カルボキサミドを白色固体として得た (15 mg、収率：9.3%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：463.1。純度：98.5%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD)： δ 8.30-8.27 (m, 2H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.4, 1.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

【0369】

実施例39

スキーム39

10

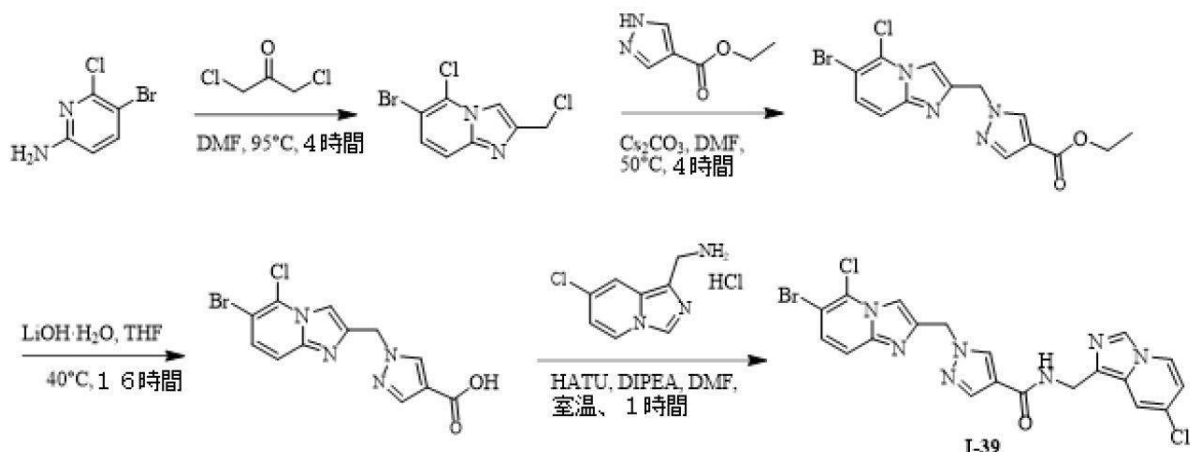
20

30

40

50

【化 8 4】



6-ブロモ-5-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-ブロモ-6-クロロピリジン-2-アミン (1.38 g、6.65 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (3.35 g、26.61 mmol) の DMF (20 mL) 中混合物を、95°C で 4 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (150 mL) でクエンチし、続いて、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) を添加し、次いで、混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、EtOAc と共にトリチュレートすることによって精製して、6-ブロモ-5-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (480 mg、26%) を淡褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 279.0。

【0370】

1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6-ブロモ-5-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (380 mg、1.36 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (190 mg、1.36 mmol)、及び CsCO₃ (663 mg、2.04 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、50°C で 4 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (80 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/4) により精製して、1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (400 mg、収率: 77%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 383.0。

【0371】

1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (350 mg、0.912 mmol) 及び LiOH·H₂O (307 mg、7.30 mmol) の THF (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中混合物を、40°C で 16 時間撹拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物を H₂O (10 mL) で希釈した。HCl (1 M) を添加することによって混合物の pH 値を 4~5 に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (285 mg、収率: 88%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 354.9。

【0372】

1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-

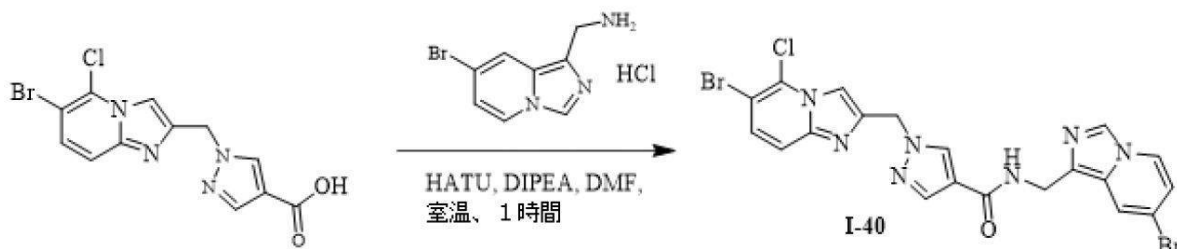
ピラゾール-4-カルボキサミド (I-39) の合成。1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.22 mmol)、HATU (92 mg、0.242 mmol)、及び DIPEA (85 mg、0.66 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 10 分間攪拌した。(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (48 mg、0.22 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc/THF (40 mL×3、5/1 (v/v)) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH=7/1) により精製して、1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、収率：43%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 518.0。純度：99.23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H)。

【0373】

実施例 40

スキーム 40

【化 85】



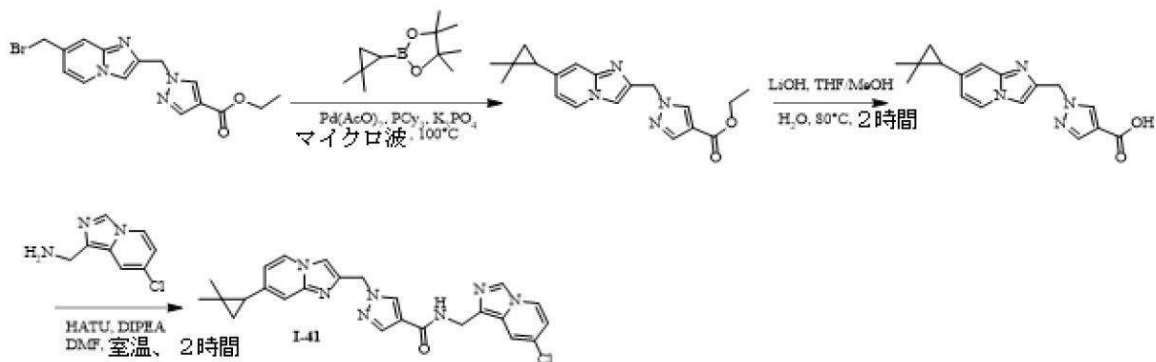
1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N-((7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-40) の合成。1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.20 mmol)、HATU (82 mg、0.217 mmol)、及び DIPEA (76 mg、0.591 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 10 分間攪拌した。(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (52 mg、0.20 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc/THF (40 mL×3、5/1 (v/v)) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH=7/1) により精製して、1-((6-ブロモ-5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N-((7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40 mg、収率：36%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 561.9。純度：92.54%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0374】

実施例 4 1

スキーム 4 1

【化 8 6】



10

1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(120mg、0.34mmol)、2-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.33g、1.7mmol)、Pd(OAc)₂(8mg、0.034)、PCy₃(10mg、0.034mmol)、及びK₃PO₄(220mg、1.3mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)及びH₂O(1mL)中混合物を、マイクロ波下、100℃で7時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、DCM/MeOH(10/1、30mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、70%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 339.1。

20

【0375】

1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(61mg、0.18mmol)及びLiOH(27.6mg、1.2mmol)のTHF/EtOH/H₂O(3mL/3mL/2mL)中混合物を、80℃で2時間攪拌した。反応物のpH値を約5に調整すると、黄色固体が析出した。固体を濾過し、濾過ケーキを乾燥して、1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50mg、収率: 89%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 311.1。

30

【0376】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-41)の合成。1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(55mg、0.18mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(38mg、0.21mmol)、及びHATU(101mg、0.27mmol)のDMF(15mL)中溶液に、DIPEA(187mg、1.55mmol)を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して

40

50

、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (12.3mg、収率：10%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 474.1。純度：94.0%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.27 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.89 (s, 1H), 0.88 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 0.83 (s, 3H)。

10

【0377】

2-((2,2-ジメチルシクロプロピル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン)の合成。4,4,5,5-テトラメチル-2-((2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (100mg、0.55mmol) のトルエン (5mL) 中溶液に、 CH_2I_2 (0.42g、1.54mmol) を0℃で滴加した。得られた反応物を55℃で一晩攪拌した。反応物を濾過し、DCM (10mL) で洗浄した。粗生成物を H_2O (10mL) で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、2-((2,2-ジメチルシクロプロピル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (200mgの粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 197.1。

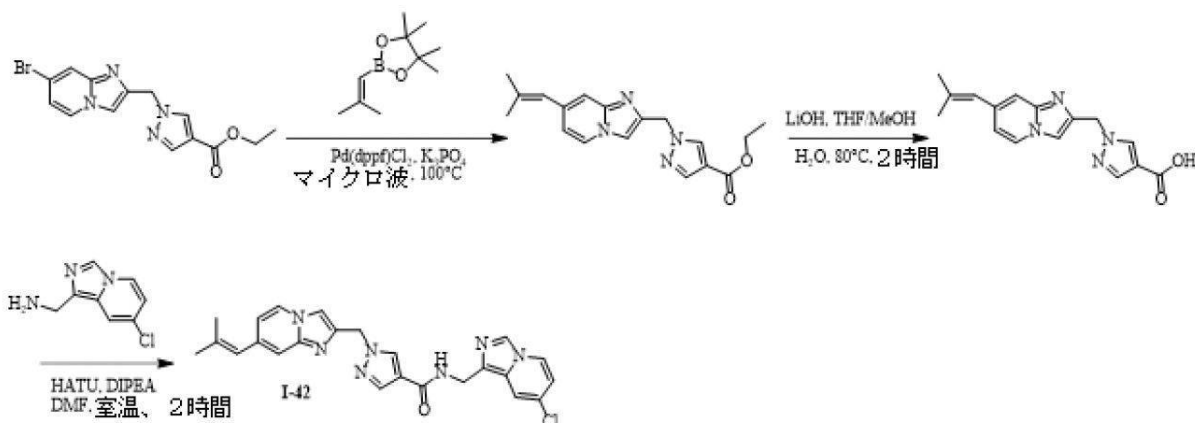
20

【0378】

実施例42

スキーム42

【化87】



30

1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。シールドチューブ中の1-((7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200mg、0.57mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-((2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (207mg、1.14mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (42、0.057mg)、及び K_3PO_4 (364mg、1.72mmol) の1,4-ジオキサン (10mL) 及び H_2O (1mL) 中溶液を、マイクロ波下、100℃で3時間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲル (PE/EA=1:2) により精製して、1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (200mg、90%) を褐色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 325.1。

40

50

【0379】

1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、0.18mmol)及びLiOH(27mg、1.2mmol)のTHF/EtOH/H₂O(3mL/3mL/2mL)中混合物を、80℃で2時間攪拌した。1MのHCl溶液を添加することによって反応物のpH値を約5に調整すると、固体が沈殿した。固体を濾過し、濾過ケーキを乾燥して、1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50mg、収率：89%)を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 297.1。

10

【0380】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-42)の合成。1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(53mg、0.18mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(38mg、0.21mmol)、及びHATU(101mg、0.27mmol)のDMF(15mL)中溶液に、DIPEA(200mg、1.55mmol)を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。H₂O(30mL)を添加し、反応混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(30mg、収率：36%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1。純度：95.2%。¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 8.35(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18-8.46(m, 2H), 7.94(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.54(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 1H), 6.63(dd, J=7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.22(s, 1H), 5.54(s, 2H), 4.69(s, 2H), 1.95(s, 3H), 1.88(s, 3H)。

20

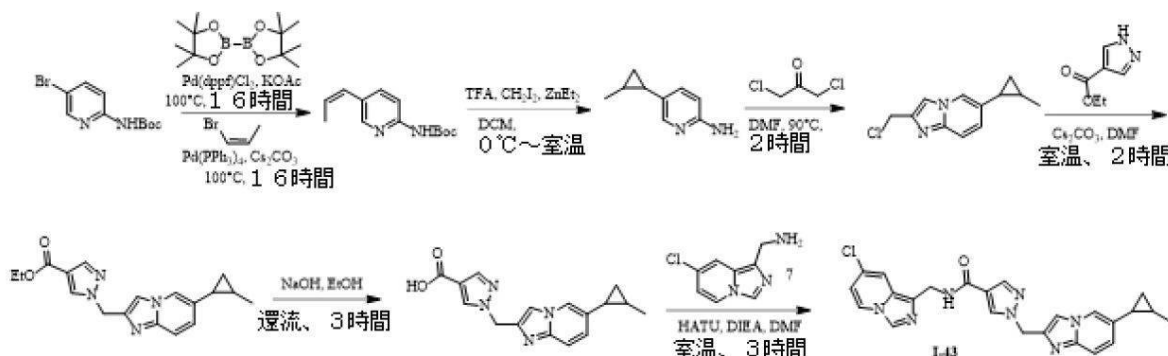
30

【0381】

実施例43

スキーム43

【化88】



40

(Z)-((5-(プロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。(5-ブロモピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチ

50

ル (2.73 g、10 mmol)、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) (3.81 g、15 mmol)、及び KOAc (3.0 g、30 mmol) のジオキサン (30 mL) 中混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (881 mg、1 mmol) を添加した。混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。冷却後、(Z)-1-プロモプロパー-1-エン (3.6 g、30 mmol)、Cs₂CO₃ (6.4 g、20 mmol)、及び Pd (PPh₃)₄ (500 mg、0.5 mmol) を添加した。混合物を 100℃で更に 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) により精製して、(Z)-(5-(プロパー-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (230 mg、収率：10%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 235.1。

【0382】

5-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-2-アミンの合成。ZnEt₂ (1 M、10 mL) の DCM (20 mL) 中溶液に、TFA (1.14 g、10 mmol) を添加し、続いて、CH₂I₂ (2.68 g、10 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃で 10 分間攪拌した後、(Z)-(5-(プロパー-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (230 mg、1.0 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 HPLC により精製して、5-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-2-アミン (60 mg、収率：12%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 149.1。

【0383】

2-(クロロメチル)-6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジンの合成。5-(2-メチルシクロプロピル)ピリジン-2-アミン (600 mg、0.4 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (206 mg、1.6 mmol) を添加した。混合物を 90℃で 2 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン (40 mg、収率：79%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 221.1。

【0384】

1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン (40 mg、0.18 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、0.22 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、CsCO₃ (118 mg、0.36 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取 TLC (MeOH/DCM=1/10) により精製して、1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、収率：50%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 325.1。

【0385】

1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (30 mg、0.1 mmol) の THF/EtOH/H₂O (2 mL/2 mL/1 mL) 混合溶媒中溶液に、NaOH (4 M、0.1 mL、0.4 mmol) を添加した。混合物を還流させながら 3 時間攪拌した。大部分の

溶媒を除去し、残留物をH₂O (3 mL) で希釈し、HCl水溶液 (1 M) を添加することによって混合物のpH値を4~5に調整した。混合物をフリーズドライして、1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(粗製物、40 mg)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 297.1. [0386]

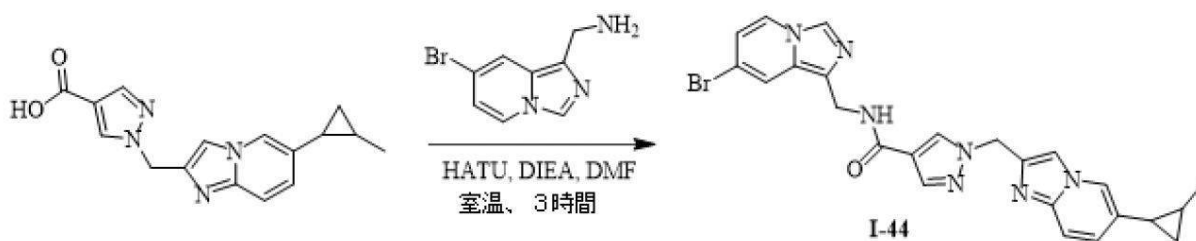
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-43) の合成。1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (40 mg、直前のステップの粗製物) 及び (7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (44 mg、0.2 mmol) の無水DMF (1 mL) 中溶液に、HATU (106 mg、0.28 mmol) 及びDIPEA (90 mg、0.7 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (25 mg、収率: 2ステップで54%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1. 純度: 91%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H), 1.04-0.88 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.60 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H)。

[0387]

実施例 44

スキーム 44

[化89]



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-44) の合成。1-((6-(2-メチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (40 mg、0.1 mmol) 及び (7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (52 mg、0.2 mmol) の無水DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (106 mg、0.28 mmol) 及びDIPEA (90 mg、0.7 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機

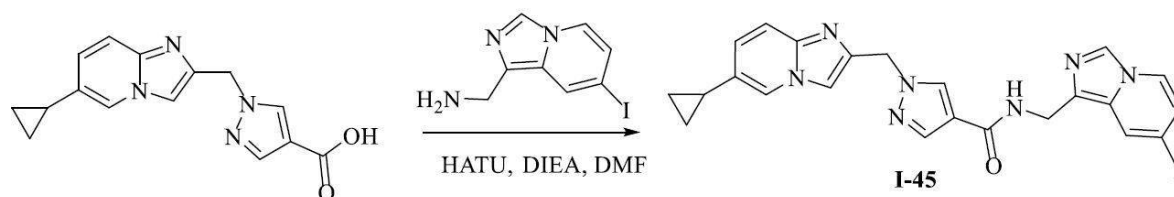
層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、N-（（7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-（2-メチルシクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（25.5 mg、収率：37%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：504.1。純度：91.53%。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 8.59（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 8.31（s, 2H）, 8.26-8.19（m, 2H）, 8.00-7.92（m, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.73（s, 1H）, 7.40（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 7.15（dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H）, 6.72（dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H）, 5.39（s, 2H）, 4.55（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 2.02（dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H）, 1.18-1.11（m, 1H）, 0.99-0.93（m, 1H）, 0.75（d, J = 6.2 Hz, 3H）, 0.60（dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H）。

【0388】

実施例 45

スキーム 45

【化90】



1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-N-（（7-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（I-45）の合成。1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（60 mg、0.21 mmol）、（7-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（99 mg、0.32 mmol）、及びHATU（120 mg、0.31 mmol）のDMF（5 mL）中溶液に、DIPEA（81 mg、0.63 mmol）を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O（25 mL）を反応物に添加し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-N-（（7-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（20 mg、収率：18%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：538.0。純度：97.4%。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 8.56（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 8.32（s, 1H）, 8.29（s, 1H）, 8.20（s, 1H）, 8.13（s, 1H）, 8.12-8.08（m, 1H）, 7.85（s, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.39（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 6.99（dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H）, 6.78（dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H）, 5.39（s, 2H）, 4.54（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 1.94-1.88（m, 1H）, 0.96-0.85（m, 2H）, 0.71-0.58（m, 2H）。

【0389】

実施例 46

スキーム 46

10

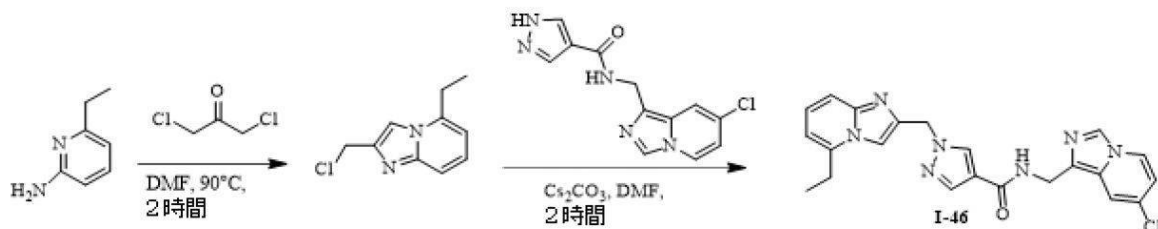
20

30

40

50

【化 9 1】



2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6-エチルピリジン-2-アミン(1g、8.2mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(4.7g、36.9mmol)のDMF(10mL)中溶液を、90℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)により精製して、目的の生成物である2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(450mg、収率:28%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:195.1。

【0390】

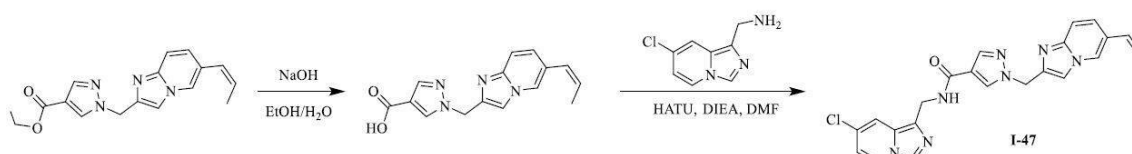
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-46)の合成。2-(クロロメチル)-5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(60mg、0.31mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、及びCs₂CO₃(303mg、0.93mmol)のDMF(3mL)中溶液を、2時間室温で攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=20/1)により精製して、所望の化合物であるN-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(16mg、収率:12%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:434.1。純度:98.90%。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ 8.58(t, J=5.8Hz, 2H), 8.33-8.27(m, 2H), 8.23(s, 1H), 7.86(d, J=6.8Hz, 2H), 7.80-7.75(m, 1H), 7.42(d, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.21(m, 1H), 6.78-6.73(m, 1H), 6.67-6.61(m, 1H), 5.42(s, 2H), 4.55(d, J=5.8Hz, 2H), 2.95-2.86m, 2H), 1.36-1.27(m, 3H)。

【0391】

実施例 47

スキーム 47

【化 9 2】



(Z)-1-((6-(プロパー-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。(Z)-1-((6-(プロパー-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。

ル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (150mg、0.48mmol) 及び NaOH (40mg、1.6mmol) の EtOH/H₂O (2mL/1mL) 中混合物を、50℃で3時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物を LCMS によりモニタリングした。1M の HCl 水溶液溶液を添加することによって混合物の pH 値を 2~3 に調整し、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、(Z)-1-((6-(プロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (65mg、48%収率) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 283.0。

【0392】

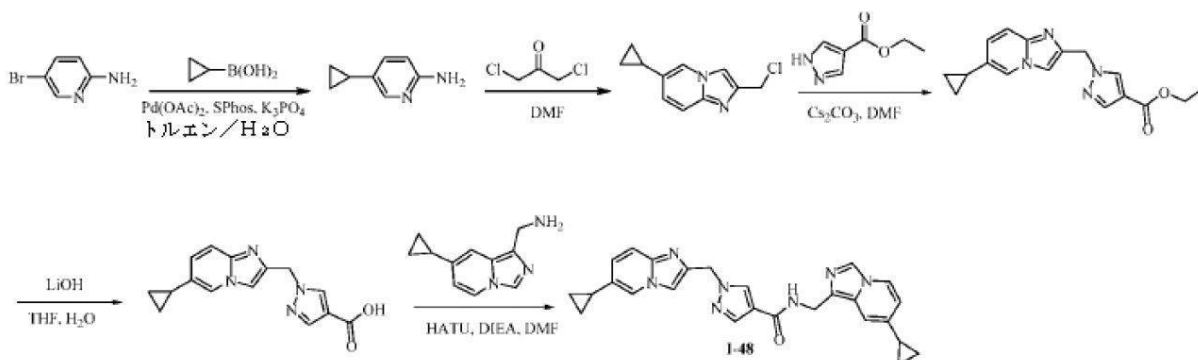
(Z)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(プロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-47) の合成。1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (65mg、0.23mmol) の DMF (3mL) 中混合物に、(5-クロロ-2H-インダゾール-3-イル)メタンアミン塩酸塩 (100mg、0.46mmol)、DIPEA (150mg、1.15mmol)、及び HATU (133mg、0.35mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を H₂O (30mL) でクエンチし、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (EA/PE=1/5) により精製して、(Z)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-(プロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (9.3mg、収率: 6.2%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 446.1。純度: 95.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.84 (td, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 3H)。

【0393】

実施例 48

スキーム 48

【化 93】



5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリジン-2-アミン (5g、29.1mmol)、シクロプロピルボロン酸 (3.75g、43.6mmol)、Pd(OAc)₂ (651mg、2.91mmol)、SPhos (1.19g、2.91mmol)、及び K₃PO₄ (18.5g、87.3mmol) のトルエン/H₂O (

100 mL / 10 mL) 中溶液を、窒素下、95℃で12時間撹拌した。次いで、反応混合物をH₂O (50 mL) でクエンチし、DCM (200 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (3.8 g、97.4%収率)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

【0394】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミン (500 mg、3.70 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (1409 mg、11.1 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を85℃で2時間撹拌した。溶液をH₂O (60 mL) でクエンチし、飽和NaHCO₃溶液を添加することによってpH 8に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (300 mg、収率: 39%) を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 207.2。

【0395】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (2 g、9.70 mmol) のDMF (20 mL) 中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (906 mg、6.46 mmol) 及びCs₂CO₃ (6.32 g、19.38 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O (150 mL) を反応物に添加し、次いで、混合物をEtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.5 g、収率: 75%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 311.2。

【0396】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.2 g、3.87 mmol) のTHF (20 mL) 及びH₂O (10 mL) 中溶液に、LiOH (464 mg、19.35 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。大部分のTHFを除去し、HCl (1M) を添加することによってpHを4~5に調整した。得られた沈殿物を集め、乾燥して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た (1.0 g、収率: 91%)。ESI-MS [M+H]⁺: 283.2。

【0397】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-48) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (60 mg、0.21 mmol)、(7-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (59 mg、0.32 mmol)、及びHATU (120 mg、0.31 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (81 mg、0.63 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブ

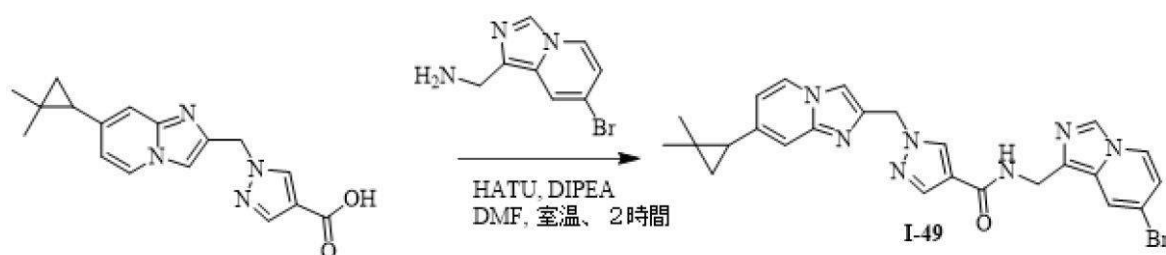
インで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20mg、収率：21%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 452.2。純度：99.8%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

【0398】

実施例49

スキーム49

【化94】



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-49) の合成。1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (56mg、0.18mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (55mg、0.21mmol)、及びHATU (102mg、0.27mmol) のDMF (10mL) 中溶液に、DIPEA (199mg、1.55mmol) を添加した。得られた反応物を室温で2時間撹拌した。H₂O (30mL) を反応物に添加し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-(2,2-ジメチルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (17.5mg、収率：18.8%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 518.1。純度：91.25%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.85 (s, 3H)。

【0399】

実施例50

スキーム50

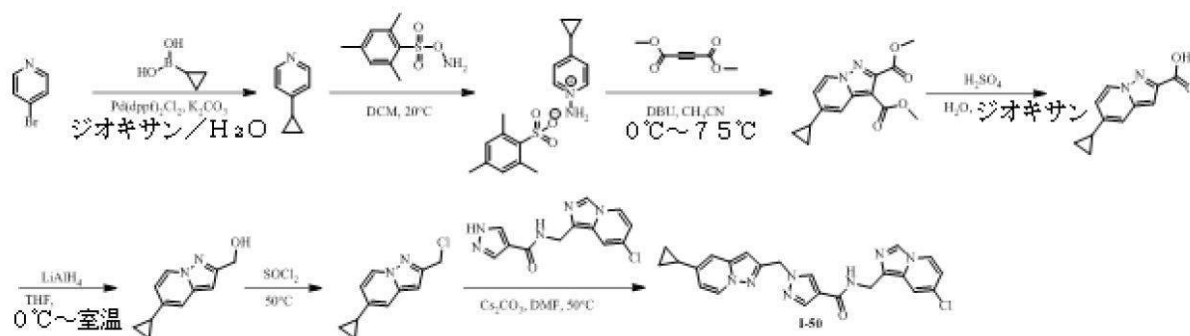
10

20

30

40

50



【 0 4 0 3 】

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリジン-2-アミン (50 g、290 mmol) のトルエン/H₂O (700 mL/70 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (37.4 g、435 mmol)、Pd(OAc)₂ (6.49 g、29.0 mmol)、SPhos (12.8 g、29.0 mmol)、及びK₃PO₄ (184.4 g、870 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、95℃で14時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (400 mL) を添加し、混合物をDCM (500 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/1) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (38 g、収率：97%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

10

【0407】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) 酢酸エチルの合成。5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミン (30 g、223.9 mmol) のEtOH (400 mL) 中溶液に、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル (110 g、671.7 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を90℃で16時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。H₂O (500 mL) を添加し、飽和NaHCO₃ 溶液を添加することによって混合物のpH値を8に調整し、次いで、混合物をEtOAc (400 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) 酢酸エチル (40 g、純粋でない) を黒色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.2。

20

【0408】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトヒドラジドの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) 酢酸エチル (40 g、純粋でない) 及びN₂H₄-H₂O (50 mL) のEtOH (300 mL) 中混合物を、85℃で12時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトヒドラジド (17.1 g、収率：2ステップで31.5%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 231.1。

30

【0409】

2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセチル) ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトヒドラジド (17 g、73.9 mmol) 及びDIPEA (38 mL、222 mmol) のDCM (300 mL) 中溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (15 g、111 mmol) を0℃でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。水 (200 mL) を添加し、混合物をDCM (200 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセチル) ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル (17 g、収率：70%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 331.1。

40

【0410】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセチル) ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル (17 g、51.5 mmol) 及びEt₃N (14 mL、2 mmol) のDCM (300 mL) 中溶液に、TsCl (11.8 g、61.8 mmol) のDCM (50 mL) 中溶液を室温で添加した。反応混合物をこの温度で16時間撹拌した

50

。水（200 mL）を添加し、混合物をDCM（200 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/1）により精製して、2-（クロロメチル）-5-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（8.2 g、収率：51%）を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：313.2。

【0411】

5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウムの合成。5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル（8.0 g、25.6 mmol）及びLiOH・H₂O（2.1 g、51.2 mmol）のTHF/MeOH/H₂O（50 mL/50 mL/50 mL）混合溶媒中溶液を、室温で2時間攪拌した。THF及びメタノールを減圧下、20℃で除去し、残ったH₂O相を凍結乾燥して、5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム（7.4 g、収率：100%）を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：285.1。

【0412】

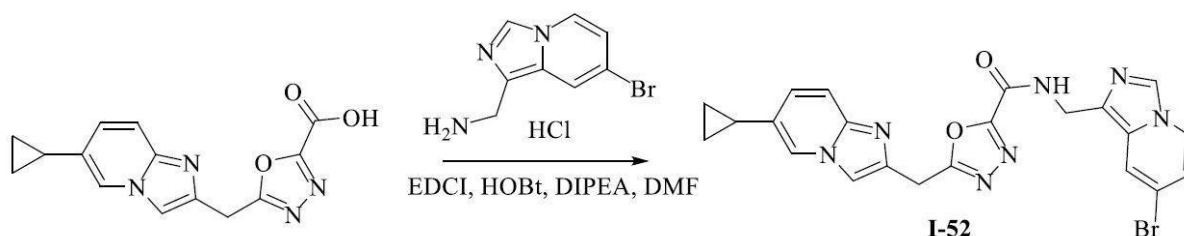
N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（I-51）の合成。5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム（7 g、24 mmol）、（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メタンアミン（6.28 g、28.8 mmol）、EDCI（9.2 g、48 mmol）、HOBt（6.48 g、48 mmol）、及びDIPEA（12 mL、72 mmol）のDMF（100 mL）中混合物を、20℃で48時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去し、DCM/MeOH（300 mL、10/1（v/v））で希釈し、H₂O（100 mL×2）で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/1）により精製して、次いで、メタノールと共にトリチュレートして、N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-5-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（3.1 g、収率：28.7%）を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：448.2。純度：99%。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 9.73（t, J=5.8 Hz, 1H）, 8.32-8.29（m, 3H）, 7.83（d, J=1.0 Hz, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.37（d, J=9.3 Hz, 1H）, 6.98（dd, J=9.4, 1.7 Hz, 1H）, 6.67（dd, J=7.4, 2.1 Hz, 1H）, 4.62（d, J=5.9 Hz, 2H）, 4.42（s, 2H）, 1.98-1.85（m, 1H）, 0.97-0.85（m, 2H）, 0.75-0.59（m, 2H）。

【0413】

実施例 52

スキーム 52

【化97】



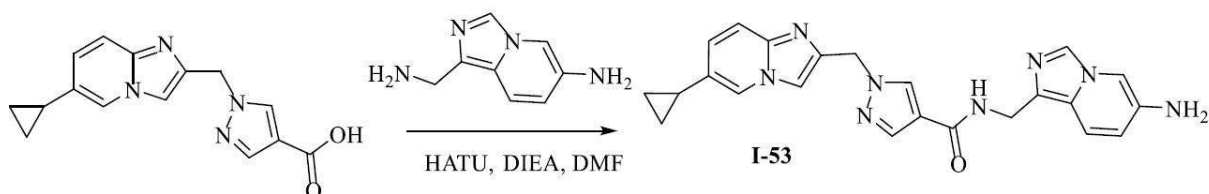
N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(I-52)の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸(50mg、0.18mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(55mg、0.21mmol)、EDCI(70mg、0.35mmol)、HOBt(50mg、0.35mmol)、及びDIPEA(0.1mL、0.53mmol)のDMF(3mL)中混合物を、50℃で16時間撹拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(3.0mg、収率：3.5%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 492.1。純度：96.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 2H)。

【0414】

実施例53

スキーム53

【化98】



N-((6-アミノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-53)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、0.21mmol)、1-(アミノメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-アミン(51mg、0.32mmol)、及びHATU(120mg、0.31mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(81mg、0.63mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O(25mL)を添加し、反応物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((6-アミノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10mg、収率：11%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 427.2。純度：92.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz,

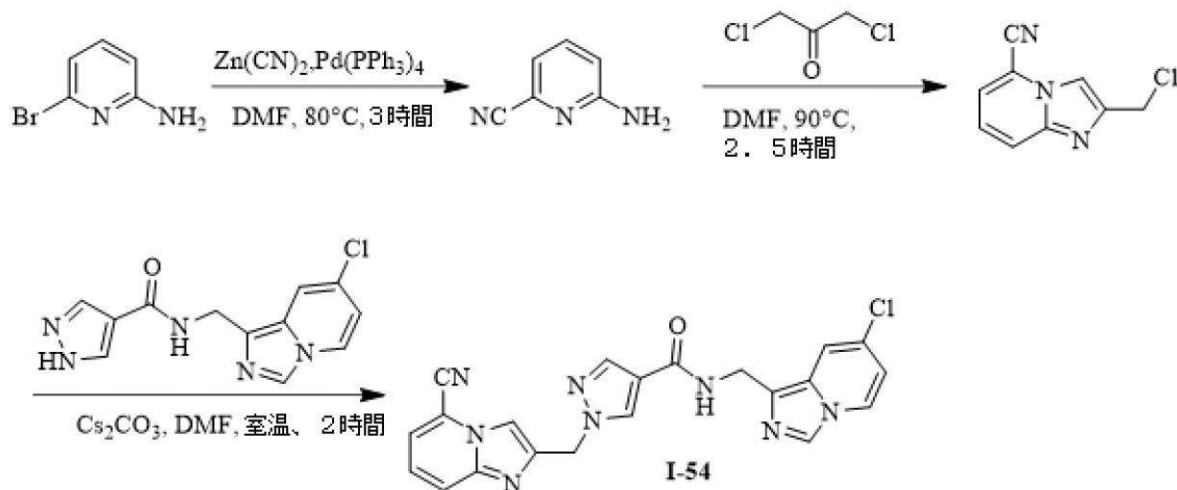
2 H), 1.95–1.78 (m, 2 H), 0.95–0.83 (m, 4 H), 0.70–0.60 (m, 4 H)。

【0415】

実施例 54

スキーム 54

【化99】



6-アミノピコリノニトリルの合成。6-ブロモピリジン-2-アミン (500 mg、2.9 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、Zn(CN)₂ (480 mg、4.1 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (335 mg、0.29 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素下、80°C で3時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液をH₂O (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-アミノピコリノニトリル (250 mg、収率：72%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 120.1。

【0416】

2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボニトリルの合成。6-アミノピコリノニトリル (200 mg、1.67 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (1.0 g、8.33 mmol) を添加した。得られた混合物を90°C で2.5時間撹拌した。反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボニトリル (150 mg、収率：47%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 192.0。

【0417】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-54) の合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボニトリル (44 mg、0.23 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (224 mg、0.69 mmol) 及びN-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (63 mg、0.23 mmol) を添加した。得られた混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カル

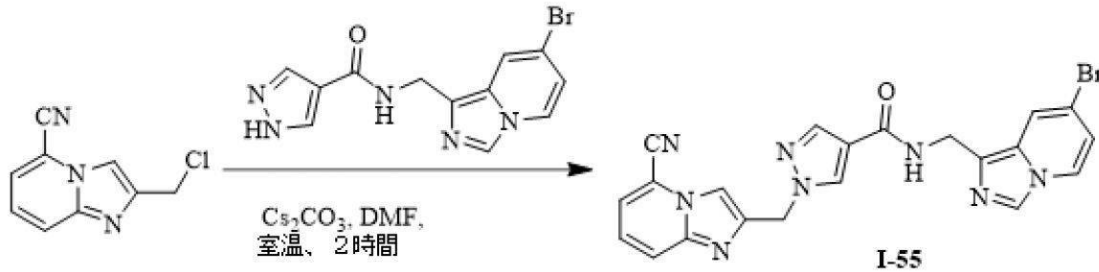
ボキサミド (12.7 mg、収率：12.8%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 431.1。純度：99.08%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.34–8.26 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84–7.79 (m, 1H), 7.79–7.77 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 6.67–6.62 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

【0418】

実施例 55

スキーム 55

【化100】



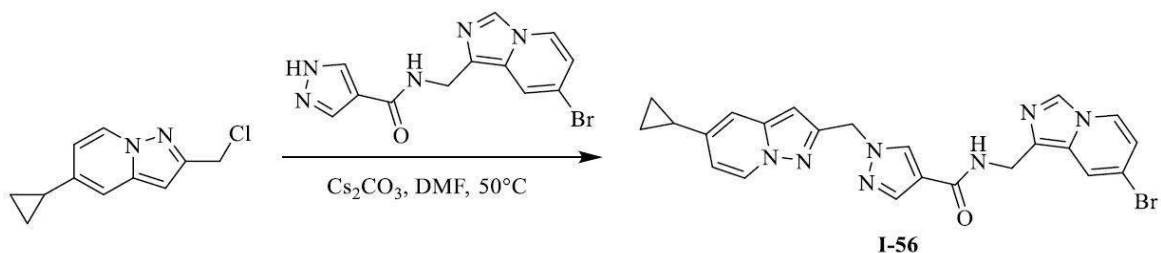
N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-75) の合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボニトリル (49 mg、0.26 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (250 mg、0.77 mmol) 及び N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (83 mg、0.26 mmol) を添加した。得られた混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (21 mg、収率：17%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 475.1。純度：97.73%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.26–8.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.41–7.35 (m, 1H), 6.74–6.70 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

【0419】

実施例 56

スキーム 56

【化101】



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((

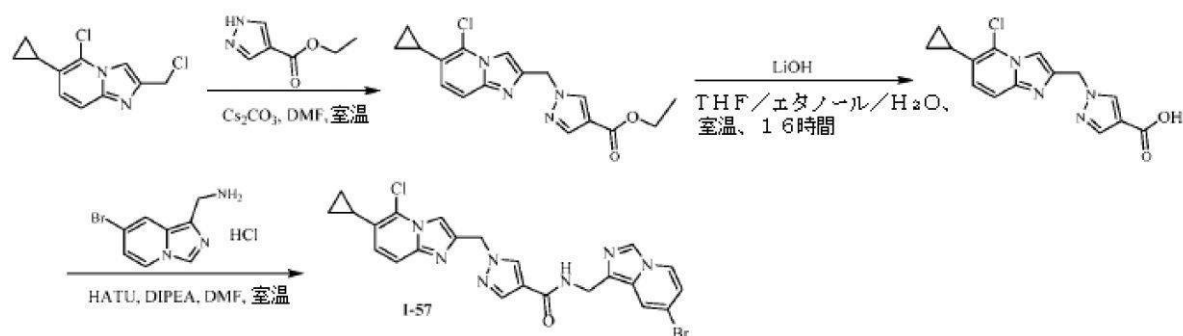
5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-56)の合成。2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(30mg、0.15mmol)、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(48mg、0.15mmol)、及びCs₂CO₃(200mg、0.61mmol)のDMF(3mL)中混合物を、50℃で16時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10mg、収率：13%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 490.0。純度：86.77%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.62-8.55(m, 1H), 8.47(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.25(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.95(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.72(dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.57(dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.45(s, 2H), 4.55(d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.03-0.92(m, 2H), 0.78-0.70(m, 2H)。

【0420】

実施例57

スキーム57

【化102】



1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。5-クロロ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(190mg、0.79mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(221mg、1.58mmol)、及びCs₂CO₃(769mg、2.36mmol)のDMF(6mL)中混合物を、60℃で3時間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=2:3~10:1)により精製して、1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(220mg、収率：64%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 345.2。

【0421】

1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(220mg、0.64mmol)のエタノール/THF/H₂O(3m

L / 3 mL / 1.5 mL) 混合溶媒中溶液に、LiOH・H₂O (107 mg、2.55 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物を H₂O (10 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M) を添加することによって混合物の pH 値を 4~5 に調整した。溶液を EtOAc (50 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (160 mg、収率: 80%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 317.2。

【0422】

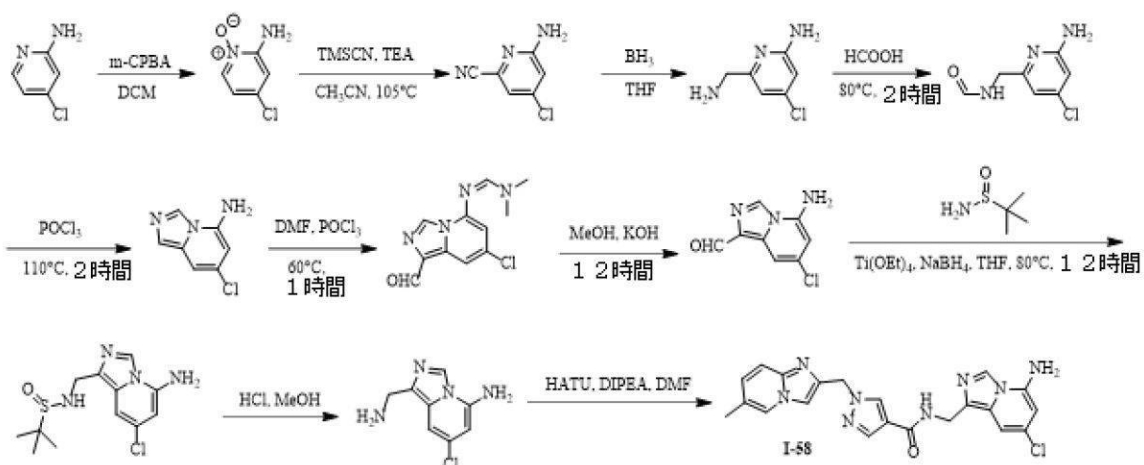
N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-57) の合成。1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (63.2 mg、0.2 mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (52.4 mg、0.2 mmol)、HATU (190 mg、0.5 mmol)、及び DIPEA (77.5 mg、0.6 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 3 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM: MeOH = 8:1) により精製して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-クロロ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (19.9 mg、収率: 19%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 524.1。純度: 92.44%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.14-2.09 (m 1H), 1.03-1.0 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

【0423】

実施例 58

スキーム 58

【化 103】



2-アミノ-4-クロロピリジン=1-オキシドの合成。4-クロロピリジン-2-アミン (5.14 g、40 mmol) の 0℃ の DCM (200 mL) 中溶液に、m-CPBA をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、飽和 NaHCO₃ 溶液を添加することによって混合物の pH を 8 に調整した。次いで、H₂O 層を DCM / CH₃OH (10:1、100 mL × 5) で抽出した。合わせた有

機層を濃縮して、2-アミノ-4-クロロピリジン=1-オキシド (3.4 g、収率：61%) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 145.1。

【0424】

6-アミノ-4-クロロピコリノニトリルの合成。2-アミノ-4-クロロピリジン=1-オキシド (1.74 g、12 mmol)、TMSCN (24 mL、192 mmol)、及びTEA (26 mL、192 mmol) のCH₃CN (20 mL) 中混合物を、シールドチューブ中で105℃にて一晩撹拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を添加して、pHを8に調整し、次いで、DCM (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/4) により精製して、6-アミノ-4-クロロピコリノニトリル (1.16 g、収率：63%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 154.1。

【0425】

6-(アミノメチル)-4-クロロピリジン-2-アミンの合成。6-アミノ-4-クロロピコリノニトリル (1.16 g、7.6 mmol) の無水THF (10 mL) 中溶液に、BH₃ (THF中1M、19 mL) を滴加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をCH₃OHでクエンチし、室温で1時間撹拌した。次いで、得られた混合物を濃縮して、6-(アミノメチル)-4-クロロピリジン-2-アミン (1.18 g、収率：99%) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 158.1。

【0426】

N-((6-アミノ-4-クロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。6-(アミノメチル)-4-クロロピリジン-2-アミン (1.18 g、7.5 mmol)、HCOOH (20 mL)、及びEtOH (20 mL) の溶液を、80℃で2時間撹拌した。溶媒を濃縮し、H₂O (20 mL) を添加し、飽和NaHCO₃ 水溶液を添加することによって混合物のpHを8に調整した。次いで、混合物をEtOAc (50 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、N-((6-アミノ-4-クロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (1.05 g、収率：75%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 186.1。

【0427】

7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミンの合成。N-((6-アミノ-4-クロロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (1.6 g、8.6 mmol) のPOCl₃ (15 mL) 中溶液を、120℃で2時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残留物をH₂O (20 mL) で希釈した。飽和NaHCO₃ 溶液を添加することによって混合物のpHを8に調整し、次いで、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1) により精製して、7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミン (3.4 g、収率：61%) を灰色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 168.1。

【0428】

N'-((7-クロロ-1-ホルミルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-N, N-ジメチルホルムイミドアミド)の合成。7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミン (155 mg、0.92 mmol)、DMF (203 mg、2.76 mmol)、及びPOCl₃ (3 mL) の混合物を、60℃で1時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷H₂O中に注ぎ込み、NH₄OHを添加して、pHを約8に調整した。得られた混合物をEtOAc (30 mL×5) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、N'-((7-クロロ-1-ホルミルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-イル)-N, N-ジメチルホルムイミドアミド (220 mg、収率：96%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 251.1。

【0429】

5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成

。N'-（7-クロロ-1-ホルミルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-イル）-N, N-ジメチルホルムイミドアミド（220mg、0.88mmol）、CH₃OH（5mL）及びKOH水溶液（5M、1mL）の混合物を、室温で一晩撹拌した。水（20mL）を添加し、混合物をEtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1）により精製して、5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（50mg、収率：29%）を橙色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：196.1。

【0430】

N-（（5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（22mg、0.11mmol）、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（15.7mg、0.13mmol）、及びTi(OEt)₄（0.12mL、0.55mmol）のTHF（0.2mL）中混合物を、80℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、NaBH₄（20.8mg、0.55mmol）を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。水（10mL）及びEtOAc（10mL）を添加し、混合物を濾過した。濾液をEtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1）により精製して、N-（（5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（10mg、収率：30%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：313.1。

【0431】

1-（アミノメチル）-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミンの合成。N-（（5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（48mg、0.16mmol）のCH₃OH（2mL）中溶液に、HCl（ジオキサン中4M、0.25mL）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、濃縮して、1-（アミノメチル）-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミン（31mg、収率：99%）を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M-16]⁺：180.1。

【0432】

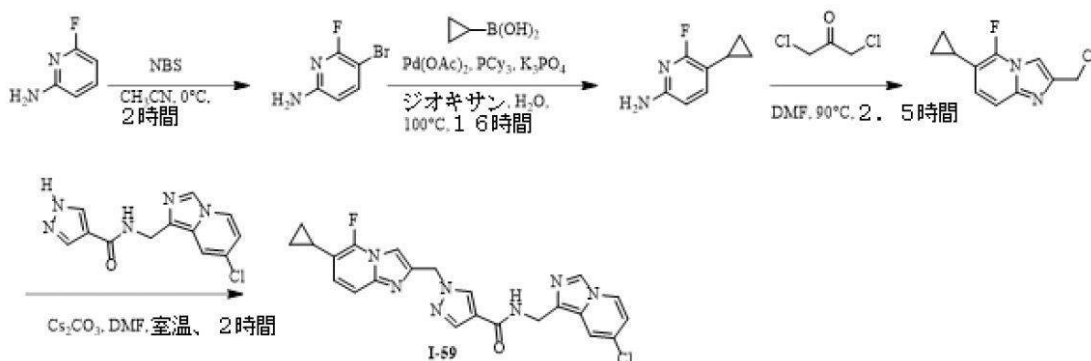
N-（（5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（I-58）の合成。1-（アミノメチル）-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-5-アミン（22mg、0.11mmol）、1-（（6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（28mg、0.11mmol）、HATU（84mg、0.22mmol）、及びDIPEA（43mg、0.33mmol）のDMF（2mL）中混合物を、室温で2時間撹拌した。水（10mL）を添加し、DCM/MeOH（30mL×3、10/1（v/v））で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/CH₃OH=6/1）により精製して、N-（（5-アミノ-7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（9mg、収率：9%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：435.2。純度：100%。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 8.50（t, J = 5.6 Hz, 1H）, 8.31（s, 1H）, 8.27（s, 1H）, 8.21（s, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.41（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.10（dd, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H）, 7.03（d, J = 1.3 Hz, 1H）, 6.84（s, 2H）, 5.64（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 5.39（s, 2H）, 4.53（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 2.24（s, 3H）。

【0433】

実施例 59

スキーム 59

【化104】



10

6-フルオロピリジン-2-アミンの合成。6-フルオロピリジン-2-アミン（3 g、26.8 mmol）及びN-ブロモスクシンイミド（5.25 g、29.5 mmol）の無水CH₃CN（20 mL）中混合物を、0℃で2時間攪拌した。水（100 mL）を添加し、混合物をEtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/5）により精製して、5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミン（4.31 g、収率：84.2%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：191.0。

20

【0434】

5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-6-フルオロピリジン-2-アミン（3.0 g、15.8 mmol）、シクロプロピルボロン酸（2.04 mg、23.7 mmol）、Pd(OAc)₂（354 mg、1.58 mmol）、PCy₃（886.2 mg、3.16 mmol）、及びK₃PO₄（6.7 g、31.6 mmol）のジオキサン/H₂O（30 mL/3 mL）中溶液を、100℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、目的の化合物である5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミン（黄色油、2.2 g）を得た。ESI-MS [M+H]⁺：153.2。

30

【0435】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミン（1.5 g、10 mmol）及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン（3.8 g、30 mmol）の無水DMF（15 mL）中溶液を、90℃で2.5時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O（100 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（PE:EA=5:1）により精製して、目的の生成物である2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（325 mg、収率：15%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：225.1。

40

【0436】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-59)の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（22 mg、0.1 mmol）、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（28 mg、0.1 mmol）、及びCs₂CO₃（98 mg、0.3 mmol）の無水DMF（2 mL）中溶液を、室温で2時間攪

50

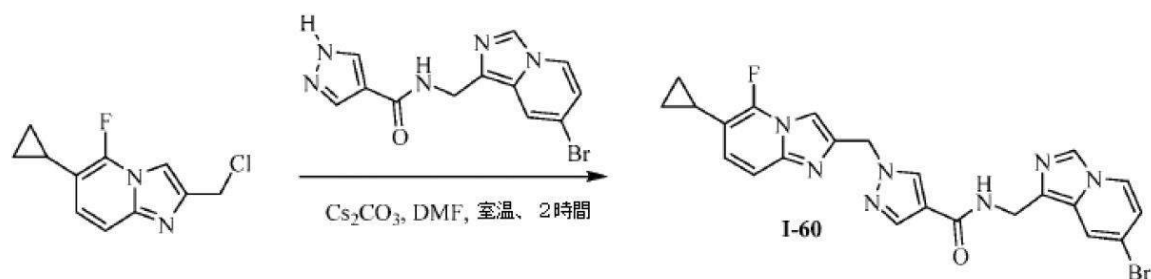
拌した。次いで、反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー ($\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$) により精製して、目的の化合物である N -((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1 H -ピラゾール-4-カルボキサミド (17 mg、収率：33%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.2; $[\text{M}/2+\text{H}]^+$: 232.7。純度：97.80%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 7.76-7.76 (m, 1H), 7.33 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H)。

【0437】

実施例 60

スキーム 60

【化105】



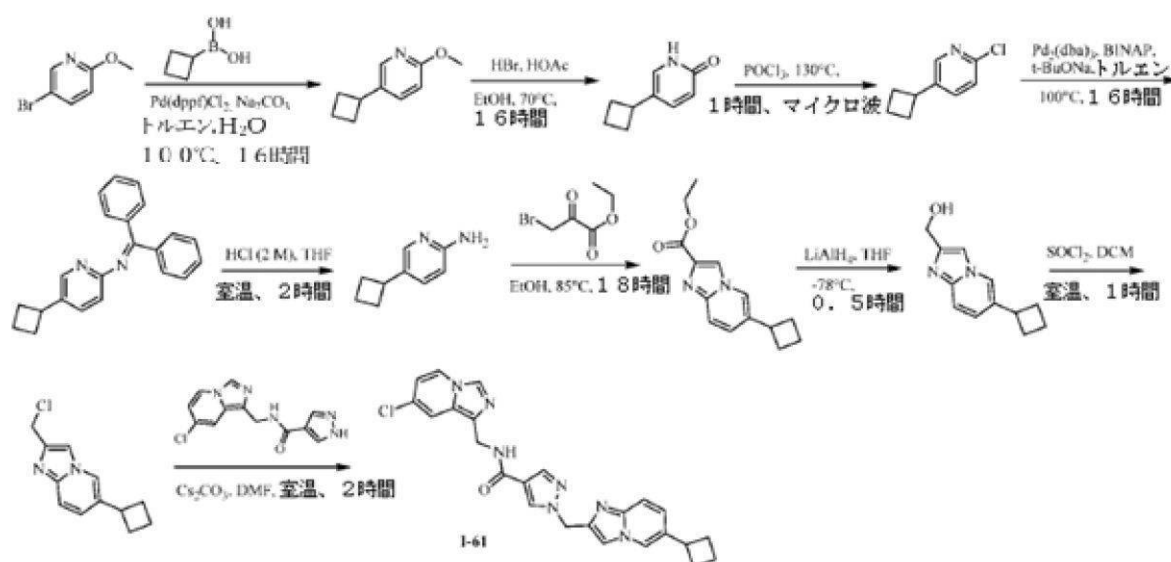
N -((7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1 H -ピラゾール-4-カルボキサミド (I-60) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (22 mg、0.1 mmol)、 N -((7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1 H -ピラゾール-4-カルボキサミド (32 mg、0.1 mmol)、及び Cs_2CO_3 (98 mg、0.3 mmol) の無水DMF (2 mL) 中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー ($\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$) により精製して、目的の化合物である N -((7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1 H -ピラゾール-4-カルボキサミド (11 mg、収率：22%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 508.1; $[\text{M}/2+\text{H}]^+$: 254.7。純度：91.63%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.82-0.65 (m, 2H)。

【0438】

実施例 61

スキーム 6 1

【化 1 0 6】



10

5-シクロブチル-2-メトキシピリジンの合成。5-ブロモ-2-メトキシピリジン (4.0 g、21.27 mmol)、シクロブチルボロン酸 (2.34 g、23.40 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.55 g、2.13 mmol)、及び Na₂CO₃ (2.93 g、27.65 mmol) のトルエン (100 mL) 及び H₂O (20 mL) 中混合物を、100°Cで16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) で希釈し、濾過した。濾液を H₂O (100 mL×1) 及びブライン (100 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/60) により精製して、5-シクロブチル-2-メトキシピリジン (1.5 g、収率：43%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 164.2。

20

【0439】

5-シクロブチルピリジン-2(1H)-オンの合成。5-シクロブチル-2-メトキシピリジン (1.5 g、9.19 mmol) 及び HBr (15 mL、H₂O 中 40% (v/v)) の EtOH (6 mL) 中混合物を、80°Cで48時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、NaHCO₃水溶液で中和して、pHを7に調整し、DCM/MeOH (60 mL×3、10/1 (v/v)) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (150 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA) により精製して、5-シクロブチルピリジン-2(1H)-オン (260 mg、収率：19%) を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺: 150.2。

30

【0440】

2-クロロ-5-シクロブチルピリジンの合成。5-シクロブチルピリジン-2(1H)-オン (260 mg、1.74 mmol) の POCl₃ (3 mL) 中溶液を、マイクロ波下、130°Cで1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、NaHCO₃水溶液 (50 mL×1) 及びブライン (50 mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/50) により精製して、2-クロロ-5-シクロブチルピリジン (250 mg、収率：86%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 168.1。

40

【0441】

N-(5-シクロブチルピリジン-2-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンの合成。2-クロロ-5-シクロブチルピリジン (220 mg、1.31 mmol)、ジフェニルメタンイミン (357 mg、1.97 mmol)、Pd₂(dba)₃ (120 mg、0.131 mmol)、BINAP (163 mg、0.262 mmol)、及び t-B

50

uONa (315mg、3.28mmol) のトルエン (8mL) 中混合物を、100℃で16時間撹拌した。次いで、反応混合物をEtOAc (100mL) 中に希釈し、濾過した。濾液をH₂O (50mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/8) により精製して、N-(5-シクロブチルピリジン-2-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミン (130mg、収率：32%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 313.2。

【0442】

5-シクロブチルピリジン-2-アミンの合成。N-(5-シクロブチルピリジン-2-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミン (130mg、0.41mmol) 及びHCl (2mL、2M) のTHF (4mL) 中混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。水 (20mL) を添加し、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによって混合物のpHを9に調整した。この得られた混合物をDCM/MeOH (50mL×3、10/1 (v/v)) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (100mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、分取TLC (EA) により精製して、5-シクロブチルピリジン-2-アミン (35mg、収率：57%) を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺: 149.2。

【0443】

6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロブチルピリジン-2-アミン (28mg、0.19mmol) 及び3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (41mg、0.20mmol) のEtOH (5mL) 中混合物を、加熱還流し、18時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAc (20mL) に溶解し、NaHCO₃水溶液 (20mL×1) 及びブライン (20mL×1) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA) により精製して、6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (15mg、収率：33%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.2。

【0444】

(6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成。LiAlH₄ (19mg、0.49mmol) のTHF (2mL) 中撹拌溶液に、6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-カルボン酸 (15mg、0.061mmol) のTHF (1mL) 中溶液を-78℃で滴加した。混合物を-78℃で30分間撹拌した。次いで、反応混合物をNa₂SO₄・10H₂Oでクエンチし、濾過した。濾液をTHF (10mL) で洗浄し、濃縮して、(6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (8mg、収率：64%) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 203.2。

【0445】

2-(クロロメチル)-6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジンの合成。(6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メタノール (8mg、0.039mmol) のDCM (1mL) 中撹拌溶液に、DCM (0.5mL) 中のSOCl₂ (47mg、0.39mmol) を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、2-(クロロメチル)-6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン (10mg、収率：100%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 221.1。

【0446】

N-((7-クロロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-61) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロブチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン (10mg、0.045mmol)、N-((7-クロロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (12mg、0.045mmol)、及びCs₂CO₃ (30mg、0.0

10

20

30

40

50

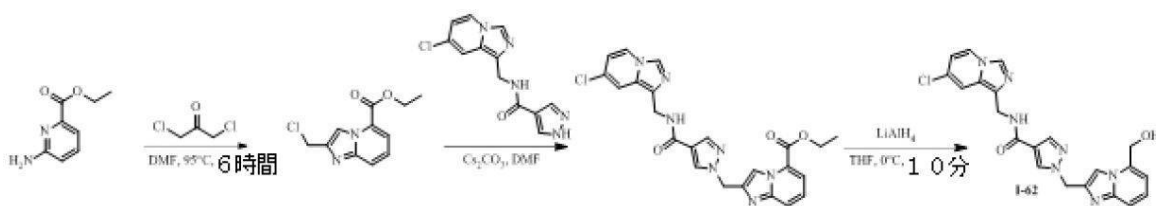
9 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc / THF (15 mL × 3、5 / 1 (v / v)) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、分取 TLC (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロブチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (8 mg、収率：38%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：460.2。純度：95.58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 1H)。

【0447】

実施例 62

スキーム 62

【化107】



2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチルの合成。6-アミノピコリン酸エチル (166 mg、1.0 mmol) 及び 1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (630 mg、5.0 mmol) の無水 DMF (10 mL) 中混合物を、95°C で 6 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA / PE = 1 / 1) により精製して、2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチル (70 mg、収率：29%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：239.1。

【0448】

2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル) メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチル (70 mg、0.29 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (80 mg、0.29 mmol)、及び Cs₂CO₃ (270 mg、0.87 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、室温で 4 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル) メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチル (90 mg、収率：65%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：478.1。

【0449】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((5-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-62) の合成。2-((4-((7-クロロイ

ミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチルカルバモイル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-カルボン酸エチル (30 mg、0.06 mmol) の無水 THF (5 mL) 中溶液に、LiAlH₄ (7 mg、0.18 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した。水 (10 mL) を添加して、反応をクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (16.5 mg、収率: 63.5%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 436.1。純度: 95.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 1H), 6.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

10

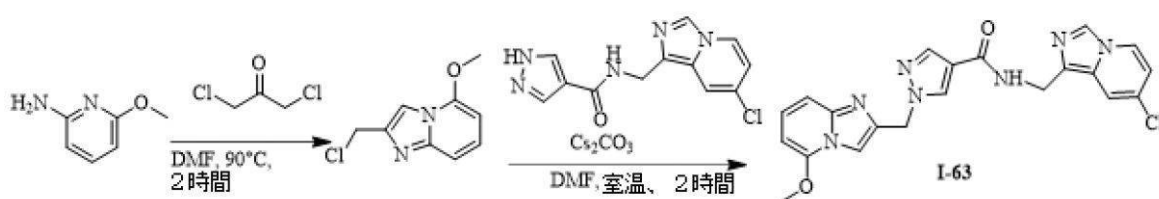
【0450】

実施例 63

スキーム 63

20

【化108】



2-(クロロメチル)-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。6-メトキシピリジン-2-アミン (500 mg、4.1 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (2.58 g、20.5 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、90℃ で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 3/1) により精製して、目的の生成物である 2-(クロロメチル)-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (200 mg、収率: 25%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 197.1。

30

【0451】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-63) の合成。2-(クロロメチル)-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (36 mg、0.18 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.18 mmol)、及び Cs₂CO₃ (235 mg、0.72 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を、室温で 2 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) により精製して、目的の化合物である N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率: 28%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 436.1。純度: 96.0%。¹H NMR (400 M

40

50

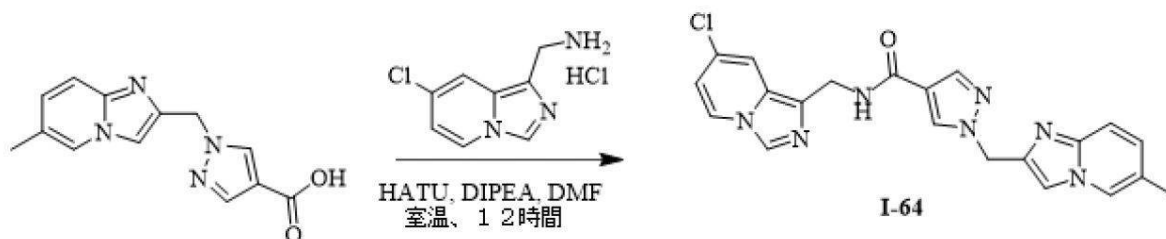
Hz, DMSO) : δ 8.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.32–8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33–7.27 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.66–6.62 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H)。

【0452】

実施例 64

スキーム 64

【化109】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-64) の合成。1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (128 mg、0.5 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (141 mg、0.65 mmol)、及び HATU (285 mg、0.75 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、DIPEA (323 mg、2.5 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で 12 時間攪拌した。H₂O (25 mL) を反応物に添加し、EtOAc (25 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (55 mg、収率：26%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 420.1。純度：96.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.59 (s, 1H), 8.35–8.30 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

【0453】

実施例 65

スキーム 65

10

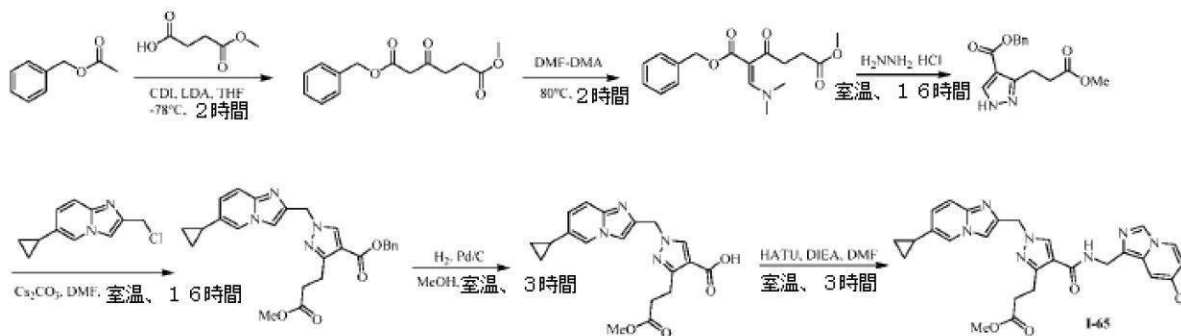
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチルの合成。酢酸ベンジル（1.5 g、10 mmol）の THF（10 mL）中溶液に、LDA（1 M、15 mmol）を -78°C で添加し、1 時間撹拌した（溶液 A）。4-メトキシ-4-オキソブタン酸（1.58 g、12 mmol）の THF（10 mL）中溶液に、CDI（1.94 g、12 mmol）を添加し、室温で 30 分間撹拌した（溶液 B）。溶液 B を溶液 A に -78°C で添加し、更に 2 時間撹拌した。飽和 NH_4Cl （100 mL）を添加して、反応物をクエンチし、反応混合物を EtOAc（100 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE = 1/10）により精製して、3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル（500 mg、収率：19%）を無色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：265.1。

20

【0454】

(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチルの合成。3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル（490 mg、1.86 mmol）の DMF-DMA（443 mg、3.72 mmol）中溶液を、 80°C まで 2 時間加熱した。得られた混合物を濃縮して、(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル（600 mg、粗製物）を黄色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：320.1。

30

【0455】

3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル（600 mg、1.86 mmol）の MeOH（6 mL）中溶液に、ヒドラジン塩酸塩（255 mg、3.72 mmol）を添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE = 1/1）により精製して、3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（384 mg、収率：2 ステップで 64%）を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：289.1。

【0456】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（90 mg、0.31 mmol）及び 2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（78 mg、0.38 mmol）の DMF（5 mL）中溶液に、 CsCO_3 （302 mg、0.93 mmol）を室温で添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応物を H_2O （30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 $\times$ 50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 TLC（MeOH/DCM = 1/15）により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(3-

40

50

ーメトキシー３－オキソプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸ベンジル（７０ mg、収率：５０％）を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：４５９．１。

【０４５７】

１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸の合成。１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸ベンジル（１００ mg、０．２２ mmol）のMeOH（１０ mL）中溶液に、Pd/C（１０％、３０ mg）を添加した。混合物をH₂下、室温で３時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６７ mg、８３％）を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：３６９．１。

10

【０４５８】

３－（４－（（（７－クロロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）カルバモイル）－１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）プロパン酸メチル（Ｉ－６５）の合成。１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（８０ mg、０．２２ mmol）及び（７－クロロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミン塩酸塩（５６ mg、０．２６ mmol）の無水DMF（４ mL）中溶液に、HATU（１２５ mg、０．３３ mmol）及びDIPEA（１１４ mg、０．８８ mmol）を室温で添加した。反応物を室温で３時間攪拌した。水（２０ mL）を添加し、混合物をEtOAc（３０ mL×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗製残留物を分取TLC（DCM/MeOH＝１０／１）により精製して、３－（４－（（（７－クロロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）カルバモイル）－１－（（６－シクロプロピルイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）プロパン酸メチル（７０ mg、収率：６１％）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：５３２．２。純度：９５．２％。¹H NMR（４００ MHz，DMSO）： δ ８．５３（t，J＝５．７ Hz，０．３ H），８．４３－８．３８（m，０．７ H），８．３６－８．２７（m，３ H），８．１５（s，０．７ H），７．９２（s，０．３ H），７．８４－７．６７（m，１．７５ H），７．５８（s，０．３ H），７．４０－７．３５（m，１ H），７．０３－６．９３（m，１ H），６．６６－６．６３（m，１ H），５．４２（s，０．６ H），５．２８（s，１．４ H），４．６４－４．４７（m，２ H），３．５７－３．５６（m，３ H），３．２９－３．１９（m，０．６ H），３．１７－２．９９（m，１．４ H），２．７４－２．５５（m，２ H），１．９７－１．８４（m，１ H），０．９４－０．８９（m，２ H），０．６８－０．６４（m，２ H）。

20

30

【０４５９】

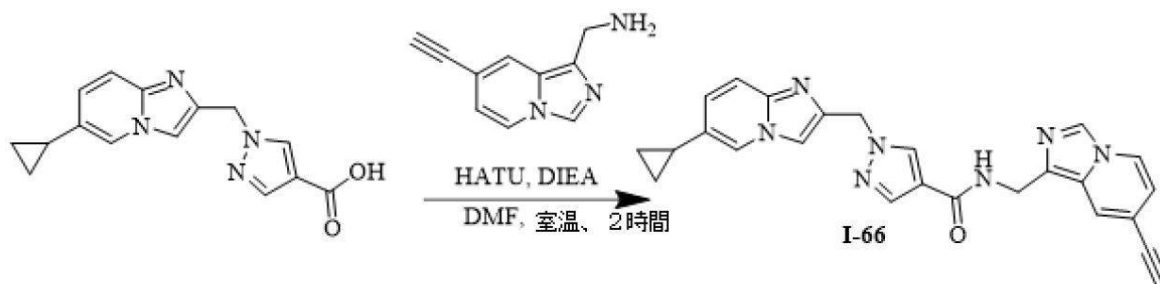
実施例 ６ ６

スキーム ６ ６

40

50

【化111】



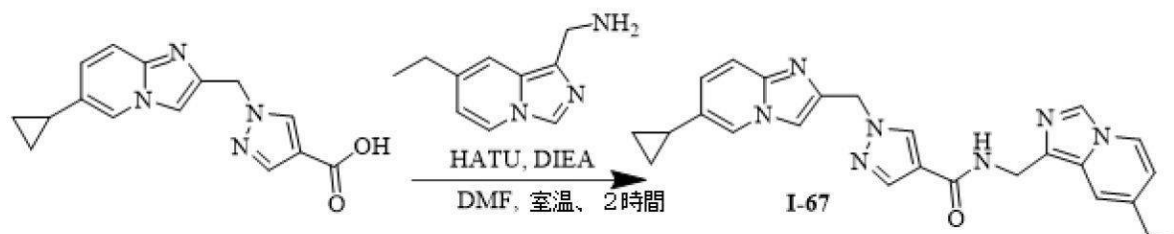
1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-66) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (68 mg、0.24 mmol)、(7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (50 mg、0.24 mmol)、HATU (183 mg、0.48 mmol)、及び DIPEA (93 mg、0.72 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) により精製して、目的の化合物である 1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40 mg、収率：38%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 436.2。純度：100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34–8.31 (m, 2H), 8.26–8.22 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01–6.97 (m, 1H), 6.59–6.55 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 0.93–0.88 (m, 2H), 0.68–0.64 (m, 2H)。

【0460】

実施例 67

スキーム 67

【化112】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-67) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (64 mg、0.23 mmol)、(7-エチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (49 mg、0.23 mmol)、HATU (175 mg、0.46 mmol)、及び DIPEA (90 mg、0.69 mmol) の DMF (3 mL) 中溶

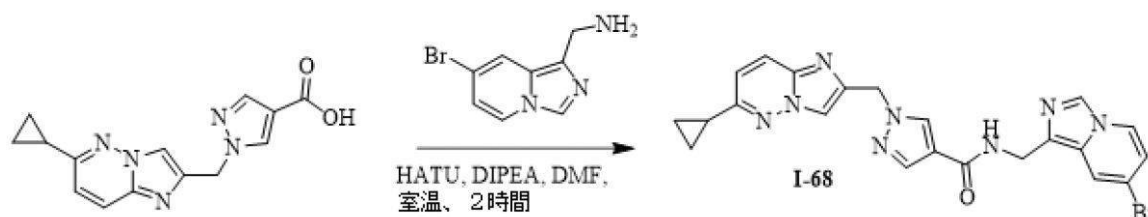
液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) により精製して、目的の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、収率：49%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 440.2。純度：97%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22-8.16 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

【0461】

実施例68

スキーム68

【化113】



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-68) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (48 mg、0.17 mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (45 mg、0.17 mmol)、HATU (134 mg、0.35 mmol)、及びDIPEA (65 mg、0.53 mmol) のDMF (3 mL) 中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=8/1) により精製して、目的の化合物であるN-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率：24%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 491.1。純度：93%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H)。

【0462】

実施例69

スキーム69

10

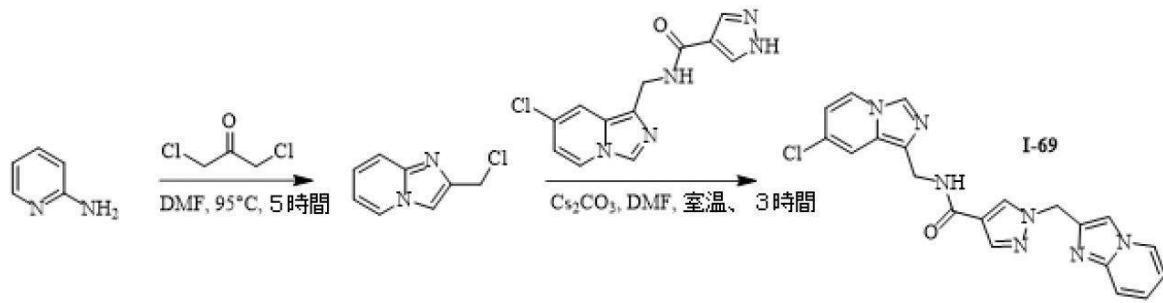
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。ピリジン-2-アミン(600mg、6.4mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(4.0g、32.0mmol)の無水DMF(10mL)中混合物を、95℃で6時間攪拌した。水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/1)により精製して、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(80mg、収率：7.5%)を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：167.1。

【0463】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-69)の合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(80mg、0.48mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(130mg、0.48mmol)、及びCs₂CO₃(469mg、1.44mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。水(50mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(27mg、収率：14%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：406.2。純度：99.6%。¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ 8.59(t, J=5.7Hz, 1H), 8.51(d, J=6.8Hz, 1H), 8.30(d, J=7.1Hz, 2H), 8.23(s, 1H), 7.85(d, J=14.5Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.49(d, J=9.1Hz, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 6.87(t, J=6.7Hz, 1H), 6.65(dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H)。

20

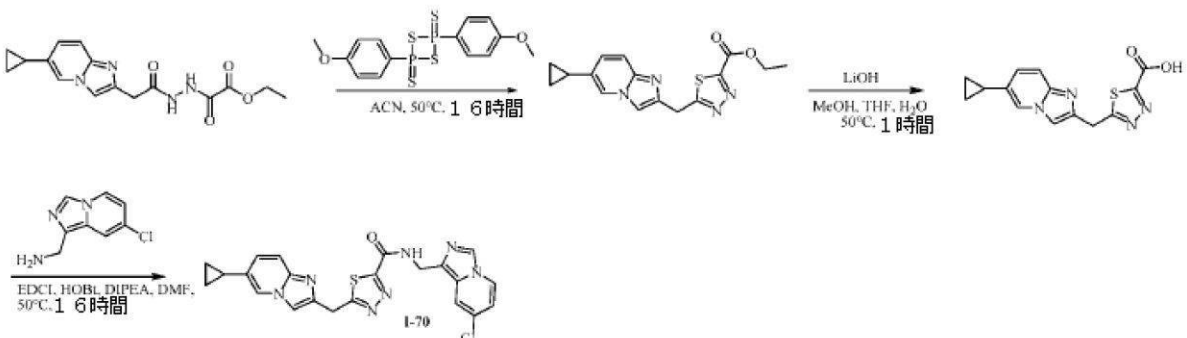
30

【0464】

実施例70

スキーム70

【化 1 1 5】



40

50

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。2-((2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル(330mg、1.0mmol)及びローソン試薬(600mg、1.5mmol)のCH₃CN(20mL)中混合物を、N₂下、50℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(280mg、収率：85.4%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 329.1。

【0465】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸リチウムの合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(280mg、0.85mmol)及びLiOH・H₂O(70mg、1.70mmol)のTHF/MeOH/H₂O(2mL/2mL/2mL)中溶液を、50℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸リチウム(320mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 301.1。

【0466】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド(I-70)の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸(100mg、粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(72mg、0.33mmol)、EDCI(130mg、0.66mmol)、HOBT(90mg、0.66mmol)、及びDIPEA(0.2mL、0.99mmol)のDMF(4mL)中混合物を、50℃で16時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド(12.1mg、収率：7.9%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 464.1。純度：95.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 4.74-4.48 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H)。

【0467】

実施例 71

スキーム 71

10

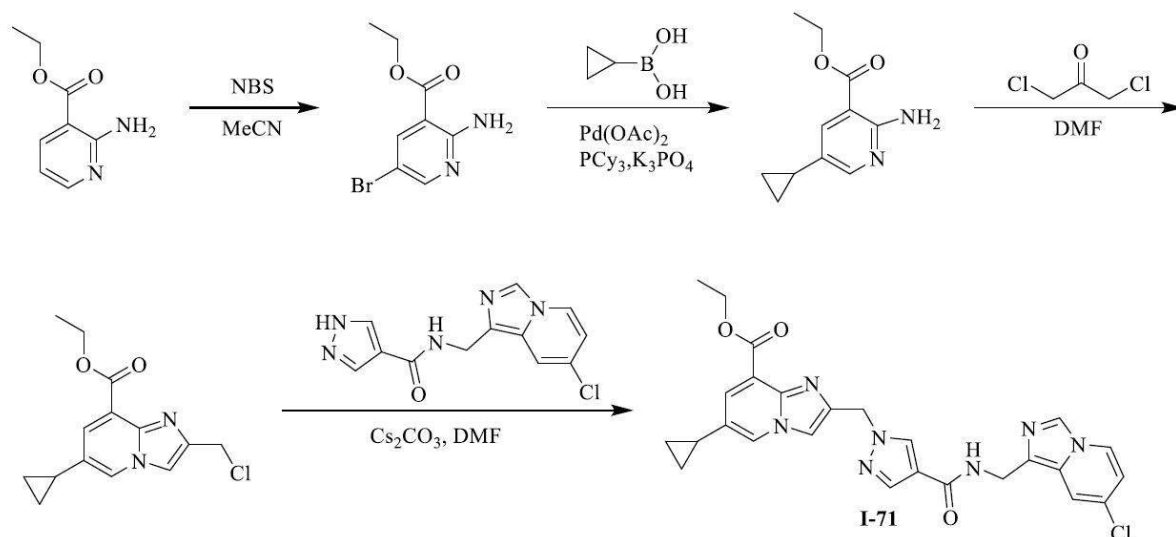
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチルの合成。2-アミノニコチン酸エチル（500mg、3.00mmol）の無水MeCN（20mL）中溶液に、NBS（643mg、3.6mmol）を室温でゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、反応物をH₂O（30mL）でクエンチし、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチル（700mg、収率：95.2%）の粗生成物を白色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺：245.0。

20

【0468】

2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチルの合成。2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチル（700mg、2.85mmol）、シクロプロピルボロン酸（728mg、8.5mmol）、Pd(OAc)₂（140mg、0.05mmol）、K₃PO₄（3g、14.2mmol）、及びPCy₃（0.3g、1.14mmol）のジオキサン/H₂O（50mL/5mL）中混合物を、N₂中にて95℃で12時間撹拌した。得られた混合物を、H₂O（40mL）でクエンチし、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをPE/EA（1/1）を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル（500mg、86%収率）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：207.1。純度：95%。

30

【0469】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチルの合成。2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル（500mg、1.94mmol）のDMF（10mL）中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン（986mg、77.7mmol）を95℃で3時間かけて添加した。水（50mL）を添加し、NaHCO₃で反応物のpHを8に調整し、次いで、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/PE=1/2）により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル（550mg、収率：65.3%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：278.7。純度：90%。

40

【0470】

2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル（I-71）の合成。2-(クロロメチル)

50

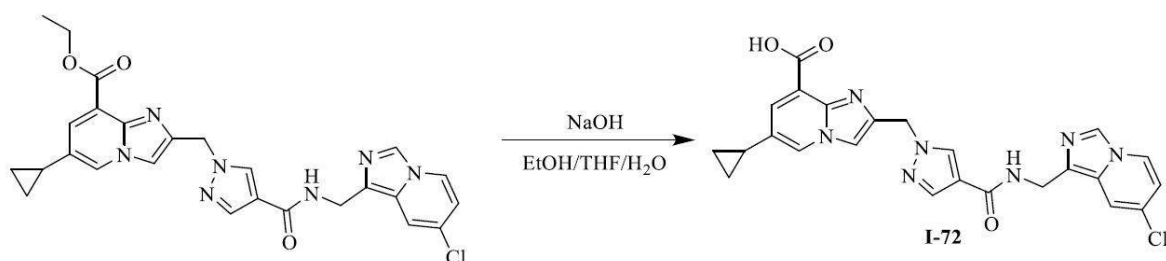
ル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸エチル (173 mg、0.6 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物に、N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (138 mg、0.5 mmol) 及び Cs_2CO_3 (406 mg、1.25 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を H_2O (30 mL) でクエンチし、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、2 - ((4 - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸エチル (10 mg、収率：3.2%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 518.2。純度：91.3%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.63 - 8.49 (m, 2H), 8.31 - 8.29 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.5$, 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 2H), 0.75 - 0.59 (m, 2H)。

【0471】

実施例 72

スキーム 72

【化117】



2 - ((4 - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸 (I-72) の合成。2 - ((4 - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸エチル (40 mg、0.077 mmol) の EtOH / THF / H_2O (2 mL / 2 mL / 1 mL) 中溶液に、NaOH (0.5 mL、1 M) を添加し、次いで、反応物を室温で 1 時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物を H_2O (3 mL) で希釈した。HCl 水溶液 (1 M) を添加することによって混合物の pH を 4 ~ 5 に調整した。得られた混合物を濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、2 - ((4 - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸 (9.7 mg、26% 収率) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 490.1。純度：97.9%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.66 - 8.54 (m, 2H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.5$, 2.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 0.99 - 0

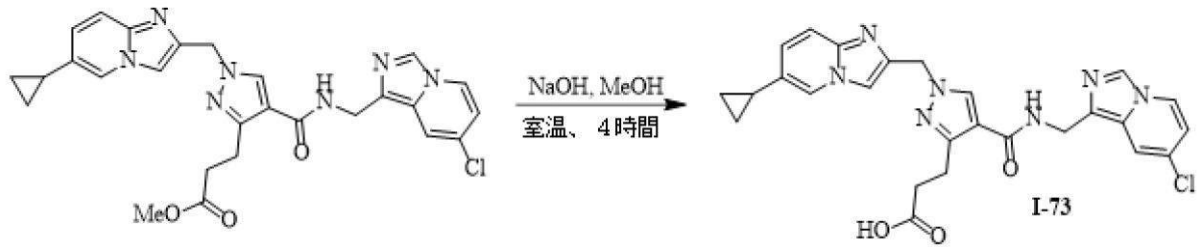
． 9 4 (m, 2 H) , 0 . 7 4 - 0 . 7 0 (m, 2 H) 。

【 0 4 7 2 】

実施例 7 3

スキーム 7 3

【 化 1 1 8 】



10

3 - (4 - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸 (I - 7 3) の合成。3 - (4 - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸メチル (5 3 m g 、 0 . 1 m m o l) の M e O H / H ₂ O (2 m L / 0 . 5 m L) 中溶液に、N a O H 水溶液 (4 M 、 0 . 1 m L) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。H C l (1 M) を添加することによって混合物の p H を 4 に調整した。混合物を濃縮した後、粗生成物を分取 H P L C により精製して、3 - (4 - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸 (4 0 m g 、 収率 : 7 7 %) を白色固体として得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 1 8 . 1 。純度 : 9 7 . 7 % 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : δ 9 . 3 1 (s , 2 H) , 8 . 3 7 - 8 . 2 4 (m , 3 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , J = 9 . 4 , 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (d d , J = 7 . 5 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 4 . 5 3 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 4 3 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 8 (s , 1 H) , 0 . 9 6 - 0 . 8 5 (m , 2 H) , 0 . 6 8 - 0 . 6 4 (m , 2 H) 。

20

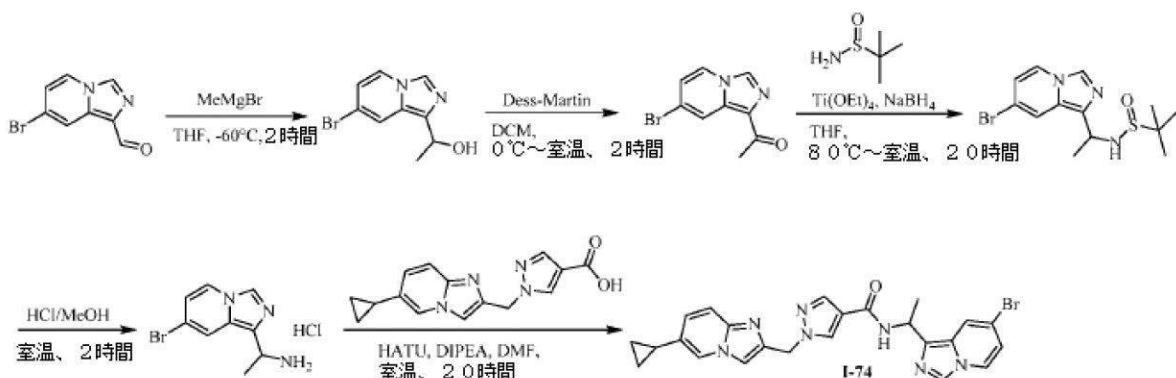
30

【 0 4 7 3 】

実施例 7 4

スキーム 7 4

【 化 1 1 9 】



40

1 - (7 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オールの

50

合成。7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (550 mg、2.46 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム (4.1 mL、12.3 mmol) を -60℃ で添加した。混合物を -60℃ で2時間攪拌した。LCMS により出発物質が完全に消費されたことを確認した。飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~20% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-オール (300 mg、収率: 51%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 241.0。

【0474】

1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-オンの合成。1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-オール (290 mg、1.2 mL) の DCM (10 mL) 中溶液に、デス・マーチン (1.0 g、2.4 mmol) を 0℃ で添加し、次いで、反応混合物を室温に暖め、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (40 mL) を添加し、混合物を DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~15% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-オン (150 mg、収率: 52%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 239.0。

【0475】

N-(1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-オン (150 mg、0.63 mmol) 及び 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (92 mg、0.76 mmol) の THF (5 mL) 中混合物に、チタン酸テトラエチル (429 mg、1.90 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で18時間攪拌し、室温に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (120 mg、3.15 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0~15% の酢酸エチル/石油エーテル) により精製して、N-(1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (40 mg、収率: 18.5%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 344.0。

【0476】

1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-アミン塩酸塩の合成。N-(1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (40 mg、0.12 mmol) の HCl/MeOH (5 mL、4 M) 中混合物を、室温で2時間攪拌し、濃縮して、1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-アミン塩酸塩 (30 mg、収率: 94%) を得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 240.0。

【0477】

N-(1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-74) の合成。1-(7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-アミン塩酸塩 (30 mg、粗製物) 及び 1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (20 mg、0.042 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (24 mg、0.63 mmol) 及び DIPEA (16 mg、0.125 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで

10

20

30

40

50

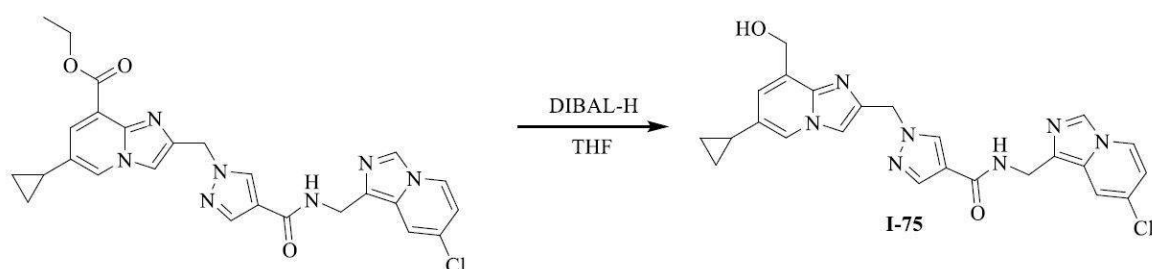
洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((1-(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(4.4mg、収率：21%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 504.1。純度：98.49%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

【0478】

実施例75

スキーム75

【化120】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-75)の合成。2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル(40mg、0.074mmol)のTHF(3mL)中溶液に、DIBAL-H(0.5mL、1M)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液(10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(26.4mg、収率75%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 476.2。純度：100%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)。

【0479】

実施例76

スキーム76

10

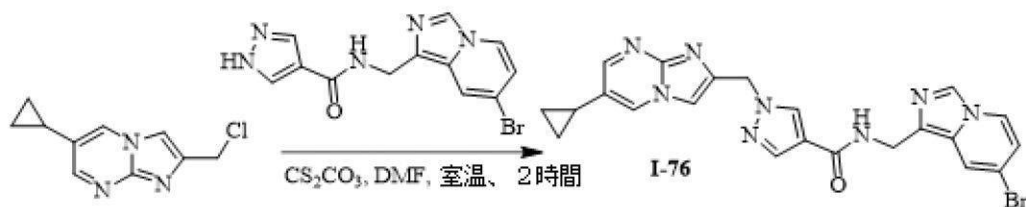
20

30

40

50

【化 1 2 1】



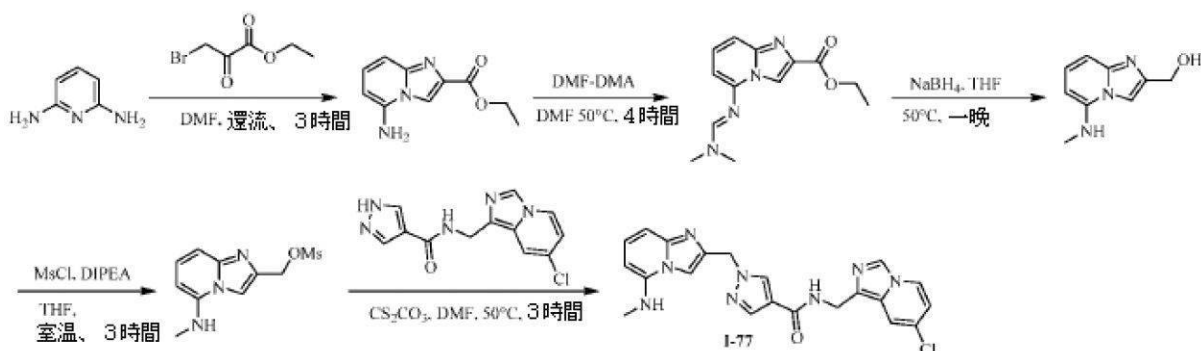
N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-76) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (40 mg、0.19 mmol)、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (61 mg、0.19 mmol)、 Cs_2CO_3 (248 mg、0.76 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE/EA=10/1) により精製して、目的の化合物である N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (25 mg、収率：27%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：491.1。純度：96.39%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.59 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27–8.20 (m, 2H), 7.95 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.75–6.69 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.02–0.92 (m, 2H), 0.79–0.70 (m, 2H)。

【0480】

実施例 77

スキーム 77

【化 1 2 2】



5-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。ピリジン-2,6-ジアミン (1.09 g、10 mmol)、3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (1.62 g、8.3 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、90°C で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製の 5-アミノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (2.7 g、収率：100%) を黒色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：206.2。

【0481】

(E)-5-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノイミダゾ[1,2-a]ピリ

ジーン-2-カルボン酸エチルの合成。5-アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (1.7 g、粗製物) 及び DMF-DMA (5 mL) の DMF (5 mL) 中混合物を、50℃で3時間撹拌した。混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/10) により精製して、(E)-5-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (307 mg、収率: 14%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 261.2。

【0482】

(5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノールの合成。(E)-5-((ジメチルアミノ)メチレン)アミノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (217 mg、0.83 mmol) 及び NaBH₄ (314 mg、8.3 mmol) の THF (10 mL) 中混合物を、60℃で一晩撹拌した。次いで、1MのHCl溶液で混合物をクエンチし、濾過した。濾液を濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (MeOH/DCM=1/3) により精製して、(5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノール (52 mg、収率: 35%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 178.2。

【0483】

メタンスルホン酸 (5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチルの合成。(5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メタノール (32 mg、0.18 mmol) 及び DIPEA (70 mg、0.54 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、メタンスルホニルクロリド (50.4 mg、2.4 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、メタンスルホン酸 (5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチルを得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 256.2。

【0484】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-77) の合成。メタンスルホン酸 (5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル (45.9 mg、粗製物)、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.18 mmol)、及び Cs₂CO₃ (596 mg、1.8 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、50℃で3時間撹拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-(メチルアミノ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (5.2 mg、収率: 6.6%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 435.2。純度: 96.21%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H)。

【0485】

実施例 78

スキーム 78

10

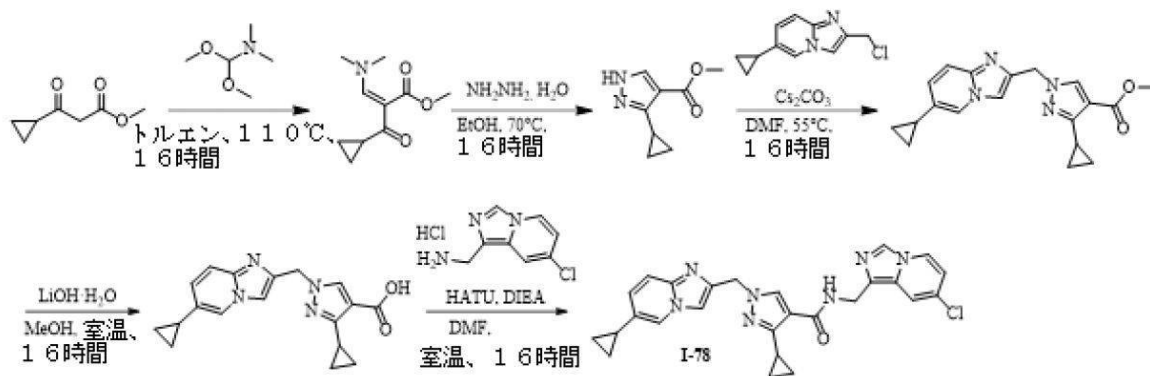
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

(Z)-2-(シクロプロパンカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸メチルの合成。3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチルエステル (5 g、35 mmol) のトルエン (20 mL) 中混合物に、DMF-DMA (8 mL、36.75 mmol) を添加した。得られた反応物を 110°C で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して、粗製の 2-シクロプロパンカルボニル-3-ジメチルアミノアクリル酸メチルエステル (5.3 g、収率：77%) を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 198.1。

【0486】

20

3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。(Z)-2-(シクロプロパンカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸メチル (5.3 g、27 mmol) の EtOH (20 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (4 mL) を滴加した。反応混合物を N_2 雰囲気下、70°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) により精製して、3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (2.9 g、収率 65%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 167.1。

【0487】

30

3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (200 mg、1.20 mmol) の無水 DMF (5 mL) 中溶液に、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (248 mg、1.20 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.17 g、3.6 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を N_2 雰囲気下、55°C で 16 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を H_2O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/メタノール = 10/1) により精製して、3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (390 mg、収率 96%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 337.4。

40

【0488】

3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (300 mg、0.89 mmol) のメタノール (5 mL) 及び H_2O (5 mL) 中溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (187 mg、4.45 mmol) を添加した。得られた反応物を 50°C で 16 時間撹拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物を H_2O (10 mL) で希釈し、HCl (1 M) を添加することによって混合

50

物のpH値を4～5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(230mg、収率80%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 323.1。

【0489】

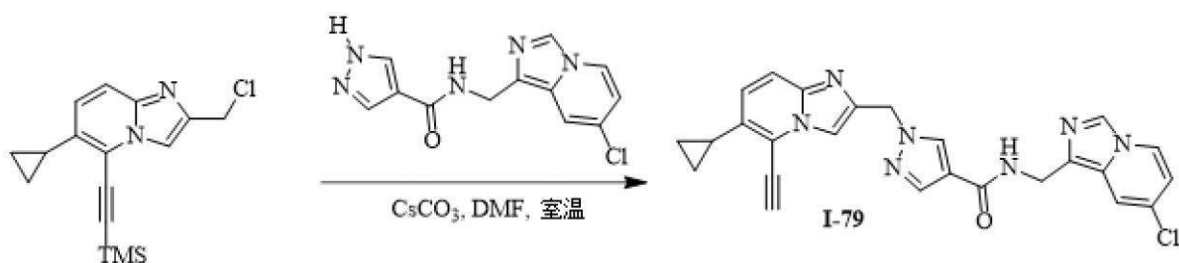
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-78)の合成。3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(110mg、0.34mmol)の無水DMF(3mL)中溶液に、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(148mg、0.68mmol)、HATU(194mg、0.51mmol)、及びDIPEA(132mg、1.02mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(47mg、収率:29%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 486.2。純度:100%。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34-8.29(m, 4H), 8.07(s, 1H), 7.83-7.72(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.39(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99(dd, J=9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.64(dd, J=7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.53(d, J=5.7 Hz, 2H), 2.71-2.60(m, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 0.95-0.88(m, 2H), 0.85-0.79(m, 2H), 0.76-0.72(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

【0490】

実施例79

スキーム79

【化124】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-79)。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(30mg、0.1mmol)及びN-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(27.5mg、0.1mmol)のDMF(4mL)中溶液に、Cs₂CO₃(174mg、0.8mmol)を添加した。反応物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-エチニルイミダゾ[1,2-a]

a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (7.7 mg、収率: 16.7%) を蒼白色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 470.1。純度: 100%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.33–8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.67–6.62 (m, 1H), 5.46–5.42 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 1.12–1.01 (m, 2H), 0.85–0.75 (m, 2H)。

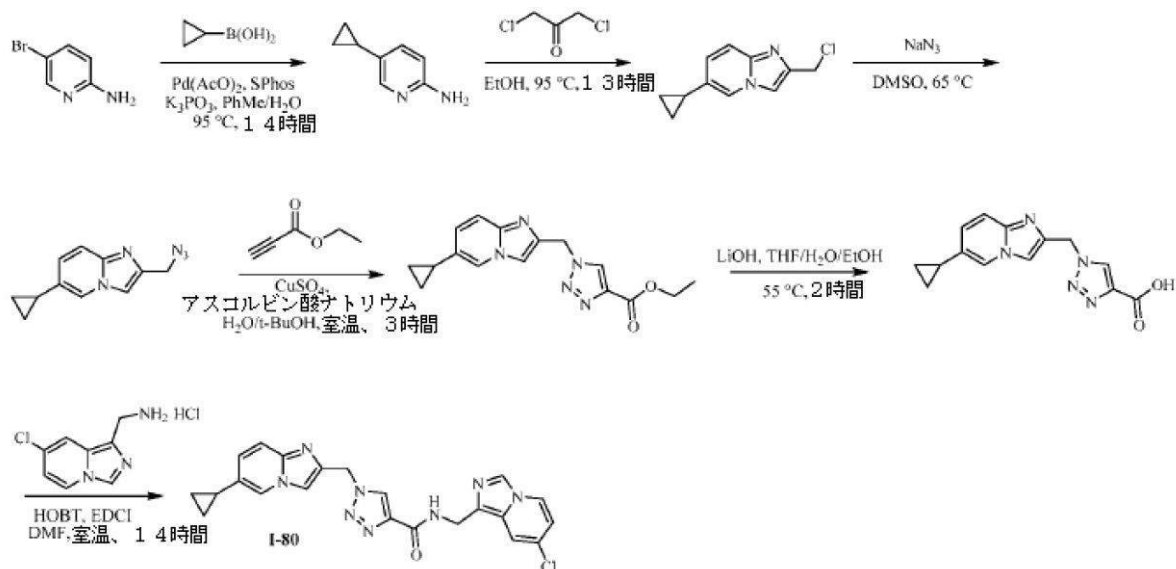
【0491】

10

実施例 80

スキーム 80

【化125】



20

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリジン-2-アミン (100 g、585 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (60 g、701 mmol)、Pd(AcO)₂ (6.5 g、29 mmol)、SPhos (24 g、58.5 mmol)、及びK₃PO₄ (372 g、1.755 mol) のトルエン/H₂O (1.2 L/0.12 L) 中混合物を、N₂下、90°Cで14時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/2) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (61 g、収率: 78%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 135.1。

30

【0492】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (61 g、455 mmol) 及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン (172 g、1365 mmol) のEtOH (1 L) 中混合物を、95°Cで13時間攪拌した。反応物を濃縮して、EtOHを除去した。NaHCO₃水溶液を加えることによって残留物のpHを9に調整し、EtOAc (1 L×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (40 g、収率: 42%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 207.1。

40

【0493】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。
2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (40 g、

50

193 mmol) の DMF (600 mL) 中溶液に、 NaN_3 (18.8 g、290 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を H_2O (500 mL) で希釈し、 EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1) により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (35 g、収率: 85%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.1。

【0494】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (35 g、163.5 mmol)、プロピオール酸エチル (17.6 g、180 mmol)、 CuSO_4 (2.6 g、16.35 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (3.3 g、16.35 mmol) の $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (150 mL/150 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。3時間後に黄色固体が沈殿し、混合物を濾過した。ケーキを乾燥して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (29 g、収率: 57%) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1。

【0495】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (29 g、93.2 mmol) 及び LiOH (6.7 g、279.6 mmol、50 mL の H_2O 中溶液) の THF/EtOH (150 mL/150 mL) 中混合物を、50°C で2時間攪拌した。反応物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。2N の HCl により残留物の pH を4に調整すると、淡紅色固体が析出した。混合物を濾過し、濾過ケーキは乾燥して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (20 g、77%) を淡紅色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1。

【0496】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-80) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (10 g、35.3 mmol)、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (9.2 g、42.4 mmol)、HOBt (6.67 g、49.42 mmol)、及び EDCI (9.5 g、49.42 mmol) の DMF (500 mL) 中溶液に、DIPEA (31.3 mL、176.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で14時間攪拌した。反応物を H_2O (1 L) 中に注ぎ込むと、黄色固体が析出した。混合物を濾過し、ケーキを乾燥して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (7.2 g、収率: 45.9%) を白色固体として得た。HPLC 純度: 99.09% (214 nm)、99.18% (254 nm)。LCMS m/z : 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 t_R = 1.098 (分)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01

10

20

30

40

50

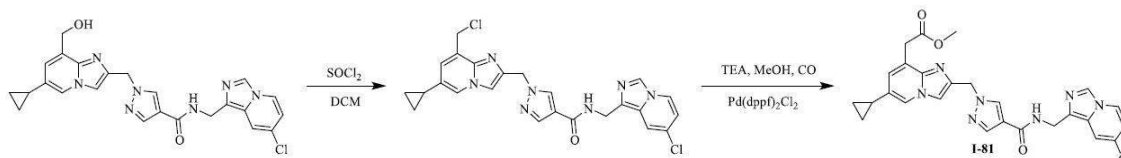
(dd, $J = 9.4, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.5, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.95–1.89 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H)。

【0497】

実施例 81

スキーム 81

【化126】



10

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80mg、0.17mmol)のDCM(5mL)中溶液に、 SOCl_2 (0.5mL、1.7mmol)を0℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/PE=2/1)により精製して、2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル(20mg、収率：24%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.2。

20

【0498】

2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル(I-81)の合成。2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル(40mg、0.08mmol)、Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2$ (20mg、0.016mmol)、TEA(0.5mL、0.4mmol)のMeOH(15mL)中混合物を、CO雰囲気下、55℃で3時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル(22.7mg、55%収率)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.1。純度：95.6%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.34–8.28 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.4, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.94–1.87 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.69–0.60 (m, 2H)。

30

40

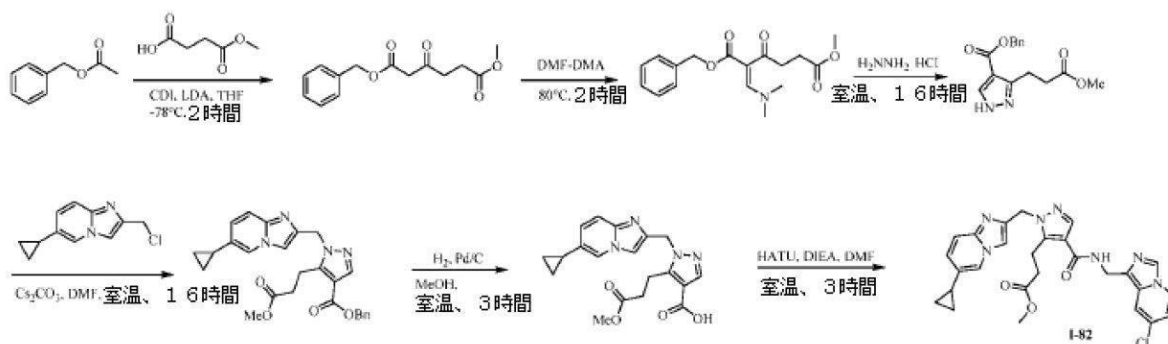
【0499】

実施例 82

50

スキーム 8 2

【化 1 2 7】



10

3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチルの合成。酢酸ベンジル (1.5 g、10 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、LDA (1 M、15 mmol) を -78°C で添加し、1 時間攪拌した (溶液 A)。4-メトキシ-4-オキソブタン酸 (1.58 g、12 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、CDI (1.94 g、12 mmol) を添加し、室温で 30 分間攪拌した (溶液 B)。溶液 B を溶液 A に -78°C で添加し、更に 2 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl (100 mL) を添加して、反応物をクエンチし、反応混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/10) により精製して、3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル (500 mg、収率：19%) を無色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.1。

20

【0500】

(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチルの合成。3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル (490 mg、1.86 mmol) の DMF-DMA (443 mg、3.72 mmol) 中溶液を、 80°C まで 2 時間加熱し、次いで、濃縮して、(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル (600 mg、粗製物) を黄色油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.1。

30

【0501】

3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(E)-2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソヘキサン二酸 1-ベンジル 6-メチル (600 mg、1.86 mmol) の MeOH (6 mL) 中溶液に、ヒドラジン塩酸塩 (255 mg、3.72 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/1) により精製して、3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (384 mg、収率：2 ステップで 64%) を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.1。

【0502】

40

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (90 mg、0.31 mmol) 及び 2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン (78 mg、0.38 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、 Cs_2CO_3 (302 mg、0.93 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を H_2O (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物を得、これを分取 TLC (MeOH/DCM = 1/15) により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-5-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (384 mg、収率：2 ステップで 64%) を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.1。

50

ル)メチル)－5－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸ベンジル(30mg、収率：20%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：459.1。

【0503】

1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－5－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸の合成。
1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－5－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸ベンジル(100mg、0.22mmol)のMeOH(10mL)中溶液に、Pd/C(10%、30mg)を添加した。混合物をH₂下、室温で3時間撹拌した。反応物を濾過し、濃縮して、1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－5－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸(67mg、83%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：369.1。

【0504】

3－(4－((7－クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)－1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－1H－ピラゾール－5-イル)プロパン酸メチル(I-82)の合成。
1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－5－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－1H－ピラゾール－4－カルボン酸(80mg、0.22mmol)及び(7－クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(48mg、0.26mmol)の無水DMF(4mL)中溶液に、HATU(125mg、0.33mmol)及びDIPEA(114mg、0.88mmol)を室温で添加した。反応物を3時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。有機層をブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、3－(4－((7－クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)－1－((6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－1H－ピラゾール－5-イル)プロパン酸メチル(15.4mg、収率：13%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：532.2。純度：98.7%。¹H NMR(400 MHz, DMSO)：δ 8.70－8.54(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.34(dd, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 8.04－8.01(m, 2H), 7.87－7.79(m, 1H), 7.74(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72(dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 4.61(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.33－3.24(m, 2H), 2.69－2.59(m, 2H), 2.13－1.97(m, 1H), 1.09－0.97(m, 2H), 0.81－0.69(m, 2H)。

【0505】

実施例 83

スキーム 83

10

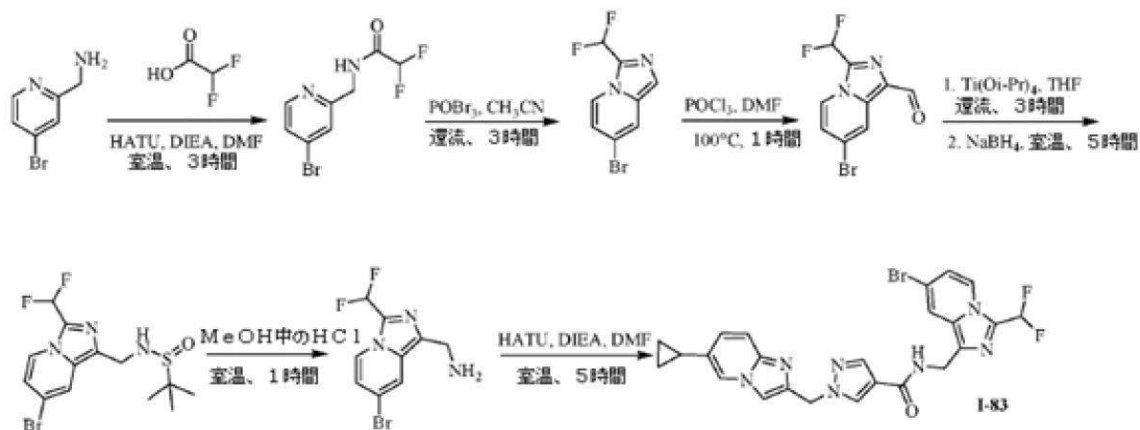
20

30

40

50

【化 1 2 8】



N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミドの合成。(4-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン(500mg、2.67mmol)、DIEA(1.7g、13.4mmol)、及び2,2-ジフルオロ酢酸(256mg、2.67mmol)のDMF(10mL)中混合物に、HATU(2.0g、5.34mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド(400mg、収率：56%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：265.0。

【0506】

7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド(400mg、1.5mmol)のCH₃CN(10mL)中溶液に、POBr₃(2.2g、7.5mmol)を添加した。混合物を3時間加熱還流した。室温に冷却した後、H₂O(50mL)を添加し、EtOAc(50mL×4)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(180mg、収率：49%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：247.0。

【0507】

7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン(180mg、0.73mmol)のDMF(3mL)中溶液に、POCl₃(223mg、1.46mmol)を添加した。混合物を100°Cで1時間撹拌した。室温に冷却した後、H₂O(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(100mg、収率：50%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：275.0。

【0508】

N-((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムの合成。7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(100mg、0.36mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィナム(65mg、0.54mmol)のTHF(5mL)中溶液に、Ti(Oi-Pr)₄(305mg、

1.08 mmol) を添加した。混合物を3時間還流した。室温に冷却した後、 NaBH_4 (69 mg、1.8 mmol) を添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。次いで、反応物を H_2O (20 mL) でクエンチし、混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取TLC ($\text{MeOH}/\text{DCM}=1/25$) により精製して、N-((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (100 mg、収率：73%) を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.0。

【0509】

(7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (100 mg、0.26 mmol) のHCl (MeOH 中の4 M溶液、5 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮して、(7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (60 mg、83%) を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 276.0。

【0510】

N-((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-83) の合成。(7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (40 mg、0.15 mmol) 及び1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (49 mg、0.17 mmol) の無水DMF (3 mL) 中溶液に、HATU (83 mg、0.22 mmol) 及びDIPEA (75 mg、0.58 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で5時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物をEtOAc (25 mL×3) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) により精製して、N-((7-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (6 mg、収率：8%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 540.1。純度：71.3%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.68 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.59 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.06-0.86 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H)。

【0511】

実施例84

スキーム84

10

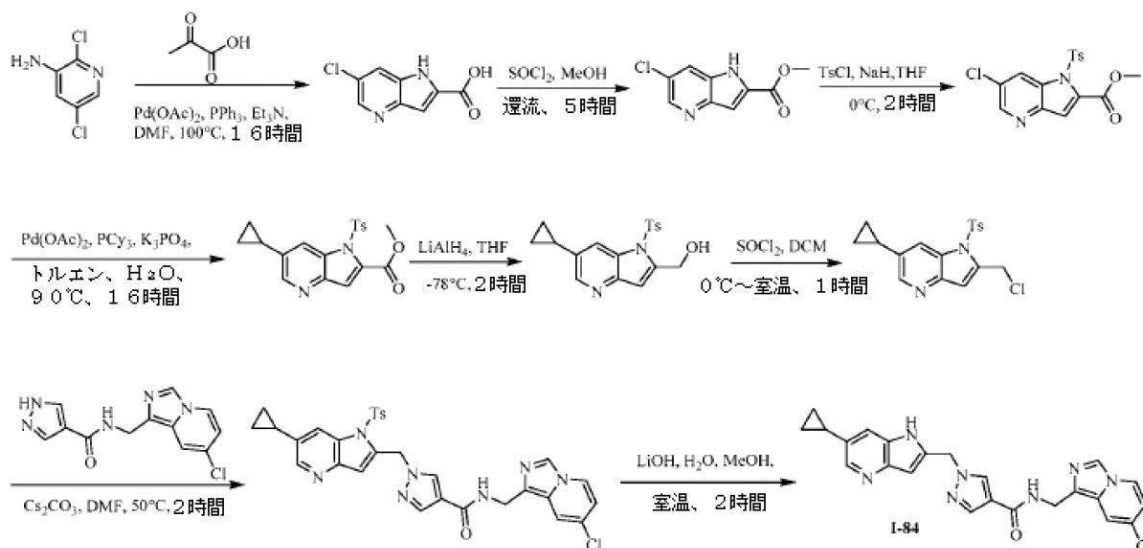
20

30

40

50

【化 1 2 9】



6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸の合成。2,5-ジクロロピリジン-3-アミン(2.0g、12.27mmol)、2-オキソプロパン酸(3.24g、36.81mmol)、Pd(OAc)₂(551mg、2.45mmol)、PPh₃(2.57g、9.82mmol)、及びEt₃N(4.97g、49.08mmol)のDMF(30mL)中混合物を、100°Cで16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=5/1)により精製して、6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2.41g、収率：100%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：197.0。

【0512】

6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2.41g、12.27mmol)のMeOH(80mL)中攪拌溶液に、SOCl₂(4.38g、36.81mmol)を室温で添加した。混合物を80°Cで5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをEtOAc(100mL)中に溶解し、NaHCO₃(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/5)により精製して、6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(1.0g、収率：39%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：211.1。

【0513】

6-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。NaH(42mg、1.04mmol)のTHF(4mL)中攪拌溶液に、6-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸(200mg、0.95mmol)のTHF(1mL)中溶液を0°Cで添加した。20分間の攪拌後、これにTsCl(199mg、1.04mmol)のTHF(1mL)中溶液を0°Cで添加した。得られた混合物を0°Cで更に2時間攪拌した。反応混合物を1MのHClでクエンチし、H₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をNaHCO₃(20mL)、ブライン(80mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/5)により精製して、6-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(240mg、収率：69%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：365.1。

【0514】

6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。6-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(240mg、0.658mmol)、シクロプロピルボロン酸(170mg、1.97mmol)、Pd(OAc)₂(15mg、0.0658mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(37mg、0.132mmol)、及びK₃PO₄(489mg、2.30mmol)のトルエン(10mL)及びH₂O(2mL)中混合物を、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、EtOAc(50mL)で洗浄した。合わせた濾液をH₂O(50mL×1)及びブライン(50mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/3)により精製して、6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(180mg、収率：74%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 371.1。

【0515】

(6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。LiAlH₄(74mg、1.94mmol)のTHF(5mL)中撹拌溶液に、6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(180mg、0.486mmol)のTHF(1mL)中溶液を-78℃で滴加した。混合物を-78℃で2時間撹拌した。反応混合物をNa₂SO₄・10H₂Oでクエンチし、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、(6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メタノール(105mg、収率：63%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 343.1。

【0516】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジンの合成。(6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メタノール(105mg、0.307mmol)のDCM(10mL)中撹拌溶液に、SOCl₂(182mg、1.53mmol)のDCM(1mL)中溶液を0℃で滴加した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをEtOAc(40mL)中に溶解し、NaHCO₃(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(110mg、収率：99%)を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺: 361.1。

【0517】

N-(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン(110mg、0.305mmol)、N-(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(70mg、0.254mmol)、及びCs₂CO₃(248mg、0.762mmol)のDMF(5mL)中混合物を、50℃で2時間撹拌した。反応混合物をH₂O(40mL)中に注ぎ込み、EtOAc/THF(50mL×3、5/1(v/v))で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(38mg、収率：25%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 600.1。

【0518】

N-(7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)メチル)-1H

10

20

30

40

50

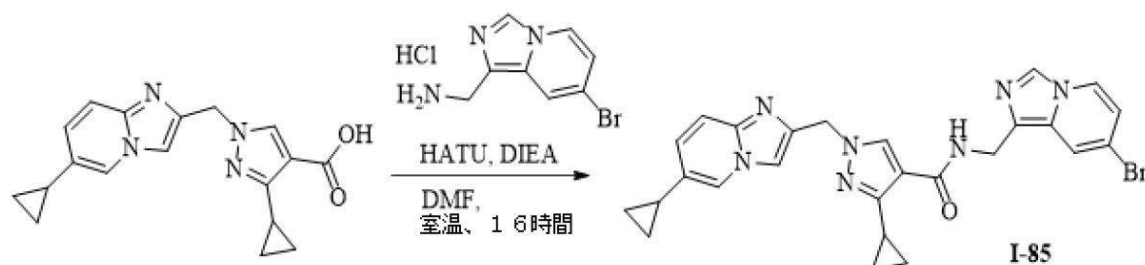
ーピラゾールー４ーカルボキサミド（I-84）の合成。N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（35mg、0.0583mmol）及びLiOH・H₂O（307mg、7.30mmol）のMeOH/H₂O（2mL/0.5mL）中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残留物をH₂O（15mL）中に希釈し、EtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（90mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、分取TLC（DCM/MeOH=7/1）により精製して、N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（12mg、収率：46%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：446.0。純度：97.56%。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 11.22（s, 1H），8.59（t, J = 5.4 Hz, 1H），8.30（m, 2H），8.18（d, J = 20.8 Hz, 2H），7.90（s, 1H），7.77（s, 1H），7.28（s, 1H），6.64（d, J = 7.3 Hz, 1H），6.45（s, 1H），5.47（s, 2H），4.55（d, J = 5.5 Hz, 2H），2.01（m, 1H），0.96（m, 2H），0.68（m, 2H）。

【0519】

実施例 85

スキーム 85

【化130】



N-（（7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-3-シクロプロピル-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（I-85）の合成。3-シクロプロピル-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（50mg、0.16mmol）の無水DMF（5mL）中溶液に、（7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（54mg、0.21mmol）、HATU（91mg、0.24mmol）、及びDIPEA（62mg、0.48mmol）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O（20mL）で希釈し、酢酸エチル（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC（DCM/MeOH=10:1）により精製して、N-（（7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-3-シクロプロピル-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（30mg、収率：36%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：532.2。純度：99.12%。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.33（m, 3H），8.24（d, J = 7.4 Hz, 1H），8.07（s, 1H），7.94（d, J = 0.8 Hz, 1H），7.70（s, 1H），7.39（d, J = 9.3 Hz, 1H），6.99（dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H），6.71（dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H），5.24（s, 2H），4.53（d, J

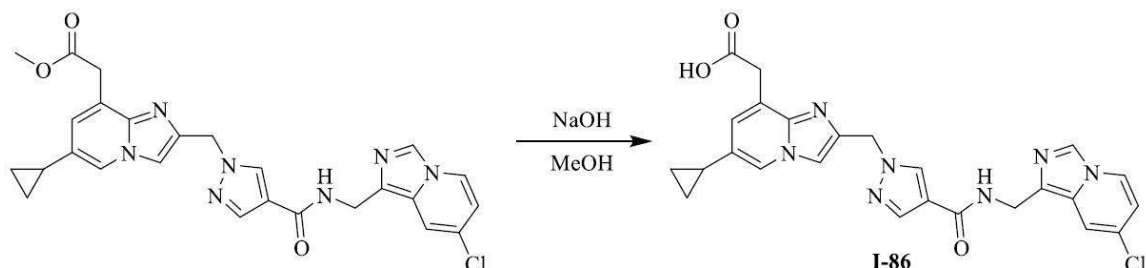
= 5.7 Hz, 2H), 2.67–2.61 (m, 1H), 1.93–1.88 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.85–0.80 (m, 2H), 0.75–0.73 (m, 2H), 0.69–0.64 (m, 2H)。

【0520】

実施例 86

スキーム 86

【化131】



2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(I-86)の合成。2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸メチル(50mg、0.096mmol)のEtOH(3mL)中溶液に、NaOH(3mL、H₂O中の1M溶液)を添加した。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。HCl(1M、3mL)を添加し、反応物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(16.6mg、35%収率)を白色固体として得た。ESI-MS[M+]⁺: 504.1。純度: 97.1%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30–8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.87–1.81 (m, 1H), 0.89–0.83 (m, 2H), 0.62–0.56 (m, 2H)。

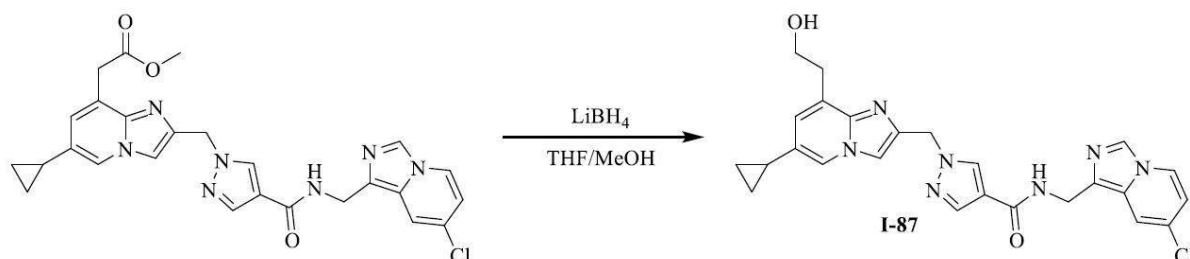
20

【0521】

実施例 87

スキーム 87

【化132】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-87)の合成。2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(I-86)の合成。2-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(I-86)の合成。

50

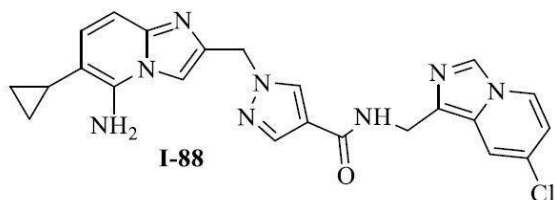
- ((4 - (((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カル
 バモイル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) 酢酸メチル (20 mg 、 0 . 039 mmol) の THF
 / MeOH (3 mL / 1 mL) 中溶液に、LiBH₄ (4 . 25 mg 、 0 . 195 mmol)
 を添加した。得られた反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を H₂O (3 mL) で
 クエンチし、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、N -
 ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シ
 クロプロピル - 8 - (ヒドロキシエチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (7 . 1 mg 、 37 % 収率) を白色固
 体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 490 . 2。純度: 99 . 6 %。¹H NMR
 (400 MHz , DMSO) : δ 8 . 58 (t , J = 5 . 7 Hz , 1 H) , 8 .
 34 - 8 . 28 (m , 2 H) , 8 . 20 - 8 . 12 (m , 2 H) , 7 . 87 (s ,
 1 H) , 7 . 79 - 7 . 73 (m , 1 H) , 7 . 65 (s , 1 H) , 6 . 84 (s ,
 1 H) , 6 . 65 (dd , J = 7 . 5 , 2 . 1 Hz , 1 H) , 5 . 39 (s , 2
 H) , 4 . 78 (t , J = 5 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 55 (d , J = 5 . 8 Hz
 , 2 H) , 3 . 74 - 3 . 70 (m , 2 H) , 2 . 96 (t , J = 6 . 7 Hz ,
 2 H) , 1 . 91 - 1 . 85 (m , 1 H) , 0 . 92 - 0 . 79 (m , 2 H) , 0
 . 67 - 0 . 63 (m , 2 H) 。

【0522】

実施例 88

1 - ((5 - アミノ - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル)
 メチル) - N - ((7 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル)
 - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (I - 88) の合成については実施例 89 を参
 照のこと。

【化133】



【0523】

実施例 89

スキーム 88

10

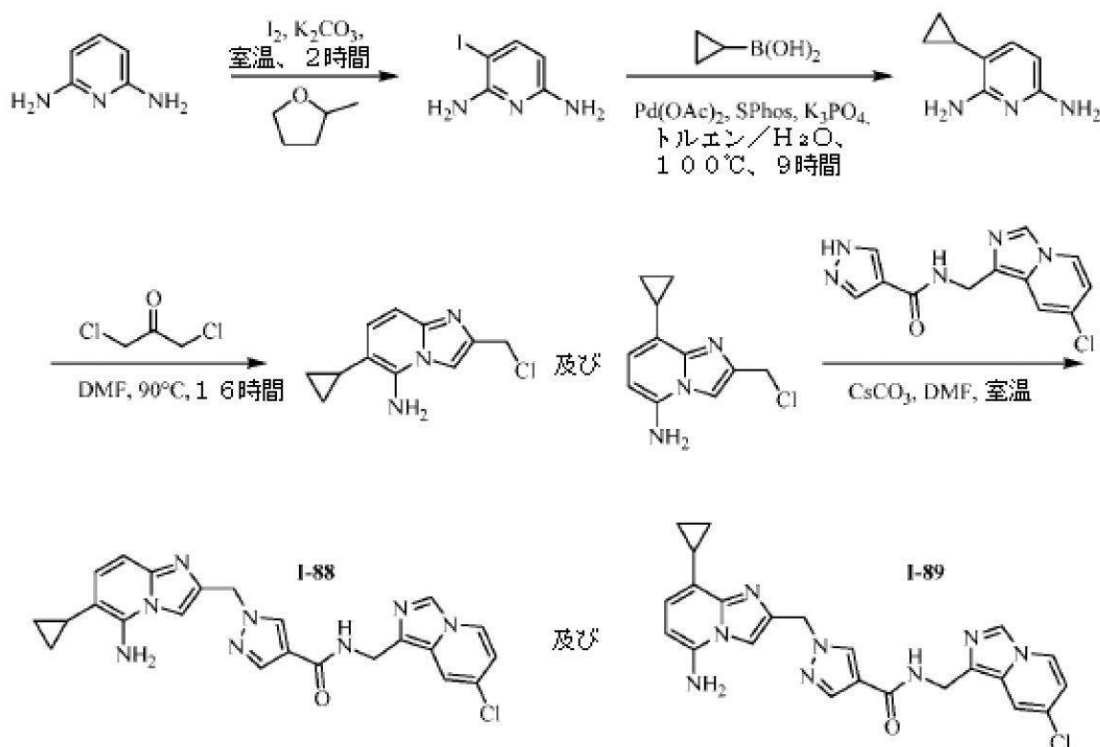
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

20

3-ヨードピリジン-2,6-ジアミンの合成。3-ヨードピリジン-2,6-ジアミン (5.0 g、45.9 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (35 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (6.7 g、48.2 mmol) を添加し、続いて、 I_2 (12.2 g、48.2 mmol) の2-メチルテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を0.5時間かけて滴加した。得られた反応物を室温で5時間攪拌した。水 (100 mL) を反応物に添加し、 $EtOAc$ (150 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、3-ヨードピリジン-2,6-ジアミン (8.5 g、収率：78.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 236.0。

30

【0524】

3-シクロプロピルピリジン-2,6-ジアミンの合成。3-ヨードピリジン-2,6-ジアミン (2.0 g、8.5 mmol) 及びシクロプロピル硼酸 (2.2 g、25.5 mmol) のトルエン/ H_2O (30 mL/3 mL) 中溶液に、 K_3PO_4 (6.3 g、29.8 mmol)、SPhos (1.0 g、2.6 mmol)、及び $Pd(OAc)_2$ (0.3 g、1.3 mmol) を添加した。得られた混合物を N_2 雰囲気下、90°Cで16時間攪拌した。水 (100 mL) を反応物に添加し、 $EtOAc$ (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、3-シクロプロピルピリジン-2,6-ジアミン (0.78 g、収率：61.9%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 150.3。

40

【0525】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-アミン及び2-(クロロメチル)-8-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-アミンの合成。3-シクロプロピルピリジン-2,6-ジアミン (0.48 g、3.22 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (2.04 g、16.1 mmol) を添加した。混合物を90°Cで16時間攪拌した。水 (50 mL) を反応物に添加し、 $EtOAc$ (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製し

50

て、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミン及び2-(クロロメチル)-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミン(0.18 g、収率:16.4%)の混合物を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 222.3。

【0526】

1-((5-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-88)及び1-((5-アミノ-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-89)の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミン及び2-(クロロメチル)-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミン(80 mg、0.36 mmol)及びN-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(99 mg、0.36 mmol)のDMF(4 mL)中混合物に、 CS_2CO_3 (234 mg、0.72 mmol)を添加した。混合物を室温で8時間撹拌した。水(50 mL)を反応物に添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、1-((5-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(16.4 mg、収率:10.0%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 461.2。純度:99.5%。また、1-((5-アミノ-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(4.1 mg、収率:2.5%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 461.1。純度:95.3%。1-((5-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37-8.13 (m, 3H), 7.82 (d, J = 31.9 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74-6.58 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.76 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.51 (t, J = 4.7 Hz, 2H)。1-((5-アミノ-8-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.84-6.59 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.72 (m, 1H)。

【0527】

実施例90

スキーム89

10

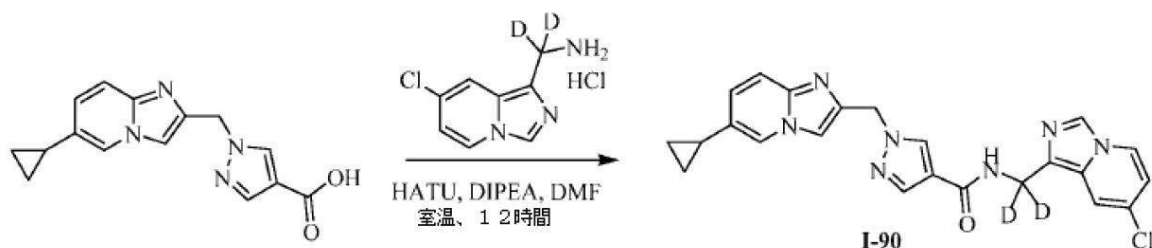
20

30

40

50

【化135】



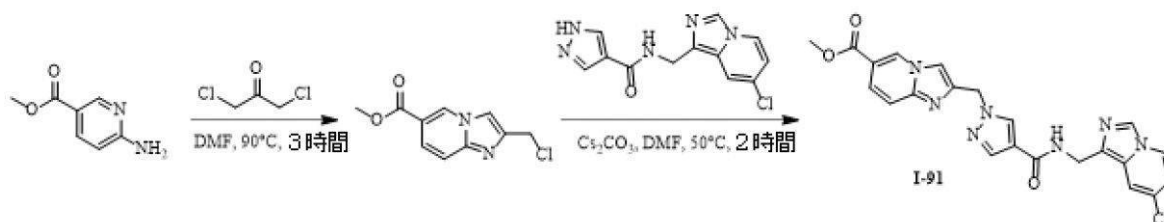
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル-d2)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-90)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(65mg、0.23mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタン-d2-アミン塩酸塩(50mg、0.23mmol)、及びHATU(114mg、0.3mmol)のDMF(15mL)中溶液に、DIPEA(148mg、1.15mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O(25mL)を反応物に添加し、EtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル-d2)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(20mg、収率：19%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.2。純度：95.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71-6.58 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.3, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 0.91 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 0.66 (q, J = 5.0 Hz, 2H)。

【0528】

実施例91

スキーム90

【化136】



2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルの合成。6-アミノニコチン酸メチル(1.20g、7.88mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(2.0g、15.77mmol)のDMF(10mL)中混合物を、90°Cまで加熱し、3時間撹拌した。反応混合物をH₂O(60mL)中に注ぎ込み、NaHCO₃水溶液を加えることによってpHを9に調整し、EtOAc(60mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1:1)により精製して、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(570mg、32%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 225.1

【0529】

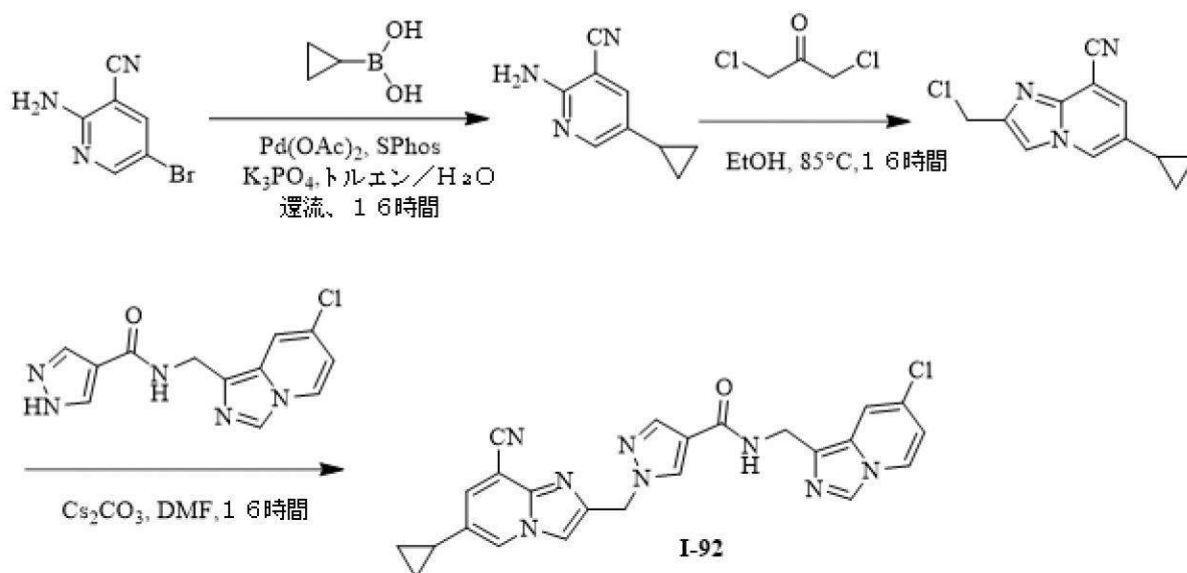
2-((4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(I-91)の合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(100mg、0.36mmol)、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(90mg、0.40mmol)、及びCs₂CO₃(235mg、0.72mmol)のDMF(5mL)中混合物を、2時間50℃で撹拌した。反応混合物をH₂O(50mL)中に注ぎ込むと、固体が沈殿し、これを濾過して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、2-((4-(((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル(70mg、42%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 464.1。純度: 99.39%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 9.32(s, 1H), 8.59(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29(m, 3H), 8.01(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.60(dd, J = 25.5, 9.5 Hz, 2H), 6.65(dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.56(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87(s, 3H)。

【0530】

実施例92

スキーム91

【化137】



2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリルの合成。2-アミノ-5-ブロモニコチノニトリル(1g、5.1mmol)、シクロプロピル硼酸(647mg、7.6mmol)、及びK₃PO₄(3.78g、17.85mmol)のトルエン/H₂O(20mL/2mL)中混合物に、Pd(OAc)₂(114mg、0.51mmol)及びSPhos(209mg、0.51mmol)を添加した。混合物を95℃で16時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、反応残留物を濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=4/1)により精製して、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリル(570mg、収率: 71%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 160.1。

【0531】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリルの合成。2-アミノ-5-シクロプロピルニコチノニトリル(570mg、3.58mmol)のEtOH(20mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(1.37g、10.75mmol)を添加した。反応混合物を85℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、残留物をNaHCO₃(水溶液、20mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=2/1)により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(500mg、収率:58%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:232.1。[0532]

10

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-92)の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(80mg、0.35mmol)の無水DMF(5mL)中混合物に、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(95mg、0.35mmol)、及びCs₂CO₃(338mg、1.04mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(34.5mg、収率:21%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:471.1。純度:98.67%。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ 8.67(d, J=1.5Hz, 1H), 8.60(t, J=5.7Hz, 1H), 8.31-8.29(m, 2H), 8.24(s, 1H), 7.87(d, J=13.6Hz, 2H), 7.78(t, J=1.9Hz, 2H), 6.65(dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 4.56(d, J=5.7Hz, 2H), 1.99-1.95(m, 1H), 0.97-0.93(m, 2H), 0.77-0.73(m, 2H)。

20

30

[0533]

実施例93

スキーム92

[化138]



40

3-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸エチル(I-93)の合成。3-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸(20mg、0.04mmol)のEtOH(4mL)中溶液に、SOCl₂(0.5mL)を添加した。反応物を室温で2時間

50

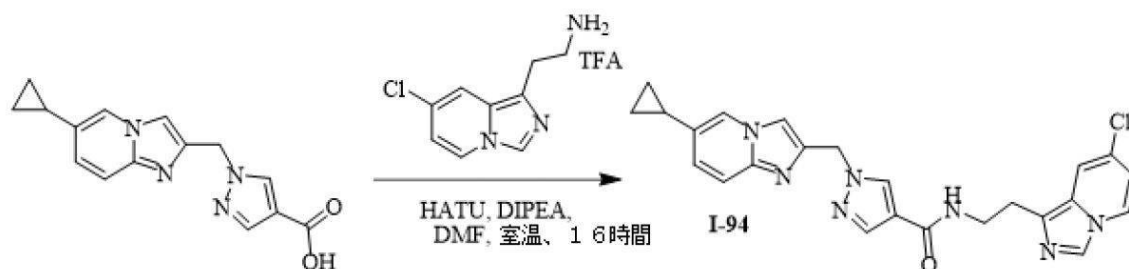
10
 20
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320
 3330
 3340
 3350
 3360
 3370
 3380
 3390
 3400
 3410
 3420
 3430
 3440
 3450
 3460
 3470
 3480
 3490
 3500
 3510
 3520
 3530
 3540
 3550
 3560
 3570
 3580
 3590
 3600
 3610
 3620
 3630
 3640
 3650
 3660
 3670
 3680
 3690
 3700
 3710
 3720
 3730
 3740
 3750
 3760
 3770
 3780
 3790
 3800
 3810
 3820
 3830
 3840
 3850
 3860
 3870
 3880
 3890
 3900
 3910
 3920
 3930
 3940
 3950
 3960
 3970
 3980
 3990
 4000
 4010
 4020
 4030
 4040
 4050
 4060
 4070
 4080
 4090
 4100
 4110
 4120
 4130
 4140
 4150
 4160
 4170
 4180
 4190
 4200
 4210
 4220
 4230
 4240
 4250
 4260
 4270
 4280
 4290
 4300
 4310
 4320
 4330
 4340
 4350
 4360
 4370
 4380
 4390
 4400
 4410
 4420
 4430
 4440
 4450
 4460
 4470
 4480
 4490
 4500
 4510
 4520
 4530
 4540
 4550
 4560
 4570
 4580
 4590
 4600
 4610
 4620
 4630
 4640
 4650
 4660
 4670
 4680
 4690
 4700
 4710
 4720
 4730
 4740
 4750
 4760
 4770
 4780
 4790
 4800
 4810
 4820
 4830
 4840
 4850
 4860
 4870
 4880
 4890
 4900
 4910
 4920
 4930
 4940
 4950
 4960
 4970
 4980
 4990
 5000
 5010
 5020
 5030
 5040
 5050
 5060
 5070
 5080
 5090
 5100
 5110
 5120
 5130
 5140
 5150
 5160
 5170
 5180
 5190
 5200
 5210
 5220
 5230
 5240
 5250
 5260
 5270
 5280
 5290
 5300
 5310
 5320
 5330
 5340
 5350
 5360
 5370
 5380
 5390
 5400
 5410
 5420
 5430
 5440
 5450
 5460
 5470
 5480
 5490
 5500
 5510
 5520
 5530
 5540
 5550
 5560
 5570
 5580
 5590
 5600
 5610
 5620
 5630
 5640
 5650
 5660
 5670
 5680
 5690
 5700
 5710
 5720
 5730
 5740
 5750
 5760
 5770
 5780
 5790
 5800
 5810
 5820
 5830
 5840
 5850
 5860
 5870
 5880
 5890
 5900
 5910
 5920
 5930
 5940
 5950
 5960
 5970
 5980
 5990
 6000
 6010
 6020
 6030
 6040
 6050
 6060
 6070
 6080
 6090
 6100
 6110
 6120
 6130
 6140
 6150
 6160
 6170
 6180
 6190
 6200
 6210
 6220
 6230
 6240
 6250
 6260
 6270
 6280
 6290
 6300
 6310
 6320
 6330
 6340
 6350
 6360
 6370
 6380
 6390
 6400
 6410
 6420
 6430
 6440
 6450
 6460
 6470
 6480
 6490
 6500
 6510
 6520
 6530
 6540
 6550
 6560
 6570
 6580
 6590
 6600
 6610
 6620
 6630
 6640
 6650
 6660
 6670
 6680
 6690
 6700
 6710
 6720
 6730
 6740
 6750
 6760
 6770
 6780
 6790
 6800
 6810
 6820
 6830
 6840
 6850
 6860
 6870
 6880
 6890
 6900
 6910
 6920
 6930
 6940
 6950
 6960
 6970
 6980
 6990
 7000
 7010
 7020
 7030
 7040
 7050
 7060
 7070
 7080
 7090
 7100
 7110
 7120
 7130
 7140
 7150
 7160
 7170
 7180
 7190
 7200
 7210
 7220
 7230
 7240
 7250
 7260
 7270
 7280
 7290
 7300
 7310
 7320
 7330
 7340
 7350
 7360
 7370
 7380
 7390
 7400
 7410
 7420
 7430
 7440
 7450
 7460
 7470
 7480
 7490
 7500
 7510
 7520
 7530
 7540
 7550
 7560
 7570
 7580
 7590
 7600
 7610
 7620
 7630
 7640
 7650
 7660
 7670
 7680
 7690
 7700
 7710
 7720
 7730
 7740
 7750
 7760
 7770
 7780
 7790
 7800
 7810
 7820
 7830
 7840
 7850
 7860
 7870
 7880
 7890
 7900
 7910
 7920
 7930
 7940
 7950
 7960
 7970
 7980
 7990
 8000
 8010
 8020
 8030
 8040
 8050
 8060
 8070
 8080
 8090
 8100
 8110
 8120
 8130
 8140
 8150
 8160
 8170
 8180
 8190
 8200
 8210
 8220
 8230
 8240
 8250
 8260
 8270
 8280
 8290
 8300
 8310
 8320
 8330
 8340
 8350
 8360
 8370
 8380
 8390
 8400
 8410
 8420
 8430
 8440
 8450
 8460
 8470
 8480
 8490
 8500
 8510
 8520
 8530
 8540
 8550
 8560
 8570
 8580
 8590
 8600
 8610
 8620
 8630
 8640
 8650
 8660
 8670
 8680
 8690
 8700
 8710
 8720
 8730
 8740
 8750
 8760
 8770
 8780
 8790
 8800
 8810
 8820
 8830
 8840
 8850
 8860
 8870
 8880
 8890
 8900
 8910
 8920
 8930
 8940
 8950
 8960
 8970
 8980
 8990
 9000
 9010
 9020
 9030
 9040
 9050
 9060
 9070
 9080
 9090
 9100
 9110
 9120
 9130
 9140
 9150
 9160
 9170
 9180
 9190
 9200
 9210
 9220
 9230
 9240
 9250
 9260
 9270
 9280
 9290
 9300
 9310
 9320
 9330
 9340
 9350
 9360
 9370
 9380
 9390
 9400
 9410
 9420
 9430
 9440
 9450
 9460
 9470
 9480
 9490
 9500
 9510
 9520
 9530
 9540
 9550
 9560
 9570
 9580
 9590
 9600
 9610
 9620
 9630
 9640
 9650
 9660
 9670
 9680
 9690
 9700
 9710
 9720
 9730
 9740
 9750
 9760
 9770
 9780
 9790
 9800
 9810
 9820
 9830
 9840
 9850
 9860
 9870
 9880
 9890
 9900
 9910
 9920
 9930
 9940
 9950
 9960
 9970
 9980
 9990
 10000

【0534】

実施例 9 4

スキーム 9 3

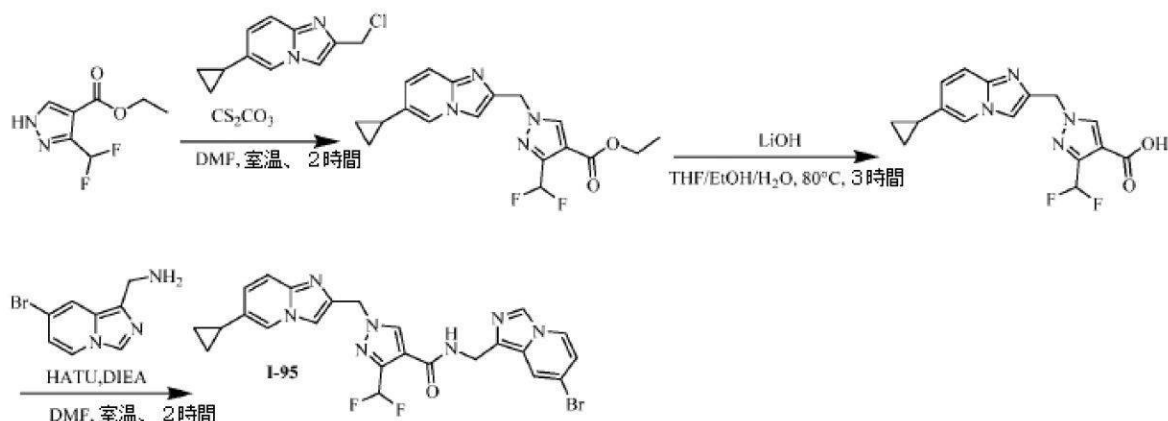
【化139】



N- (2- (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル) -1-
 ((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-
 ピラゾール-4-カルボキサミド (I-94) の合成。1- ((6-シクロプロピルイミ
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320

スキーム 9 4

【化 1 4 0】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン(40mg、0.19mmol)、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(60mg、0.19mmol)、及びCs₂CO₃(248mg、0.76mmol)のDMF(3mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(40mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、目的の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400mg、収率：67%)を得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺：361.1。

【0536】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400mg、1.11mmol)及びLiOH(233mg、5.55mmol)のTHF/EtOH/H₂O(10mL/10mL/5mL)中溶液を、室温で3時間攪拌した。大部分の溶媒を濃縮し、1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを4に調整した。固体が沈殿し、これを濾過して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(300mg、収率：81%)を褐色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺：333.1。

【0537】

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-95)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(65mg、0.19mmol)、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(50mg、0.19mmol)、HATU(149mg、0.39mmol)、及びDIPEA(76mg、0.58mmol)のDMF(5mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(25mL)で希釈し、EtOAc(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)により精製し

10

20

30

40

50

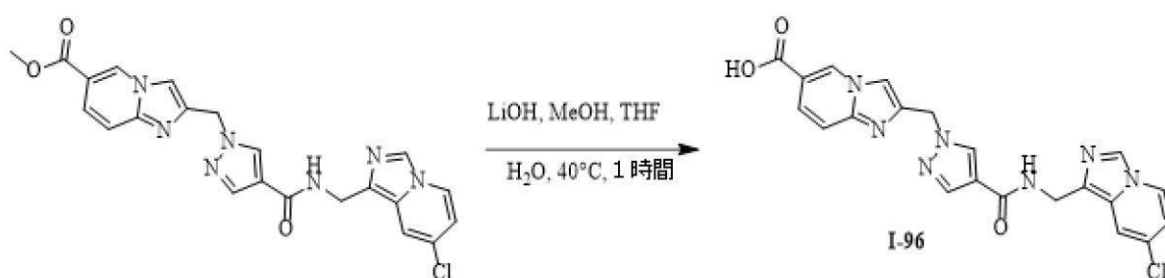
て、目的の化合物である N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (18 mg、収率：18%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：540.1。純度：98.48%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 53.8$ Hz, 2H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 2H)。

【0538】

実施例 96

スキーム 95

【化141】



2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (I-96) の合成。2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (35 mg、0.075 mmol) のメタノール (2 mL)、THF (2 mL)、及び H_2O (1 mL) 中溶液に、水酸化リチウム一水和物 (44 mg、1.05 mmol) を添加した。混合物を 40 °C で 1 時間攪拌した。1 M の HCl 溶液を添加することによって残留物の pH 値を 4 に調整した。得られた混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (25 mg、74%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：225.1。純度：93.06%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 13.15 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H)。

【0539】

実施例 97

スキーム 96

10

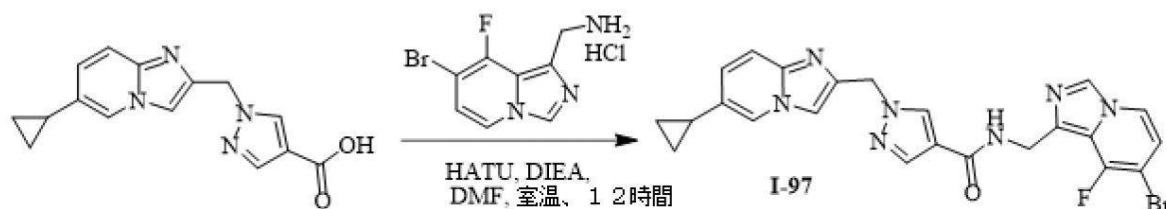
20

30

40

50

【化 1 4 2】



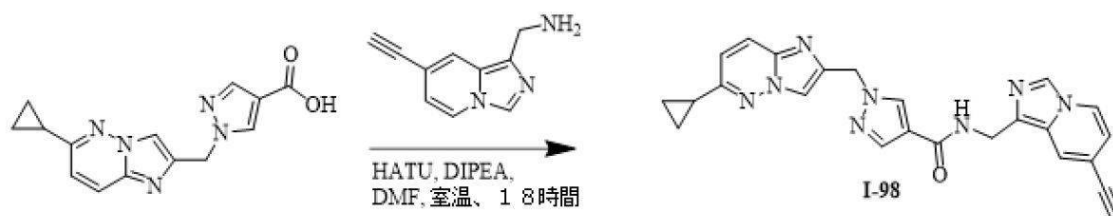
N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-97) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (60 mg、0.21 mmol)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (84 mg、0.32 mmol)、及び HATU (120 mg、0.31 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (81 mg、0.63 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間撹拌した。H₂O (25 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率：19%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：508.1。純度：98.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H)。

【0540】

実施例 98

スキーム 97

【化 1 4 3】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-98) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (66 mg、0.23 mmol)、(7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (47 mg、0.23 mmol)、HATU (175 mg、0.46 mmol)、及び DIPEA (89 mg、0.69 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na

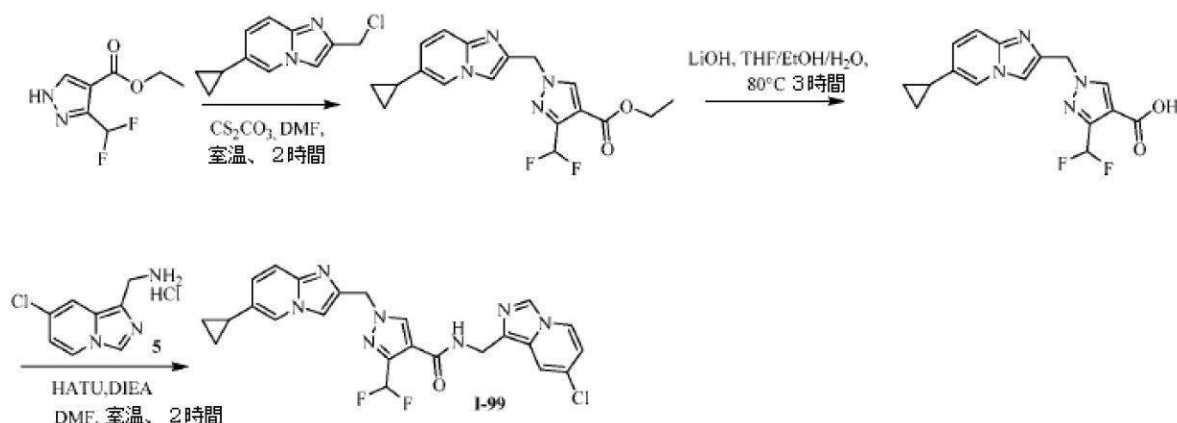
2 SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10mg、収率:10%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 437.2。純度:97.51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H)。

【0541】

実施例99

スキーム98

【化144】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(40mg、0.19mmol)、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(60mg、0.19mmol)、及びCs₂CO₃(248mg、0.76mmol)のDMF(2mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(40mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、目的の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400mg、収率:67%)を褐色油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 361.1。

【0542】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(400mg、1.11mmol)及びLiOH(233mg、5.55mmol)のTHF/EtOH/H₂O(10mL/10mL/5mL)中溶液を、室温で3時間攪拌した。大部分の溶媒を濃縮し、1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを4に調整した。固体が沈殿し、これを濾過して、目的の化合物である1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン

酸 (300 mg、収率：81%) を褐色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 333.2。

【0543】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-99) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (65 mg、0.19 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (41 mg、0.19 mmol)、HATU (149 mg、0.39 mmol)、及び DIPEA (76 mg、0.58 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、目的の化合物である N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (18 mg、収率：18%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 496.2。純度：91.43%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H)。

【0544】

実施例 100

スキーム 99

10

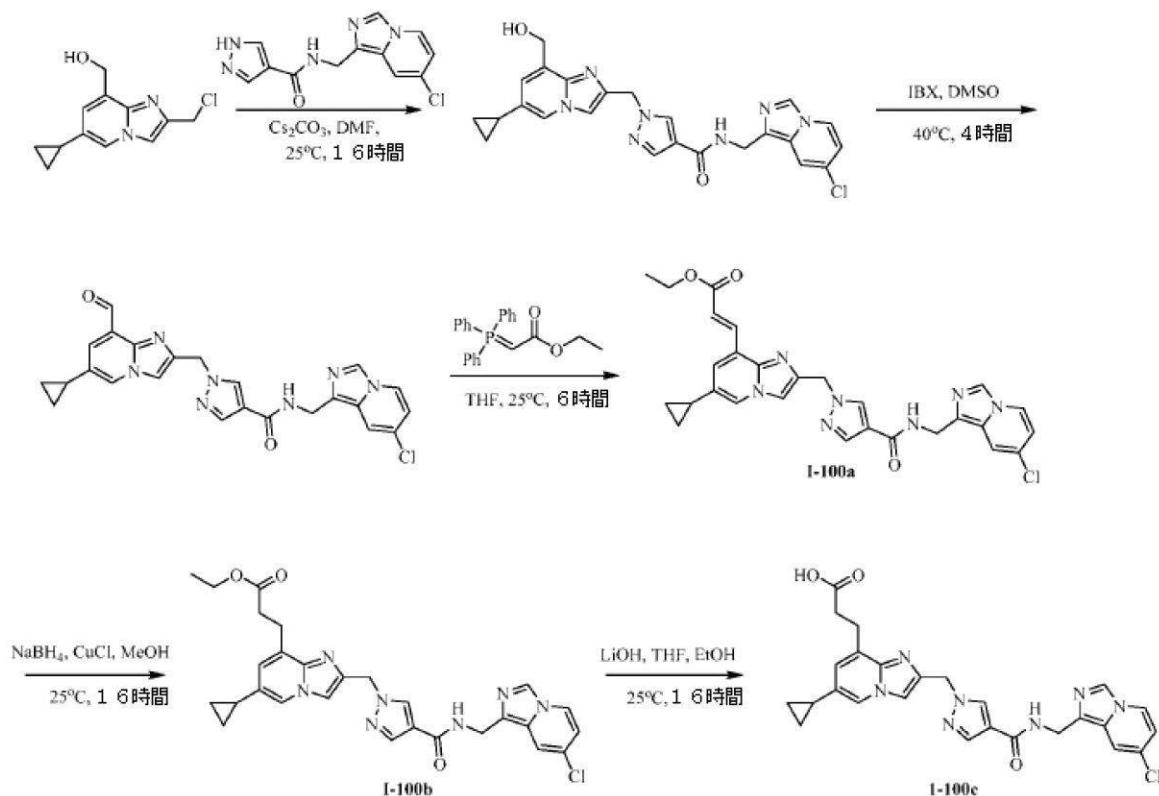
20

30

40

50

【化 1 4 5】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(370mg、1.56mmol)の無水DMF(10mL)中混合物に、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(430mg、1.56mmol)及びCs₂CO₃(1.53g、4.68mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。次いで、H₂O(50mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(400mg、収率：53.8%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：476.2。

【0545】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(400mg、0.84mmol)のDMSO(10mL)中混合物に、2-ヨードキシ安息香酸(472mg、1.68mmol)を添加した。混合物を40℃で4時間攪拌した。次いで、H₂O(80mL)を添加し、沈殿物を濾過し、乾燥して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200mg、収率：50%)を白色固体

10

20

30

40

50

として得、これを精製することなく次のステップで使用了。ESI-MS $[M+H]^+$: 474.1。

【0546】

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アクリル酸エチル(I-100a)の合成。
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(200mg、0.4mmol)の無水THF(8mL)中混合物に、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(152mg、0.44mmol)を0℃で添加した。混合物を25℃で6時間攪拌し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アクリル酸エチル(120mg、収率：52%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 544.2。純度：93.12%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H)。

【0547】

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(I-100b)の合成。
3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)アクリル酸エチル(120mg、0.22mmol)のMeOH(5mL)中混合物に、CuCl(43mg、0.44mmol)及びNaBH₄(25mg、0.66mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(110mg、収率：91%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 546.2。純度：99.11%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.59 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.20-8.19 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

【0548】

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メ

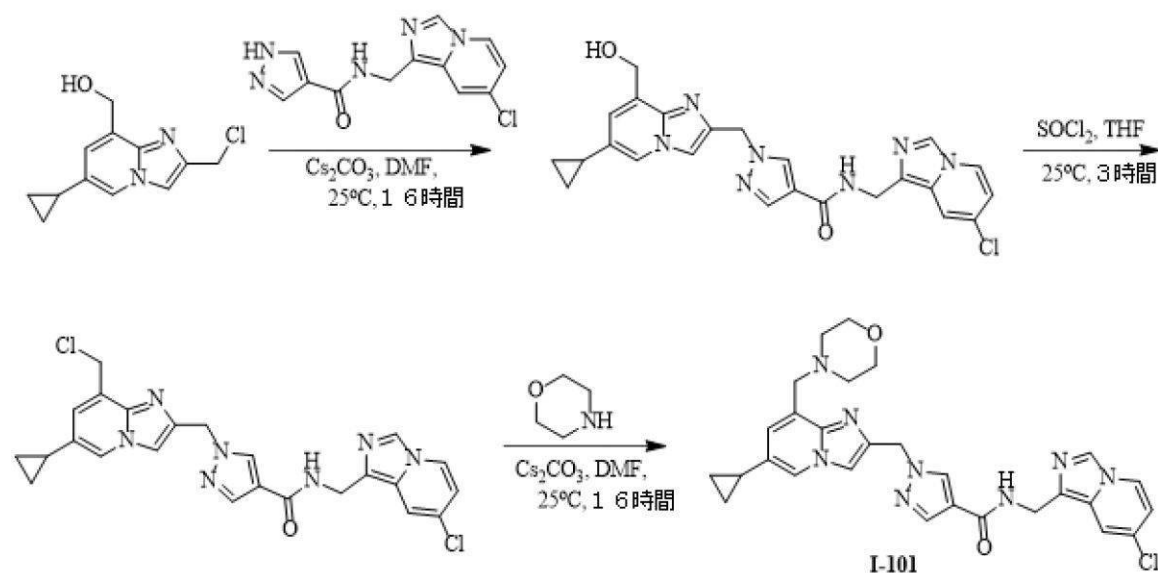
チル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸(I-100c)の合成。3-(2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(40mg、0.07mmol)のTHF/EtOH/H₂O(1mL/1mL/1mL)中混合物に、LiOH(5.3mg、0.22mmol)を添加した。混合物を25℃で6時間攪拌した。1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを4に調整した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、3-(2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸(14mg、収率：37%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 518.2。純度：99.18%。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 12.18(s, 1H), 8.59(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31-8.29(m, 2H), 8.20-8.18(m, 2H), 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.66-6.63(m, 1H), 5.40(s, 2H), 4.55(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69(t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.85(m, 1H), 0.90-0.88(m, 2H), 0.66-0.64(m, 2H)。

【0549】

実施例101

スキーム100

【化146】



N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(370mg、1.56mmol)の無水DMF(10mL)中混合物に、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(430mg、1.56mmol)及びCs₂CO₃(1.53g、4.68mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。次いで、H₂O(100mL)を反応物に添加し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取T

LC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (400mg、収率：53.9%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 476.1。

【0550】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(クロロメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50mg、0.1mmol) のTHF (2mL) 中混合物に、SOCl₂ (0.5mL) を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(クロロメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50mg、収率：96%) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 494.1。

【0551】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-101) の合成。N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(クロロメチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50mg、0.1mmol) の無水DMF (3mL) 中混合物に、モルホリン (17.6mg、0.2mmol) 及びCs₂CO₃ (163mg、0.5mmol) を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。水 (30mL) を添加し、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=8/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(モルホリノメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (11.6mg、収率：21%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 545.2。純度：99.15%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60-3.58 (m, 4H), 2.44 (s, 4H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

【0552】

実施例102

スキーム101

10

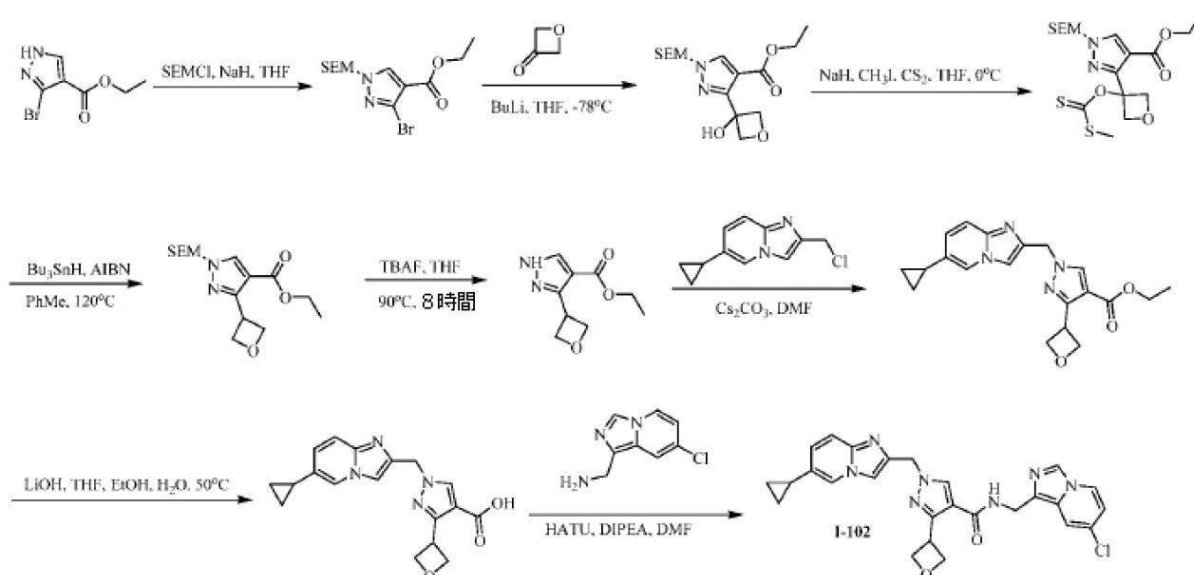
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

3-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-ブロモ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (547 mg、2.5 mmol) 及び NaH (150 mg、3.75 mmol、油中60%) の N₂ 下の THF (5 mL) 中溶液に、SEMCl (458 mg、2.75 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを黄色油 (873 mg、収率：99%) かつ N1 及び N2 位置異性体の混合物として得た。ESI-MS [M+H]⁺：350.1。

20

【0553】

3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (615 mg、1.76 mmol) の N₂ 下の THF (8 mL) 中溶液に、BuLi (0.9 mL、2.11 mmol、ヘキサン中の 2.4 M 溶液) を -78°C で添加した。次いで、オキセタン-3-オン (2.1 mL、35.2 mmol) を添加した。反応物を室温に暖め、2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE：EA=2：1) により精製して、3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (169 mg、収率：28%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：343.2。

30

40

【0554】

3-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。NaH (54 mg、1.34 mmol、油中60%) の THF (1 mL) 中混合物に、3-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (306 mg、0.89 mmol) の THF (0.5 mL) 中溶液を 0°C で滴加した。得られた溶液を 0°C で 30 分間攪拌した。次いで、CS₂ (102 mg、1.34 mmol) の THF

50

(0.5 mL) 中溶液を、反応物に 0℃で滴加した。得られた溶液を 0℃で更に 1 時間撹拌した。上記の混合物に、ヨードメタン (190 mg、1.34 mmol) の THF (0.5 mL) 中溶液を 0℃で滴加した。得られた溶液を 0℃で 1 時間撹拌し、次いで、NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-((3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (385 mg の粗製物) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 433.1。

【0555】

3-(オキセタン-3-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (前のステップの 385 mg 粗製物) のトルエン (10 mL) 中溶液に、Bu₃SnH (311 mg、1.07 mmol) 及び AIBN (29 mg、0.18 mmol) を添加した。得られた混合物を 120℃で 3 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラム (PE/EA=5/1) により精製して、3-(オキセタン-3-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (204 mg、収率: 70%) を黄色油として単離した。ESI-MS [M+H]⁺: 327.2。

【0556】

3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。TBAF (3.2 mL、3.13 mmol、THF 中の 1 M 溶液) の溶液に、3-(オキセタン-3-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (204 mg、0.63 mmol) を添加した。混合物を 90℃で 8 時間撹拌した。H₂O (25 mL) を反応物に添加し、EtOAc (35 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (PE/EA=1/2) により精製して、3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (81 mg、収率: 66%) を白色固体として単離した。ESI-MS [M+H]⁺: 197.2。

【0557】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (50 mg、0.25 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (63 mg、0.31 mmol) 及び Cs₂CO₃ (245 mg、0.75 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルカラム (DCM/MeOH=20/1) により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (90 mg、収率: 98%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 367.2。

【0558】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (45 mg、0.12 mmol) の THF/EtOH/H₂O (2 mL/2 mL/1 mL) 中溶液に、LiOH (1

10

20

30

40

50

0 mg、0.24 mmol) を添加した。得られた混合物を 50℃で 3 時間攪拌した。混合物をフリーズドライして、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸をリチウム塩として得(50 mg の粗製物)、これを精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 339.2。

【0559】

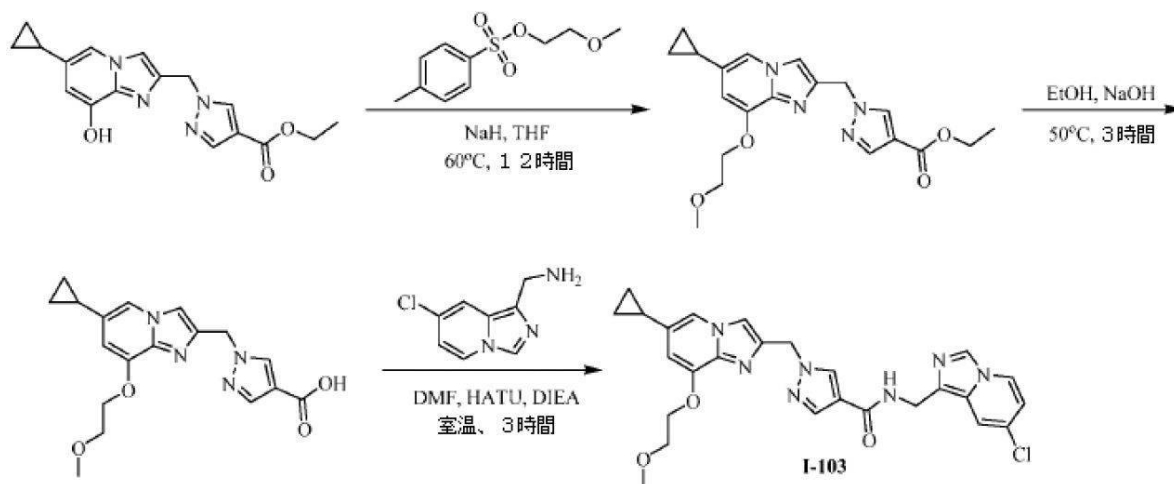
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-102) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (前のステップの 50 mg 粗製物) の DMF (3 mL) 中溶液に、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (22 mg、0.12 mmol)、HATU (91 mg、0.24 mmol) 及び DIPEA (47 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を室温で 14 時間攪拌した。H₂O (20 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルカラム (DCM/MeOH = 8/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-3-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (34.8 mg、収率: 58%) を白色固体として単離した。ESI-MS $[M+H]^+$: 502.1。純度: 97.10%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.29 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.83-4.82 (m, J = 8.4, 2H), 4.71-4.68 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

【0560】

実施例 103

スキーム 102

【化 148】



1-((8-((2-メトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((8-((

ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200mg、0.59mmol) のTHF (10mL) 中混合物に、4-メチルベンゼンスルホン酸2-メトキシエチル (1.4g、5.9mmol) 及びNaH (25mg、0.88mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で12時間攪拌した。次いで、反応をH₂O (10mL) でクエンチし、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取TLC (PE/EA=3/1) により精製して、1-((8-((2-メトキシエトキシ) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (158mg、収率：70%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 385.1。

10

【0561】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (158mg、0.41mmol) のEtOH (5mL) 中混合物に、H₂O (2mL) 中のNaOH (64mg、1.6mmol) を添加した。混合物を50℃で3時間攪拌した。反応物のpH値を2〜3に調整した。得られた混合物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (210mg、粗製物) を白色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 357.1。

20

【0562】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-103) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (210mg、直前のステップの粗製物) のDMF (5mL) 中混合物に、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (126mg、0.58mmol)、DIPEA (146mg、1.45mmol)、及びHATU (1.67g、0.44mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O (30mL) でクエンチし、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (28.7mg、収率：2ステップで13%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 534.2。純度：98.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

30

40

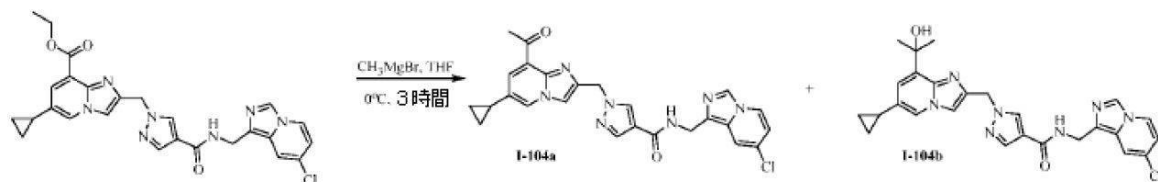
【0563】

実施例104

スキーム103

50

【化 1 4 9】



1-((8-アセチル-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-104a) の合成。2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸エチル (150 mg、0.29 mmol) の THF (5 mL) 中混合物に、CH₃MgBr (THF 中 1 M、1.45 mL、1.45 mmol) を 0°C で添加した。混合物を N₂ 下、0°C で 3 時間撹拌した。反応物を飽和 NH₄Cl (水溶液、3 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、1-((8-アセチル-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.5 mg、収率：1.05%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 488.2。純度：95.1%。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.34-8.30 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.01-0.87 (m, 2H)。

【0564】

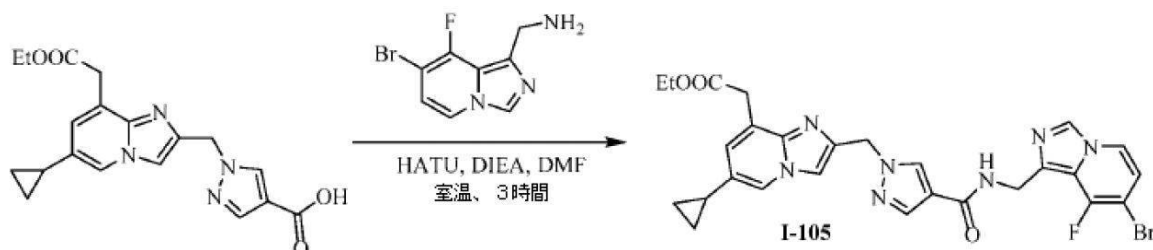
上記の反応物から、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-104b) も白色固体として単離した (3.8 mg、収率：2.6%)。ESI-MS [M+H]⁺: 504.2。純度：98.1%。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.15 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H)。

【0565】

実施例 105

スキーム 104

【化 1 5 0】



10

20

30

40

50

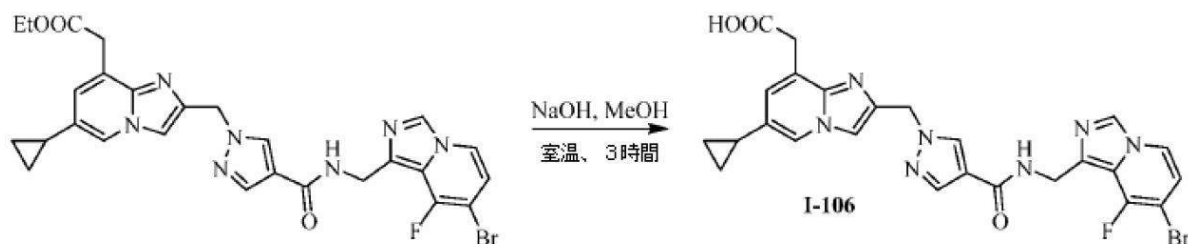
2-(2-((4-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル(I-105)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150mg、0.42mmol)のDMF(5mL)中混合物に、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(235mg、0.84mmol)、DIPEA(150mg、1.15mmol)、及びHATU(240mg、0.63mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。H₂O(30mL)を添加し、反応物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(21.6mg、収率：10.2%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺：494.1。純度：97.7%。¹H NMR(400 MHz, DMSO)：δ 8.61(s, 1H), 8.49-8.47(m, 2H), 8.30(s, 1H), 8.15(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.84(dd, J = 7.2, 6.2 Hz, 1H), 5.62(s, 2H), 4.64(d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11-4.06(m, 4H), 2.07-2.00(m, 1H), 1.16(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06-1.01(m, 2H), 0.77-0.73(m, 2H)。

【0566】

実施例106

スキーム105

【化151】



2-(2-((4-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(I-106)の合成。2-(2-((4-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル(20mg、0.034mmol)のEtOH(2mL)中溶液に、H₂O(1mL)中のNaOH(4mg、0.16mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。混合物のpHを2~3に調整した。得られた混合物を濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(7.1mg、収率：37%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺：566.1。純度：92.9%。¹H NMR(400 MHz, DMSO)：δ 8.48-8.38(m, 2H), 8.36(s, 1H), 8.20-8.18(m, 2H), 8.14(d, J

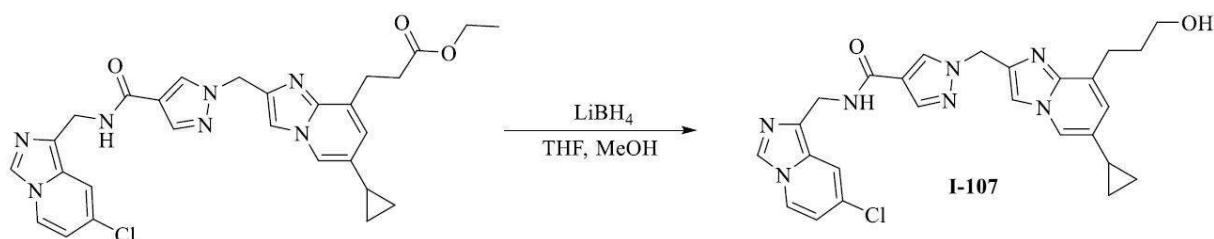
= 7.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.62 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.90–1.86 (m, 1H), 0.93–0.85 (m, 2H), 0.66–0.61 (m, 2H)。

【0567】

実施例107

スキーム106

【化152】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-107) の合成。

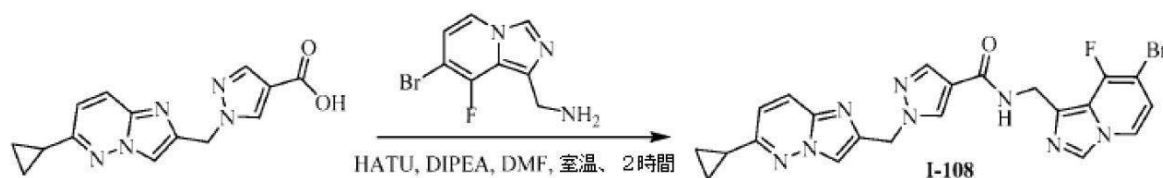
3-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル (35 mg、0.064 mmol) の THF/MeOH (5 mL/0.5 mL) 中溶液に、LiBH₄ (7 mg、0.321 mmol) を 0℃ で添加した。得られた反応物を室温で 4 時間攪拌した。H₂O (15 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (10 mg、収率：31%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 504.2。純度：97.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32–8.28 (m, 2H), 8.22–8.15 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66–6.62 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.57–4.52 (m, 3H), 3.44–3.92 (m, 2H), 2.88–2.78 (m, 2H), 1.94–1.77 (m, 3H), 0.92–0.87 (m, 2H), 0.69–0.59 (m, 2H)。

【0568】

実施例108

スキーム107

【化153】



N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-108) の合成。

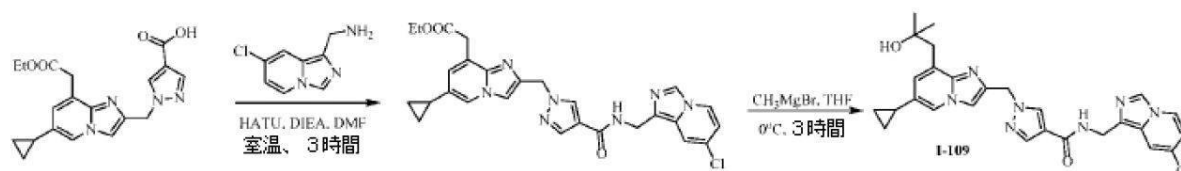
ル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-108) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (46 mg、0.16 mmol)、HATU (76 mg、0.20 mmol)、及び DIPEA (103 mg、0.80 mmol) の無水 DMF (4 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン (40 mg、0.16 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で更に1時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC により精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (8 mg、収率：9.7%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：509.1。純度：98.27%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H)。

【0569】

実施例 109

スキーム 108

【化154】



2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) 酢酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (150 mg、0.41 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物に、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (107 mg、0.49 mmol)、DIPEA (0.49 mL、3 mmol)、及び HATU (234 mg、0.62 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) で希釈して、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) 酢酸エチル (70 mg、収率：32%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：532.1。

【0570】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-109) の合成。2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1

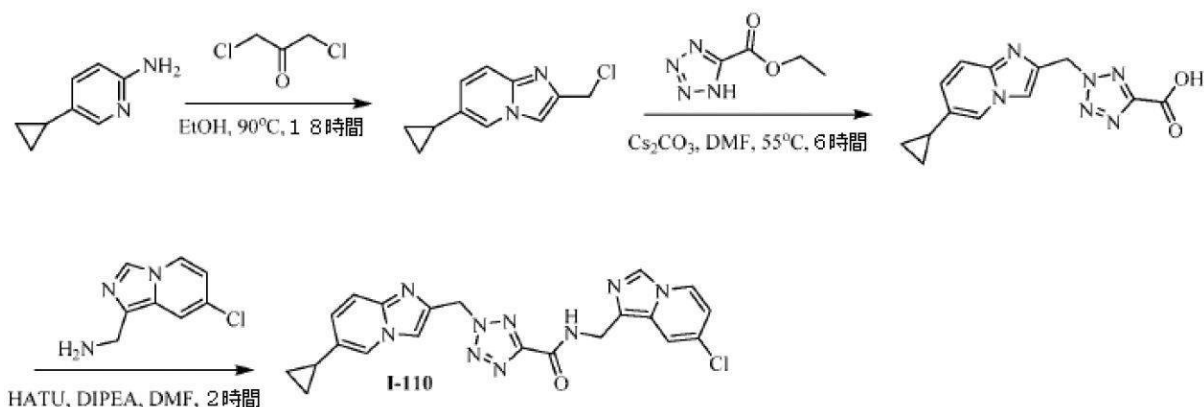
－イル)メチル)カルバモイル)－1H-ピラゾール－1-イル)メチル)－6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－8-イル)酢酸エチル(70mg、0.13mmol)のTHF(5mL)中混合物に、CH₃MgBr(THF中1M、0.65mL、0.65mmol)を0℃で添加した。混合物をN₂下、0℃で3時間撹拌した。反応物をNH₄Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(5.4mg、収率：8%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 518.2。純度：99.1%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.58(s, 1H), 8.32-8.30(m, 2H), 8.18(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.65(d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 5.24(s, 1H), 4.56(d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.98(s, 2H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.06(s, 6H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.67-0.62(m, 2H)。

【0571】

実施例110

スキーム109

【化155】



2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(320mg、2.38mmol)、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(906mg、7.14mmol)のEtOH(5mL)中混合物を、90℃で18時間撹拌した。NaHCO₃飽和水溶液(20mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=2/1)により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(200mg、収率：41%)を褐色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 207.1。

【0572】

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(104mg、0.5mmol)、1H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル(71mg、0.5mmol)、及びCs₂CO₃(978mg、3mmol)のDMF(5mL)中混合物を、55℃で6時間撹拌した。室温に冷却した後、H₂O(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した

。1 MのHCl水溶液を添加することによってH₂O層のpH値を5～6に調整し、次いで、フリーズドライして、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸(71mg、収率:50%)を黄色固体として得た。これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

【0573】

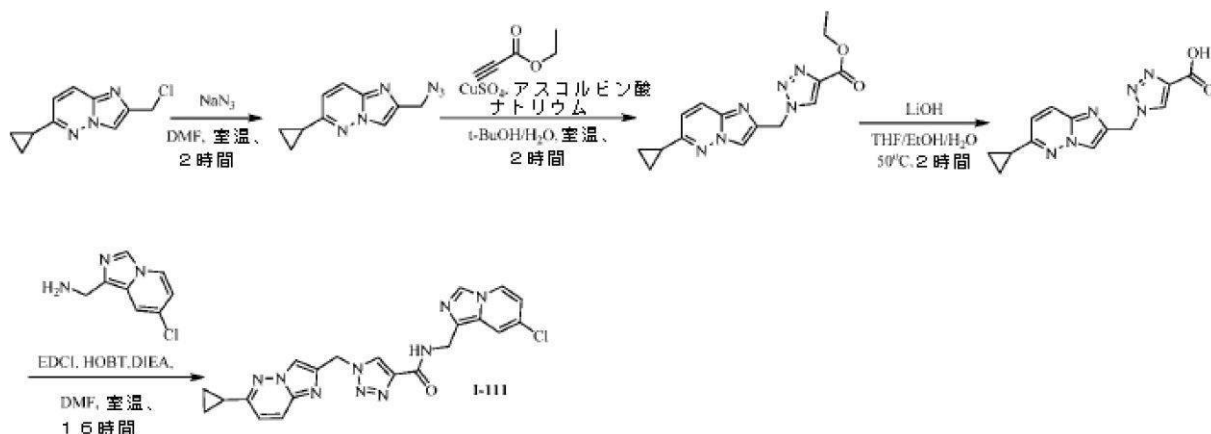
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド(I-109)の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸(71mg、0.25mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(36mg、0.2mmol)、HATU(190mg、0.5mmol)、及びDIPEA(97mg、0.75mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド(20.2mg、収率:23%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.1。純度:98.48%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 9.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.83-0.57 (m, 2H)。

【0574】

実施例111

スキーム110

【化156】



2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(900mg、4.33mmol)の無水DMF(5mL)中溶液に、NaN₃(631mg、9.71mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、及び濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/PE=40%)により精製して、2-(アジド

メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (735 mg、収率：79%) を暗赤色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：215.2。

【0575】

1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルの合成。2 - (アジドメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (730 mg、3.41 mmol) 及びプロピオール酸エチル (501.42 mg、5.11 mmol) の t-BuOH / H₂O (5 mL / 5 mL) 混合物中溶液に、CuSO₄ (543.85 mg、3.41 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (675.05 mg、3.41 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 10%) により精製して、1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (600 mg、収率：56.44%) を赤色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：313.2。

【0576】

1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の合成。1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (100 mg、0.32 mmol) の THF / EtOH / H₂O (2 mL / 2 mL / 1 mL) 混合物中溶液に、LiOH (15.33 mg、0.64 mmol) を添加した。混合物を50℃まで2時間加熱した。次いで、混合物をフリーズドライして、1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (110 mg、粗製物) を白色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：285.1。

【0577】

N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (I-111) の合成。1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (30 mg、前のステップの粗製物) の DMF (2 mL) 中溶液に、EDCI (30.35 mg、0.158 mmol)、HOBt (21.39 mg、0.158 mmol)、DIPEA (68.20 mg、0.528 mmol)、及び (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン (19.17 mg、0.106 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で16時間攪拌した。水 (15 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (25 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (28 mg、収率：59.09%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：448.2。純度：96%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H)。

【0578】

実施例112

スキーム111

10

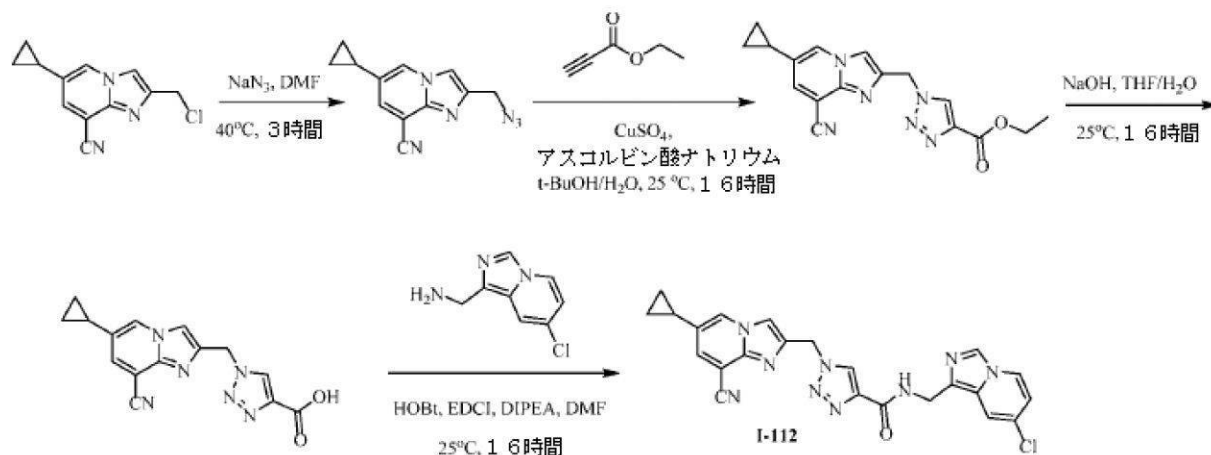
20

30

40

50

【化 1 5 7】



10

20

30

40

50

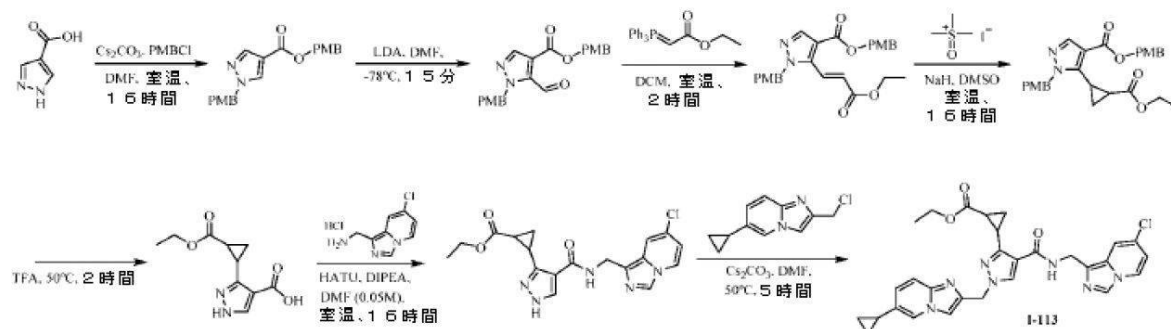
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-112)の合成。1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60mg、0.19mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(42mg、0.23mmol)、HOBt(54mg、0.4mmol)、EDCI(75mg、0.4mmol)のDMF(3mL)中混合物に、DIPEA(126mg、0.98mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(53.7mg、収率：58%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 472.1。純度：99.54%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.94(s, 1H), 8.69-8.60(m, 2H), 8.31-8.30(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.84-7.80(m, 2H), 6.65(s, 1H), 5.81(s, 2H), 4.63(s, 2H), 1.98-1.97(m, 1H), 0.96-0.95(m, 2H), 0.76-0.75(m, 2H)。

【0582】

実施例113

スキーム112

【化158】



1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジルの合成。1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6g、53.53mmol)、PMBCl(18.4g、117.76mmol)、及びCs₂CO₃(52.3mg、160.59mmol)のDMF(100mL)中溶液を、室温で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(600mL)中に注ぎ込み、EtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/5)により精製して、1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(9.8g、収率：52%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 353.2。

【0583】

5-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジルの合成。1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(9.8g、27.81mmol)のTHF(100mL)中溶液に、LDA(41.7mL、41.7mmol)を-78℃で10分かけて滴加した。5分間撹拌後、DMF(12.2g、167.86mmol)を添加した。得られ

た混合物を -78°C で更に10分間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)でクエンチし、 EtOAc (200 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($\text{EA}/\text{PE}=1/3$)により精製して、5-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(4.9 g、収率: 44%)を白色固体として得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 403.1。

【0584】

(E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジルの合成。5-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(4.9 g、12.88 mmol)の DCM (100 mL)中溶液に、2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)酢酸エチル(5.83 g、16.74 mmol)を 0°C で少しずつ添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。水(200 mL)を添加し、混合物を DCM (200 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー($\text{EA}/\text{PE}=1/3$)により精製して、(E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(5.7 g、98%)を黄色固体として得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 451.2。

【0585】

5-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジルの合成。 NaH (102 mg、2.68 mmol)の DMSO (10 mL)中懸濁液に、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(967 mg、4.39 mmol)を室温で添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、(E)-5-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(1.1 g、2.44 mmol)の DMSO/THF (6 mL、1/1 (v/v))中溶液を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液(100 mL)でクエンチし、 EtOAc (100 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($\text{EA}/\text{PE}=1/2$)により精製して、5-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(1.1 g、収率: 97%)を黄色固体として得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 465.2。

【0586】

3-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。5-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシベンジル(1.1 g、2.37 mmol)の TFA (10 mL)中溶液を、 50°C で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 H_2O (50 mL)中に希釈し、飽和 NaHCO_3 を添加することによって pH を6~7に調整し、次いで、 EtOAc (100 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー($\text{EA}/\text{PE}=1/3$)により精製して、3-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(230 mg、収率: 43%)を黄色固体として得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 225.1。

【0587】

2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルの合成。3-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(230 mg、1.03 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(337 mg、1.545 mmol)、 HATU (

10

20

30

40

50

431mg、1.133mmol)、及びDIPEA(399mg、3.09mmol)のDMF(10mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(120mL)中に注ぎ込み、EtOAc/THF(80mL×3、5/1(v/v))で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(150mg、収率:38%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。

【0588】

2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(I-113)の合成。2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(150mg、0.387mmol)、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(96mg、0.464mmol)、及びCs₂CO₃(189mg、0.581mmol)のDMF(6mL)中混合物を、50℃で5時間攪拌した。水(50mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=8/1)により精製して、2-(4-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(110mg、収率:51%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 558.2。純度:95.76%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.45(t, J=5.6Hz, 1H), 8.35-8.28(m, 3H), 8.14(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 6.99(dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.64(dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.53(d, J=5.7Hz, 2H), 4.08(q, J=7.0Hz, 2H), 3.22-3.16(m, 1H), 2.01-1.95(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.41-1.32(m, 2H), 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.69-0.63(m, 2H)。

【0589】

実施例114

スキーム113

【化159】



N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-114)の合成。1-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)ピロリジン-2-オン(25mg、0.087mmol)、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4

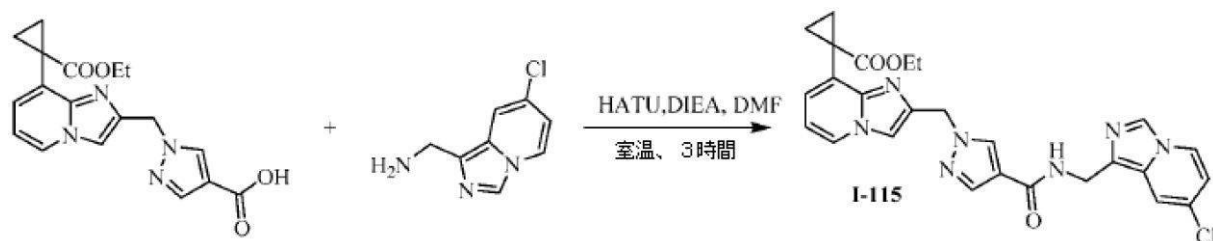
ーカルボキサミド (26 mg、0.095 mmol)、及び Cs₂CO₃ (70 mg、0.216 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (16.2 mg、収率：35%) を得白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 529.2。純度：99.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)。

【0590】

実施例115

スキーム114

【化160】



1-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (I-115) の合成。1-((8-(1-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (108 mg、0.27 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (89 mg、0.41 mmol)、DIPEA (174 mg、1.35 mmol)、及び HATU (205 mg、0.54 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) で希釈して、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (13.4 mg、収率：8.9%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 558.2。純度：98.1%。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 1.25 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 2H)。

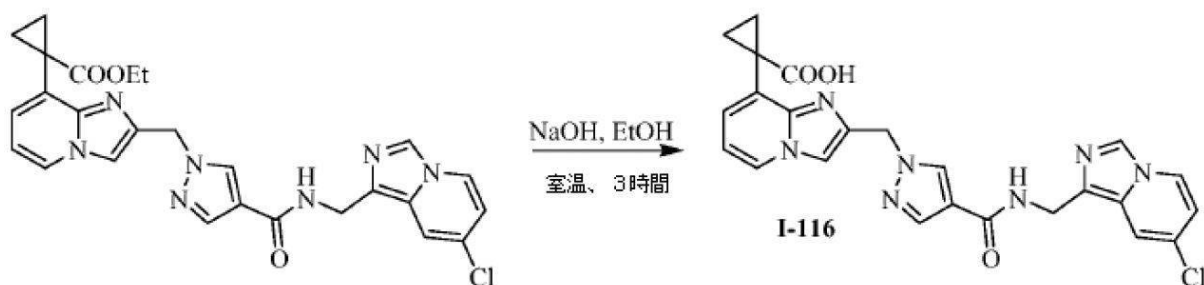
), 1.05–0.86 (m, 5H), 0.75–0.62 (m, 2H)。

【0591】

実施例116

スキーム115

【化161】



1-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I-116) の合成。1-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (50mg、0.09mmol) の EtOH (2mL) 中混合物に、H₂O (1mL) 中の NaOH (6.4mg、0.16mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。1MのHCl溶液を添加することによって残留物のpHを4に調整した。次いで、混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、1-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (21.6mg、収率：45%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 530.2。純度：96.5%。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 1.93 (ddd, J = 13.5, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 7.1, 4.1 Hz, 2H), 1.25 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 1.01–0.91 (m, 2H), 0.78–0.66 (m, 2H)。

【0592】

実施例117

スキーム116

10

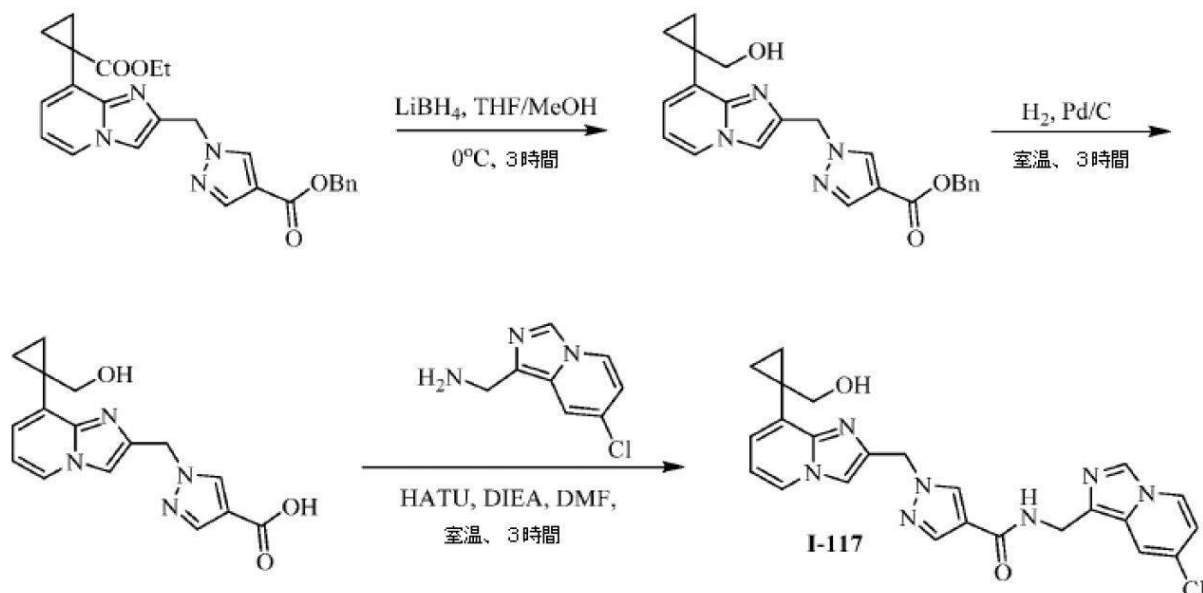
20

30

40

50

【化 1 6 2】



1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-(1-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(266mg、0.6mmol)のTHF/MeOH(5mL/0.5mL)中混合物に、 LiBH_4 (136mg、6mmol)を 0°C で添加した。混合物を 0°C で3時間撹拌した。反応物を H_2O (20mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH:10/1)により精製して、1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(94mg、収率:38%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.1。

【0593】

1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4カルボン酸の合成。1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(94mg、0.23mmol)のMeOH(3mL)中混合物に、Pd/C(30mg、0.3mmol)を添加した。混合物を H_2 下、室温で3時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(70mg、収率:97%)を白色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.1。

【0594】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-117)の合成。1-((8-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(70mg、0.2mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(87.2mg、0.4mmol)、DIPEA(129mg、1mmol)、及びHATU(152mg、0.4mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した

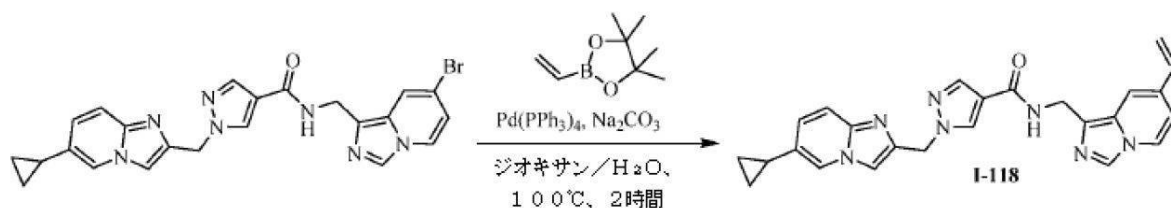
。反応物を H_2O (30 mL) で希釈して、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、 N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((8 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (26 mg、収率：23%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 516.2。純度：97.0%。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.24 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.89 (ddd, J = 13.4, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 0.98-0.84 (m, 6H), 0.72-0.64 (m, 2H)。

【0595】

実施例118

スキーム117

【化163】



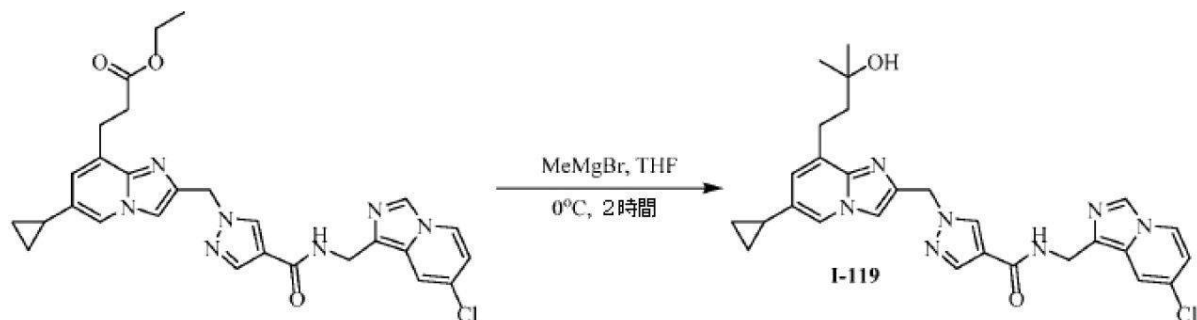
1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - ビニルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (I-118) の合成。 N - ((7 - ブロモイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (50 mg、0.16 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (17 mg、0.11 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (23 mg、0.02 mmol) のジオキサン/ H_2O (2 mL/0.5 mL) 中混合物を、100°Cで2時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、1 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - ビニルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (34 mg、収率：75%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 438.2。純度：93.19%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 5.77 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.26 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

【0596】

実施例119

スキーム118

【化 164】



10

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-119) の合成。3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル (35 mg、0.064 mmol) の THF (3 mL) 中溶液に、MeMgBr (0.32 mL、THF 中の 1.0 M 溶液、0.32 mmol) を 0°C でゆっくりと添加した。反応物を 0°C で 2 時間攪拌し、NH₄Cl 水溶液 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (20 mg、収率：58.8%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 532.2。純度：95.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 8.18 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

20

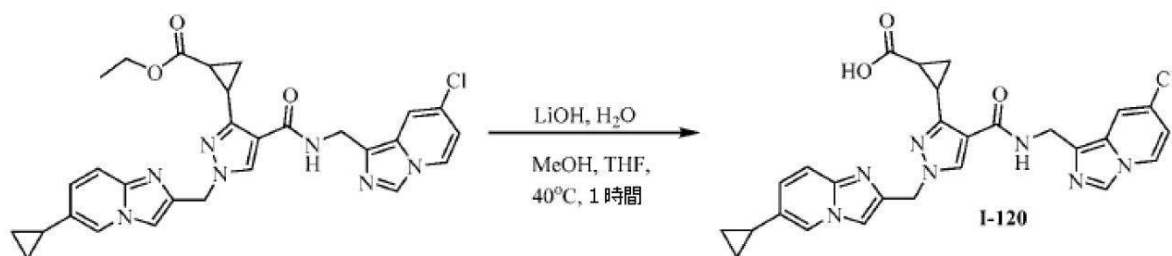
30

【0597】

実施例 120

スキーム 119

【化 165】



40

2-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I-120) の合成。2-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

50

-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(80mg、0.143mmol)のMeOH/THF/H₂O(3mL/3mL/2mL)中溶液に、水酸化リチウム-水和物(30mg、0.717mmol)を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O(10mL)で希釈した。HCl水溶液(1M)を添加することによって混合物のpHを4~5に調整し、DCM/MeOH(30mL×3、10/1)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-(4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(6mg、収率:8%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:530.2。純度:95.64%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 12.16(s, 1H), 8.43(t, J=5.6Hz, 1H), 8.39-8.26(m, 3H), 8.13(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 7.00(dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.64(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.60-4.48(m, 2H), 3.21-3.13(m, 1H), 1.96-1.85(m, 2H), 1.36-1.29(m, 2H), 0.91(m, 2H), 0.72-0.63(m, 2H)。

10

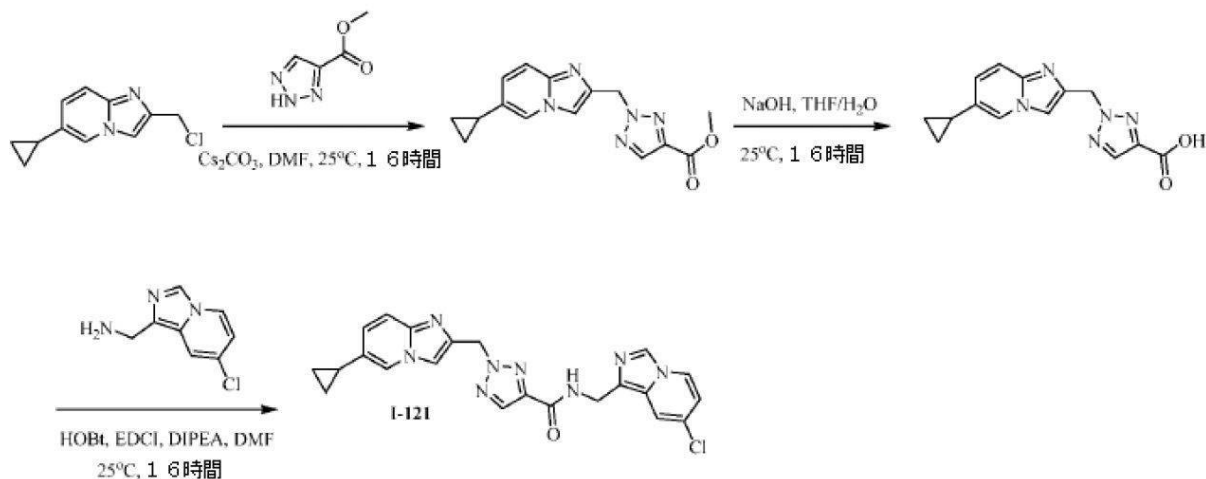
【0598】

20

実施例121

スキーム120

【化166】



30

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(200mg、0.97mmol)の無水DMF(5mL)中混合物に、2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(135mg、1.06mmol)及びCs₂CO₃(949mg、2.91mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。次いで、H₂O(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(90mg、収率:31%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:298.1。

40

【0599】

50

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(90mg、0.3mmol)のTHF/H₂O(3mL/2mL)中混合物に、NaOH(36mg、0.9mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌し、1MのHClを添加することによって混合物のpHを5に調整した。次いで、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(80mg、収率：93%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：284.0。

【0600】

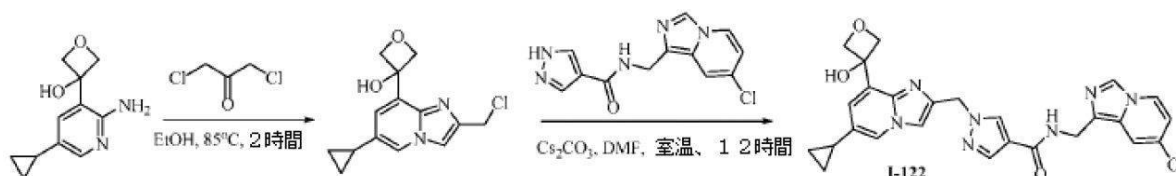
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-121)の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60mg、0.21mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(54mg、0.25mmol)、HOBt(57mg、0.42mmol)、EDCI(81mg、0.42mmol)のDMF(5mL)中混合物に、DIPEA(135mg、1.04mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(39.1mg、収率：41%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：447.1。純度：99.57%。¹H NMR(400MHz, DMSO)：δ 8.90(t, J=5.8Hz, 1H), 8.31-8.30(m, 3H), 8.15(s, 1H), 7.83-7.82(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.39=7.36(m, 1H), 7.00-6.98(m, 1H), 6.66-6.64(m, 1H), 5.74(s, 2H), 4.60(d, J=5.9Hz, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

【0601】

実施例122

スキーム121

【化167】



3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール(800mg、3.88mmol)のEtOH(10mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(1.48g、11.6mmol)を室温で添加した。得られた反応混合物を85℃で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、飽和NaHCO₃溶液を添加することによってpHを8に調整した。次いで、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄

し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$ ）により精製して、3-（2-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）オキセタン-3-オール（900mg、収率：83%）を淡黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：279.2。

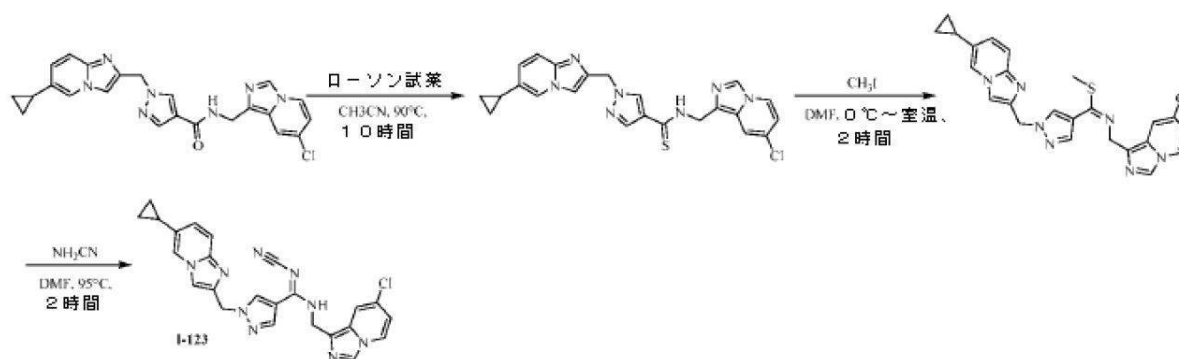
N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（I-122）の合成。3-（2-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）オキセタン-3-オール（90mg、0.33mmol）のDMF（5mL）中溶液に、N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（60mg、0.22mmol）及び Cs_2CO_3 （215mg、0.66mmol）を室温で添加した。得られた反応混合物を、室温で12時間撹拌した。水（30mL）を添加し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC（ $\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$ ）により精製して、N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（3-ヒドロキシオキセタン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（20mg、収率：12%）を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：518.1。純度：97.8%。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO）： δ 8.59（s, 1H），8.33-8.26（m, 3H），8.20（s, 1H），7.90（s, 1H），7.81-7.75（m, 1H），7.66（s, 1H），7.06（d, $J=1.6$ Hz, 1H），6.67-6.62（m, 1H），6.44（s, 1H），5.43（s, 2H），5.23（d, $J=6.5$ Hz, 2H），4.63（d, $J=6.5$ Hz, 2H），4.55（d, $J=5.7$ Hz, 2H），1.98-1.91（m, 1H），0.95-0.88（m, 2H），0.70-0.64（m, 2H）。

【0602】

実施例123

スキーム122

【化168】



N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボチオアミドの合成。N-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（400mg、0.9mmol）及びローソン試薬（544mg、1.35mmol）の CH_3CN （10mL）中混合物を、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過して、粗生成物（400mg、収率：96.6%）を白色固体として得、これを精製するこ

となく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 462.1。

【0603】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルビミドチオ酸メチルの合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボチオアミド(440mg、0.95mmol)のDMF(5mL)中溶液に、NaH(76mg、1.9mmol)を添加し、反応物を0℃で30分間攪拌した。次いで、MeI(203mg、1.43mmol)を添加した。得られた反応混合物を、室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルビミドチオ酸メチル(250mg、粗製物)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 476.2。

【0604】

N'-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-N-シアノー-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシイミドアミド(I-123)の合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルビミドチオ酸メチル(250mg、0.53mmol)及びNH₂CN(88mg、2.1mmol)のDMF(3mL)中混合物を、90℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N'-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-N-シアノー-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシイミドアミド(5mg、収率:2%)を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 470.2。純度:90.02%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.45(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.21-8.18(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.45(d, J=8Hz, 1H), 7.14(t, J=12.0Hz, 1H), 6.67(m, 1H), 5.52(s, 2H), 4.76(s, 2H), 1.96-1.92(m, 1H), 0.99-0.96(m, 2H), 0.73-0.70(s, 2H)。

【0605】

実施例124

スキーム123

10

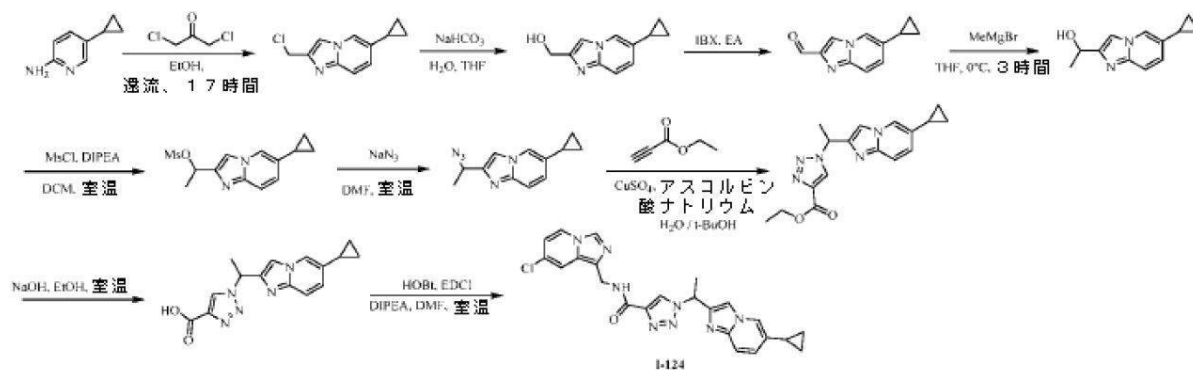
20

30

40

50

【化 1 6 9】



2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。
5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (3.3 g、25 mmol、1.0 当量) 及び
1,3-ジシクロプロパン-2-オン (12.4 g、99 mmol、4.0 当量) の EtOH (60 mL) 中混合物を、85℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水 (100 mL) を添加し、EtOAc (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=5:3) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.8 g、収率: 34.9%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

【0606】

(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。
2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.8 g、8.7 mmol) 及び NaHCO₃ (5 mL、飽和水溶液) の THF (10 mL) 中溶液を、100℃で16時間攪拌した。次いで、水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (1.45 g、粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 189.1。

【0607】

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成。(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール (1.45 g、前のステップの粗製物) 及び IBX (4.3 g、15.4 mmol、2.0 当量) の EtOAc (50 mL) 中混合物を、80℃で16時間還流した。次いで、H₂O (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=2:1) により精製して、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (780 mg、収率: 2ステップで48%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 187.1。

【0608】

1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オール
の合成。6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (750 mg、4.0 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、MeMgBr (2 mL、6.0 mmol) を0℃で滴加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×3) により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM:MeOH=10:1) により精製して、1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オール (725 mg、収率: 89.7%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 203.2。

【0609】

メタンスルホン酸 1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチルの合成。1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(725mg、3.5mmol)、DIPEA(1.35g、10.5mmol)、及びMsCl(519mg、4.55mmol)のDCM(20mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製化合物(980mg、粗製物)を得、これを次のステップに直接使用した。

【0610】

2-(1-アジドエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。メタンスルホン酸 1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル(980mg、前のステップの粗製物)及びNaN₃(680mg、10.5mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(PE:EA=2:1)により精製して、2-(1-アジドエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(225mg、収率:2ステップで28%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 228.2。

【0611】

1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。t-BuOH(10mL)及びH₂O(10mL)の混合物中の2-(1-アジドエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(225mg、0.99mmol)、プロピオール酸エチル(107.0mg、1.09mmol)、CuSO₄(173mg、1.09mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(200mg、0.99mmol)の混合物を、室温で16時間攪拌した。固体が沈殿し、これを濾過して、1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(250mg、収率:77%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 326.2。

【0612】

1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(250mg、0.77mmol)及びNaOH(111mg、2.77mmol)のTHF(10mL)及びH₂O(5mL)中混合物を、50℃で3時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O(5mL)で希釈した。HCl水溶液(1M)を添加することによって混合物のpHを4~5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(150mg、65%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 298.1。

【0613】

N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-124)の合成。1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(150mg、0.51mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(132mg、0.61mmol)、HOBt(138mg、1.02mmol)、EDCI(196mg、1.02mmol)、及びDIPEA(329mg、2.55mmol)のDMF(5mL

10

20

30

40

50

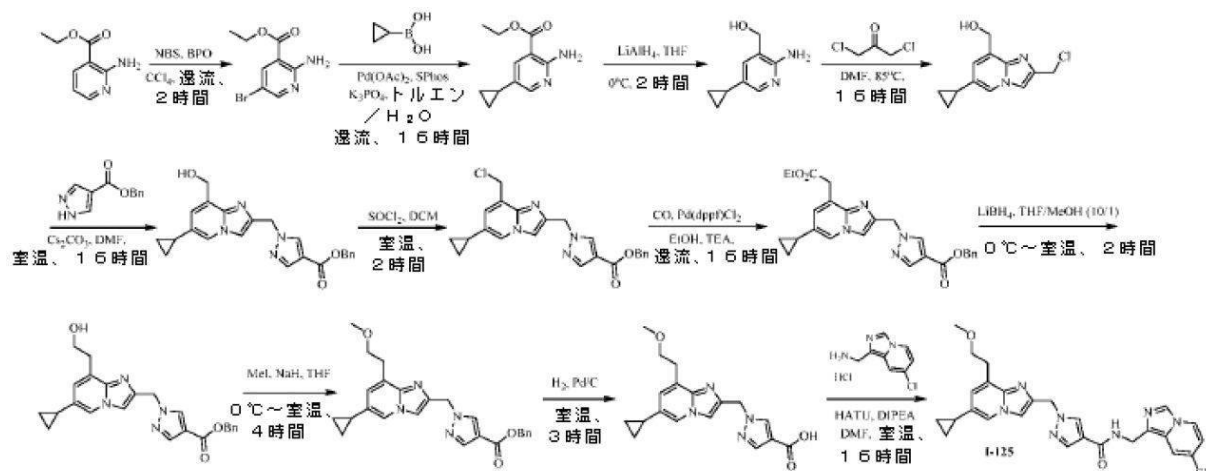
中混合物を、室温で16時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH=10:1)により精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(10 mg、収率:4%)を得た。ESI-MS[M+H]⁺:461.2。純度:100%。¹H NMR(400 MHz, MeOD): δ 8.35(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.18-8.15(m, 2H), 7.76(s, 2H), 7.37(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10(d, J=8 Hz, 1H), 6.61(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.12-6.07(m, 1H), 4.75(s, 2H), 2.02(d, J=8.0 Hz, 3H), 1.96-1.90(m, 1H), 0.99-0.95(m, 2H), 0.72-0.69(s, 2H)。

【0614】

実施例125

スキーム124

【化170】



2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチルの合成。2-アミノニコチン酸エチル(25 g、150.44 mmol)のCH₃CN(500 mL)中溶液に、NBS(32.1 g、180.5 mmol)を0°Cで30分かけて少しずつ添加した。混合物を室温に暖め、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をNaHCO₃水溶液(300 mL)で洗浄し、EtOAc(300 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチル(36.9 g、収率:100%)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS[M+H]⁺:245.1。

【0615】

2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチルの合成。トルエン(200 mL)及びH₂O(40 mL)の混合物中の2-アミノ-5-ブロモニコチン酸エチル(14.7 g、60.18 mmol)、シクロプロピルボロン酸(7.75 g、90.27 mmol)、Pd(OAc)₂(1.35 g、6.018 mmol)、SPhos(4.94 g、12.04 mmol)、及びK₃PO₄(44.7 g、210.58 mmol)の混合物を、100°Cで16時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液をEA(100 mL)で洗浄し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(EA/P E=1/5)により精製して、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル(6.0 g、収率:48%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:207.1。

【0616】

(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタノールの合成。LiAl

H₄ (2.21 g、58.2 mmol) の THF (120 mL) 中攪拌懸濁液に、2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル (6.0 g、29.1 mmol) の溶液を 0℃ で滴加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (2.2 mL)、15% (v/v) の NaOH 水溶液 (2.2 mL)、及び H₂O (6.6 mL) でクエンチした。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) により精製して、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノール (4.4 g、収率：92%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 165.2。

【0617】

(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノール (2 g、12.18 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (4.6 g、36.54 mmol) の DMF (20 mL) 中混合物を、85℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (150 mL) 中に注ぎ込み、NaHCO₃ 水溶液で pH 8 に調整し、次いで、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/2) により精製して、(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メタノール (913 mg、32%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 237.1。

【0618】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メタノール (730 mg、3.08 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (624 mg、3.08 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.5 g、4.62 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.1 g、収率：89%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 403.2。

【0619】

1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.1 g、2.73 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、SOCl₂ (1.63 mg、13.67 mmol) を 0℃ で滴加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.15 g、収率：100%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 421.1。

【0620】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.15 g

、2.73 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (200 mg、0.273 mmol)、及びEt₃N (829 mg、8.19 mmol)のEtOH (20 mL)中混合物を、還流させながらCO下で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL)中に溶解し、濾過し、濾液をH₂O (50 mL)及びブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/3)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (800 mg、収率: 64%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 459.2。

【0621】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (500 mg、1.09 mmol)のTHF (10 mL)及びMeOH (1 mL)中溶液に、LiBH₄ (119 mg、5.45 mmol)を0℃で少しずつ添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL)でクエンチし、H₂O (50 mL)で希釈した。混合物をEtOAc (50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (270 mg、収率: 59%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 417.2。

【0622】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (250 mg、0.60 mmol)のTHF (6 mL)中溶液に、NaH (48 mg、1.2 mmol)を0℃で添加した。30分間攪拌後、THF (1 mL)中のMeI (170 mg、1.2 mmol)を添加した。混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O (50 mL)でクエンチし、EtOAc (50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/2)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (70 mg、収率: 27%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 417.2。

【0623】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (70 mg、0.163 mmol)、及びPd/C (30 mg)のMeOH (5 mL)中混合物を、H₂ (バルーン)下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシエチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (55 mg、収率: 100%)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 341.2。

【0624】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((

10

20

30

40

50

20

【化 1 7 1】



【 0 6 2 6 】

50

－2－（エトキシメチレン）－3－オキソブタン酸エチル（3 g、13.6 mmol）の $t\text{-BuOMe}$ （20 mL）中溶液に、 N_2H_4 （3 mL）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。 H_2O （50 mL）を添加し、 EtOAc （50 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル（ $\text{PE}/\text{EA}=10/1$ ）により精製して、3－（クロロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（1.7 g、収率：66.5%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：189.1。

【0627】

3－（シアノメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチルの合成。 CH_3CN （20 mL）及び H_2O の混合物（3 mL）中の NaCN （390 mg、8.0 mmol）の溶液に、3－（クロロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（507 mg、2.7 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水（50 mL）を添加し、 EtOAc （50 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをC-18逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、3－（シアノメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（200 mg、収率：41%）を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：180.2。

【0628】

3－（シアノメチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチルの合成。2－（クロロメチル）－6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（103 mg、0.5 mmol）、3－（シアノメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（90 mg、0.5 mmol）、及び Cs_2CO_3 （489 mg、3 mmol）のDMF（3 mL）中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を H_2O （20 mL）で希釈し、 EtOAc （50 mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 ： $\text{CH}_3\text{OH}=10:1$ ）により精製して、3－（シアノメチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（55 mg、収率：31%）を褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：350.2。

【0629】

3－（（2H－テトラゾール－5－イル）メチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチルの合成。3－（シアノメチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（460 mg、1.32 mmol）、 NaN_3 （428 mg、6.58 mmol）、 NH_4Cl （352 mg、6.58 mmol）のDMF（5 mL）中混合物を、シールドチューブ中で130℃にて6時間攪拌した。水（50 mL）を添加し、 EtOAc （50 mL $\times$ 4）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、3－（（2H－テトラゾール－5－イル）メチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（121 mg、収率：23%）を褐色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：393.2。

【0630】

3－（（2H－テトラゾール－5－イル）メチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸の合成。 $\text{THF}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ （2 mL/2 mL/1 mL）の混合物中の3－（（2H－テトラゾール－5－イル）メチル）－1－（（6－シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン－2－イル）メチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸エチル（121 mg、0.31 mmol）の溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ （26 mg、0.62 mmol）

）を添加した。混合物を60℃で8時間攪拌した。2MのHCl水溶液を添加することによって混合物のpHを6に調整し、濾過して、3-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(96mg、収率：85%)を褐色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：365.1。

【0631】

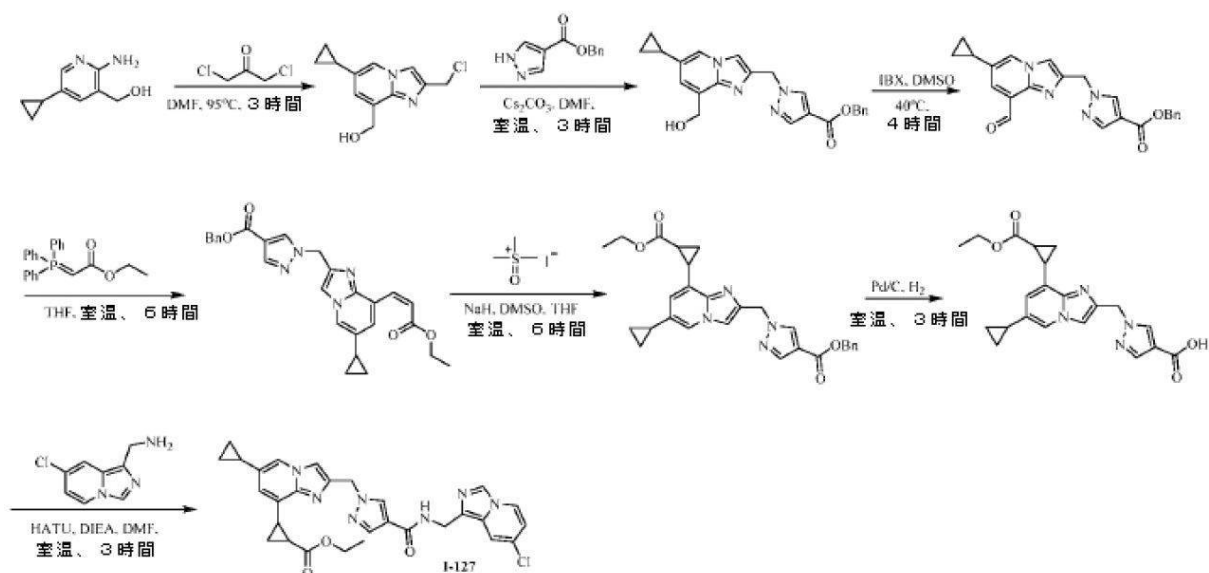
3-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(126)の合成。3-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(40mg、0.11mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(24mg、0.11mmol)、HOBt(28mg、0.22mmol)、EDCI(40mg、0.22mmol)、及びDIPEA(72mg、0.55mmol)のDMF(2mL)中混合物を、室温で18時間攪拌した。水(15mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。H₂O層を濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、3-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(9.9mg、収率：17%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：528.1。純度：98.16%。¹H NMR(400MHz, DMSO)： δ 9.08(s, 1H), 8.32-8.28(m, 3H), 8.17(s, 1H), 7.76-7.75(m, 2H), 7.39(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99(dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.63(dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.54(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.36(s, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

【0632】

実施例127

スキーム126

【化172】



(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタ

ノール (4.8 g、29 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (14.8 g、117 mmol) を添加した。混合物を 95℃ で 3 時間撹拌した。反応物を NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) でクエンチし、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / PE = 1 / 2) により精製して、(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メタノール (3.5 g、収率: 51%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 237.1。

【0633】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メタノール (3.5 g、14.65 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (2.8 g、14.7 mmol)、及び Cs₂CO₃ (11.9 g、36.6 mmol) の DMF (15 mL) 中混合物を、室温で 3 時間撹拌した。反応物を H₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製し、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (3.16 g、収率: 54%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 403.1。

【0634】

1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (3.16 g、7.9 mmol) 及び IBX (4.4 g、15.7 mmol) の DMSO (15 mL) 中混合物を、40℃ で 4 時間撹拌した。反応物を H₂O (60 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 10 / 1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.48 g、収率: 47%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 401.1。

【0635】

(Z)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロパー-1-エン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.48 g、3.7 mmol) の THF (30 mL) 中溶液に、2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン) 酢酸エチル (1.42 g、4.1 mmol) を添加し、混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 15 / 1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル) シクロプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (890 mg、収率: 51%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 471.1。

【0636】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル) シクロプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。NaH (68.4 mg、2.85 mmol) の DMSO (10 mL)

中懸濁液に、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム（967mg、4.39mmol）を室温で添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（890mg、1.9mmol）のDMSO（3mL）中溶液を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。H₂O（50mL）を添加し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラム（DCM/MeOH：10/1）を使用して精製して、1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（545mg、収率：59%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：485.1。

【0637】

1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（545mg、1.13mmol）のMeOH（10mL）中混合物に、Pd/C（100mg）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（354mg、収率：80%）を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：495.1。

【0638】

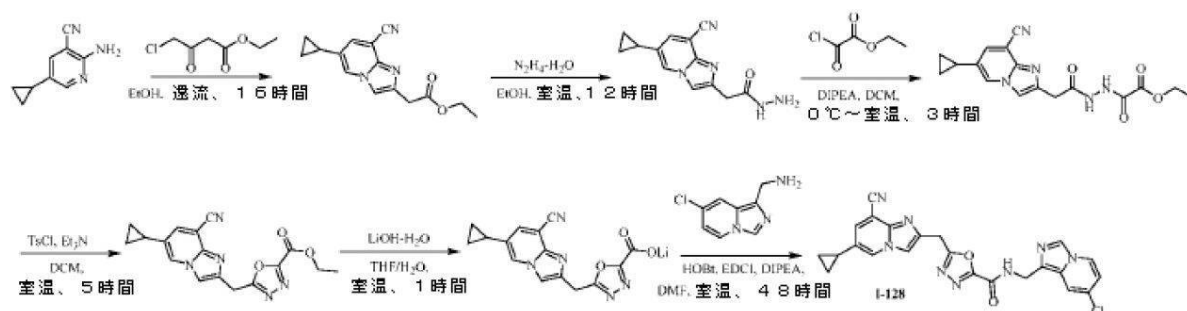
2-（2-（（4-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸エチル（I-127）の合成。1-（（6-シクロプロピル-8-（2-（エトキシカルボニル）シクロプロピル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（354mg、0.72mmol）、（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（188mg、0.86mmol）、DIPEA（1mL、7.5mmol）、及びHATU（410mg、1.08mmol）のDMF（5mL）中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O（30mL）で希釈し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、2-（2-（（4-（（7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸エチル（17.5mg、収率：4.4%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：558.2。¹H NMR（400MHz, DMSO）：δ 8.59（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 8.35-8.26（m, 2H）, 8.23-8.14（m, 2H）, 7.88（s, 1H）, 7.81-7.74（m, 1H）, 7.66（s, 1H）, 6.73（d, J = 1.4 Hz, 1H）, 6.65（dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H）, 5.40（s, 2H）, 4.55（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 4.09（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 2.84-2.79（m, 1H）, 2.44-2.37（m, 1H）, 1.89-1.82（m, 1H）, 1.76-1.73（m, 1H）, 1.49-1.41（m, 1H）, 1.19（t, J = 7.1 Hz, 3H）, 0.90-0.85（m, 2H）, 0.72-0.62（m, 2H）。

【0639】

実施例128

スキーム 127

【化173】



10

2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチルの合成。2-アミノ-5-シクロプロピルニコチンニトリル(1.5g、9.4mmol)のEtOH(30mL)中溶液に、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル(4.0g、28.2mmol)を室温で添加し、得られた混合物を還流させながら16時間撹拌した。飽和NaHCO₃溶液を添加することによって約pH8に調整した混合物に、水(100mL)を添加した。次いで、混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル(1.4g、収率：55%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 270.1。

20

【0640】

2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトヒドラジドの合成。2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル(1.4g、5.2mmol)及びN₂H₄·H₂O(2mL)のEtOH(10mL)中混合物を、室温で12時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(1.3g、収率：98%)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 256.1。

30

【0641】

2-(2-(2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチルの合成。2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトヒドラジド(700mg、2.7mmol)及びDIPEA(1.05g、8.1mmol)のDCM(20mL)中溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(561mg、4.1mmol)を0°Cでゆっくりと添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物をDCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(DCM/MeOH=10/1)、2-(2-(2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル(500mg、収率：50%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 356.1。

40

【0642】

5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。2-(2-(2-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル(500mg、1.4mmol)及びEt₃N(426mg、4.2mmol)のDCM(10mL)中溶液に、TsCl(400mg、2.1mmol)のDCM(5mL)中溶液を室温で添加し、混合物をこの温

50

度で16時間撹拌した。水(30 mL)を添加し、混合物をDCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(200 mg、収率:42%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 338.1。

【0643】

5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウムの合成。5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(200 mg、0.59 mmol)及びLiOH(43 mg、1.8 mmol)のTHF/H₂O(4 mL/2 mL)混合物中溶液を、室温で1時間撹拌した。THFを濃縮し、残ったH₂O相を凍結乾燥して、5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム(220 mg、粗製物)を赤色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 310.1。

【0644】

N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(I-128)の合成。5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム(100 mg、0.31 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(82 mg、0.38 mmol)、EDCI(123 mg、0.64 mmol)、HOBt(86 mg、0.64 mmol)、及びDIPEA(206 mg、1.6 mmol)のDMF(5 mL)中混合物を、室温で48時間撹拌した。混合物をDCM/MeOH(30 mL、10/1 (v/v))で希釈し、H₂O(20 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(25 mg、収率:17%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 473.1。純度:96.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37-8.26 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H)。

【0645】

実施例129

スキーム128

10

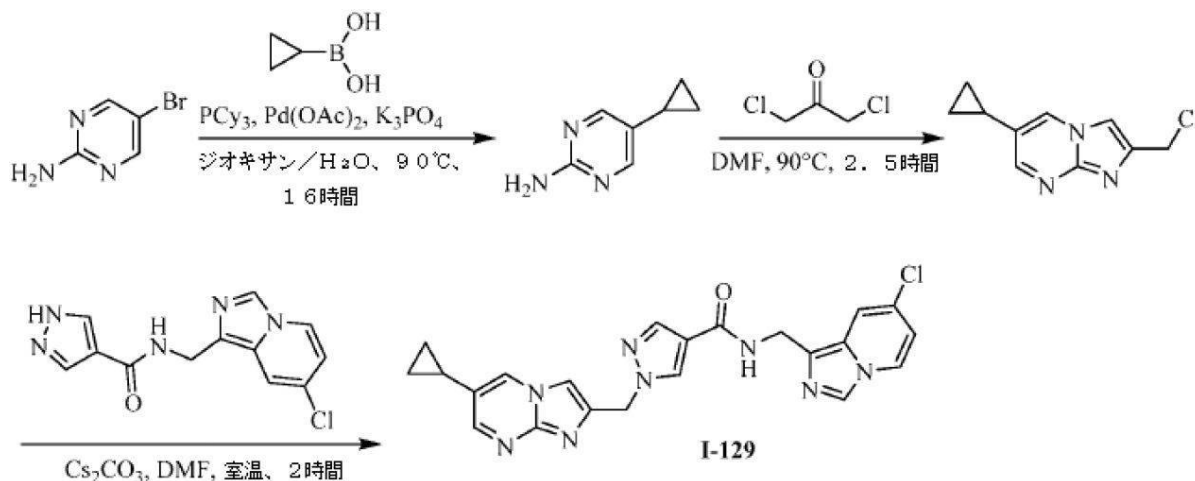
20

30

40

50

【化 174】



5-シクロプロピルピリミジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリミジン-2-アミン (1.0 g、5.75 mmol) のジオキサン/H₂O (20 mL/3 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1.98 g、23 mmol)、二酢酸パラジウム (134 mg、0.63 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (322 mg、1.15 mmol)、及びリン酸カリウム (4.24 g、20.12 mmol) を添加した。得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (807 mg、収率：95%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺：136.2。

【0646】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジンの合成。5-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (600 mg、4.44 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、1,3-ジシクロプロパン-2-オン (2.73 g、22.2 mmol) を添加した。得られた混合物を80℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (80 mg、収率：9%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺：208.1。

【0647】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-129) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (75 mg、0.36 mmol) のDMF (2 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (234 mg、0.72 mmol)、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (97 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (15 mg、収率：12%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：447.1。純度：98.61%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J

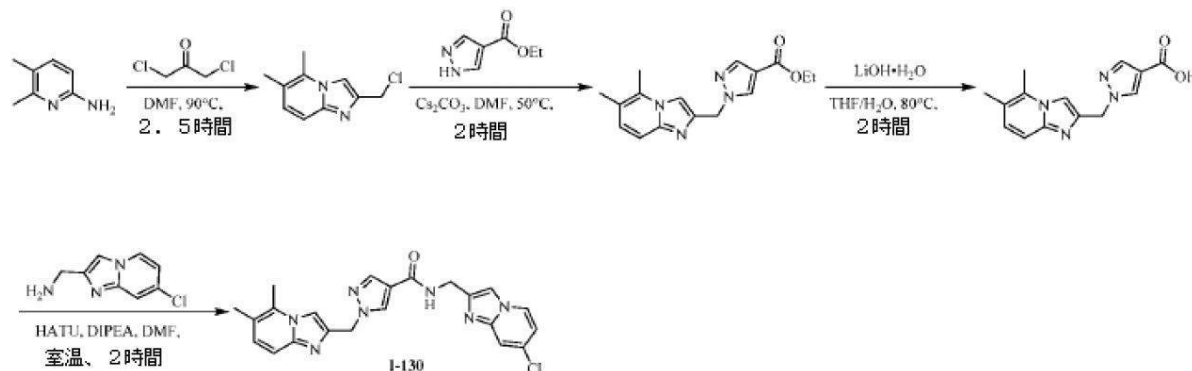
= 7.2 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

【0648】

実施例130

スキーム129

【化175】



5, 6-ジメチルピリジン-2-アミンの合成。5, 6-ジメチルピリジン-2-アミン (1.0 g、8.2 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (4.2 g、32.8 mmol) を添加した。得られた混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物をH₂O (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(クロロメチル)-5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.0 g、収率：63%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺：195.1。

【0649】

1-((5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (150 mg、0.77 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (500 mg、1.54 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (119 mg、0.85 mmol) を添加した。得られた混合物を50℃で2時間攪拌し、次いで、H₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (200 mg、収率：87%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺：299.2。

【0650】

1-((5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (I-131) の合成。1-((5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (194 mg、0.65 mmol) のTHF/H₂O混合溶媒 (3 mL/3 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (78 mg、3.3 mmol) を添加した。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。THFを蒸発させ、1MのHCl溶液を添加することによってH₂O相のpHを5に調整した。得られた固体沈殿物を濾過して、1-((5, 6-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (160 mg、収率：90%) を得、これを更に精製することなく次のステップ

に使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 270.1。

【0651】

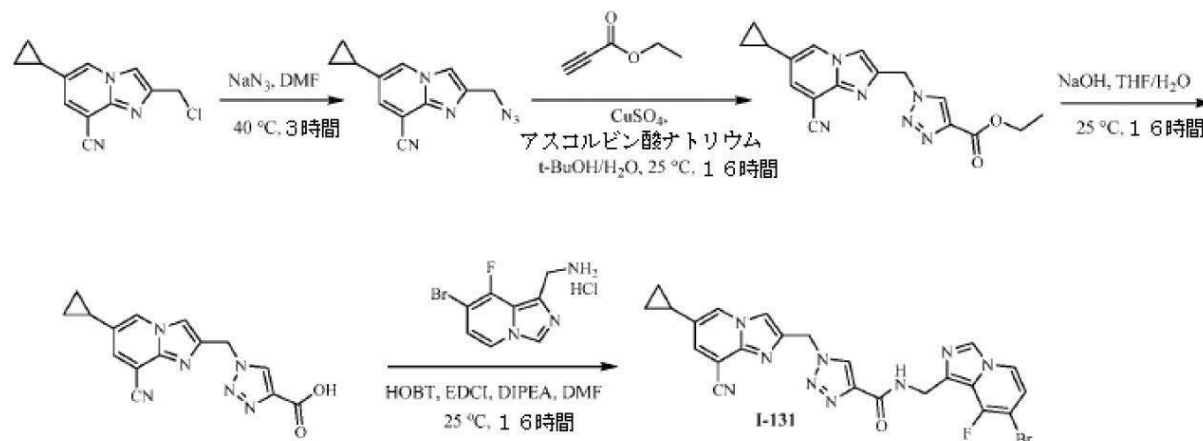
N-((7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-130)の合成。1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100mg、0.37mmol)の無水DMF(5mL)中溶液に、HATU(184mg、0.49mmol)、DIPEA(125mg、0.97mmol)、及び(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(58mg、0.37mmol)を室温で添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-((5,6-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(33.7mg、収率:21%)を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 434.1。純度:99.2%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 8.80(s, 1H), 8.72(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38-8.32(m, 2H), 7.98(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.84(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87(d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 4.64(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

【0652】

実施例131

スキーム130

【化176】



2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(100mg、0.43mmol)の無水DMF(2mL)中混合物に、NaN₃(39mg、0.65mmol)を添加し、25℃で3時間撹拌した。次いで、H₂O(20mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(EtOAc/PE=3/2)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(70mg、収率:68%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 239.2。

【0653】

1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボニトリル(70mg、0.29mmol)、CuSO₄(24mg、0.15mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(30mg、0.15mmol)のt-BuOH/H₂O(3/3mL)中混合物に、プロピオール酸エチル(43mg、0.44mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。次いで、H₂O(20mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(95mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 337.2。

10

【0654】

1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(95mg、前のステップの粗製物)のTHF/H₂O(2/2mL)中混合物に、NaOH(34mg、0.85mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌し、1MのHClを添加して、pHを約5に調整し、EtOAc/MeOH(10:1、20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(70mg、粗製物)を灰色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 309.2。

20

【0655】

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-131)の合成。1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(70mg、前のステップの粗製物)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(55mg、0.23mmol)、HOBT(54mg、0.4mmol)、EDCI(75mg、0.4mmol)のDMF(3mL)中混合物に、DIPEA(126mg、0.98mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。次いで、反応物をH₂O(20mL)中に注ぎ込み、沈殿物を濾過し、DCM(10mL)で洗浄して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(60mg、収率:38%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 534.1。純度:96.81(214nm)、98.17(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73-8.69(m, 2H), 8.59-8.50(m, 2H), 8.14(d, J=6.8Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.82(s, 1H), 5.81(s, 2H), 4.70(s, 2H), 1.99-1.98(m, 1H), 0.97-0.96(m, 2H), 0.76-0.75(m, 2H)。

30

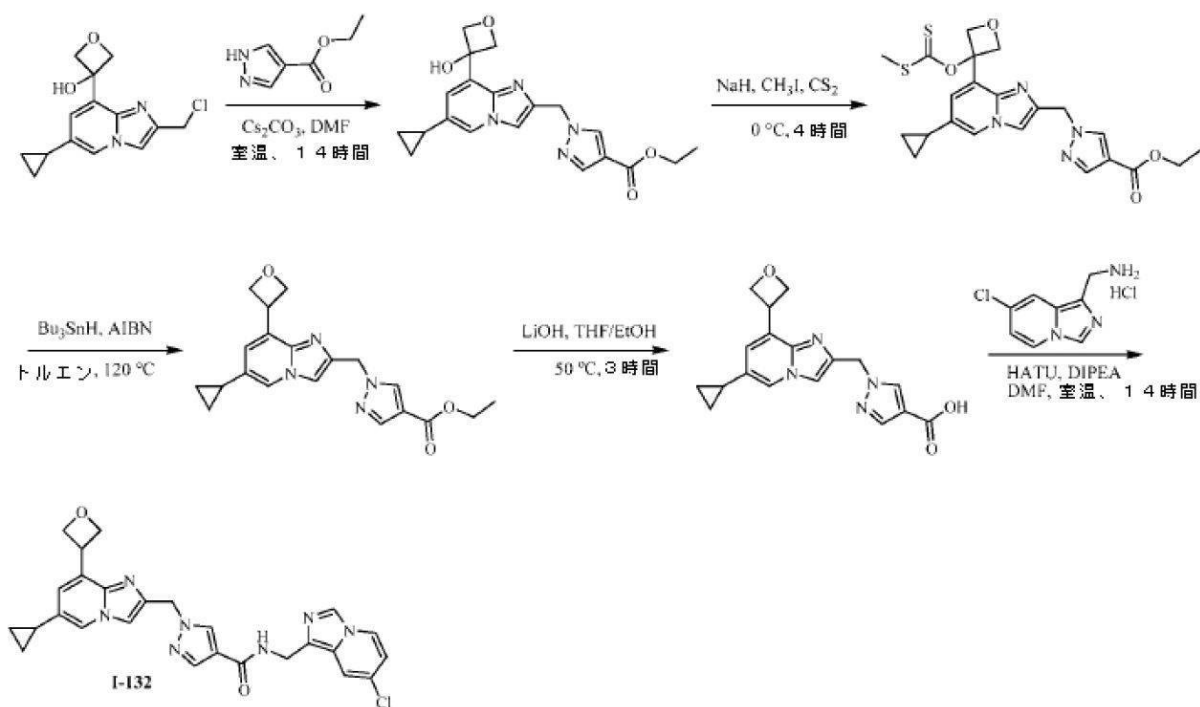
40

【0656】

実施例132

スキーム131

【化 1 7 7】



1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール(1.2g、4.3mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(725mg、5.2mmol)、及びCs₂CO₃(2.1g、6.45mmol)のDMF(30mL)中混合物を、室温で14時間撹拌した。水(150mL)を反応物に添加し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.1g、収率：67%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺：383.2。

【0657】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(600mg、1.57mmol)のTHF(15mL)中溶液に、NaH(127mg、3.14mmol、油中60%)を0℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を0℃で30分間撹拌した。次いで、CS₂(239mg、3.14mmol)を0℃で添加した。撹拌後30分間、CH₃I(446mg、3.14mmol)を添加し、室温で1時間撹拌した。反応物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(650mgの粗製物)を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS[M+H]⁺：473.1。

【0658】

1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(前のステップの650mg粗製物)ならびに Bu_3SnH (917mg、3.14mmol)及び AIBN (515mg、3.14mmol)のトルエン(20mL)中溶液を、120℃で12時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを H_2O (50mL)で希釈し、 EtOAc (50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー($\text{EA/PE}=2/1$)により精製して、1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、収率：2ステップで17%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.2。

【0659】

1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、0.27mmol)及び LiOH (37mg、1.53mmol)の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (10mL/5mL)中混合物を、50℃で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ナトリウム塩(150mgの粗製物)を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.1。

【0660】

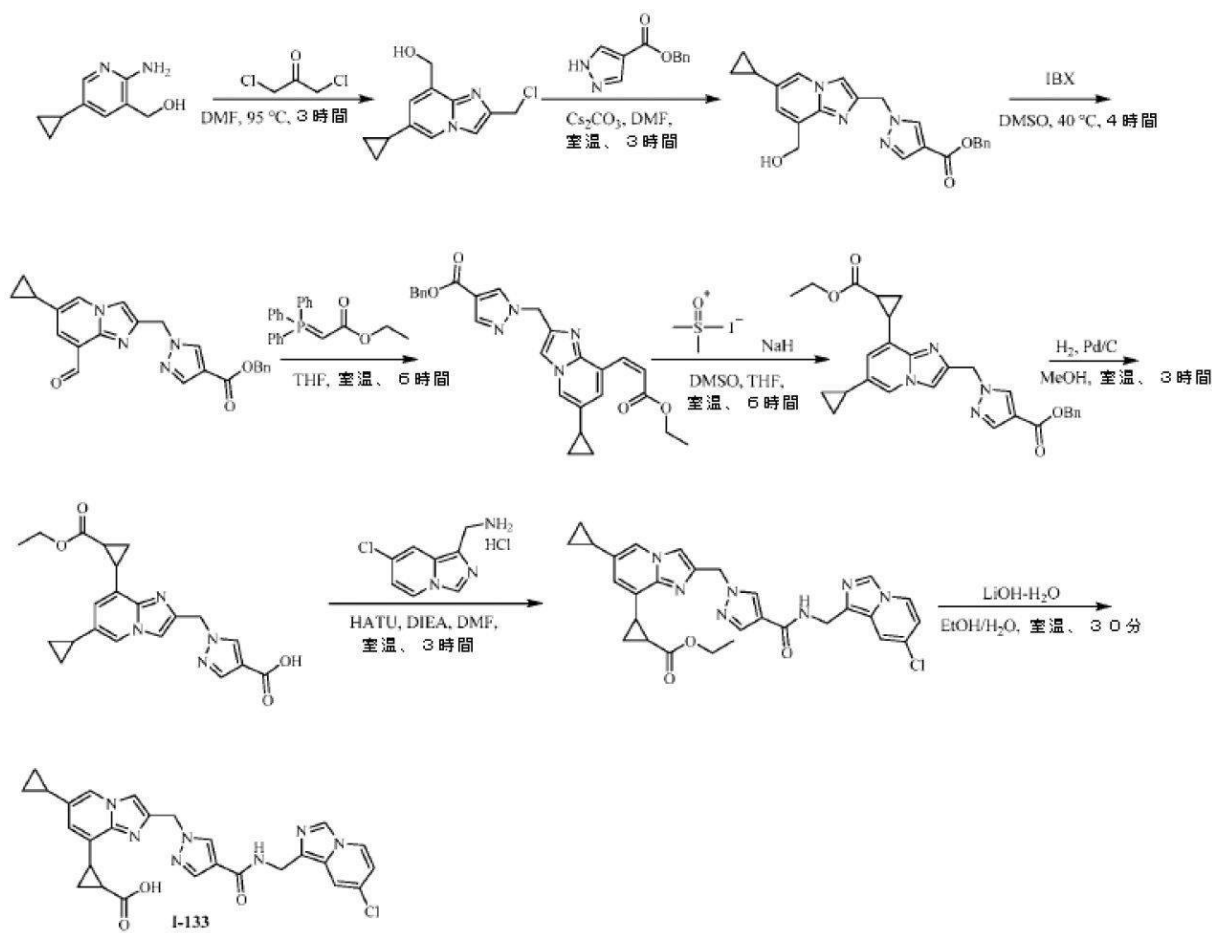
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-132)の合成。1-((8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(87mg、0.4mmol)、 HATU (177mg、0.47mmol)の DMF (10mL)中溶液に、 DIPEA (200mg、1.55mmol)を添加した。得られた混合物を室温で14時間撹拌した。 H_2O (30mL)を反応物に添加し、 EtOAc (40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(25mg、収率：2ステップで18%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 502.2。純度：99.2(214nm)、99.0(254nm)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58(t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 8.33-8.27(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.17(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.67-6.62(m, 1H), 5.39(s, 2H), 4.94-4.91(m, 2H), 4.85-4.75(m, 2H), 4.69-4.63(m, 1H), 4.55(d, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 1.96-1.88(m, 1H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.72-0.67(m, 2H)。

【0661】

実施例133

スキーム132

【化 1 7 8】



(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタノール(4.8 g、29 mmol)のDMF(30 mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(14.8 g、117 mmol)を室温で添加し、次いで、95 °Cで加熱した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした(約3時間)。反応物を室温に冷却し、pH=8までNaHCO₃でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルカラム(溶出液:EtOAc/PE:1/2)を用いて精製して、(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(3.5 g、純度:93%、収率:51%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 236.1。

【0662】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(3.5 g、14.65 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(2.8 g、14.65 mmol)、及びCs₂CO₃(11.9 g、36.6 mmol)のDMF(15 mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O(30 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH:10/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.16 g、収率:54%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 402.1。

【0663】

1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.16g、7.9mmol)のDMSO(15mL)中溶液に、IBX(4.4g、15.7mmol)を室温で添加し、次いで、40℃まで暖め、4時間攪拌した。反応物をH₂O(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(溶出液:DCM/MeOH:10/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.48g、収率:54%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:401.1。

10

【0664】

(Z)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロパー-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.48g、3.7mmol)のTHF(30mL)中溶液に、2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)酢酸エチル(1.42g、4.1mmol)を室温で添加し、6時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製混合物を得、これをフラッシュシリカゲルカラム(溶出液:DCM/MeOH:15/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(890mg、純度:91.5%、収率:51%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:470.1。

20

【0665】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(890mg、1.9mmol)及びヨウ化トリメチルスルホニウム(627mg、2.85mmol)のTHF/DMSO(30/3mL)中混合物に、NaH(190mg、2.85mmol)を添加し、室温で6時間攪拌した。反応物をH₂O(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルカラム(溶出液:DCM/MeOH:10/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(545mg、収率:59%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:485.2。

30

40

【0666】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(545mg、1.13mmol)のMeOH(10mL)中溶液に、Pd/C(50mg)を添加し、水素下で室温にて3時間攪拌した。反応物をセライトパッドを通して濾過し、MeOHで洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製の1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ

50

ン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(354mg、収率:80%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 394.1。

【0667】

2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(35.4mg、0.09mmol)のDMF(3mL)中混合物に、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(31mg、0.14mmol)、DIPEA(0.1mL、0.75mmol)、HATU(45mg、0.12mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(溶出液:DCM/MeOH:10/1)により精製して、2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(17.5mg、収率:35%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 558.2。純度:96.0(214nm)、95.8(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(t, J=5.7Hz, 1H), 8.35-8.26(m, 2H), 8.23-8.14(m, 2H), 7.88(s, 1H), 7.81-7.74(m, 1H), 7.66(s, 1H), 6.73(d, J=1.4Hz, 1H), 6.65(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 4.09(q, J=7.1Hz, 2H), 2.84-2.79(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.76-1.73(m, 1H), 1.49-1.41(m, 1H), 1.19(t, J=7.1Hz, 3H), 0.90-0.85(m, 2H), 0.72-0.62(m, 2H)。

【0668】

2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(I-133)の合成。2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(56mg、0.1mmol)のEtOH/H₂O(3mL/1mL)中混合物に、LiOH·H₂O(24mg、0.56mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。HCl(水溶液)でpH=6に調整した後、反応混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、粗製残留物を分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(30mg、収率:57%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M-H]^-$: 529.8。純度:97.1(214nm)、98.0(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.95(s, 1H), 8.59(t, J=5.5Hz, 1H), 8.31-8.29(m, 2H), 8.20(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.65(dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.56(d, J=5.6Hz, 2H), 2.84-2.

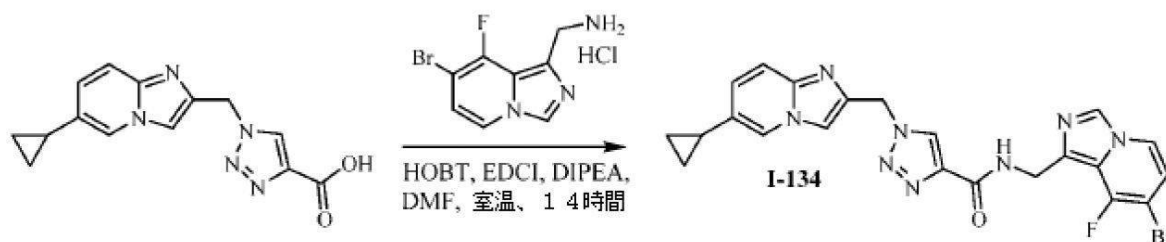
7.5 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.76–1.68 (m, 1H), 1.49–1.35 (m, 1H), 0.92–1.84 (m, 2H), 0.75–0.58 (m, 2H)。

【0669】

実施例 134

スキーム 133

【化179】



10

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-134) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.35 mmol)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (114 mg、0.41 mmol)、HOBT (67 mg、0.49 mmol)、及び EDCI (94 mg、0.49 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (226 mg、1.75 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応物を H₂O (40 mL) 中に注ぎ込むと、黄色固体が析出した。混合物を濾過し、ケーキを乾燥して、粗生成物を得、これを DCM (25 mL) と共にトリチュレートして、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (65 mg、収率：36%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 509.0、純度：98.79 (214 nm)、98.38 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 6.83–6.80 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.96–1.89 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H)。

20

30

【0670】

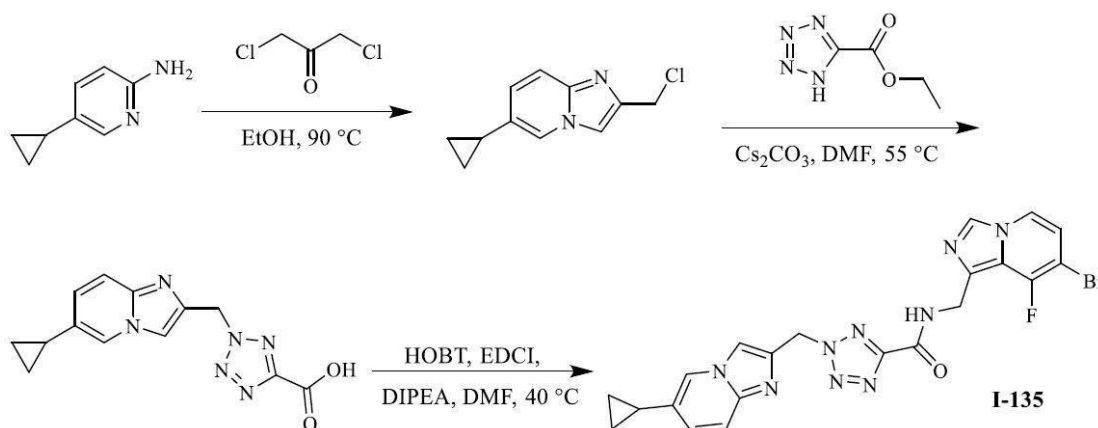
実施例 135

スキーム 134

40

50

【化 180】



2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル(320mg、2.38mmol)、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(906mg、7.14mmol)のEtOH(5mL)中混合物を、90℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、pH約8までNaHCO₃飽和水溶液を添加し、次いで、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=2/1)により精製して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸(200mg、収率：41%)を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

【0671】

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルの合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル(71mg、0.5mmol)、及びCs₂CO₃(323mg、1mmol)のDMF(3mL)中混合物を、55℃で6時間撹拌した。次いで、H₂Oを添加し(10mL)、HCl(2N)を添加することによって混合物のpHを5に調整し、次いで、凍結乾燥して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸(500mg、粗製物)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

【0672】

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド(I-135)の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸(250mg、前のステップの粗製物)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(45mg、0.16mmol)、HOBT(73mg、0.54mmol)、EDCI(103mg、0.54mmol)、及びDIPEA(174mg、1.35mmol)のDMF(2mL)中混合物を、40℃で26時間撹拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出し、合わせた有機層をH₂O(10mL)により、次いで、ブラインにより洗浄し、次いで、濃縮し、粗製物を分取HPLCにより精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミド(3.3mg、収率：4.03%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 510.0。純度：97.65%(214nm)、99.08%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (s,

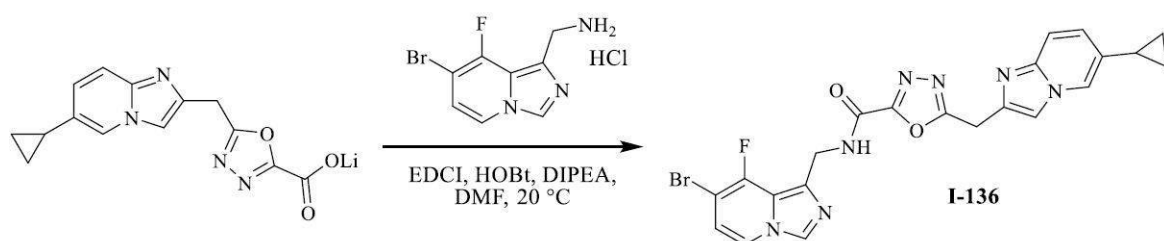
1 H), 8.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.96–1.89 (m, 1H), 0.93–0.91 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H)。

【0673】

実施例136

スキーム135

【化181】



10

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (I-136) の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム (100.0 mg、0.35 mmol)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)-メタンアミン塩酸塩 (98.6 mg、0.35 mmol)、EDCI (134.4 mg、0.70 mmol)、HOBT (94.5 mg、0.70 mmol)、及び DIPEA (0.18 mL、1.05 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、20 °C で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMF を除去し、DCM/MeOH (300 mL、10/1 (v/v)) で希釈し、H₂O (100 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (25.5 mg、収率：14.3%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 509.9。純度：95.1 (214 nm)、96.6 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.98–1.85 (m, 1H), 1.00–0.84 (m, 2H), 0.74–0.61 (m, 2H)。

20

30

40

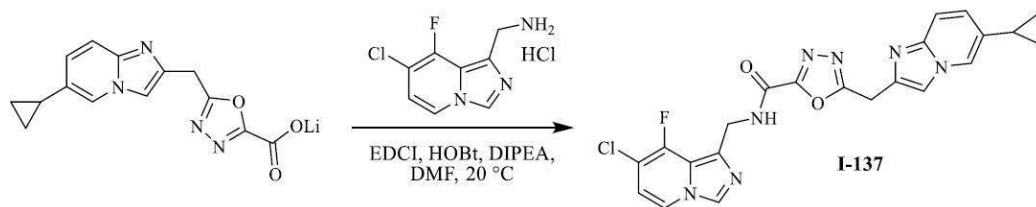
【0674】

実施例137

スキーム136

50

【化 1 8 2】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (I-137) の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム (100.0 mg、0.35 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (82.3 mg、0.35 mmol)、EDCI (134.4 mg、0.70 mmol)、HOBT (94.5 mg、0.70 mmol)、及び DIPEA (0.18 mL、1.05 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、20 °C で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMF を除去し、DCM/MeOH (300 mL、10/1 (v/v)) で希釈し、H₂O (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (30.0 mg、収率：18.4%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：466.2。純度：97.6 (214 nm)、99.1 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 2H), 0.75-0.55 (m, 2H)。

【0675】

実施例 138

スキーム 137

10

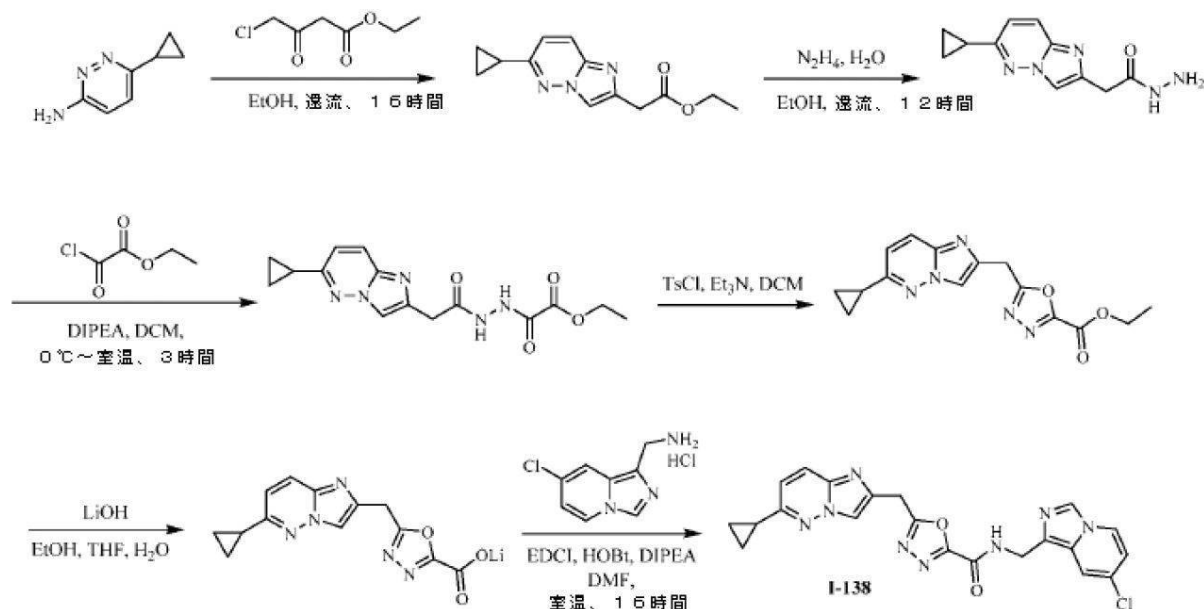
20

30

40

50

【化 183】



10

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)酢酸エチルの合成。6-シクロプロピルピリダジン-3-アミン(1.00g、7.40mmol)のEtOH(10mL)中混合物に、4-クロロ-3-オキソブタン酸エチル(3.65g、22.19mmol)を室温で添加した。次いで、混合物を80℃まで加熱し、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0~10%MeOH)により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)酢酸エチル(1.1g、粗製物)を暗赤色油として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 246.2。

20

【0676】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトヒドラジドの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)酢酸エチル(1.00g、前のステップの粗製物)のEtOH(10mL)中溶液に、ヒドラジン水和物(1mL)を室温で添加した。混合物を80℃まで加熱し、12時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE中の0~100%EtOAc)により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトヒドラジド(480mg、2ステップで29%)を赤色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 232.1。

30

【0677】

2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセトヒドラジド(477mg、2.06mmol)のDCM(10mL)中溶液に、DIPEA(533.18mg、4.13mmol)及び2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(422.4mg、3.09mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0~10%MeOH)により精製して、2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル(450mg、収率: 65%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 332.2。

40

【0678】

5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチルの合成。2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸エチル(450mg、収率: 65%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 332.2。

50

ル) - 2 - オキソ酢酸エチル (450 mg、1.36 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、TsCl (258 mg、1.36 mmol)、Et₃N (274 mg、2.72 mmol) を室温で添加した。混合物を 2 時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE 中の 0 ~ 100% EtOAc) により精製して、5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸エチル (240 mg、収率: 56%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 314.2。

【0679】

5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸リチウムの合成。5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸エチル (40 mg、0.128 mmol) の EtOH / THF / H₂O (1 mL / 1 mL / 1 mL) 中溶液に、LiOH · H₂O (10 mg、0.255 mmol) を室温で添加した。混合物を 40 °C まで加熱し、0.5 時間撹拌した。混合物をフリーズドライして、5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸リチウム (50 mg、粗製物) を淡紅色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 286.1。

【0680】

N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド (I-138) の合成。5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸リチウム (50 mg、前のステップの粗製物) の DMF (3 mL) 中溶液に、EDCI (58 mg、0.3 mmol)、HOBt (40 mg、0.2 mmol)、DIPEA (65 mg、0.5 mmol)、及び (7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (54 mg、0.25 mmol) を室温で添加した。混合物を 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド (3 mg、収率: 5%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 449.0。純度: 98.12 (214 nm)、97.17 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.13 - 2.23 (m, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)。

【0681】

実施例 139

スキーム 138

10

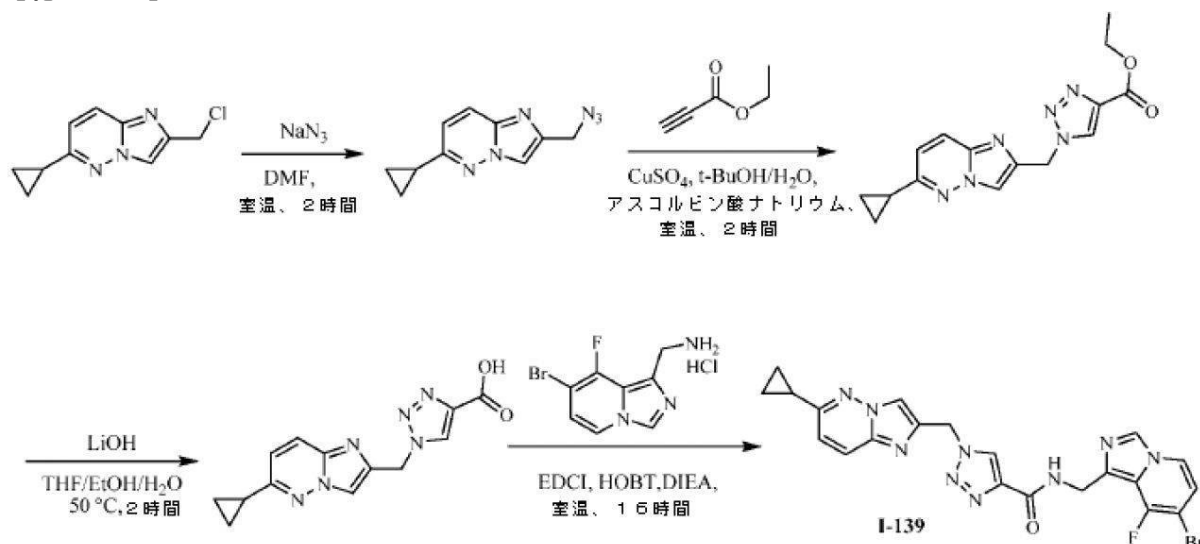
20

30

40

50

【化 1 8 4】



2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(900mg、4.33mmol)の無水DMF(5mL)中混合物に、NaN₃(631mg、9.71mmol)を室温で添加した。混合物を2時間撹拌した後、H₂O(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE中の0~40%EtOAc)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(735mg、収率:79.16%)を暗赤色油として得た。ESI-MS[M+H]⁺:215.2。

【0682】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(730mg、3.4mmol)及びプロピオール酸エチル(501.42mg、5.11mmol)のt-BuOH/H₂O(5mL/5mL)中溶液に、CuSO₄(543mg、3.4mmol)及びアスコルビン酸ナトリウム(675mg、3.41mmol)を室温で添加した。混合物を2時間撹拌した後、これを濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE中の0~10%EtOAc)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(600mg、収率:56%)を赤色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:313.2。

【0683】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、0.32mmol)のTHF/EtOH/H₂O(0.2mL/0.2mL/0.2mL)中の溶液に、LiOH(15.33mg、0.64mL)を添加した。混合物を50°Cまで2時間加熱した。HCl(2M)を添加することによって混合物のpHを5に調整し、次いで、混合物をフリーズドライして、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(110mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

【0684】

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチ

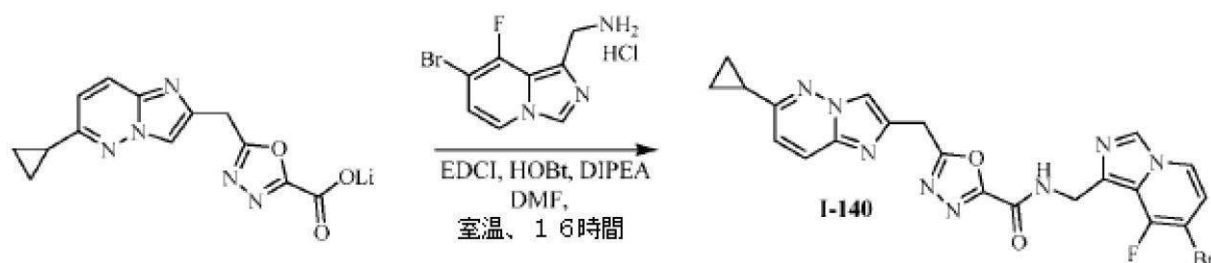
ル) - 1 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-139) の合成。1 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (110 mg、前のステップの粗製物) の DMF (5 mL) 中溶液に、EDCI (101 mg、0.53 mmol)、HOBT (71 mg、0.53 mmol)、DIPEA (227 mg、1.76 mmol)、及び (7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (99 mg、0.35 mmol) を室温で添加した。混合物を 16 時間攪拌した後、反応物を H₂O 中に注ぎ込み、沈殿物を濾過し、MeOH により洗浄して、N - ((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル) - 1 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (25.8 mg、収率：15%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 510.0。純度：97.38 (214 nm)、93.35 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

【0685】

実施例 140

スキーム 139

【化185】



N - ((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル) - 5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (I-140) の合成。5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム (50 mg、粗製物) の DMF (3 mL) 中溶液に、EDCI (58 mg、0.3 mmol)、HOBT (40 mg、0.3 mmol)、DIPEA (65 mg、0.5 mmol)、及び (7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (70 mg、0.25 mmol) を室温で添加した。混合物を 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、N - ((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル) - 5 - ((6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (5 mg) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 511.0。純度：95.73 (214 nm)、96.89 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.

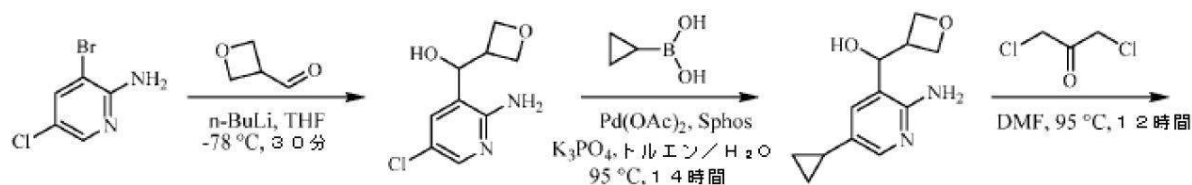
4.7 (s, 2H), 2.21–2.14 (m, 1H), 1.12–1.02 (m, 2H), 1.01–0.92 (m, 2H)。

【0686】

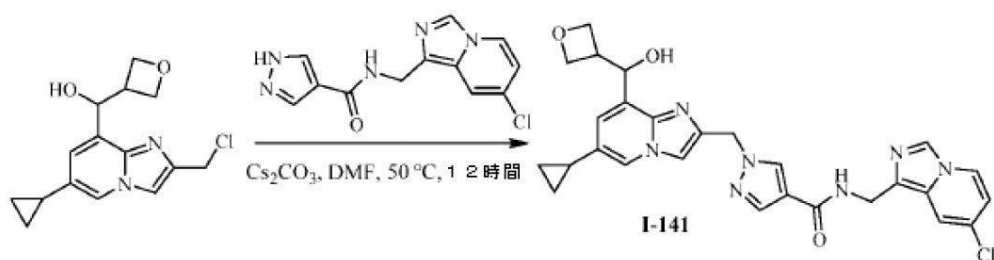
実施例141

スキーム140

【化186】



10



20

(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン(800mg、3.86mmol)のTHF(20mL)中溶液に、*n*-BuLi(6.4mL、15.5mmol、ヘキサン中の2.4M溶液)を-78℃で添加し、10分間攪拌した。次いで、オキセタン-3-カルバルデヒド(1.3g、15.4mmol)の5mLのTHF中溶液を添加した。得られた反応物を-78℃で5分間攪拌した。反応物をNH₄Cl水溶液(20mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(400mg、収率：48%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 215.2。

30

【0687】

(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(400mg、1.87mmol)、シクロプロピルボロン酸(209mg、2.43mmol)、Pd(OAc)₂(42mg、0.187mmol)、Sphos(165mg、0.374mmol)、及びK₃PO₄(1.2g、5.61mmol)のトルエン/H₂O(25mL/2.5mL)中混合物を、95℃で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(250mg、収率：60.8%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 221.2。

40

【0688】

(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(250mg、1.13mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(572mg、4.5mmol)のDMF(10mL)中混合物を、95℃で12時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×2)で抽出した。水層をフリーズドライして、(2-(

50

クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) (オキセタン - 3 - イル) メタノール (200 mg の粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI - MS $[M+H]^+$: 293.2。

【0689】

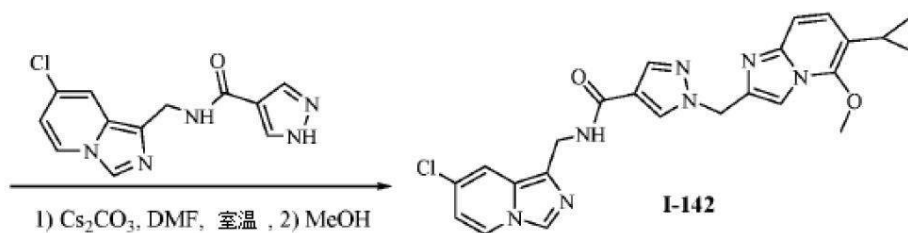
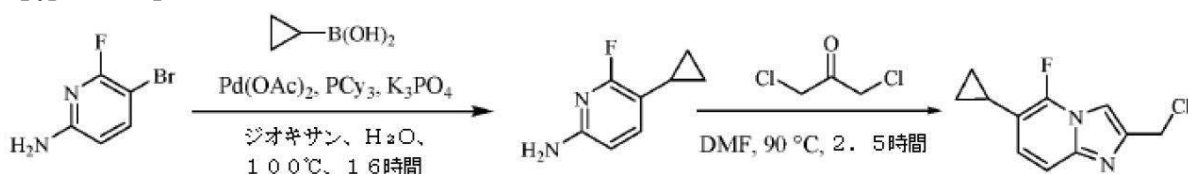
N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシ (オキセタン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (I - 141) の合成。(2 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) (オキセタン - 3 - イル) メタノール (100 mg、前のステップの粗製物)、N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (94 mg、0.34 mmol)、及び Cs_2CO_3 (332 mg、1.02 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、50℃で12時間攪拌した。 H_2O (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、N - ((7 - クロロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシ (オキセタン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (22 mg、収率: 12%) を白色固体として得た。ESI - MS $[M+H]^+$: 531.9。純度: 97.2 (214 nm)、95.9 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.53 - 8.30 (m, 3H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 2H), 5.02 - 4.98 (m, 0.5H), 4.88 - 4.86 (m, 0.5H), 4.61 - 4.46 (m, 3H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 2H), 0.78 - 0.75 (m, 2H)。

【0690】

実施例 142

スキーム 141

【化187】



5 - シクロプロピル - 6 - フルオロピリジン - 2 - アミンの合成。5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン - 2 - アミン (40 g、209 mmol) のジオキサン / H_2O (400 mL / 40 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (36 g、418 mmol)、Pd

(OAc)₂ (4.7 g、21 mmol)、PCy₃ (11.75 g、42 mmol)、及びK₃PO₄ (133 g、628 mmol)を添加し、次いで、混合物を100℃で16時間撹拌した。混合物をH₂O (100 mL)で処理し、EtOAc (300 mL×3)で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=2/1)により精製して、5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミン (26 g、収率：81%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 153.1。

【0691】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。5-シクロプロピル-6-フルオロピリジン-2-アミン (30 g、197 mmol)のEtOAc (50 mL)中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (32.54 g、256 mmol)を添加し、次いで、混合物を60℃で16時間撹拌した。混合物をNaHCO₃ (水溶液)で処理して、pHを8に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=3:1)により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (12.5 g、収率：28%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 224.9。

【0692】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.94 g、8.64 mmol)の室温のDMF (200 mL)中溶液に、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.38 g、8.64 mmol)及びCs₂CO₃ (8.44 g、25.9 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去し、MeOH (200 mL)で希釈し、60℃で4時間撹拌し、次いで、MeOHを除去し、EtOAc (200 mL)で希釈し、H₂O (200 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20:1~10:1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-5-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.5 g、収率：85%)を灰色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 476.1。純度：97.35 (214 nm)、93.50 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.0 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.74 (d, J = 5.6, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H)。

【0693】

実施例143

スキーム142

10

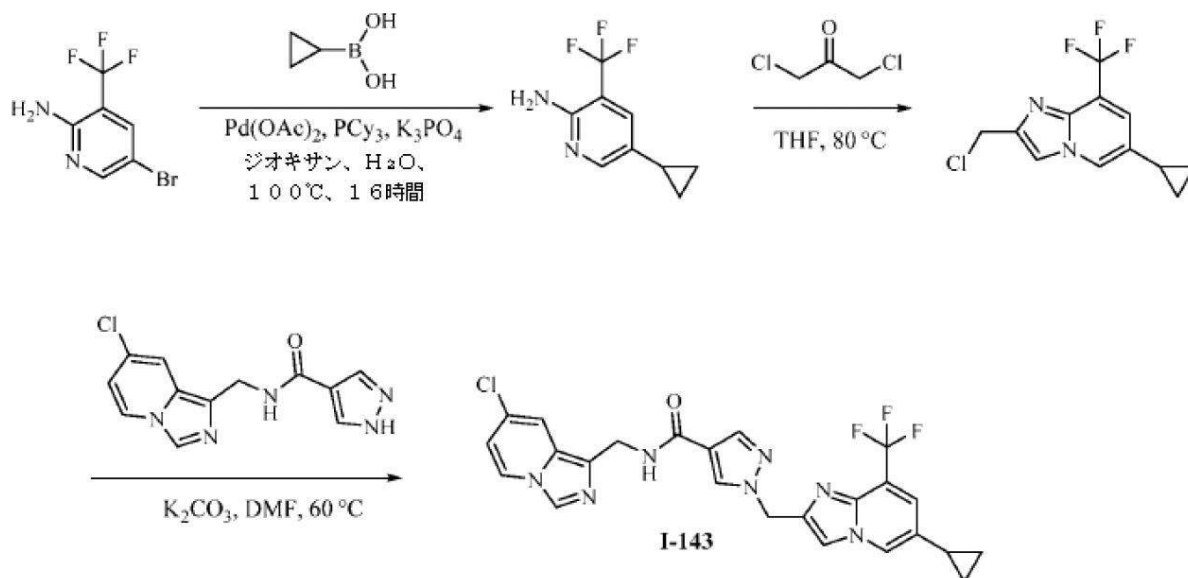
20

30

40

50

【化 188】



5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (2 g、7.2 mmol) のジオキサン/H₂O (100 mL/10 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1.425 g、16.6 mmol)、Pd(OAc)₂ (186 mg、0.83 mmol)、PCy₃ (465 mg、1.66 mmol)、及びK₃PO₄ (3.523 g、16.6 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で14時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (100 mL) を添加し、混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1) により精製して、5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (708 mg、収率：48%)。ESI-MS [M+H]⁺：203.1。

【0694】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (634 mg、3.14 mmol) 及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン (1.194 g、9.41 mmol) のTHF (30 mL) 中溶液に。反応混合物を80℃で一晩攪拌した。次いで、H₂O (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (232 mg、収率：27%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：275.0。

【0695】

N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-143) の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (126 mg、0.45 mmol)、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (126 mg、0.45 mmol)、及びK₂CO₃ (127 mg、0.917 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に。得られた混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-143) を白色固体として得た。

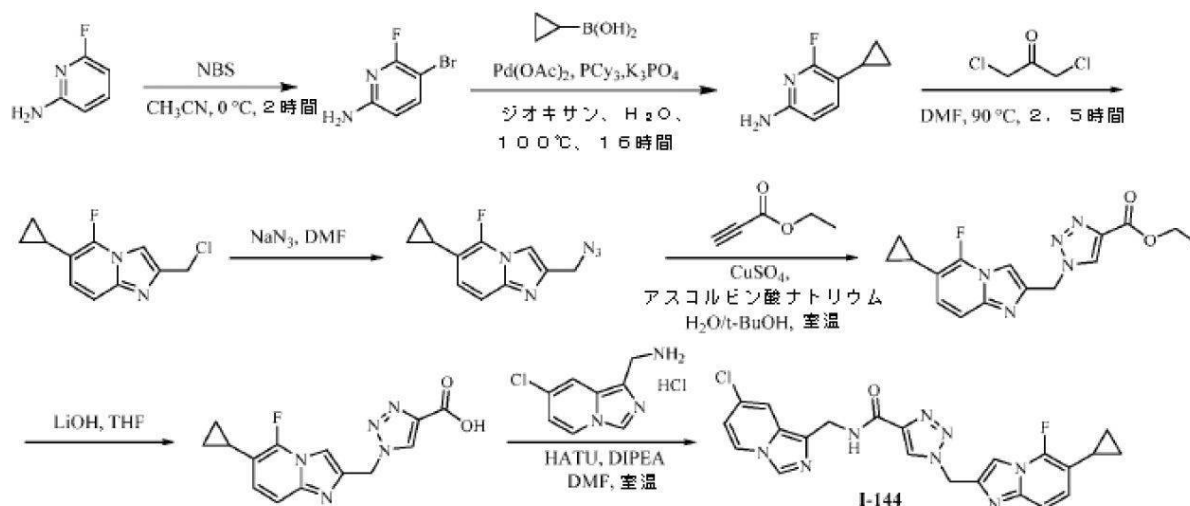
ル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (58 mg、収率 : 25 %) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 514.1。純度 : 95.44 (214 nm)、95.85 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.01 - 0.97 (m, 2H), 0.75 - 0.72 (m, 2H)。

【0696】

実施例 144

スキーム 143

【化189】



5 - シクロプロピル - 6 - フルオロピリジン - 2 - アミンの合成。5 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン - 2 - アミン (40 g、209 mmol) のジオキサン / H_2O (400 mL / 40 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (36 g、418 mmol)、Pd (OAc)₂ (4.7 g、21 mmol)、PCy₃ (11.75 g、42 mmol)、及び K₃PO₄ (133 g、628 mmol) を添加し、次いで、混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を H_2O (100 mL) で処理し、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 2 / 1) により精製して、5 - シクロプロピル - 6 - フルオロピリジン - 2 - アミン (26 g、収率 : 81 %) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 153.1。

【0697】

2 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピル - 5 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの合成。5 - シクロプロピル - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの合成。5 - シクロプロピル - 6 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (30 g、197 mmol) の EtOAc (50 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン - 2 - オン (32.54 g、256 mmol) を添加し、次いで、混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ (水溶液) で処理して、pH を 8 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 3 : 1) により精製して、2 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピル - 5 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (12.5 g、収率 : 28 %) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 224.9。

【0698】

2 - (アジドメチル) - 6 - シクロプロピル - 5 - フルオロイミダゾ [1 , 2 - a] ピ

リジンの合成。2-（クロロメチル）-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（200mg、0.89mmol）のDMF（3mL）中溶液に、NaN₃（58mg、0.89mmol）を添加し、次いで、混合物を室温で5時間攪拌した。水（30mL）を添加し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-（アジドメチル）-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（220mg、粗製物）を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 232.1。

【0699】

1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（220mg、粗製物）のt-BuOH/H₂O（5mL/5mL）中溶液に、プロピオール酸エチル（186mg、1.9mmol）、CuSO₄（30mg、0.19mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（56mg、0.28mmol）を添加し、次いで、混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物は、沈殿した生成物を示し、これを濾過し、H₂O（10mL）及びメタノール（10mL）で洗浄して、1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（250mg、収率：85%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 330.1。

【0700】

1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（250mg、0.75mmol）のTHF/H₂O（6mL/3mL）中溶液に、LiOH（42.03mg、1.76mmol）を添加し、次いで、混合物を一晩室温で攪拌した。混合物をHCl（水溶液）で処理して、pHを4に調整し、沈殿物を濾過し、H₂O（10mL）で洗浄して、1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（120mg、収率：52%）を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 302.1。

【0701】

N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-144）の合成。1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（60mg、0.2mmol）のDMF（2mL）中溶液に、（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（87mg、0.4mmol）、HATU（151mg、0.4mmol）、及びDIPEA（154mg、1.19mmol）を添加し、次いで、混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物をH₂O（15mL）中に注ぎ込み、形成された固体を濾過し、H₂O及びメタノールで洗浄して、N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（53mg、収率：57%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度：98.44（214nm）、97.99（254nm）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.93（t, J = 4.0 Hz, 1H），8.58（s, 1H），8.30（brs, 2H），7.98（s, 1H），7.84（s, 1H），7.36（t, J = 4.0 Hz, 1H），7

10

20

30

40

50

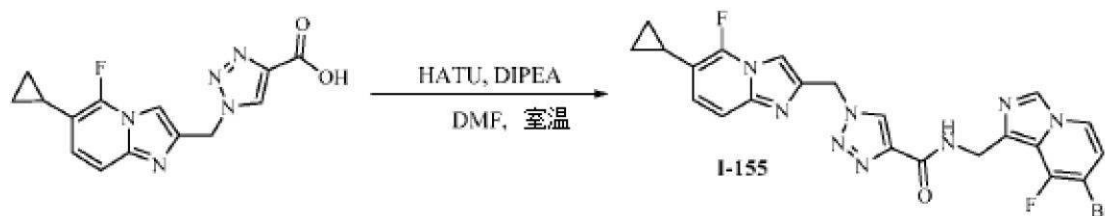
. 03 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.65 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.06–2.03 (m, 1H), 0.99–0.96 (m, 2H), 0.77–0.74 (m, 2H)。

【0702】

実施例145

スキーム144

【化190】



10

N-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-145) の合成。1-(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (60 mg、0.2 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン (97 mg、0.4 mmol)、HATU (151 mg、0.4 mmol)、及び DIPEA (154 mg、1.19 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、N-(7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (62 mg、収率：59%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 527.0。純度：99.01 (214 nm)、98.76 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.06–2.01 (m, 1H), 1.00–0.96 (m, 2H), 0.77–0.74 (m, 2H)。

20

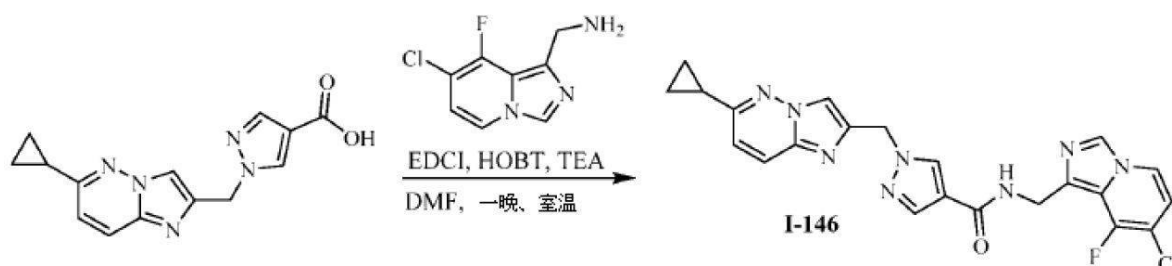
30

【0703】

実施例146

スキーム145

【化191】



40

N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-146) の合成。1-(6-シク

50

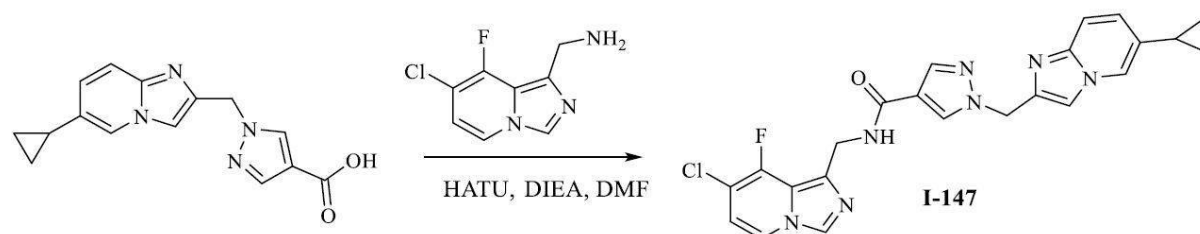
ロプロピルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(105mg、0.37mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(113mg、0.48mmol)、EDCI(86mg、0.45mmol)、HOBt(60mg、0.45mmol)、及びTEA(112mg、1.1mL、0.15mmol)の無水DMF(5mL)中溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、目的の化合物であるN-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(53.8mg、収率:31%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度:99.88(214nm)、100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(d, J=2.2Hz, 1H), 8.41(t, J=5.0Hz, 1H), 8.21-8.20(m, 2H), 8.09(s, 1H), 7.92(d, J=9.4Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.09(d, J=9.5Hz, 1H), 6.76(t, J=6.9Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.62(d, J=5.2Hz, 2H), 2.19-2.15(m, 1H), 1.08-1.04(m, 2H), 0.98-0.94(m, 2H)。

【0704】

実施例147

スキーム146

【化192】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-147)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、0.21mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(75mg、0.32mmol)、及びHATU(120mg、0.31mmol)のDMF(3mL)中溶液に、DIEA(81mg、0.63mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O(25mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DMC/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(20mg、収率:21%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 464.1。純度:99.3(214nm)、99.2(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.38(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.24-8.29(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H),

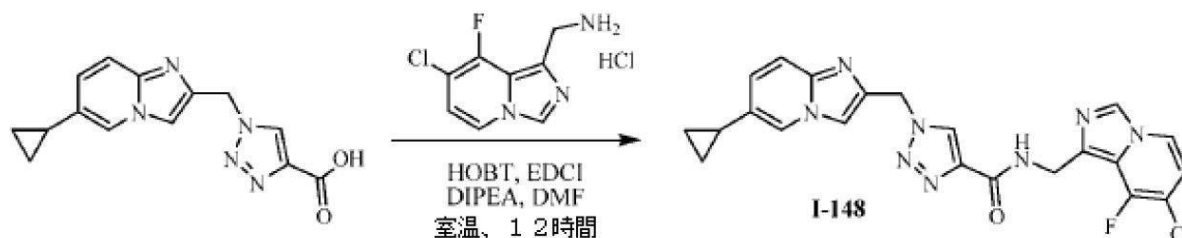
7.01–6.96 (m, 1H), 6.80–6.72 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.95–1.86 (m, 1H), 0.96–0.85 (m, 2H), 0.70–0.61 (m, 2H)。

【0705】

実施例148

スキーム147

【化193】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-148) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (37 mg、0.13 mmol) 及び (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (35 mg、0.15 mmol) の DMF (3 mL) 中懸濁液に、HOBT (40 mg、0.3 mmol) 及び EDCI (57 mg、0.3 mmol) を添加し、続いて、DIPEA (65 mg、0.5 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物をゆっくりと H₂O (15 mL) 中に注ぎ込んだ。懸濁混合物を1時間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを H₂O (20 mL) 及び MeOH (20 mL) で洗浄し、次いで、真空ポンプ下で乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを蒼白色の固体として得た (30 mg、収率：50%)。ESI-MS [M+H]⁺ : 465.0。純度：98.4% (214 nm)、98.5% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 6.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.94–1.90 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.69–0.65 (m, 2H)。

【0706】

実施例149

スキーム148

10

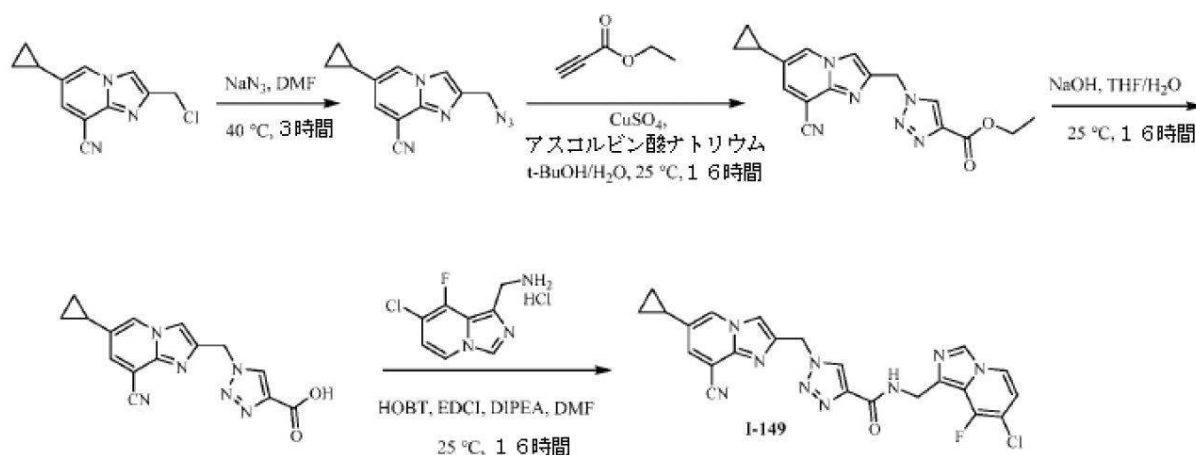
20

30

40

50

【化 194】



10

20

30

40

50

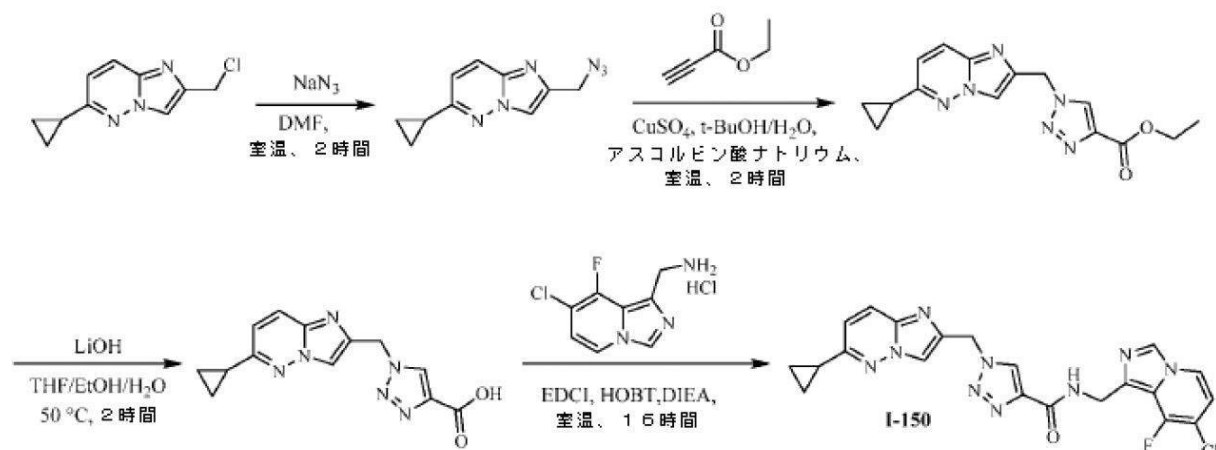
イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-149)の合成。1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(130mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(58mg、0.25mmol)、HOBt(44mg、0.32mmol)、EDCI(62mg、0.32mmol)のDMF(3mL)中混合物に、DIPEA(103mg、0.8mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O(20mL)によりクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(15.6mg、収率:13%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.9。純度:98.83(214nm)、99.11(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.63 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.76-0.75 (m, 2H)。

【0710】

実施例150

スキーム149

【化195】



2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(900mg、4.33mmol)の無水DMF(5mL)中混合物に、NaN₃(631mg、9.71mmol)を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した後、水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(PE中の0~40%EtOAc)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(735mg、収率:79%)を暗赤色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 215.2。

【0711】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(730mg、3.41mmol)及びプロピオール酸エチル(501mg、5.11mmol)のt-BuOH/H₂

O (5 mL / 5 mL) 中溶液に、CuSO₄ (543 mg、3.41 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (675 mg、3.41 mmol) を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した後、混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE中の0~10% EtOAc) により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (600 mg、収率: 56%) を赤色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 313.2。

【0712】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (100 mg、0.32 mmol) のTHF/EtOH/H₂O (2 mL / 2 mL / 2 mL) 中溶液に、LiOH (15.33 mg、0.64 mL) を添加した。混合物を50℃まで加熱し、2時間還流した。HCl (2M) を添加して、pHを4に調整し、混合物をフリーズドライして、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120 mg、粗製物) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

【0713】

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-150) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120 mg、前のステップの粗製物) のDMF (3 mL) 中溶液に、EDCI (111 mg、0.58 mmol)、HOBT (78 mg、0.58 mmol)、DIPEA (250.06 mg、1.93 mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (90 mg、0.38 mmol) を室温で添加した。混合物を16時間攪拌した後、混合物をH₂O中に注ぎ込み、沈殿物を濾過し、H₂O及びメタノールで洗浄して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (26.1 mg、収率: 17%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 466.1。純度: 98.56 (214 nm)、95.15 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H)。

【0714】

実施例151

スキーム150

10

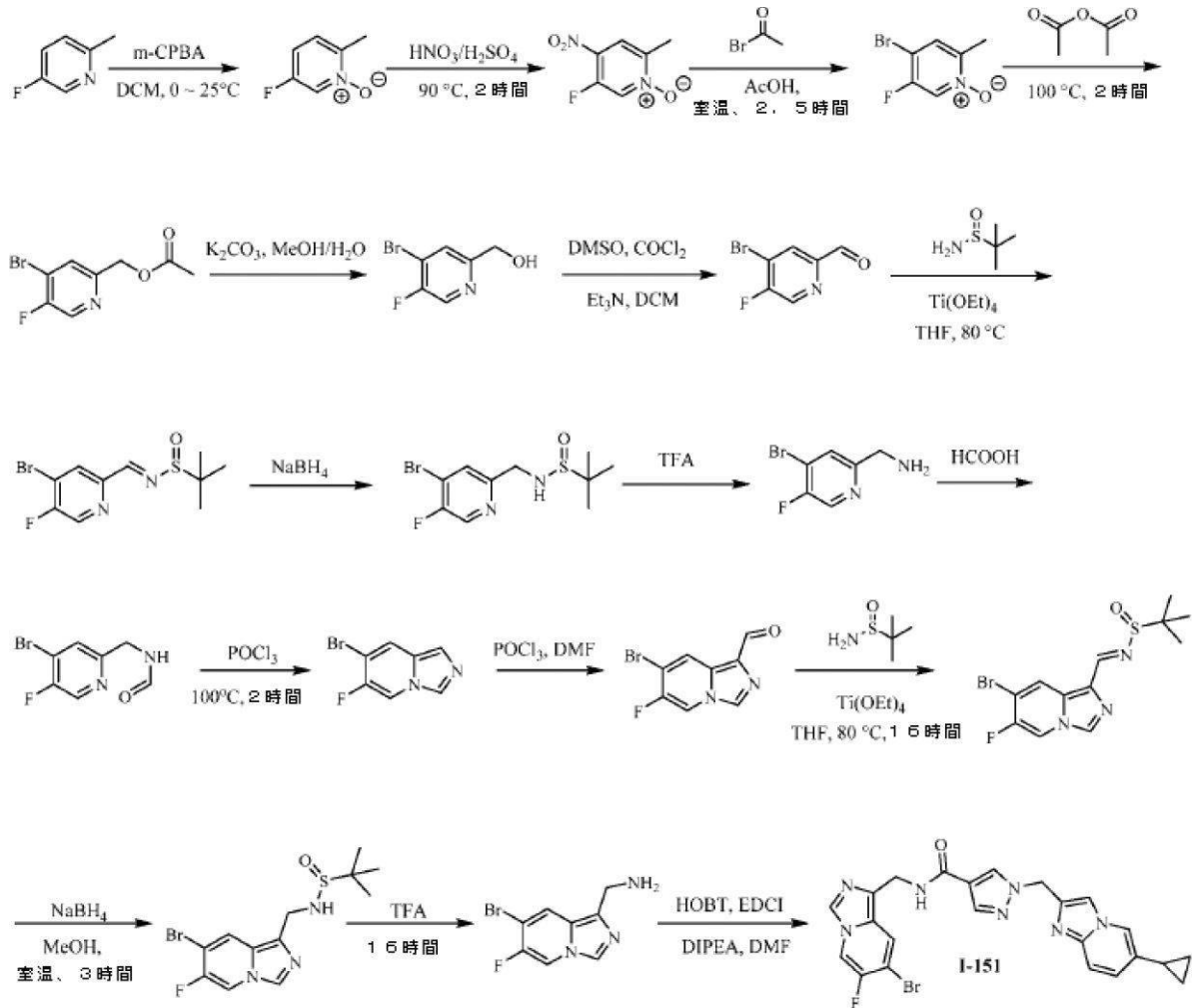
20

30

40

50

【化 196】



10

20

5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシドの合成。5-フルオロ-2-メチルピリジン (5 g、45 mmol) の DCM (100 mL) 中攪拌溶液に、m-CPBA (11.6 g、67.5 mmol) を 0°C で添加し、混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。混合物を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液でクエンチし、15 分間激しく攪拌し、次いで、NaHCO₃ 飽和水溶液中に注ぎ込んだ。層を分離し、水層を更に 2 回 DCM で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド (4.7 g、82%) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 128.2。

30

【0715】

5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロピリジン=1-オキシドの合成。5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド (4.7 g、37 mmol) に、濃 H₂SO₄ (15 mL) を 0°C でゆっくりと添加した。次いで、この混合物に、発煙 HNO₃ (10 mL) 及び濃 H₂SO₄ (15 mL) の混合物を 0°C で滴加した。次いで、混合物を 90°C まで 16 時間加熱した。次いで、混合物を 400 g の氷にゆっくりと注ぎ込み、固体の NH₄HCO₃ で中和した。混合物を DCM で 3 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロピリジン=1-オキシド (4.7 g、74%) を黄色固体として得、これを更に精製することなく使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 173.1。

40

【0716】

4-ブromo-5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシドの合成。5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロピリジン=1-オキシド (4.7 g、27.3 mmol) の酢酸 (40 mL) 中溶液に、臭化アセチル (15 mL) を 5 分かけて滴加した。添加後、混

50

合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ込み、溶液を2Mの冷水酸化ナトリウムでpH8に塩基化した。水層をDCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド(5.5g、98%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0。

【0717】

酢酸(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチルの合成。4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド(5.5g、26.8mmol)の無水酢酸(30mL)中混合物を、100℃で2時間攪拌し、次いで、25℃まで冷却し、濃縮して、粗生成物を得、NaHCO₃(水溶液)を添加して、pHを9に調整し、DCM(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE:E A=20:1~10:1)により精製して、酢酸(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル(3.2g、収率:48%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 248.1。

【0718】

(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの合成。酢酸(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル(2.5g、10mmol)のMeOH/H₂O(20/2mL)中混合物に、K₂CO₃(7g、50mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。次いで、MeOHを除去した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(2g、収率:96%)を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0。

【0719】

4-ブロモ-5-フルオロピコリンアルデヒドの合成。塩化オキサリル(1.86g、14.6mmol)の窒素下のDCM(50mL)中溶液に、DMSO(1.52g、19.5mmol)のDCM(20mL)中溶液を-78℃で滴加した。攪拌を10分間続けた。次いで、(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(2g、9.76mmol)のDCM(20mL)中溶液を、20分かけて滴加した。反応物を1時間攪拌した。トリエチルアミン(4.93g、48.8mmol)を滴加し、反応物を室温に1.5時間暖めた。次いで、H₂O(50mL)を加えることにより反応物をクエンチした。有機成分を分離し、H₂O相をDCM(50mL×2)で抽出した。減圧下で濃縮して、4-ブロモ-5-フルオロピコリンアルデヒド(1.2g、収率:59%)を褐色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 204.2。

【0720】

(E)-N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。4-ブロモ-5-フルオロピコリンアルデヒド(1.2g、5.9mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(857mg、7.08mmol)の無水THF(20mL)中混合物に、Ti(OEt)₄(4.03g、17.7mmol)を添加した。混合物を75℃で16時間攪拌した。水(100mL)を添加し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(E)-N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.8g、粗製物)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 307.1。

【0721】

N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。(E)-N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.8g、前の

10

20

30

40

50

ステップの粗製物)の無水THF(30mL)中混合物に、NaBH₄(897mg、23.6mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間撹拌した。次いで、H₂O(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(900mg、収率：2ステップで50%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：309.0。

【0722】

(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミンの合成。N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(900mg、2.92mmol)のTFA(10mL)中混合物を、40℃で16時間撹拌した。次いで、濃縮して、(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン(590mg、収率：99%)を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：205.1。

10

【0723】

N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン(590mg、2.89mmol)のHCOOH(10mL)中混合物を、90℃で3時間撹拌した。次いで、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(400mg、収率：60%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：233.1。

20

【0724】

7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(400mg、1.72mmol)のPOCl₃(10mL)中混合物を、100℃で1時間撹拌した。次いで、POCl₃を濃縮し、H₂O(20mL)を添加し、続いて、Na₂CO₃(水溶液)を添加して、pHを8に調整し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(EA/PE=2/1)により精製して、7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(300mg、収率：81%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：215.0。

30

【0725】

7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(300mg、1.4mmol)の無水DMF(1mL)中混合物に、POCl₃(321mg、2.1mmol)を添加した。混合物を100℃で1時間撹拌した。次いで、25℃まで冷却し、氷H₂O(10mL)中に注ぎ込み、溶液をNH₃・H₂Oにより塩基化し、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=25/1)により精製して、7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(80mg、収率：23.6%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：243.0。

40

【0726】

N-((7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(50mg、0.2mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(30mg、0.24mmol)の無水THF(3mL)中混合物に、Ti(OEt)₄(137mg、0.6mmol)を添加した

50

。混合物を80℃で16時間撹拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを得、これを更に精製することなく次のステップに使用した(71.4mg、粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 346.2。

【0727】

N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(71.4mg、前のステップの粗製物)の無水THF(3mL)中混合物に、NaBH₄(30mg、0.8mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間撹拌した。次いで、H₂O(10mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(60mg、収率:2ステップで85%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 348.1。

【0728】

(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(60mg、0.17mmol)のTFA(2mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。次いで、濃縮して、(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(39mg、粗製物)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 227.0。

【0729】

N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-151)の合成。1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(20mg、0.071mmol)、(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(17.2mg、0.071mmol)、HOBt(19mg、0.14mmol)、EDCI(27mg、0.14mmol)のDMF(3mL)中混合物に、DIPEA(46mg、0.36mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間撹拌した。水(20mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチレン)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(18.9mg、収率:53%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 507.9。純度: 94.07(214nm)、96.76(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.59(m, 2H), 8.33-8.29(m, 2H), 8.20-8.16(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 6.99(dd, J=9.3, 1.4Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 0.92-0.89(m, 2H), 0.68-0.65(m, 2H)。

【0730】

実施例152

10

20

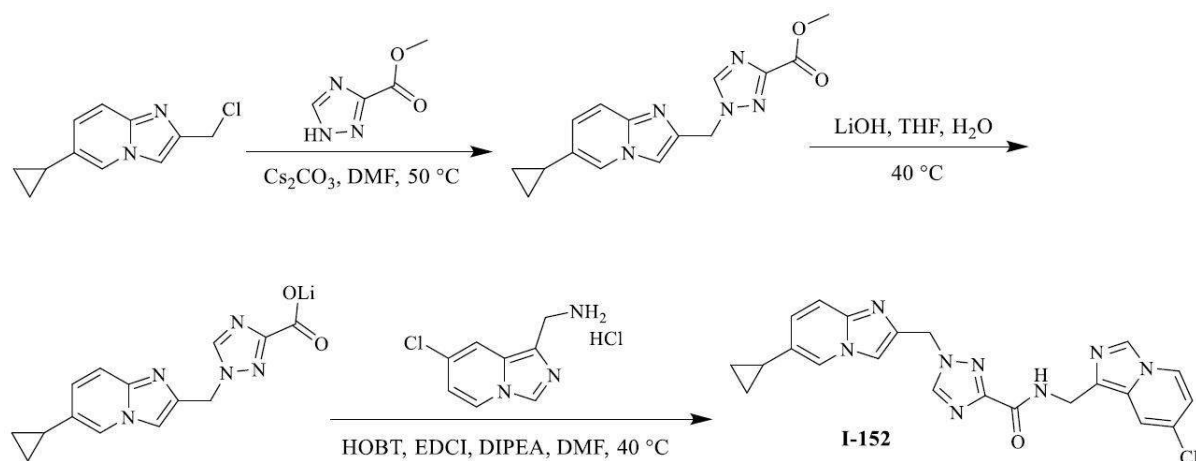
30

40

50

スキーム 151

【化197】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(207mg、1.0mmol)、1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル(190mg、1.5mmol)、及びCs₂CO₃(1.6g、5mmol)のDMF(8mL)中混合物を、50℃で2時間攪拌した。H₂O(50mL)を反応物に添加し、次いで、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、フラッシュシリカゲルカラム(CH₂Cl₂/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル(130mg、収率：44%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 298.1。

【0731】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸リチウムの合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル(57mg、0.19mmol)のTHF/EtOH/H₂O(1mL/1mL/0.5mL)中溶液に、LiOH(16mg、0.38mmol)を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌した。次いで、濃縮し、凍結乾燥して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸リチウム(75mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

【0732】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(I-152)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸リチウム(75mg、粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(41mg、0.19mmol)、HOBT(52mg、0.38mmol)、EDCI(73mg、0.38mmol)、及びDIPEA(123mg、0.95mmol)のDMF(2.5mL)中混合物を、40℃で26時間攪拌した。水(10mL)を添加し、EtOAc(30mL×2)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、粗製物をフラッシュシリカゲルカラム(CH₂Cl₂/MeOH=5/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カル

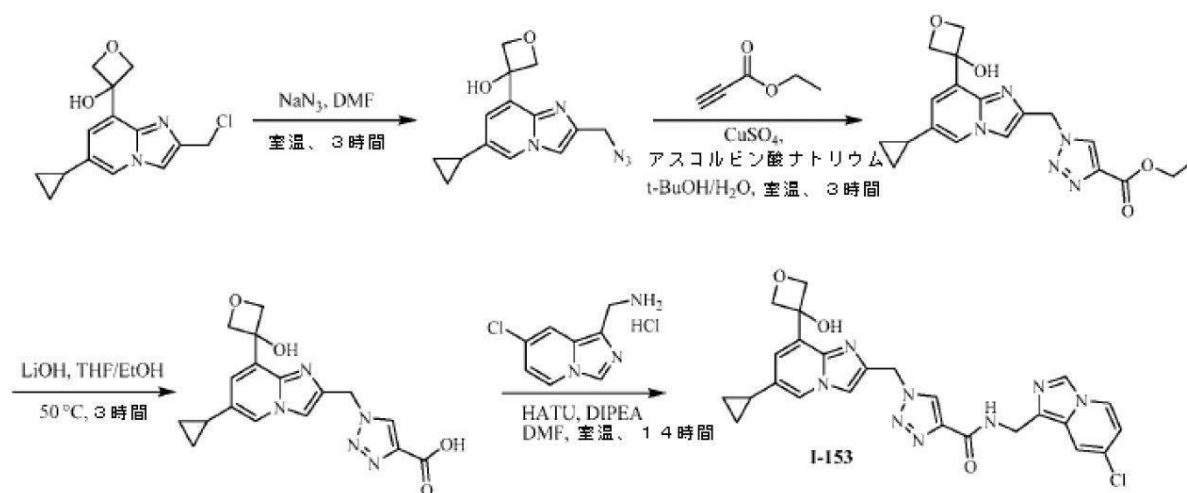
ボキサミド (27.9 mg、収率：32%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 447.1。純度：99.48% (214 nm)、100% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34–8.29 (m, 3H), 7.83–7.79 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.95–1.88 (m, 1H), 0.96–0.85 (m, 2H), 0.70–0.61 (m, 2H)。

【0733】

実施例 153

スキーム 152

【化198】



1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール (500 mg、1.8 mmol) 及び NaN₃ (176 mg、2.7 mmol) の DMF (15 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。H₂O (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、3-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール (420 mg、収率：82%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 286.1。

【0734】

1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキセタン-3-オール (420 mg、1.47 mmol) の *t*-BuOH/H₂O (10 mL/10 mL) 中溶液に、プロピオール酸エチル (158 mg、1.6 mmol)、CuSO₄ (70 mg、0.44 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (87 mg、0.44 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1) により精製して、1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (400 mg、収率：71%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 383.2。

【0735】

1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(400 mg、1.05 mmol)及びLiOH(140 mg、5.8 mmol)のTHF/H₂O(15 mL/5 mL)中混合物を、50℃で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(220 mg、収率：58%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：356.2。

10

【0736】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-153)の合成。1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100 mg、0.28 mmol)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(87 mg、0.4 mmol)、HATU(177 mg、0.47 mmol)のDMF(5 mL)中溶液に、DIPEA(200 mg、1.55 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で14時間撹拌した。H₂O(30 mL)を反応物に添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(30 mg、収率：20%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：518.9。純度：94.5(214 nm)、93.5(254 nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.34-8.28(m, 3H), 7.85-7.82(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.07(d, J=1.4 Hz, 1H), 6.66-6.62(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.76(s, 2H), 5.22(d, J=6.5 Hz, 2H), 4.62(t, J=6.8 Hz, 4H), 1.98-1.91(m, 1H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.70-0.66(m, 2H)。

20

30

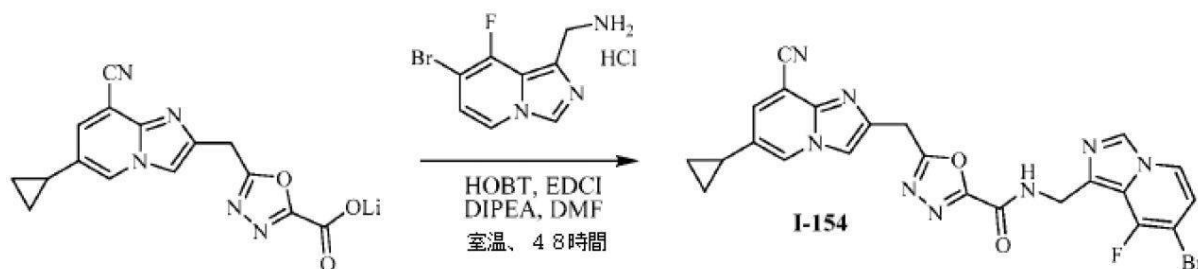
【0737】

実施例154

スキーム153

【化199】

40



N-((7-ブromo-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-

50

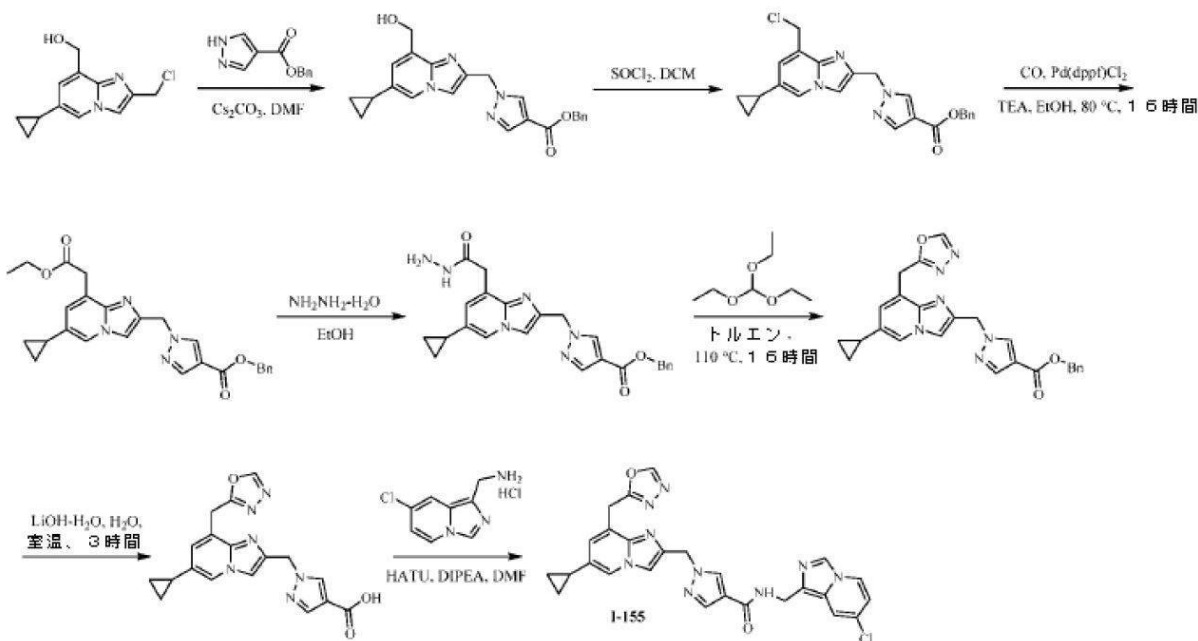
イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (I-154) の合成。5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム (100mg、0.32mmol)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (106mg、0.38mmol)、EDCI (123mg、0.64mmol)、HOBt (86mg、0.64mmol)、及び DIPEA (206mg、1.6mmol) の DMF (3mL) 中混合物を、室温で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMF を除去し、DCM/MeOH (30mL、10/1 (v/v)) で希釈し、H₂O (10mL×2) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (25.4mg、収率:15%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 535.0。純度:96.4 (214nm)、96.4 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.82-0.70 (m, 2H)。

【0738】

実施例 155

スキーム 154

【化200】



1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-8-イル)メタノール (550mg、2.33mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (520mg、2.56mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.90g、5.83mmol) の DMF (10mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1) により精製して、

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(710mg、収率：75%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：403.1。

【0739】

1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(200mg、0.50mmol)のDCM(5mL)中溶液に、SOCl₂(0.5mL)を0℃で添加し、混合物を2時間攪拌した。混合物を濃縮し、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(200mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：421.1。

【0740】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(200mg、0.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂(40mg、0.048mmol)、及びTEA(1.0mL)のEtOH(6.0mL)中混合物を、CO下、80℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(170mg、収率：77%)を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：458.9。

【0741】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(100mg、0.22mmol)及びNH₂NH₂·H₂O(0.5mL)のEtOH(6.0mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(100mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：445.1。

【0742】

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(50mg、前のステップの粗製物)、AcOH(0.15mL)、及びトリエトキシメタン(0.15mL)のトルエン(3.0mL)中混合物を、110℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(40mg、収率：80%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：455.1。

【0743】

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-

カルボン酸の合成。1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(20.0mg、0.044mmol)及びLiOH・H₂O(9.3mg、0.22mmol)のTHF/MeOH/H₂O(1mL/1mL/1mL)混合溶媒中溶液を、室温で3時間撹拌した。1MのHCl溶液によりpH値を3に調整し、混合物をi-PrOH/DCM=1/3(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(10.0mg、粗製物)を黄色油として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 365.1。

【0744】

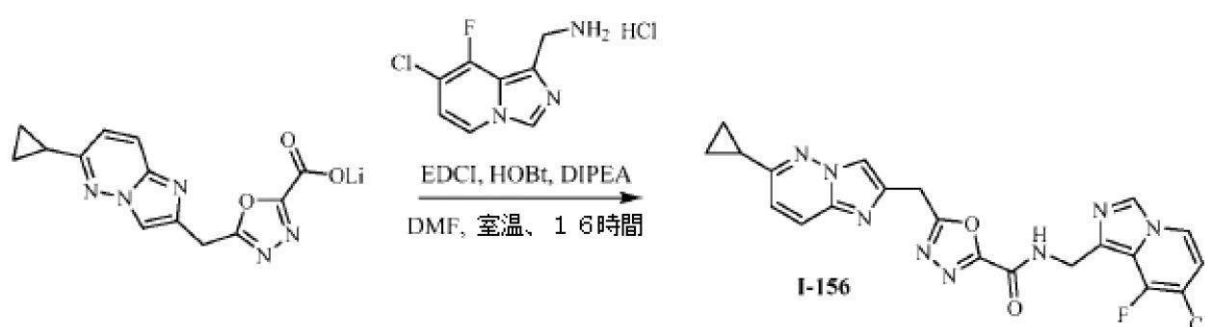
1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-157)の合成。1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(10.0mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(7.5mg、0.034mmol)、HATU(15.4mg、0.041mmol)、及びDIPEA(10.5mg、0.081mmol)のDMF(2mL)中混合物を、20℃で4時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.5mg、収率:11%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 528.1。純度:98.5(214nm)、93.9(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10(s, 1H), 8.58(t, J=5.6Hz, 1H), 8.30(d, J=8.4Hz, 3H), 8.17(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.65(dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 4.50(s, 2H), 1.98-1.84(m, 1H), 0.93-0.89(m, 2H), 0.66-0.63(m, 2H)。

【0745】

実施例156

スキーム155

【化201】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-158)の合成。1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(10.0mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(7.5mg、0.034mmol)、HATU(15.4mg、0.041mmol)、及びDIPEA(10.5mg、0.081mmol)のDMF(2mL)中混合物を、20℃で4時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.5mg、収率:11%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 528.1。純度:98.5(214nm)、93.9(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10(s, 1H), 8.58(t, J=5.6Hz, 1H), 8.30(d, J=8.4Hz, 3H), 8.17(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.65(dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 4.50(s, 2H), 1.98-1.84(m, 1H), 0.93-0.89(m, 2H), 0.66-0.63(m, 2H)。

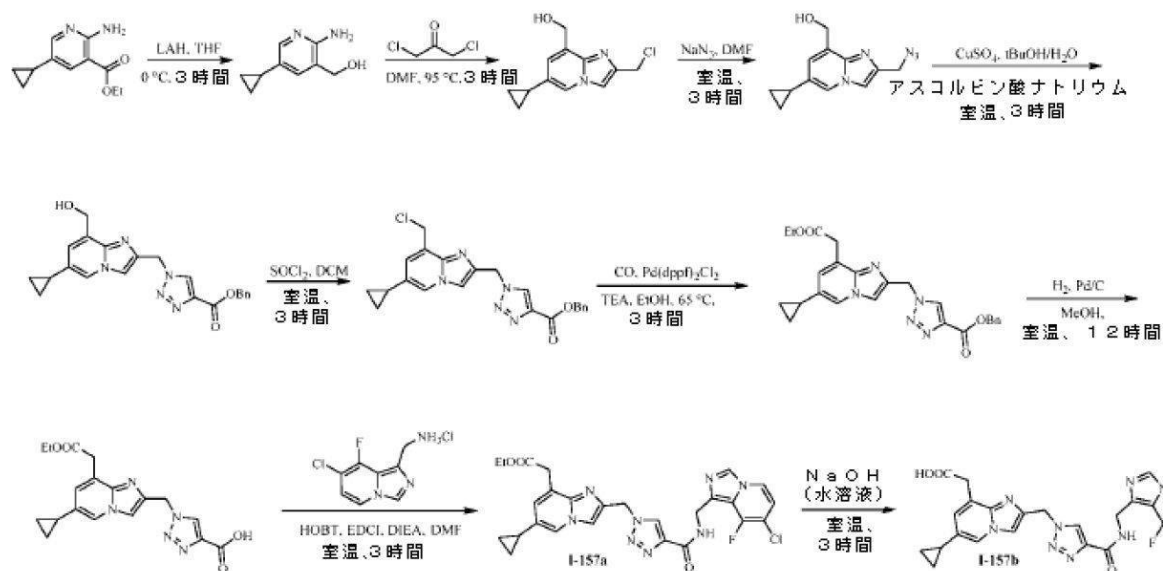
ル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (I-156) の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム (50 mg、0.13 mmol、粗製物) の DMF (5 mL) 中溶液に、EDCI (58 mg、0.3 mmol)、HOBT (40 mg、0.3 mmol)、DIPEA (65 mg、0.5 mmol)、及び (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (59 mg、0.25 mmol) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を H₂O 中に注ぎ込み、形成された固体を濾過し、H₂O 及び MeOH で洗浄して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 5-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (15 mg、収率：25%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 467.1。純度：96.71% (214 nm)、96.91% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H)。

【0746】

実施例 157

スキーム 156

【化 202】



(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノールの合成。2-アミノ-5-シクロプロピルニコチン酸エチル (7.4 g、36 mmol) の THF (70 mL) 中混合物に、LAH (2.3 g、61 mmol) を添加し、0°C で攪拌した。混合物を N₂ 雰囲気下、0°C で 3 時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物を LCMS によりモニタリングした。反応物を H₂O (5 mL)、NaOH (15% 水溶液、5 mL)、H₂O (15 mL) でクエンチし、混合物を 10 分間攪拌した後、混合物をセライトを通して濾過し、濃縮して、残留物を得た。これを H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル (溶出液：EtOAc / PE：1 / 2 ~ 1 / 0) を用いて精製して、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) メタノール (5 g、収率：84%) を白色固体として得た。ESI-MS

[M+H]⁺: 165.2。

【0747】

(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)メタノール(5g、30mmol)のDMF(30mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(14.8g、117mmol)を添加した。混合物を95℃で3時間撹拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物をNaHCO₃飽和水溶液でpH=8までクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH:50/1~10/1)により精製して、(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(4.7g、収率:66%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 237.1。

【0748】

(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(4.7g、20mmol)のDMF(30mL)中溶液に、アジ化ナトリウム(1.82g、28mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物をH₂O(100mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH:50/1~10/1)により精製して、(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(2.1g、収率:43%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 244.2。

【0749】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(2.1g、8.6mmol)、プロピオール酸ベンジル(2.1g、13mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(1.7g、8.6mmol)、CuSO₄(1.4g、8.6mmol)のtBuOH/H₂O(20mL/20mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物をH₂O(50mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH:50/1~10/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.4g、収率:40%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 404.2。

【0750】

1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.4g、3.5mmol)のDCM(15mL)中混合物に、SOCl₂(5mL)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの粗製物(1.43g、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 422.1。

【0751】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.4g、3.4mmol)のEtOH(15mL)中混合物に、Pd(dppf)₂Cl₂(38mg、0.34mmol)及びTEA(1.7g、17mmol)を添加し、混合物をCO雰囲気下、65℃で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH:50/1~10/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.1g、収率:70%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1。

【0752】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.1g、2.4mmol)のMeOH(20mL)中混合物に、Pd/C(10%、200mg)を添加した。混合物をH₂雰囲気下、室温で12時間撹拌した。反応物を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(600mg、収率:67%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 370.2。

【0753】

2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル(E-157a)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(300mg、0.81mmol)のDMF(5mL)中混合物に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンHCl塩(228mg、0.97mmol)、HOBT(147mg、1.1mmol)、EDCI(211mg、1.1mmol)、及びDIPEA(502mg、4mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応物をH₂O(30mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH:50/1~10/1)を用いて精製して、2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル(200mg、収率:45%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 551.2。純度:96.2(214nm)、95.9(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(t, J=5.2Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(d, J=7.2Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.76(t, J=6.7Hz, 1H), 5.72(s, 2H), 4.70(d, J=5.2Hz, 2H), 4.04(q, J=7.1Hz, 2H), 3.87(s, 2H), 1.97-1.87(m, 1H), 1.12(t, J=7.1Hz, 3H), 0.98-0.88(m, 2H), 0.70-0.62(m, 2H)。

【0754】

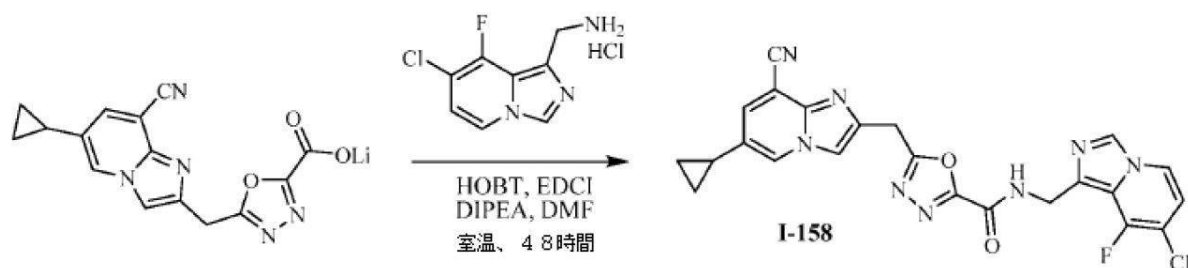
2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(I-157b)の合成。2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸エチル(100mg、0.18mmol)及びNaOH(1mLのH₂O中20mg)のEtOH(20mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物をHCl(1N、1mL)でクエンチした。得られた混合物を濃縮して、粗製物を得、分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(18mg、19%収率)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 523.0。純度: 91.0(214nm)、94.5(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31-8.17 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

【0755】

実施例158

スキーム157

【化203】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの合成。5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウム(100mg、0.32mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(113mg、0.48mmol)、EDCI(123mg、0.64mmol)、HOBT(86mg、0.64mmol)、及びDIPEA(206mg、1.6mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で48時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去し、DCM/MeOH(30mL、10/1(v/v))で希釈し、H₂O(20mL×2)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(20mg、収率: 13%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 490.9。純度: 99.0(214nm)、98.6(254nm)。¹H NMR (400

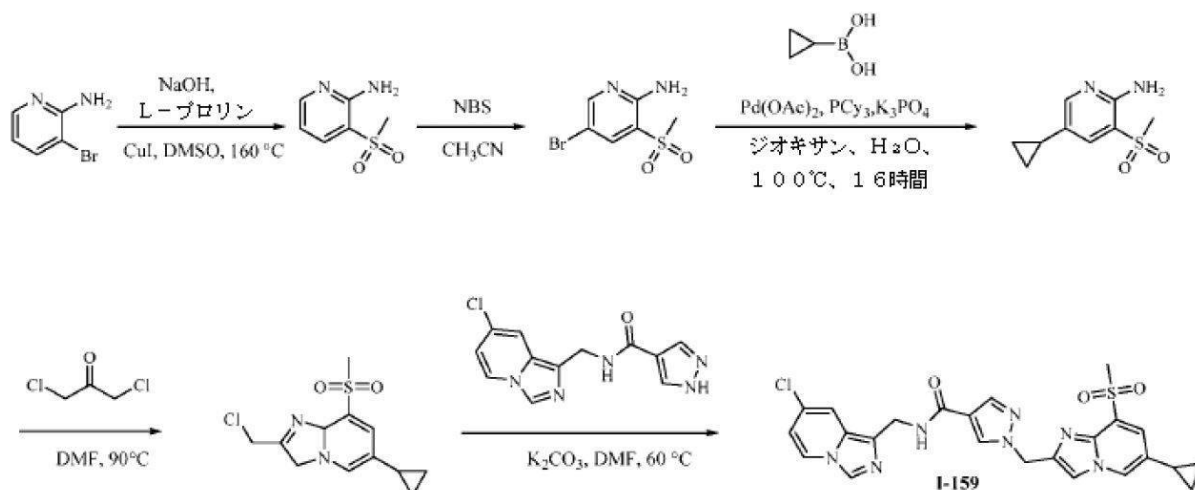
MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.83–6.73 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.02–0.89 (m, 2H), 0.78–0.74 (m, 2H)。

【0756】

実施例159

スキーム158

【化204】



3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミンの合成。3-ブロモピリジン-2-アミン (2 g、11.5 mmol) の DMSO (20 mL) 中溶液に、メタンスルホン酸ナトリウム (1.534 g、15 mmol)、L-プロリン (266 mg、2.31 mmol)、CuI (220 mg、1.16 mmol)、及び NaOH (92 mg、2.31 mmol) を添加した。反応混合物を2分間窒素で脱気し、160℃にて40分間マイクロ波で照射し、その後、H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=2/1) により精製して、3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (843 mg、収率：42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 173.1。

【0757】

エチル5-ブロモ-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミンの合成。3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミン (843 mg、4.9 mmol) の CH₃CN (20 mL) 中溶液に、NBS (915 mg、5.14 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後、濃縮して、残留物を得、これを H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/1) により精製して、5-ブロモ-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミン (1.161 g、収率：94%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 250.9。

【0758】

5-シクロプロピル-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモ-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミン (1.16 g、4.62 mmol) の ジオキサン/H₂O (50 mL/50 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (794 mg、9.25 mmol)、Pd(OAc)₂ (104 mg、0.46 mmol)、PCy₃ (259 mg、0.925 mmol)、及び K₃PO₄ (1.963 g、9.25

mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で14時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)により精製して、5-シクロプロピル-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミンを黄色固体として得た(619mg、収率: 63%)。ESI-MS [M+H]⁺: 213.1。

【0759】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)-3,8a-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-シクロプロピル-3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-アミン(102mg、0.45mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(183mg、1.44mmol)のEtOAc(10mL)中溶液に。反応混合物を90℃で20時間撹拌した。次いで、H₂O(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=2/1)により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)-3,8a-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(97mg、収率: 75%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

【0760】

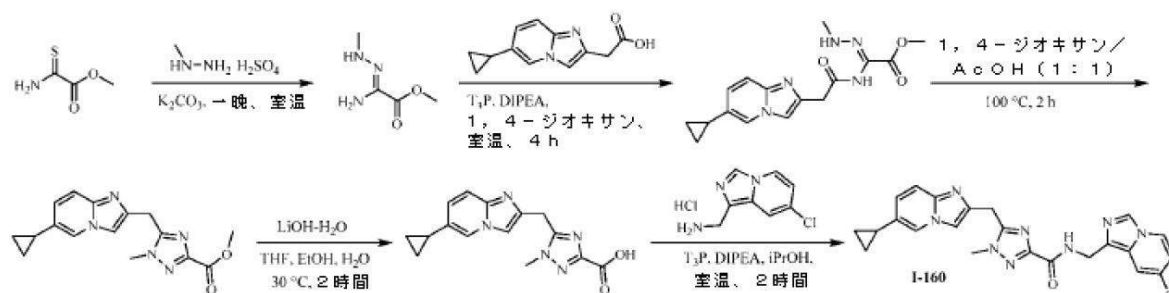
N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-159)の合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(97mg、0.34mmol)、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(94mg、0.68mmol)、及びK₂CO₃(94mg、0.68mmol)のDMF(10mL)中溶液に。得られた混合物を60℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、溶媒を除去して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(40mg、収率: 23%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 523.9。純度: 96.55%(214nm)、95.34%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

【0761】

実施例160

スキーム159

【化205】



10

20

30

40

50

2-アミノ-2-(2-メチルヒドラゾノ)酢酸メチルの合成。メチルヒドラジン硫酸塩(360mg、2.5mmol)及び K_2CO_3 (690mg、5.0mmol)のエタノール(10mL)中混合物を、室温で10分間攪拌し、次いで、2-アミノ-2-チオキソ酢酸エチル(333mg、2.5mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=15:1)により精製して、2-アミノ-2-(2-メチルヒドラゾノ)酢酸メチル(180mg、収率:55%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 132.2。

【0762】

2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド)-2-(2-メチルヒドラゾノ)酢酸メチルの合成。2-アミノ-2-(2-メチルヒドラゾノ)酢酸メチル(52mg、0.4mmol)、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸(86.4mg、0.4mmol)の1,4-ジオキサン(6mL)中溶液を、室温で10分間攪拌し、次いで、 T_3P (EA中の50重量%、524mg、0.8mmol)及びDIPEA(100mg、0.8mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、粗生成物を更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 330.2。

【0763】

5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルの合成。2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド)-2-(2-メチルヒドラゾノ)酢酸メチル(前のステップの粗製物)のAcOH/1,4-ジオキサン(1:1、5mL)中溶液を、100℃で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL*3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、分取TLC(DCM:MeOH=15:1)により精製して、5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル(60mg、収率:2ステップで48%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 312.2。

【0764】

5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の合成。5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル(50mg、0.16mmol)のエタノール(3mL)/THF(3mL)/H₂O(1.5mL)中溶液に、LiOH·H₂O(16mg、0.39mmol)を添加した。混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物(60mg、粗製物)を更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 298.2。

【0765】

N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの合成。5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(60mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(41mg、0.19mmol)、及びDIPEA(101mg、0.785mmol)のイソプロパノール(6mL)中混合物を室温で10分間攪拌した。 T_3P (EA中の50重量%、250mg、0.39mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水(10mL)を添加し、EtOAc(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(41mg、収率:48%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 398.2。

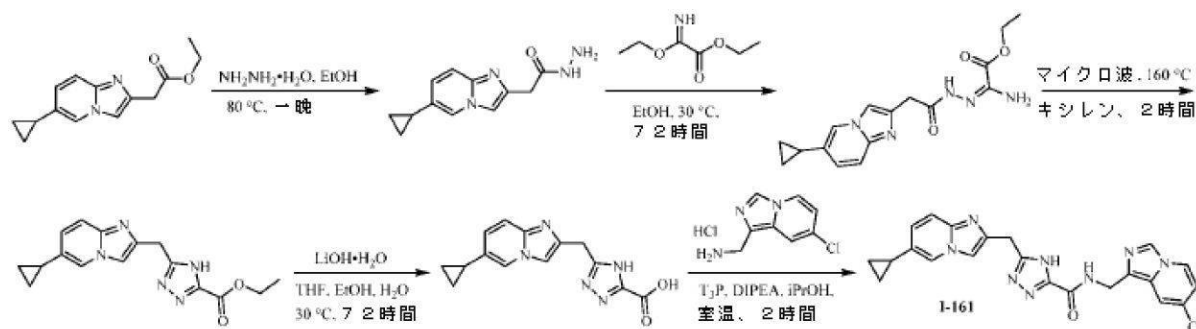
ル) - 1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (7.3 mg、収率: 2ステップで10%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 461.1。純度: 98.14 (214 nm)、98.24 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.28-8.25 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.64-0.61 (m, 2H)。

【0766】

実施例 161

スキーム 160

【化206】



2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジドの合成。2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) 酢酸エチル (650 mg、2.66 mmol) 及びヒドラジン水和物 (2.0 mL) のエタノール (8 mL) 中混合物を、80°Cで一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 5:1) により精製して、2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (240 mg、収率: 39%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 231.1。

【0767】

2 - アミノ - 2 - (2 - (2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセチル) ヒドラゾノ) 酢酸エチルの合成。2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトヒドラジド (115 mg、0.5 mmol) 及び2 - エトキシ - 2 - イミノ酢酸エチル (145 mg、1.0 mmol) のエタノール (2.0 mL) 中溶液を、室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、黄色固体 (165 mg、粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 330.1。

【0768】

5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エチルの合成。2 - アミノ - 2 - (2 - (2 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセチル) ヒドラゾノ) 酢酸エチル (165 mg、前のステップの粗製物) のキシレン (4.0 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下、160°Cで3時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 TLC (DCM/MeOH = 5:1) により精製して、5 - ((6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エチル (100 mg、収率: 2ステップで64%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 312.1。

【0769】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(50mg、0.16mmol)のエタノール(3mL)/THF(3mL)/H₂O(0.5mL)中溶液に、LiOH・H₂O(13.5mg、0.32mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を濃縮し、粗製物(60mg)を更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 284.2。

【0770】

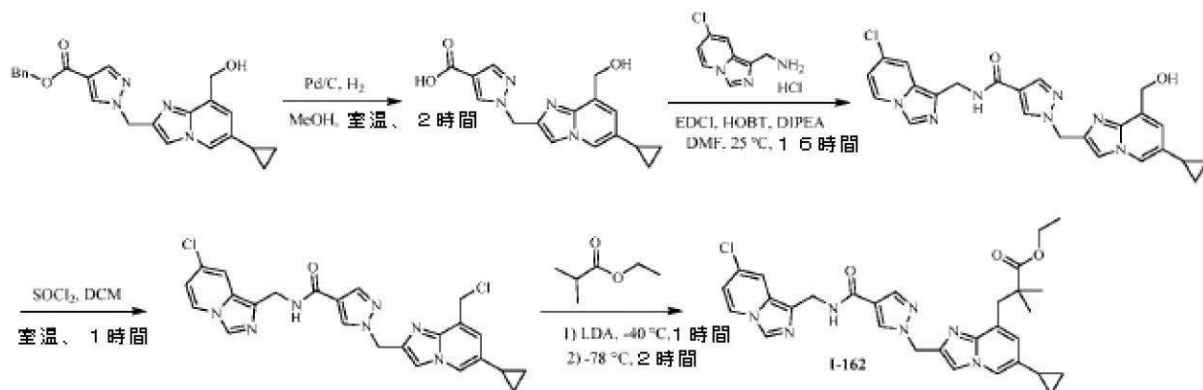
N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(I-161)の合成。粗製の5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(60mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(35mg、0.16mmol)、及びDIPEA(83mg、0.64mmol)のイソプロパノール(6mL)中溶液を、室温で10分間攪拌した。次いで、T₃P(EA中の50重量%、204mg、0.32mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O(15mL)を添加し、DCM及びMeOH(10:1、50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(13.1mg、収率:2ステップで18%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 447.2。純度:95.13(214nm)、96.02(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83(s, 1H), 8.24-8.22(m, 3H), 7.79(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.27(d, J=9.3Hz, 1H), 6.88(d, J=9.3Hz, 1H), 6.58(dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 4.54(d, J=5.9Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 1.87-1.81(m, 1H), 0.85-0.82(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H)。

【0771】

実施例162

スキーム161

【化207】



1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(260mg、0.646mmol)及びPd/C(100mg)のMeOH(6mL)及びTHF(3mL)中混合物を

、 H_2 （バルーン）下、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、減圧下で乾燥して、1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（180 mg、収率：89%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：313.0。
【0772】

N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（180 mg、0.576 mmol）、（5-クロロ-2-（1H-テトラゾール-5-イル）フェニル）メタンアミン（188 mg、0.864 mmol）、EDCI（133 mg、0.691 mmol）、HOBt（93 mg、0.691 mmol）及びDIPEA（223 mg、1.728 mmol）のDMF（6 mL）中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O （60 mL）中に注ぎ込み、沈殿物を集め、減圧下で乾燥して、N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（200 mg、収率：73%）を淡白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：475.9。

【0773】

N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（8-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（180 mg、0.378 mmol）のDCM（10 mL）及びTHF（4 mL）中攪拌溶液に、 $SOCl_2$ （450 mg、3.78 mmol）を0℃で滴加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をEtOAc（30 mL）中に溶解し、 $NaHCO_3$ （30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（8-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（150 mg、粗製物）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：494.0。

【0774】

3-（2-（（4-（（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）-2,2-ジメチルプロパン酸エチル（I-162）の合成。イソ酪酸エチル（0.53 g、4.5 mmol）のTHF（6 mL）中攪拌溶液に、LDA（2.4 mL、THF中2 M）を N_2 下、-40℃で添加した。1時間後、上記の溶液を、N-（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（8-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（150 mg、前のステップの粗製物）のTHF（10 mL）中懸濁液に-78℃で滴加した。得られた混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（30 mL）でクエンチし、次いで、 $NaHCO_3$ 水溶液によりpHを9~10に調整し、EtOAc/THF（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、分取TLC（DCM/MeOH=8/1）により精製して、3-（2-（（4-（（（7-クロロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[

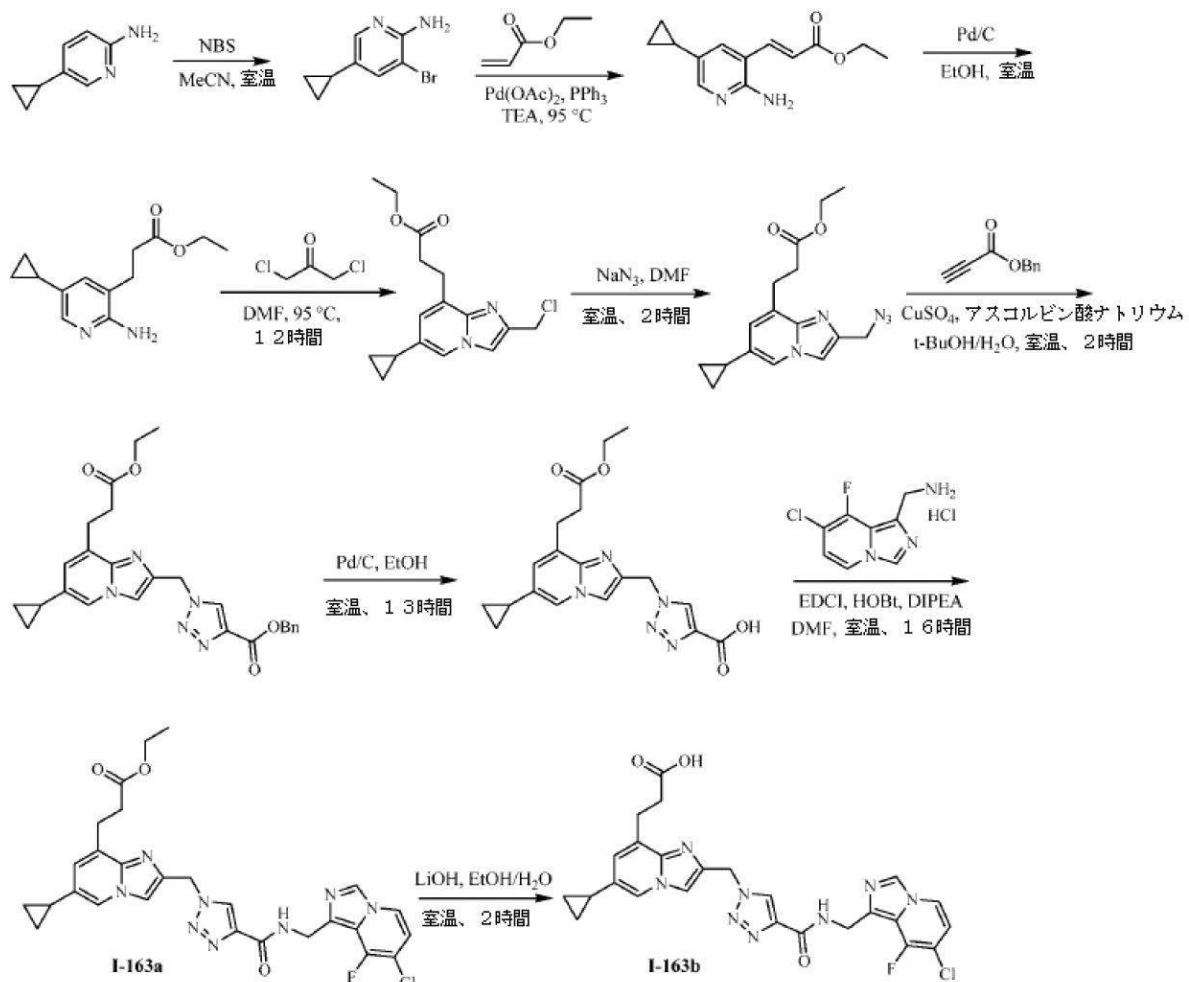
1, 2-a] ピリジン-8-イル)-2, 2-ジメチルプロパン酸エチル (10 mg、収率: 5%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 574.1。純度: 96.55 (214 nm)、95.05 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, $DM SO-d_6$) δ 8.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.33–8.28 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.70–6.62 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.24–1.07 (m, 9H), 0.93–0.86 (m, 2H), 0.62–0.57 (m, 2H)。

【0775】

実施例 163

スキーム 162

【化208】



3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (10 g、74.5 mmol) の $MeCN$ (130 mL) 中混合物に、1-ブromo-2, 5-ピロリジンジオン (16 g、89.4 mmol) を室温で添加した。混合物を3時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (200 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (200 mL $\times$ 3) 及び H_2O (250 mL) により抽出した。合わせた有機相を濃縮して、3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (15.0 g、粗製物) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 213.0。

【0776】

3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アクリル酸エチルの合成

。3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (7.00 g、33 mmol) のDMF (60 mL) 中溶液に、TEA (15 mL)、PPh₃ (1.74 g、16.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.75 g 3.3 mmol)、及びアクリル酸エチル (6 mL、65.7 mmol) を室温で添加した。混合物を95℃まで加熱し、16時間攪拌した。水 (70 mL) を添加し、混合物をEtOAc (100 mL×3) により抽出した。有機相を濃縮して、3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アクリル酸エチル (4 g、収率：粗製物) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 233.1。

【0777】

3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) プロパン酸エチルの合成。 (E)-3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) アクリル酸エチル (4 g、前のステップの粗製物) のEtOH (50 mL) / EtOAc (10 mL) 中溶液に、Pd/C (400 mg) を室温で添加した。混合物を16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) プロパン酸エチル (4 g、粗製物) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 235.1。

【0778】

3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチルの合成。3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) プロパン酸 (4 g、粗製物) のDMF (30 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (11.7 g、92 mmol) を室温で添加した。混合物を95℃まで加熱し、16時間攪拌した。H₂O (100 mL) を反応物に添加し、EtOAc (100 mL×3) により抽出した。有機相を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (PE中の0~60% EtOAc) により精製して、3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチル (2.2 g、収率：3ステップで22%) を赤色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 307.1。

【0779】

3-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチルの合成。3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチル (2.2 g、7.17 mmol) のDMF (30 mL) 中溶液に、NaN₃ (416 mg、6.40 mmol) を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。H₂O (100 mL) を反応物に添加し、EtOAc (100 mL×3) により抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、3-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチル (1.6 g、粗製物) を赤色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 314.1。

【0780】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。3-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) プロパン酸エチル (1.6 g、粗製物) のt-BuOH/H₂O (20 mL/20 mL) 中溶液に、プロピオン酸ベンジル (0.98 g、6.13 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (0.202 g、1.02 mmol)、及びCuSO₄ (0.163 g、1.02 mmol) を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、DCM (50 mL×3) により抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.4 g、粗製物) を赤色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用し

10

20

30

40

50

た。ESI-MS $[M+H]^+$: 474.2。

【0781】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(250mg、粗製物)のEtOH/EtOAc(20mL/20mL)中溶液に、Pd/C(50mg)を室温で添加し、1時間攪拌した。混合物を濾過し、MeOH(100mL)で洗浄し、濾液を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 384.1。

【0782】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(I-163a)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、0.261mmol)のDMF(3mL)中溶液に、EDCI(75mg、0.391mmol)、HOBt(53mg、0.391mmol)、DIPEA(134mg、1.04mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(63mg、0.268mmol)を室温で添加した。反応混合物を16時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×4)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(85mg)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 565.1。純度: 99.39(214nm)、99.06(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.26-8.18(m, 2H), 7.77(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.80-6.72(m, 1H), 5.73(s, 2H), 4.69(d, J = 5.5Hz, 2H), 4.03(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.06(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.76(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.14(t, J = 7.1Hz, 3H), 0.94-0.85(m, 2H), 0.68-0.62(m, 2H)。

【0783】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸(I-163b)の合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸エチル(80mg、0.142mmol)のEtOH/H₂O(2mL/2mL)中溶液に、LiOH·H₂O(12mg、0.284mmol)を室温で添加した。反応混合物を2時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリア

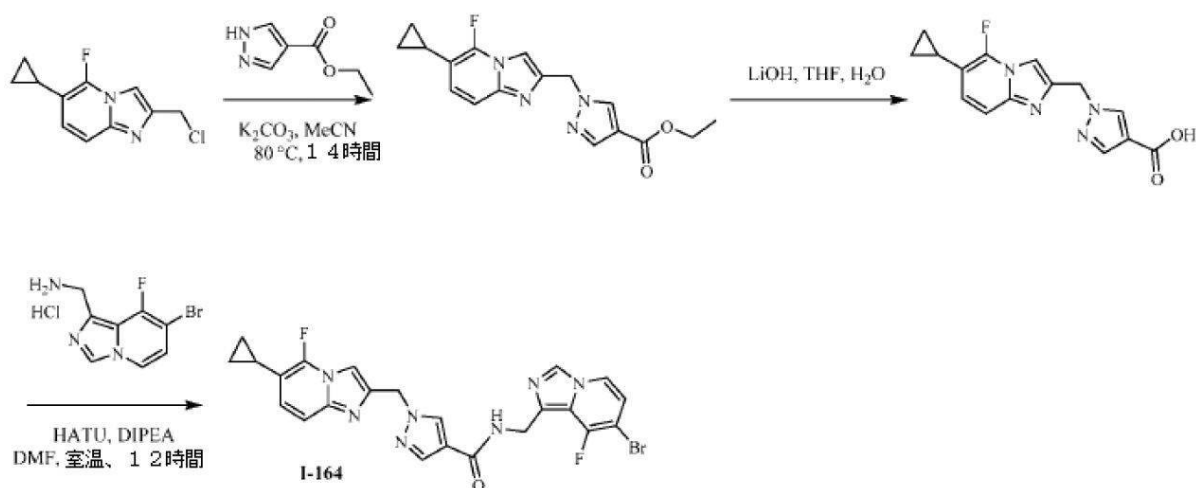
ゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸(15.4mg、収率:20%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 537.1。純度:95.99(214nm)、96.01(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26-8.14 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)。

【0784】

実施例164

スキーム163

【化209】



1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1g、4.5mmol)のMeCN(20mL)中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(630mg、4.5mmol)及び K_2CO_3 (1.25g、9.0mmol)を添加した。反応混合物を窒素下、80℃で14時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水(40mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc=100%)により精製して、1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(800mg、収率:55%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 329.1。

【0785】

1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-5-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(800mg、2.44mmol)のTHF/H₂O(10mL/2mL)中溶液に、LiOH(585mg、24.4mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。混合物をH₂O(20mL)中に注ぎ込み、HCl(1M)によりpHを4に調整し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1

－（（６－シクロプロピル－５－フルオロイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸を白色固体として得た（５００ｍｇ、収率：６８％）。ＥＳＩ－ＭＳ〔Ｍ＋Ｈ〕⁺：３０１．１。

【０７８６】

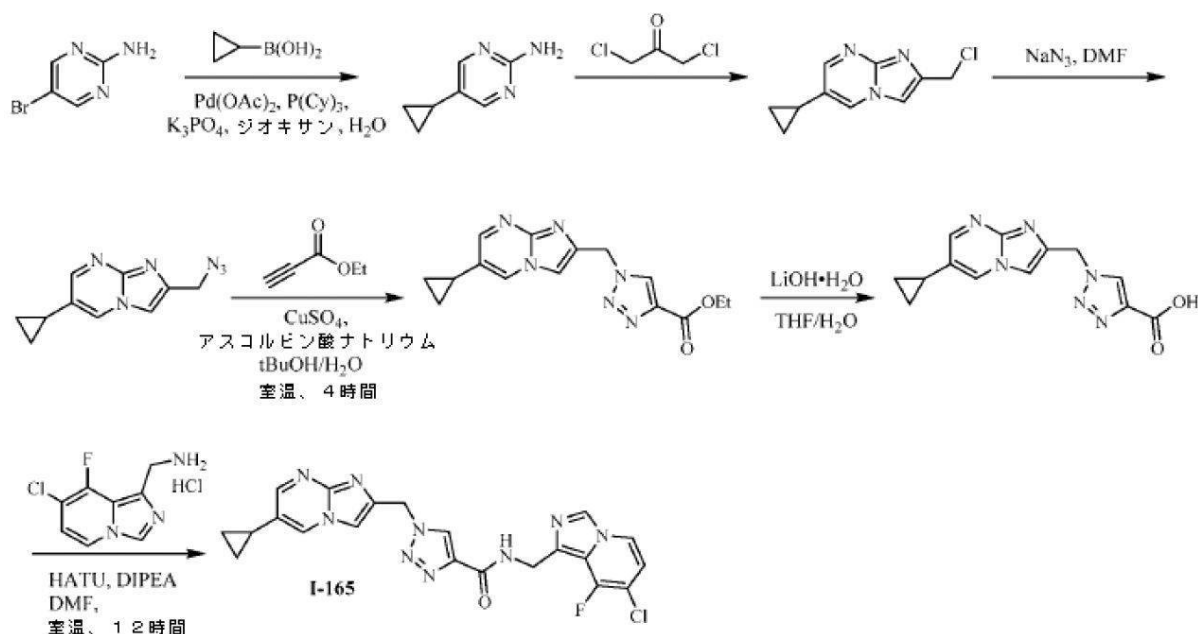
N－（（７－ブロモ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピル－５－フルオロイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（Ｉ－１６４）の合成。１－（（６－シクロプロピル－５－フルオロイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のDMF（５ｍＬ）中溶液に、HATU（１５２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及びDIPEA（０．２ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間攪拌した後、（７－ブロモ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミン塩酸塩（９２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１２時間攪拌した。混合物を３０ｍＬのH₂O中に注ぎ込み、EtOAc（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC（DCM／MeOH＝１０／１）により精製して、N－（（７－ブロモ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－１－（（６－シクロプロピル－５－フルオロイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドを黄色固体として得た（３０ｍｇ、収率：１７．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ〔Ｍ＋Ｈ〕⁺：５２６．０、純度：９６．９３（２１４ｎｍ）、９６．５１（２５４ｎｍ）。¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ ８．１１（d，J＝２．４ Hz，１H），８．０１（s，１H），７．８１（s，１H），７．６０（d，J＝７．２ Hz，１H），７．５３（s，１H），７．３４（d，J＝９．２ Hz，１H），６．９１（t，J＝９．２ Hz，１H），６．６５（s，１H），６．６１（t，J＝６．４ Hz，１H），５．４７（s，２H），４．８７（d，J＝５．２ Hz，２H），２．０５－１．９８（m，１H），１．０２（q，J＝５．６ Hz，２H），０．７３（q，J＝５．６ Hz，２H）。

【０７８７】

実施例 １６５

スキーム １６４

【化 ２１０】



５－シクロプロピルピリミジン－２－アミンの合成。５－ブロモピリミジン－２－アミ

ン (3 g、17.24 mmol) のジオキサン/H₂O (30 mL/30 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (2.96 g、34.48 mmol)、Pd(OAc)₂ (387 mg、1.72 mmol)、P(cy)₃ (967 mg、3.45 mmol)、及び K₃PO₄ (7.32 g、34.48 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100°Cで14時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (40 mL) を添加し、混合物をDCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=2/1) により精製して、5-シクロプロピルピリミジン-2-アミンを黄色固体として得た (1.83 g、収率：79%)。ESI-MS [M+H]⁺: 136.0。

【0788】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの合成。5-シクロプロピルピリミジン-2-アミン (1 g、7.4 mmol) のDME (20 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (1.41 g、11.1 mmol) を添加し、次いで、混合物を95°Cで12時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液 (30 mL) で処理して、pH 8に調整し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=5:1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン (230 mg、15%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 207.8。

【0789】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン (160 mg、0.77 mmol) のDMF (3 mL) 中溶液に、NaN₃ (60 mg、0.92 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で3時間撹拌した。H₂O (20 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン (162 mg、収率：98%) を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 214.9。

【0790】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン (162 mg、0.75 mmol) のt-BuOH/H₂O (4 mL/4 mL) 中溶液に、プロピオール酸エチル (148 mg、1.51 mmol)、CuSO₄ (24 mg、0.15 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (45 mg、0.23 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で0.5時間撹拌した。H₂O (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (109 mg、粗製物) を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 312.8。

【0791】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (109 mg、粗製物) のTHF/H₂O (5 mL/2 mL) 中溶液に、LiOH (16.7 mg、0.7 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮して、THFを除去して、残留物を得た。HCl (3 M) により残留物のpHを4に調整した。水層をフリーズドライして、1-((6-シク

10

20

30

40

50

ロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (130mg、粗製物) を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 284.9。【0792】

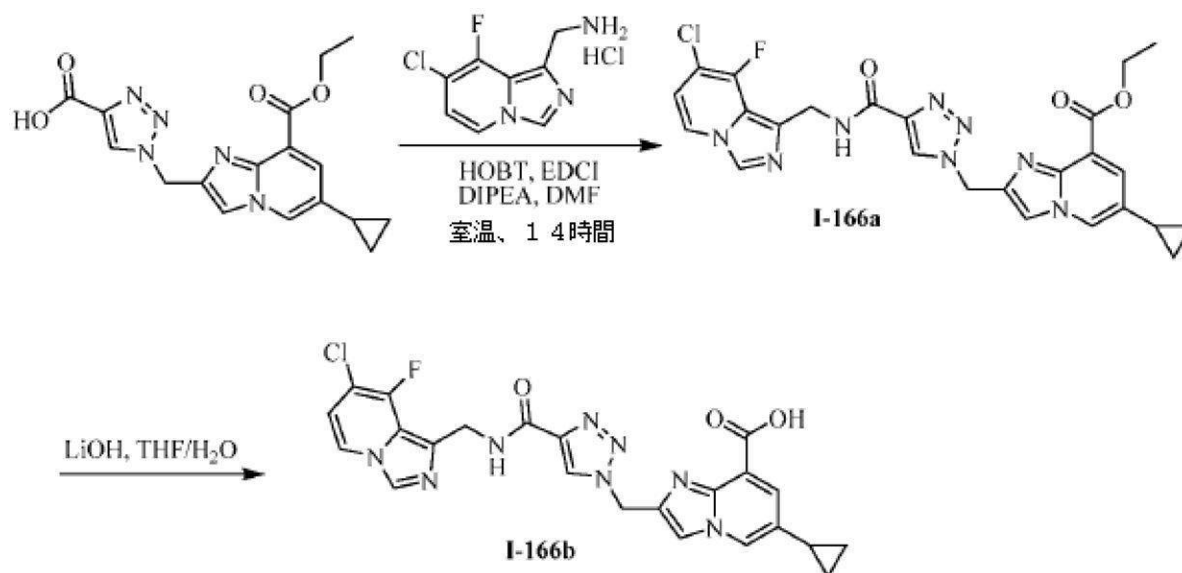
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-165) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (130mg、粗製物) の DMF (3mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (141mg、0.6mmol)、HATU (232mg、0.6mmol)、及び DIPEA (237mg、1.84mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30mL) 中に注ぎ込むと、黄色固体が沈殿し、これを濾過して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (77mg、収率: 3ステップで20%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 465.8。純度: 99.55 (214nm)、99.25 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.99 (brs, 1H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 2H)。

【0793】

実施例 166

スキーム 165

【化211】



2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸エチル (I-166a) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(エトキシカルボニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (106mg、0.3mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (84mg、0.36)、HOBT (

61 mg、0.45 mmol)、及びEDCI (86 mg、0.45 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (194 mg、1.5 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で14時間攪拌した。反応物をH₂O (100 mL) 中に注ぎ込むと、白色固体が形成された。固体を濾過し、DCMで洗浄して、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸エチルを白色固体として得た (135 mg、収率: 84%)。ESI-MS [M+H]⁺: 537.2、純度: 95.93 (214 nm)、95.82 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.58-8.56 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H)。

【0794】

2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸 (I-166b) の合成。2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸エチル (100 mg、0.19 mmol) のTHF/H₂O (8 mL/8 mL) 中溶液に、LiOH·H₂O (39 mg、0.93 mmol) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸を白色固体として得た (50 mg、収率: 51%)。ESI-MS [M+H]⁺: 509.1。純度: 100 (214 nm)、100 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

【0795】

実施例167

スキーム166

10

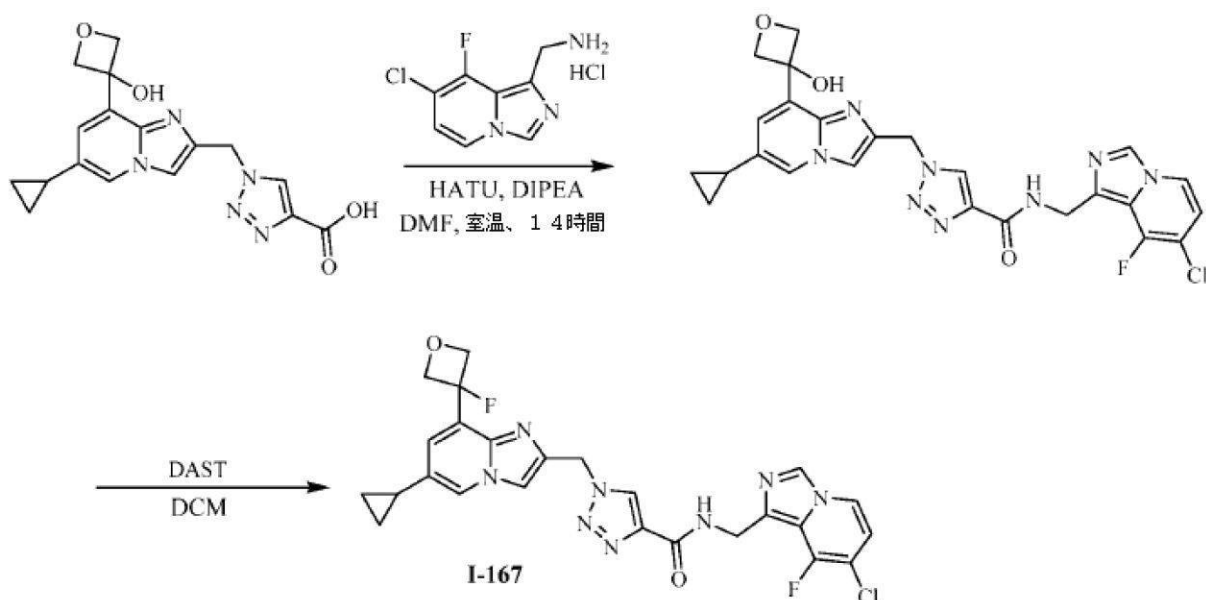
20

30

40

50

【化 2 1 2】



10

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(113mg、0.32mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(94mg、0.4mmol)、HATU(177mg、0.47mmol)のDMF(10mL)中溶液に、DIPEA(200mg、1.55mmol)を添加した。得られた混合物を室温で14時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(60mg、収率：35%)を黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺：537.1。

20

30

【0796】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-フルオロオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-167)の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(45mg、0.084mmol)のDCM(8mL)中溶液に、DAST(20mg、0.13mmol)を窒素下、-78℃で添加した。得られた混合物を窒素下、-78℃で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃(水溶液、20mL)でクエンチし、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC combiflash(DCM/MeOH=10/1)により精製して、化合物を淡黄色固体(7mg、収率：15%)として得た。ESI-MS[M+H]⁺：539.1。純度：95.3(214nm)、95.2(254nm)。

40

50

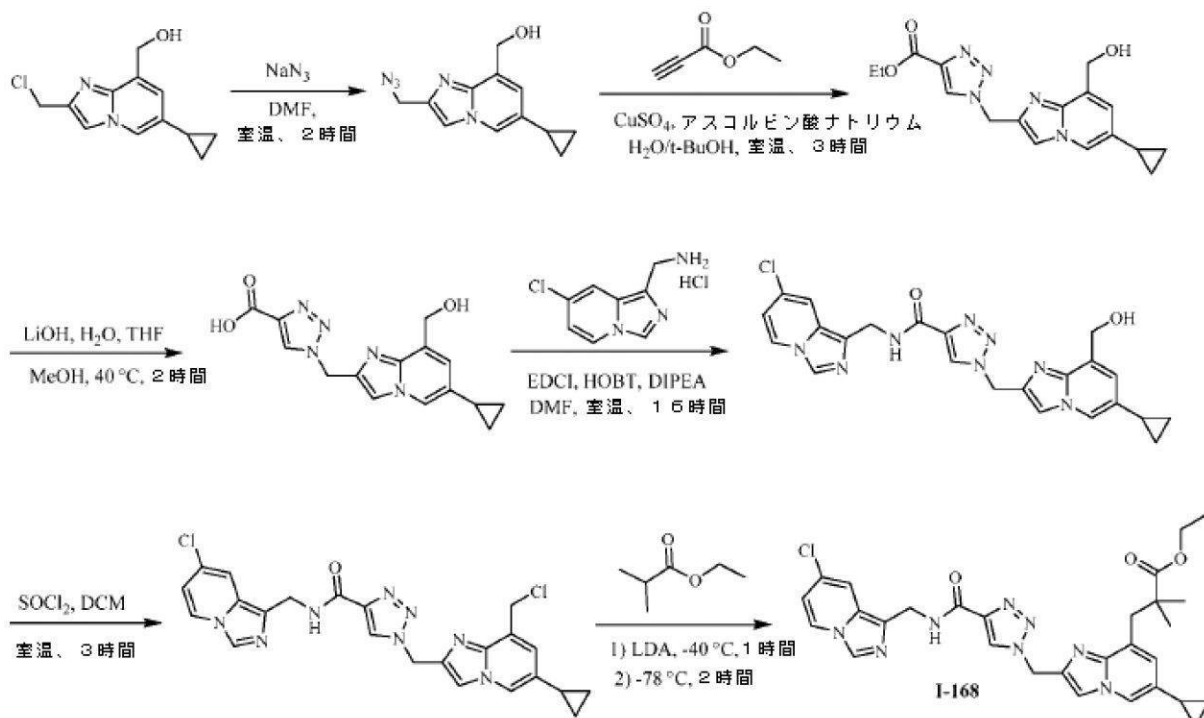
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49–8.41 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.34–5.25 (m, 2H), 4.99–4.91 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.01–1.89 (m, 1H), 0.96–0.91 (m, 2H), 0.76–0.67 (m, 2H)。

【0797】

実施例168

スキーム167

【化213】



(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(3.0 g、12.6 mmol)及びNaN₃(988 mg、15.2 mmol)のDMF(40 mL)中混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物をH₂O(300 mL)中に注ぎ込み、EtOAc(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機成分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(2.8 g、収率：91%)を蒼白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：244.2。

【0798】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(2.8 g、11.5 mmol)、プロピオン酸エチル(1.35 g、13.8 mmol)、CuSO₄(919 mg、5.76 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(1.14 g、5.76 mmol)のt-BuOH(20 mL)及びH₂O(20 mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物をH₂O(100 mL)中に注ぎ込み、沈殿物を集め、粗製固体をシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (3.1 g、収率: 78%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 342.2。

【0799】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (3.1 g、9.1 mmol) のメタノール (20 mL)、THF (20 mL)、及び H₂O (10 mL) の混合溶媒中溶液に、水酸化リチウム-水和物 (756 mg、18 mmol) を添加した。混合物を 40℃で1時間攪拌した。反応物を濃縮して、THF 及び MeOH を除去して、残留物を得た。1NのHClにより残留物のpHを4に調整すると、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (2.6 g、91%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 314.1。

【0800】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (1.0 g、3.19 mmol)、(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) メタンアミン塩酸塩 (835 mg、3.83 mmol)、EDCI (734 mg、3.83 mmol)、HOBT (518 mg、3.83 mmol)、及び DIPEA (1.24 g、9.57 mmol) のDMF (15 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (100 mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集めた。粗製固体を濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (1.0 g、収率: 66%) を淡白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 477.1。

【0801】

N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (600 mg、1.26 mmol) のDCM (20 mL) 及びTHF (10 mL) 中攪拌溶液に、SOCl₂ (1.5 g、12.6 mmol) を0℃で滴加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をH₂O (50 mL) 中に希釈し、NaHCO₃水溶液でpHを9~10に調整した。混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (520 mg、収率: 83%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 495.1。

【0802】

3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メ

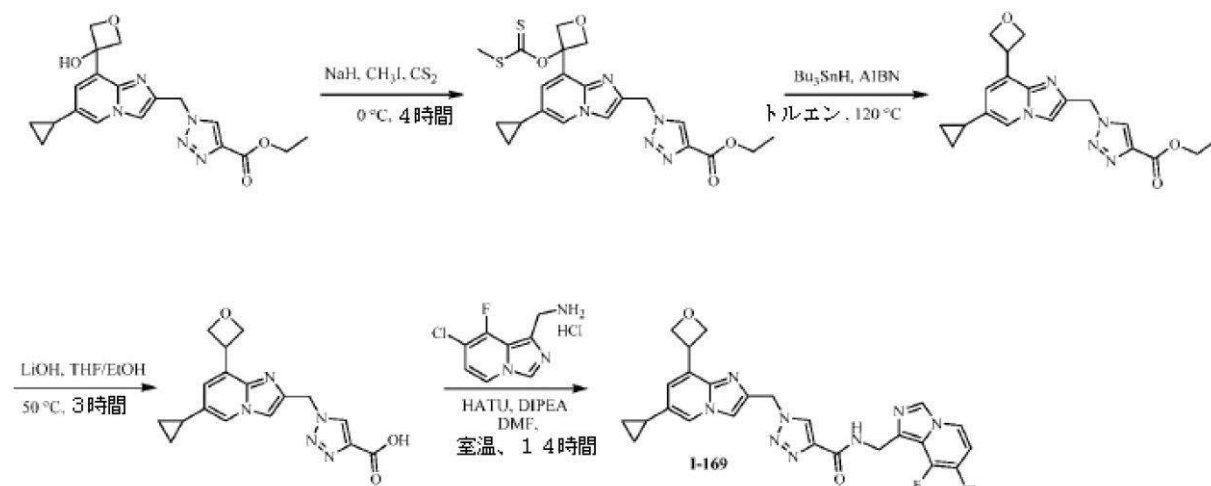
チル)カルバモイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸エチル (I-168) の合成。イソ酪酸エチル (0.93 g、8 mmol) の THF (15 mL) 中攪拌溶液に、LDA (4 mL、THF 中の 2 M) を N₂ 下、-40 °C で滴加した。1 時間後、この溶液を、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル) - 1-((8-(クロロメチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (520 mg、1.05 mmol) の THF (15 mL) 中懸濁液に、-78 °C で滴加した。得られた混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル) - 6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸エチル (300 mg、収率: 50%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 575.2。純度: 96.39 (214 nm)、97.14 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.21-1.00 (m, 9H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)。

【0803】

実施例 169

スキーム 168

【化 214】



1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (400 mg、1.04 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、NaH (125 mg、5.20 mmol、油中 60%) を 0 °C でゆっくりと添加した。得られた混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。次いで、CS₂ (395 mg、5.20 mmol) を 0 °C で添加した。30 分間攪拌後、CH₃I (738 mg、5.20 mmol) を添加し、0 °C で 4 時間攪拌し

た。反応物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (250 mg の粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474.1 。

【0804】

1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (前のステップの 250 mg 粗製物) ならびに Bu_3SnH (772 mg 、 2.64 mmol) 及び AIBN (87 mg 、 0.53 mmol) のトルエン (8 mL) 中溶液を、 125°C で 0.5 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得、これを H_2O (30 mL) で希釈し、 EtOAc ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (180 mg 、粗製物) を得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.2 。

【0805】

1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (180 mg 、粗製物) 及び LiOH (59 mg 、 2.45 mmol) の $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ($5\text{ mL}/5\text{ mL}$) 中混合物を、 50°C で 3 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (40 mg 、収率: 3 ステップで 12%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.1 。

【0806】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-169) の合成。1-((8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (20 mg 、 0.059 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (21 mg 、 0.088 mmol)、 HATU (33 mg 、 0.088 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、 DIPEA (23 mg 、 0.177 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 14 時間撹拌した。 H_2O (30 mL) を反応物に添加し、 EtOAc ($30\text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (15 mg 、収率: 49%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.1 。純度: 97.8 (214 nm)、 97.7 (254 nm)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ $8.78-8.71$ (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), $8.34-8.32$ (m, 1 H), 8.21 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$

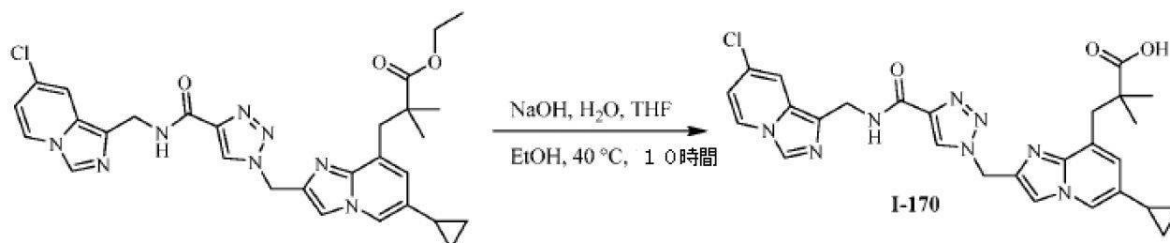
, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.28–7.20 (m, 1H), 6.81–6.71 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.98–4.89 (m, 2H), 4.84–4.76 (m, 2H), 4.72–4.59 (m, 3H), 2.05–1.98 (m, 1H), 0.98–0.94 (m, 2H), 0.79–0.72 (m, 2H)。

【0807】

実施例170

スキーム169

【化215】



3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(I-170)の合成。3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(120mg、0.21mmol)のMeOH(6mL)、THF(6mL)、及びH₂O(4mL)中溶液に、NaOH(167mg、4.18mmol)を添加した。混合物を40℃で10時間攪拌した。MeOH及びTHFを除去し、混合物をH₂O(40mL)中に希釈し、EtOAc(40mL)で抽出した。有機層を廃棄した。水層のpHを5~6に酸性化し、DCM/MeOH(10/1、30mL×2)で抽出した。合わせた有機成分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(35mg、収率:30%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 547.2。純度:99.05(214nm)、98.36(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.33(s, 1H), 8.91(t, J=5.9Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.36–8.27(m, 2H), 8.21(s, 1H), 7.86–7.80(m, 1H), 7.76(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.64(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.72(s, 2H), 4.61(d, J=5.9Hz, 2H), 3.09(s, 2H), 1.90–1.83(m, 1H), 1.05(s, 6H), 0.94–0.87(m, 2H), 0.66–0.58(m, 2H)。

【0808】

実施例171

スキーム170

10

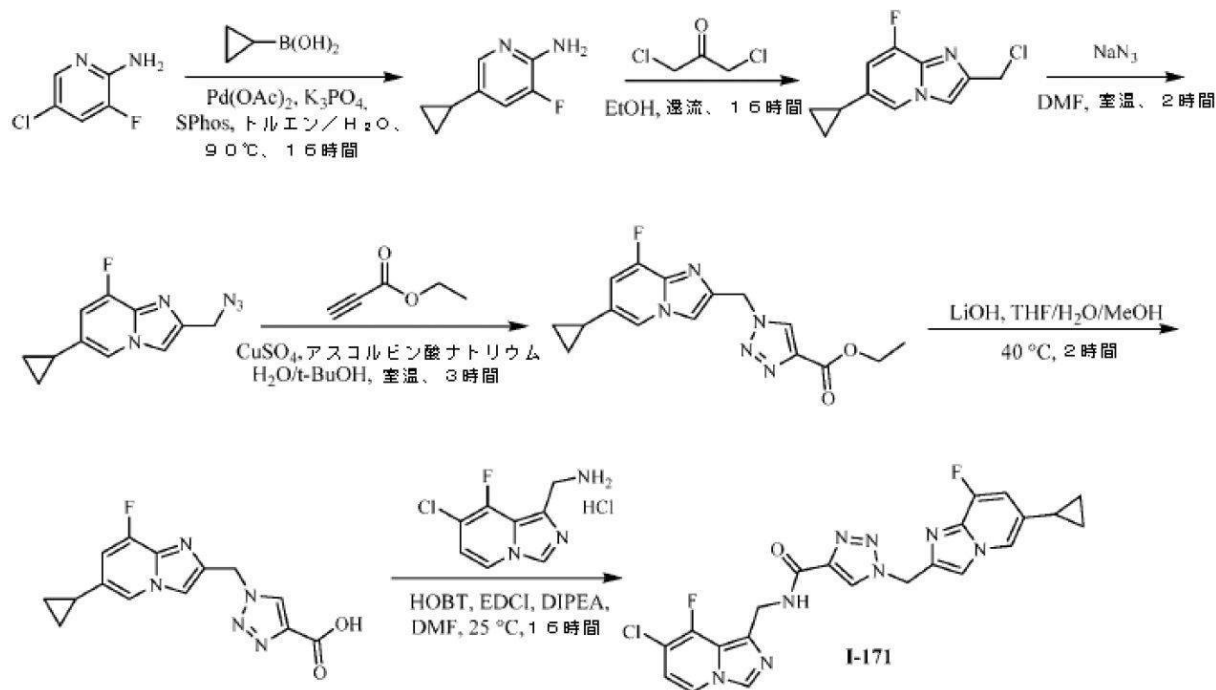
20

30

40

50

【化 2 1 6】



5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミンの合成。5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-アミン (2 g、13.65 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.76 g、20.47 mmol)、Pd(OAc)₂ (306 mg、1.365 mmol)、SPhos (1.12 g、2.73 mmol)、及びK₃PO₄ (10.14 g、47.78 mmol) のトルエン (40 mL) 及びH₂O (10 mL) 中混合物をN₂下、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄した。合わせた濾液をH₂O (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) により精製して、5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミン (2.2 g、収率：100%) を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺：153.2。

【0809】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。5-シクロプロピル-3-フルオロピリジン-2-アミン (2.2 g、13.65 mmol) 及び1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (5.5 g、43.38 mmol) のEtOH (40 mL) 中混合物を、85℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をNaHCO₃水溶液で洗浄し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/2) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.8 g、58%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：225.1。

【0810】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.8 g、8.01 mmol) 及びNaN₃ (625 mg、9.61 mmol) のDMF (20 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O (100 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (80 mL×2) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (160 mL) で洗浄し、濃縮して、減圧下で乾燥して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.75 g、収率：95%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：232.1。

【0811】

1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-((アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.75g、7.57mmol)、プロピオール酸エチル(891mg、9.08mmol)、CuSO₄(362mg、2.27mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(750mg、3.79mmol)のt-BuOH(20mL)及びH₂O(20mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。H₂O(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(1.0g、収率：40%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 330.1。

【0812】

1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(270mg、0.82mmol)のメタノール(4mL)、THF(4mL)、及びH₂O(2mL)中溶液に、水酸化リチウム一水和物(138mg、3.28mmol)を添加した。混合物を40℃で2時間撹拌した。MeOH及びTHFを除去した。残留物をH₂O(20mL)中に希釈し、HCl(1N)によりpHを5~6に酸性化すると、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(220mg、89%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 302.1。

【0813】

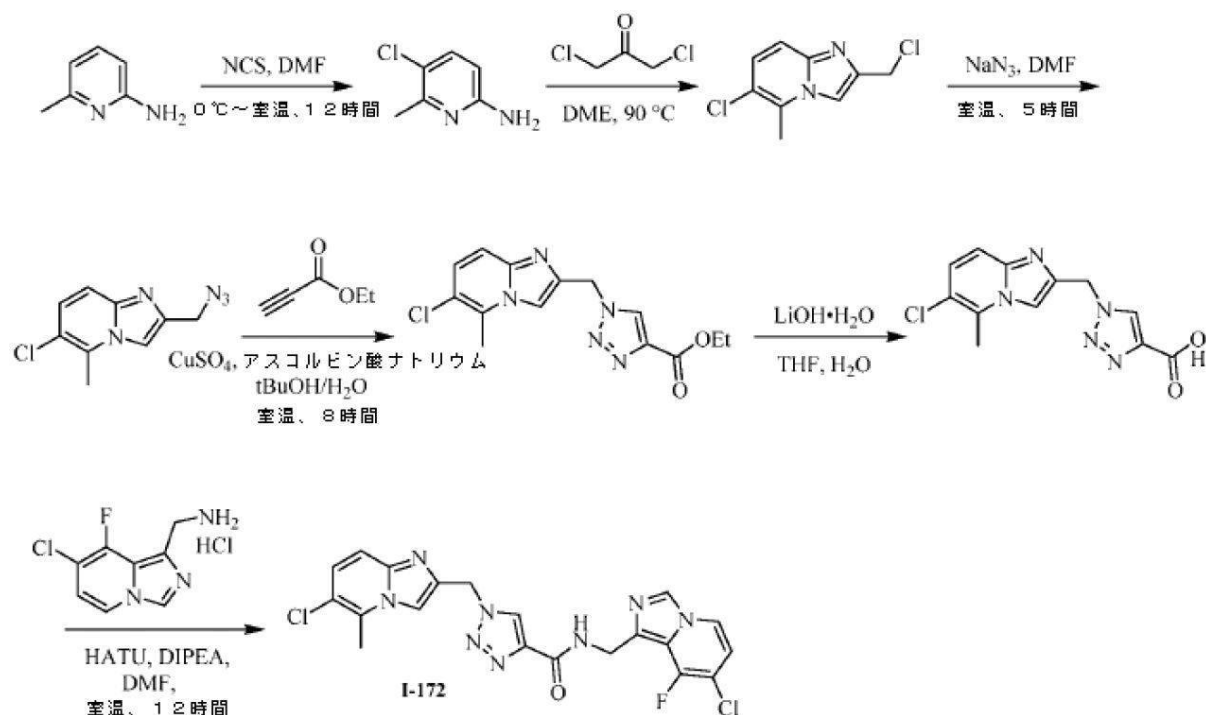
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-171)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(64mg、0.212mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(50mg、0.212mmol)、EDCI(49mg、0.254mmol)、HOBT(34mg、0.254mmol)、及びDIPEA(82mg、0.636mmol)のDMF(3mL)中混合物を、25℃で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O(40mL)中に注ぎ込むと、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、MeOH(30mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(75mg、収率：74%)を淡白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 483.1。純度：99.62(214nm)、100(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(t, J=5.2Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.44(d, J=2.2Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.21(d, J=7.4Hz, 1H), 7.95(d, J=2.7Hz, 1H), 6.95(d, J=12.4Hz, 1H), 6.76(t, J=6.9Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 4.70(d, J=5.4Hz, 2H), 1.98-1.90(m, 1H), 0.98-0.88(m, 2H), 0.75-0.65(m, 2H)。

【0814】

実施例 172

スキーム 171

【化 217】



5-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミンの合成。6-メチルピリジン-2-アミン (1.08 g、1 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、NCS (1.34 g、1 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を氷 H₂O で処理し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/E A = 2 : 1) により精製して、5-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミンを黄色固体として得た (750 mg、収率 : 53%)。ESI-MS [M+H]⁺ : 142.9。

【0815】

6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。5-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミン (500 mg、3.51 mmol) の DME (20 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (667 mg、5.26 mmol) を添加し、次いで、混合物を 90°C で一晩攪拌した。混合物を NaHCO₃ で処理して pH 8 に調整し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/DCM = 1 : 5) により精製して、6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (357 mg、収率 : 47%) を白色の油として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 214.9。

【0816】

2-(アジドメチル)-6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (158 mg、0.73 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、NaN₃ (48 mg、0.73 mmol) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、2-(アジドメチル)-6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (155 mg、収率 : 95%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 221.8。

【0817】

10

20

30

40

50

1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(155mg、0.7mmol)のt-BuOH/H₂O(3mL/3mL)中溶液に、プロピオール酸エチル(137mg、1.4mmol)、CuSO₄(22mg、0.14mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(42mg、0.21mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。H₂O(20mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(220mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 319.9。

10

【0818】

1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(220mg、粗製物)のTHF/H₂O(5mL/2mL)中溶液に、LiOH(33mg、1.38mmol)を添加し、次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をHCl(水溶液)で処理して、pH4に調整すると、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、H₂O(10mL)で洗浄し、乾燥して、1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、収率:2ステップで50%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 291.9。

20

【0819】

1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-172)の合成。1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、0.34mmol)のDMF(2mL)中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(160mg、0.68mmol)、HATU(261mg、0.68mmol)、及びDIPEA(265mg、2.06mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O(20mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((6-クロロ-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(137mg、84%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 472.5。純度:99.69(214nm)、99.83(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(t, J=8.0Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.49(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=12.0Hz, 1H), 6.76(t, J=8.0Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 4.71(d, J=4.0Hz, 2H), 2.68(s, 3H)。

30

40

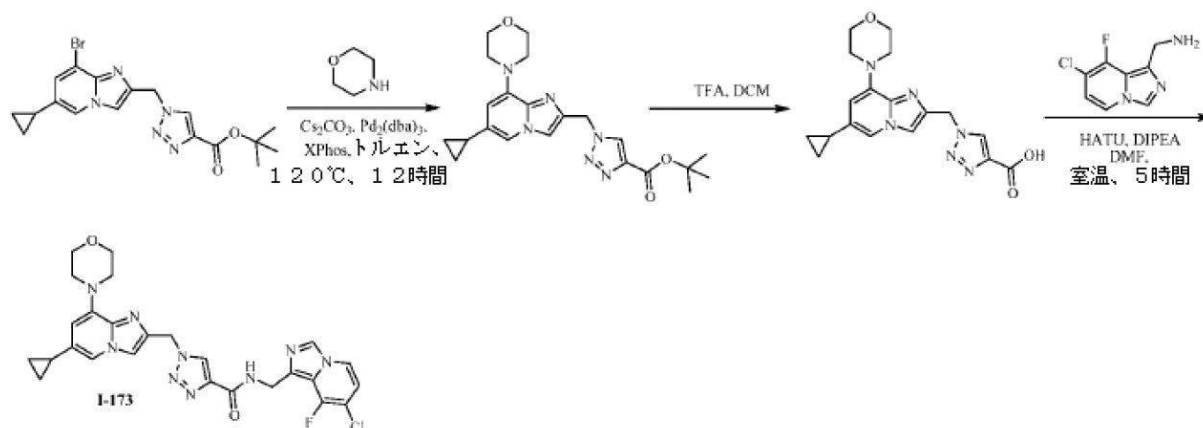
【0820】

実施例173

スキーム172

50

【化 2 1 8】



10

1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(0.2g、0.48mmol)及びモルホリン(0.05g、0.6mmol)のトルエン(20mL)及びH₂O(2mL)中溶液に、CsCO₃(0.4g、1.2mmol)、XPhos(0.04g、0.08mmol)、及びPd₂(dba)₃(0.04g、0.04mmol)を添加した。混合物をN₂下、120℃で12時間撹拌した後、H₂O(100mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(0.13g、収率：65%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：425.3。

20

【0821】

1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(0.13g、0.3mmol)のDCM(10mL)中溶液に、TFA(2mL)を添加した。混合物を25℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(0.1g、収率：90.9%)を黒色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：369.1。

30

【0822】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-173)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(0.1g、0.27mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(0.082g、0.35mmol)、HATU(0.17g、0.45mmol)、及びDIPEA(0.12g、0.9mmol)のDMF(5mL)中溶液を、25℃で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製物を得、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-モルホリノイミ

40

50

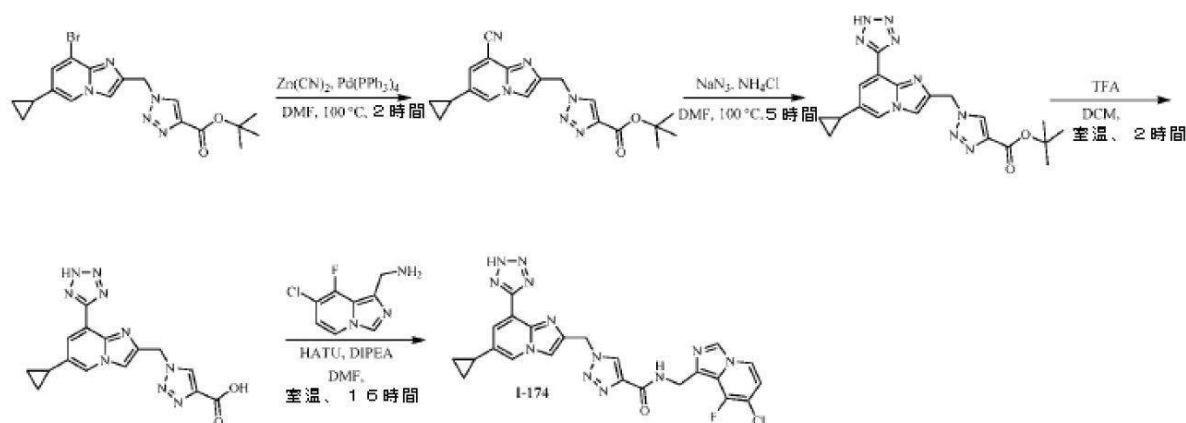
ダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (70 mg、収率: 46.7%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 550.2。純度: 100.00 (214 nm)、100.00 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.79–1.99 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H)。

【0823】

実施例 174

スキーム 173

【化 219】



1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、1.91 mmol)、Zn(CN)₂ (289 mg、2.48 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (553 mg、0.47 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、100°C で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機成分を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 3/10) により精製して、1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (650 mg、収率: 93%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 365.1。

【0824】

1-((6-シクロプロピル-8-(2H-テトラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。1-((8-シアノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (650 mg、1.78 mmol) 及び NH₄Cl (942 mg、17.8 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、NaN₃ (1.1 g、17.8 mmol) を添加した。混合物を 25°C で 5 時間攪拌した後、H₂O (100 mL) を添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 3/10) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2H-テトラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル

) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (300 mg、収率: 41.3%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 408.1。

【0825】

1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の合成。1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (300 mg、0.73 mmol) の TFA / DCM (1.6 mL / 4.8 mL) 中溶液を、25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製物 (250 mg、収率: 83%) を黄色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 352.1。

【0826】

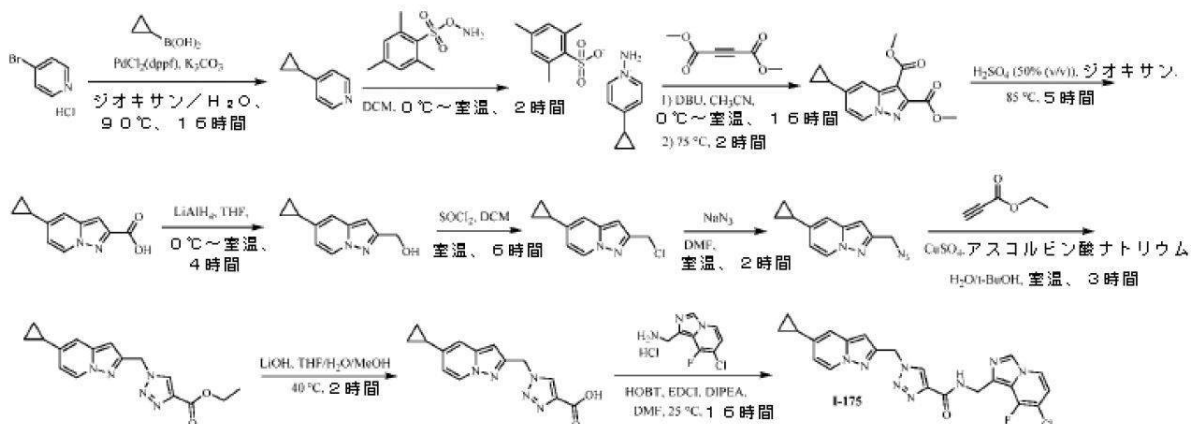
N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (I-174) の合成。1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (250 mg、0.71 mmol)、(7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (190 mg、0.81 mmol)、HATU (404 mg、1.0 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、DIPEA (458 mg、3.5 mmol) を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した後、溶媒を濃縮し、分取 HPLC により精製して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (15.6 mg、収率: 4.1%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 533.1。純度: 97.16 (214 nm)、99.14 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.88 (s, 1H), 8.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)。

【0827】

実施例 175

スキーム 174

【化220】



10

20

30

40

50

4-シクロプロピルピリジンの合成。4-ブロモピリジン塩酸塩（21 g、108 mmol）、シクロプロピルボロン酸（13.9 g、162 mmol）、PdCl₂(dppf)（3.95 g、5.4 mmol）、及びK₂CO₃（44.78 g、324 mmol）の1, 4-ジオキサン（200 mL）及びH₂O（50 mL）中混合物を、N₂下、90℃で16時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、1, 4-ジオキサンを除去した。残留物をH₂O（100 mL）で希釈し、EtOAc（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（200 mL×1）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/PE=1/2）により精製して、4-シクロプロピルピリジン（10 g、収率：78%）を淡褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 120.2。

10

【0828】

1-アミノ-4-シクロプロピルピリジン-1-イウム=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナートの合成。4-シクロプロピルピリジン（8.7 g、73 mmol）のDCM（100 mL）中撹拌溶液に、O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（15.7 g、73 mmol）のDCM（50 mL）中溶液を0℃でゆっくりと添加した。混合物を0℃で10分間撹拌し、室温に暖め、2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、1-アミノ-4-シクロプロピルピリジン-1-イウム=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート（24.4 g、収率：100%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

【0829】

20

5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチルの合成。1-アミノ-4-シクロプロピルピリジン-1-イウム=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート（24.4 g、73 mmol）及びブタ-2-インジオン酸ジメチル（20.75 g、146 mmol）のアセトニトリル（250 mL）中撹拌溶液に、DBU（22.23 g、146 mmol）を0℃で滴加した。混合物を室温で16時間撹拌し、75℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/3）により精製して、5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル（6.0 g、収率：30%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 275.1。

【0830】

30

5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸の合成。5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル（6 g、21.88 mmol）の50% H₂SO₄（30 mL）及び1, 4-ジオキサン（40 mL）中混合物を、85℃で5時間撹拌した。反応混合物をH₂O（300 mL）中に注ぎ込み、EtOAc/MeOH（10:1、150 mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（400 mL×1）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸（3.6 g、収率：81%）を淡褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 203.1。

【0831】

40

（5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル）メタノールの合成。LiAlH₄（788 mg、20.76 mmol）のTHF（40 mL）中撹拌懸濁液に、5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボン酸（1.4 g、6.92 mmol）のTHF（30 mL）中溶液を0℃で滴加した。混合物を室温で4時間撹拌した。H₂O（1 mL）、15%のNaOH水溶液（1 mL）、及びH₂O（3 mL）を添加することにより反応混合物をクエンチした。混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで、濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/1）により精製して、（5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル）メタノール（350 mg、収率：27%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 189.2。

50

【0832】

2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンの合成。
(5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール(350 mg、1.86 mmol)のDCM(10 mL)中攪拌溶液に、SOCl₂(2.21 g、18.6 mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(350 mg、収率：91%)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

【0833】

2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジンの合成。
2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(350 mg、1.69 mmol)及びNaN₃(132 mg、2.03 mmol)のDMF(5 mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(80 mL×3)で洗浄し、濃縮し、減圧下で乾燥して、2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(360 mg、収率：100%)を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺: 214.2。

【0834】

1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。
2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(360 mg、1.69 mmol)、プロピオール酸エチル(199 mg、2.03 mmol)、CuSO₄(135 mg、0.845 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(167 mg、0.845 mmol)のt-BuOH(5 mL)及びH₂O(5 mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をH₂O(50 mL)中に希釈し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(80 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/1)により精製して、1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(160 mg、収率：30%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 312.2。

【0835】

1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。
1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(160 mg、0.51 mmol)のメタノール(2 mL)、THF(2 mL)、及びH₂O(1 mL)の混合溶媒中溶液に、水酸化リチウム-水和物(86 mg、2.04 mmol)を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O(5 mL)で希釈し、HCl水溶液(1 M)を添加することによって混合物のpH値を4~5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(120 mg、83%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 284.2。

【0836】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-175)の合成。
1-((5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(54 mg、0.191 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(45 mg、0.191 mmol)、EDCI(55 mg、0.287 mmol)、HO

10

20

30

40

50

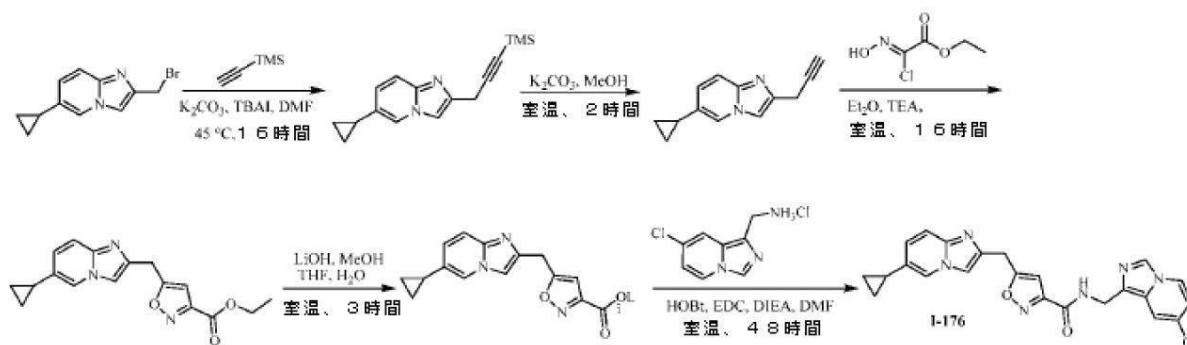
BT (39 mg、0.287 mmol)、及びDIPEA (123 mg、0.955 mmol) のDMF (3 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集め、H₂O (30 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(5-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (65 mg、収率：73%) を淡白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度：99.85 (214 nm)、100 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H)。

【0837】

実施例176

スキーム175

【化221】



6-シクロプロピル-2-(3-(トリメチルシリル)プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。2-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g、4 mmol)、エチニルトリメチルシラン (1.2 g、12 mmol)、CuI (153 mg、0.8 mmol)、TBAI (295 mg、0.8 mmol)、及びK₂CO₃ (2.75 g、20 mmol) のDMF (10 mL) 中混合物を、45℃で16時間攪拌した。反応物をH₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL×5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：EtOAc/PE：1/5～1/1) により精製して、6-シクロプロピル-2-(3-(トリメチルシリル)プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (270 mg、収率：25%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 269.1。

【0838】

6-シクロプロピル-2-(プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6-シクロプロピル-2-(3-(トリメチルシリル)プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (269 mg、1.0 mmol) のMeOH (5 mL) 中溶液に、K₂CO₃ (690 mg、5 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液：DCM/MeOH：50/1～10/1)

により精製して、6-シクロプロピル-2-(プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (158 mg、収率：80%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 197.1。

【0839】

5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルの合成。6-シクロプロピル-2-(プロパー-2-イン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (158 mg、0.8 mmol) 及び2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (606 mg、4.0 mmol) のEt₂O (3 mL) 中溶液に、TEA (485 mg、4.8 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をH₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=20/1) により精製して、5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル (30 mg、収率：12%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 312.2。

【0840】

5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸リチウムの合成。5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル (30 mg、0.1 mmol) のMeOH/THF/H₂O (1 mL/1 mL/1 mL) 中混合物に、LiOH·H₂O (13 mg、0.3 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。出発物質が消費されるまで、反応物をLCMSによりモニタリングした。反応物をフリーズドライして、粗製の5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸リチウム (50 mg) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

【0841】

N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド (I-176) の合成。5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸リチウム (50 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミンHCl塩 (33 mg、0.15 mmol)、及びDIPEA (65 mg、0.65 mmol) のDMF (1 mL) 中混合物に、HOBT (27 mg、0.2 mmol) 及びEDCI (38 mg、0.2 mmol) を添加した。混合物を室温で48時間攪拌した。反応物をH₂O (10 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-5-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド (2.5 mg、収率：2ステップで5.6%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 447.0。純度：89.9 (214 nm)、88.6 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 3H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H)。

【0842】

実施例177

10

20

30

40

50

スキーム 176

【化222】



10

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸の合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸エチル(770mg、3.15mmol)のMeOH(8mL)及びTHF(8mL)中溶液に、LiOH·H₂O(398mg、9.45mmol)のH₂O(8mL)中溶液を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2NのHClで水相をpH4~5に酸性化し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~10%MeOH)により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸(440mg、収率:65%)を暗黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:216.9。

20

【0843】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸(300mg、1.39mmol)のDMF(8mL)中溶液に、CDI(270mg、1.67mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物に、2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノ酢酸エチル(238mg、1.81mmol)を添加した。得られた混合物を50°Cで3時間撹拌した。この混合物に、TBAF(1.4mL、1M)を添加した。得られた混合物を90°Cで一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をDCM(20mL)とH₂O(15mL)との間で分配した。層を分離し、水相をDCM(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~10%MeOH)により精製して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(200mg、収率:46%)を褐色油として得た。ESI-MS[M+H]⁺:313.0。

30

【0844】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(200mg、0.64mmol)のTHF(10mL)中溶液に、NaOH(38mg、0.96mmol)のH₂O(10mL)中溶液を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水相をDCM(2×15mL)で抽出した。2NのHClで水相をpH4~5に酸性化し、凍結乾燥して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸(200mg、粗製物)を暗黄色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺:285.2。

40

【0845】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸メチルの合成。5-((6-シクロプロ

50

ピリミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (200 mg、粗製物) の MeOH (3 mL) 中溶液に、SOCl₂ (67 mg、0.56 mmol) を添加した。得られた混合物を 55℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を DCM (20 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、5-((6-シクロプロピルピリミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸メチル (60 mg、収率：32%) を橙色固体として得た。粗生成物を精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 299.0。

[0846]

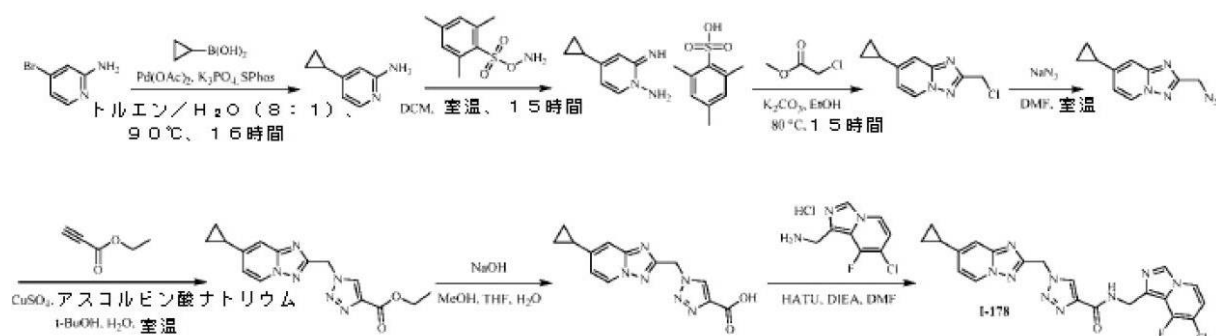
N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5-((6-シクロプロピルピリミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (I-177) の合成。5-((6-シクロプロピルピリミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボン酸メチル (60 mg、0.20) 及び (7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (44 mg、0.22 mmol) の MeOH (3 mL) 中混合物に、DIPEA (52 mg、0.4 mmol) を添加した。得られた混合物を還流下で 25 時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を DCM (10 mL) と H₂O (10 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中の 0~10% MeOH)、次いで、分取 TLC (DCM/MeOH=17/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -5-((6-シクロプロピルピリミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (10 mg、収率：11.1%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.0。純度：100.00 (214 nm)、100.00 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

[0847]

実施例 178

スキーム 177

[化 223]



4-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。4-ブromoピリジン-2-アミン (5 g、28.9 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (3.2 g、37.6 mmol)、

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (325 mg、1.45 mmol)、 SPhos (948 mg、2.31 mmol)、及び K_3PO_4 (12.3 g、57.8 mmol) のトルエン (80 mL) 及び H_2O (10 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下、90℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~60% EtOAc) により精製して、4-シクロプロピルピリジン-2-アミン (750 mg、19%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 135.1。

【0848】

4-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナートの合成。4-シクロプロピルピリジン-2-アミン (536 mg、4 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液に、O-(メシチルスルホニル)ヒドロキシルアミン (2.58 g、12 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮して、粗生成物である4-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (3.12 g) を得、これを精製することなく次のステップに直接使用した。

【0849】

2-(クロロメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの合成。4-シクロプロピル-2-イミノピリジン-1(2H)-アミン=2,4,6-トリメチルベンゼンスルホナート (3.12 g、粗製物)、2-クロロ酢酸メチル (1.3 g、12 mmol)、及び K_2CO_3 (1.66 g、12 mmol) のEtOH (15 mL) 中混合物を、80℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をDCM (20 mL) と H_2O (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水相をDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc}=10/1\sim3/1$) により精製して、2-(クロロメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (230 mg、2ステップで28%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.0。

【0850】

2-(アジドメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの合成。2-(クロロメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (230 mg、1.1 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (145 mg、2.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をDCM (30 mL) と H_2O (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水相をDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(アジドメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (185 mg、77.8%) を淡黄色固体として得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1。

【0851】

1-((7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (180 mg、0.84 mmol) の $t\text{-BuOH}$ (2 mL) 及び H_2O (2 mL) 中溶液に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (42 mg、0.17 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (51 mg、0.25 mmol)、及びプロピオール酸エチル (165 mg、1.68 mmol) を逐次的に添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~8% MeOH) により精製して、1-((7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (155 mg、収率: 59%) を暗黄色固体として得た。ESI

10

20

30

40

50

—MS [M+H]⁺: 312.9. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.28–1.16 (m, 1H), 0.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.32–0.22 (m, 2H), 0.06–0.01 (m, 2H)。

【0852】

1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (205 mg、0.66 mmol) のTHF (6 mL) 及びMeOH (6 mL) 中溶液に、NaOH (78 mg、1.97 mmol) のH₂O (6 mL) 中溶液を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2NのHClで水相をpH 4~5に酸性化した。形成された沈殿物を濾過によって集め、H₂Oで洗浄し、凍結乾燥して、1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (145 mg、78%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

【0853】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-178) の合成。1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (70 mg、0.25 mmol)、HATU (105 mg、0.27 mmol)、及びDIP EA (97 mg、0.75 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (61 mg、0.26 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をDCM (10 mL) とH₂O (10 mL) との間で分配した。層を分離し、水相をDCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~10% MeOH) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (70 mg、61%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.8。純度: 100.00 (214 nm)、100.00 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77–7.66 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.97 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.20–1.09 (m, 2H), 0.89–0.77 (m, 2H)。

【0854】

実施例 179

スキーム 178

10

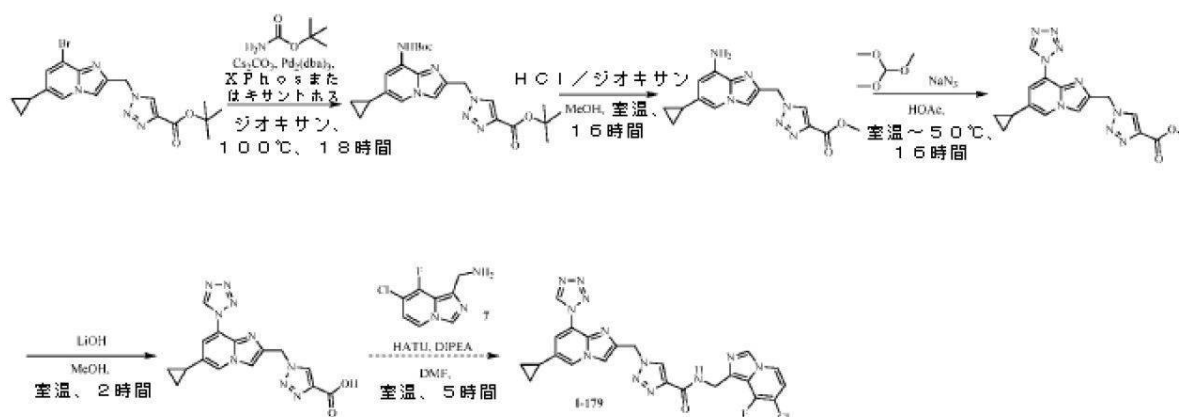
20

30

40

50

【化 2 2 4】



1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(1g、2mmol)及びカルバミン酸tert-ブチル(0.56g、4mmol)のジオキサン(10mL)中溶液に、Pd₂(dba)₃(0.18g、0.2mmol)、キサントホス(0.23g、0.4mmol)、Cs₂CO₃(1.95g、6mmol)を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(50mL)を添加した。水相を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=15:1)により精製して、1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(900mg、99%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 455.2。

【0855】

1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(300mg、0.66mmol)のMeOH(5mL)及びジオキサン中のHCl(4M、5mL)中溶液を、室温で16時間撹拌した。LCMSにより反応が完了したことが示された。反応混合物の溶媒を蒸発させて、粗生成物(230mg、収率100%)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 313.3。

【0856】

1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(230mg、0.74mmol)のトリメトキシメタン(4mL)中溶液に、NaN₃(192mg、2.96mmol)を0℃で添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。次いで、HOAc(4mL)を添加し、混合物を50℃で16時間撹拌し、飽和NaHCO₃(水溶液)をpH約8まで添加し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=15:1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1

－イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (130mg、収率: 48%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 366.3。

【0857】

1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (130mg、0.35mmol) のMeOH (5mL) 及びH₂O (5mL) 中溶液に、LiOH・H₂O (59.8mg、1.42mmol) を添加し、反応混合物を50℃で2時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O (10mL) で希釈し、HCl水溶液 (1M) を添加することによって混合物のpH値を4~5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (93mg、収率75%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 352.1。

【0858】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-179) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (40mg、0.113mmol) の無水DMF (3mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (40mg、0.17mmol)、HATU (51mg、0.136mmol)、及びDIPEA (58mg、0.45mmol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (DCM/MeOH=10:1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(1H-テトラゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (33mg、収率: 55%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 533.20。純度: 96.16 (214nm)、97.18 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.71 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.3Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.3Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.79 (m, , 2H)。

【0859】

実施例180

スキーム179

10

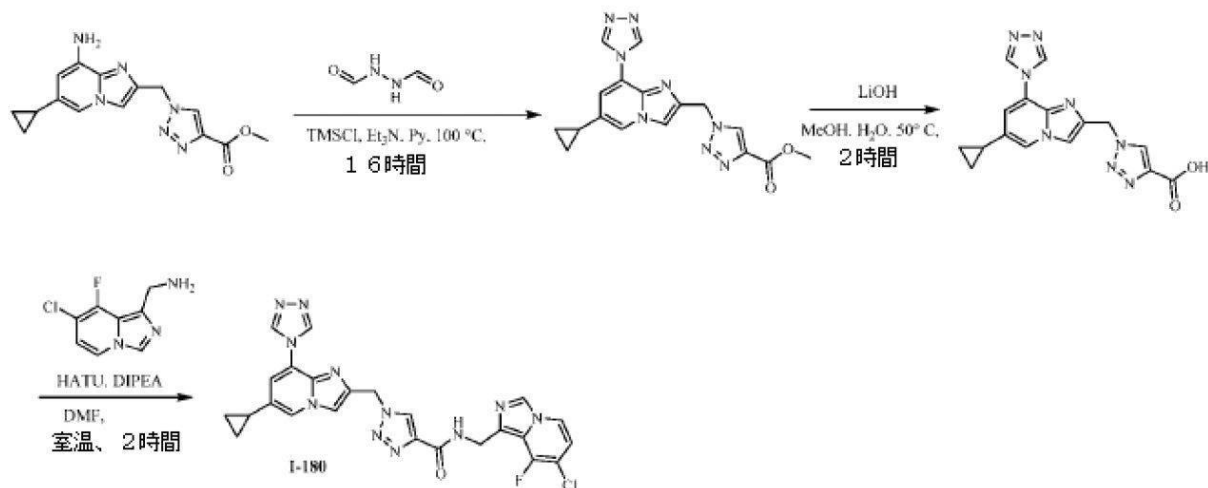
20

30

40

50

【化 2 2 5】



10

1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(240mg、0.77mmol)、N'-ホルミルホルモヒドラジド(203mg、2.3mmol)、及びトリエチルアミン(0.74mL、5.39mmol)のピリジン(5mL)中混合物に、クロロトリメチルシラン(1.25g、11.55mmol)を滴加し、得られた溶液を100℃で16時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。得られた混合物を濃縮し、残留物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(150mg、収率54%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 365.4。

20

【0860】

1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(145mg、0.398mmol)のMeOH(5mL)及びH₂O(5mL)中溶液に、LiOH・H₂O(66mg、1.589mmol)を添加し、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O(10mL)で希釈し、HCl水溶液(1M)を添加することによって混合物のpH値を4に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(120mg、収率87%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 351.1。

40

【0861】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-180)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(120mg、0.3

50

4 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (96 mg、0.41 mmol)、HATU (155.8 mg、0.41 mmol)、及び DIPEA (175 mg、1.36 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH = 10 : 1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (50 mg、収率：28%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 532.20。純度：98.96 (214 nm)、99.41 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 2H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)。

【0862】

実施例 181

スキーム 180

【化226】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-181) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (300 mg、0.96 mmol) 及び (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (338 mg、1.44 mmol) の無水 DMF (5 mL) 中溶液に、HOBt (156 mg、1.15 mmol)、EDCI (221 mg、1.15 mmol)、及び DIPEA (371 mg、2.88 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、H₂O (20 mL) 中に注ぎ込んだ。沈殿物を濾過し、H₂O (10) 及びヘキサン (20) で洗浄した。固体を乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (410 mg、収率：86%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 495.1。純度：95.21 (214 nm)、97.34 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.01 (d, J =

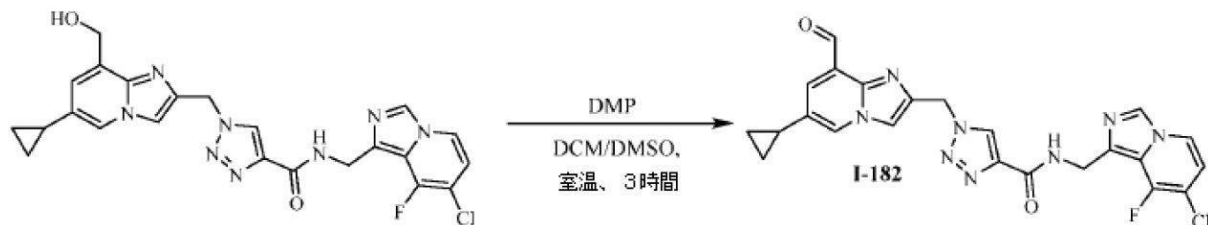
1.3 Hz, 1H), 6.80–6.72 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98–1.90 (m, 1H), 0.96–0.89 (m, 2H), 0.69–0.62 (m, 2H)。

【0863】

実施例182

スキーム181

【化227】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-182) の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (300mg、0.61mmol) のDCM/DMF (15mL/15mL) 中混合物に、DMP (515mg、1.21mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃ (30mL) でクエンチした。混合物をDCM (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (130mg、収率：43%) を褐色固体として得、そのうちの50mgの目的化合物を分取HPLCにより更に精製して、淡黄色固体 (8.5mg、収率：17%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 493.1。純度：100% (214nm)、100% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.75–8.68 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80–6.72 m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.01–0.95 (m, 2H), 0.77–0.71 (m, 2H)。

【0864】

実施例183

スキーム182

10

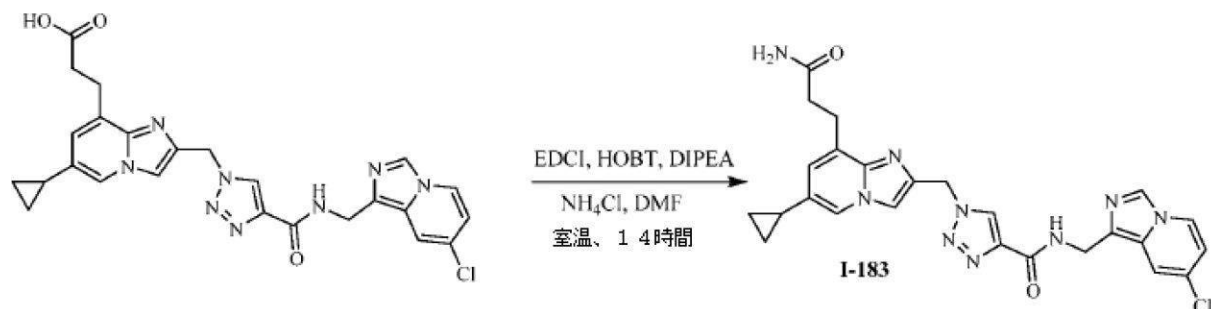
20

30

40

50

【化 2 2 8】



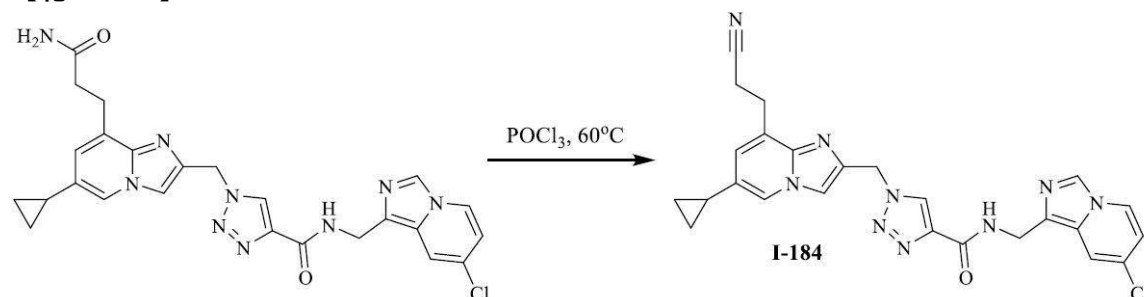
1-((8-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-183) の合成。3-(2-((4-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)プロパン酸 (145 mg、0.28 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、EDCI (110 mg、0.58 mmol)、HOBT (78 mg、0.58 mmol)、DIPEA (195 mg、1.5 mmol)、及び NH₄Cl (30 mg、0.55 mmol) を室温で添加した。混合物を 14 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、1-((8-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (5 mg、収率：3.5%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 518.1。純度：97.17% (214 nm)、96.33% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H)。

【0865】

実施例 184

スキーム 183

【化 2 2 9】



N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-184) の合成。1-((8-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダ

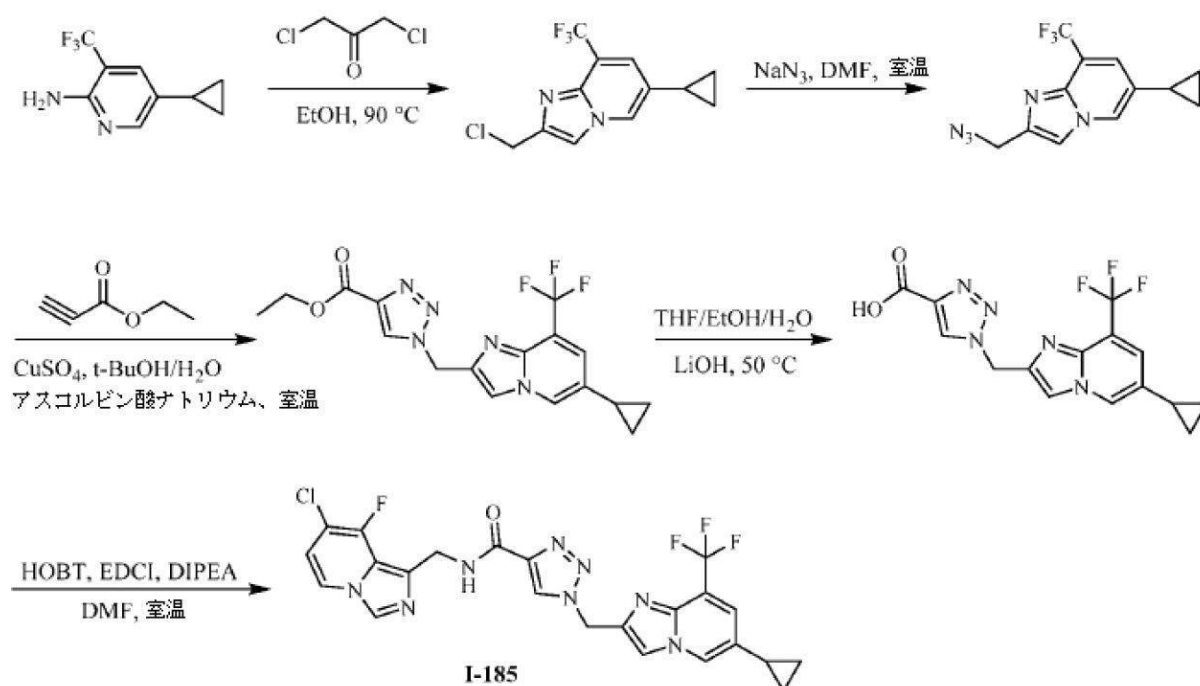
ゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -N- ((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.19 mmol) の POCl_3 (2 mL) 中溶液を、60℃まで加熱し、5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((8-(2-シアノエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (8.2 mg、収率：8.6%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2。純度：98.62% (214 nm)、98.42% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38-8.21 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H)。

【0866】

実施例 185

スキーム 184

【化230】



2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成。5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (600 mg、3 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (1.14 g、9 mmol) の EtOH (5 mL) 中混合物を、85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液を添加して、pHを8に調整し、次いで、EtOAc (50 mL * 2) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1) により精製して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (350 mg、収率：43%) を褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.1。

【0867】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ [

1, 2-a] ピリジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(43 mg、0.16 mmol)及びNaN₃(13 mg、0.19 mmol)のDMF(2 mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL×2)により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(40 mg、収率: 89%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 282.1。

【0868】

1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(80 mg、0.28 mmol)、プロピオール酸エチル(84 mg、0.85 mmol)、CuSO₄(23 mg、0.14 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(25 mg、0.14 mmol)のH₂O/i-PrOH(2 mL/2 mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(40 mg、収率: 38%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 380.1。

【0869】

1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(350 mg、0.9 mmol)及びLiOH・H₂O(76 mg、1.8 mmol)のTHF/EtOH/H₂O(4 mL/4 mL/2 mL)中混合物を、50℃で3時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O(5 mL)で希釈し、HCl水溶液(1 M)を添加することによって混合物のpH値を4~5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(300 mg、収率: 95%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 352.1。

【0870】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-185)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(40 mg、0.11 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(26 mg、0.11 mmol)、HOBt(30 mg、0.22 mmol)、EDCI(43 mg、0.22 mmol)、及びDIPEA(71 mg、0.55 mmol)のDMF(3 mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O中に注ぎ込み、沈殿物を濾過し、CH₃OHで洗浄して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(38 mg、収率: 65%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+

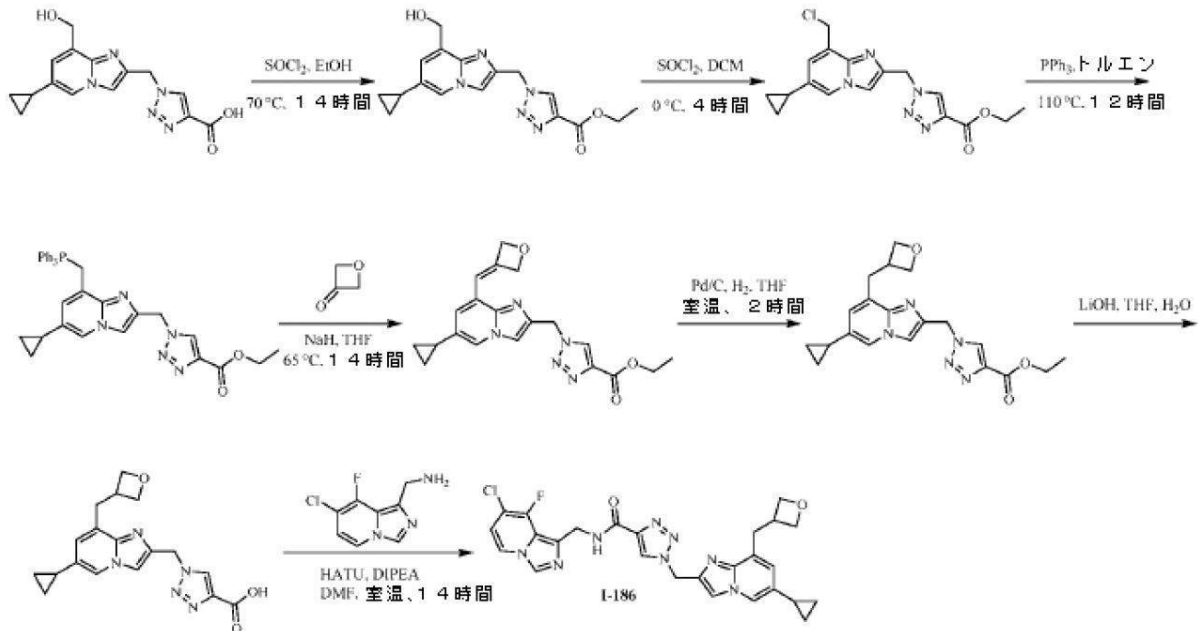
$[\text{M} + \text{H}]^+$: 533.1. 純度: 99.13 (214 nm)、97.09 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.77–6.74 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.06–1.99 (m, 1H), 0.98–0.93 (m, 2H), 0.77–0.73 (m, 2H)。

【0871】

実施例186

スキーム185

【化231】



1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (800 mg、2.56 mmol) の EtOH (50 mL) 中溶液に、 SOCl_2 (10 mL) を添加した。得られた反応物を 70°C で 14 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (850 mg、97.5%)。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 342.2。

【0872】

1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (850 mg、2.49 mmol) の DCM (25 mL) 中溶液に、 SOCl_2 (3 mL) を 0°C で添加した。得られた反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (900 mg の粗製物)。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360.3。

【0873】

1-((6-シクロプロピル-8-((トリフェニル-1,4-ホスファニル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(前のステップの900mg粗製物)及びPPH₃(720mg、2.74mmol)のトルエン(40mL)中混合物を、110℃で12時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-((トリフェニル-1,4-ホスファニル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(1.62gの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 586.1。

10

【0874】

1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イリデンメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-((トリフェニル-1,4-ホスファニル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(前のステップの1g粗製物)、オキシタン-3-オン(369mg、5.1mmol)、及びNaH(340mg、8.5mmol、油中60重量%)のTHF(30mL)中混合物を、N₂下、65℃で14時間撹拌した。反応物をNH₄Cl水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(溶出液:DCM/MeOH=30/1)を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イリデンメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(450mg、3ステップで47.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 380.2。

20

【0875】

1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イリデンメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(450mg、1.19mmol)及びPd/C(100mg)のTHF(25mL)中混合物を、H₂雰囲気下で2時間撹拌した。反応物を減圧下で濾過し、濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(180mg、40%)。ESI-MS [M+H]⁺: 382.2。

30

【0876】

1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(180mg、0.47mmol)のTHF/H₂O(8mL/8mL)中溶液に、LiOH·H₂O(79mg、1.88mmol)を添加した。得られた混合物を室温で4時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た(90mg、54%)。ESI-MS [M+H]⁺: 354.2。

40

【0877】

50

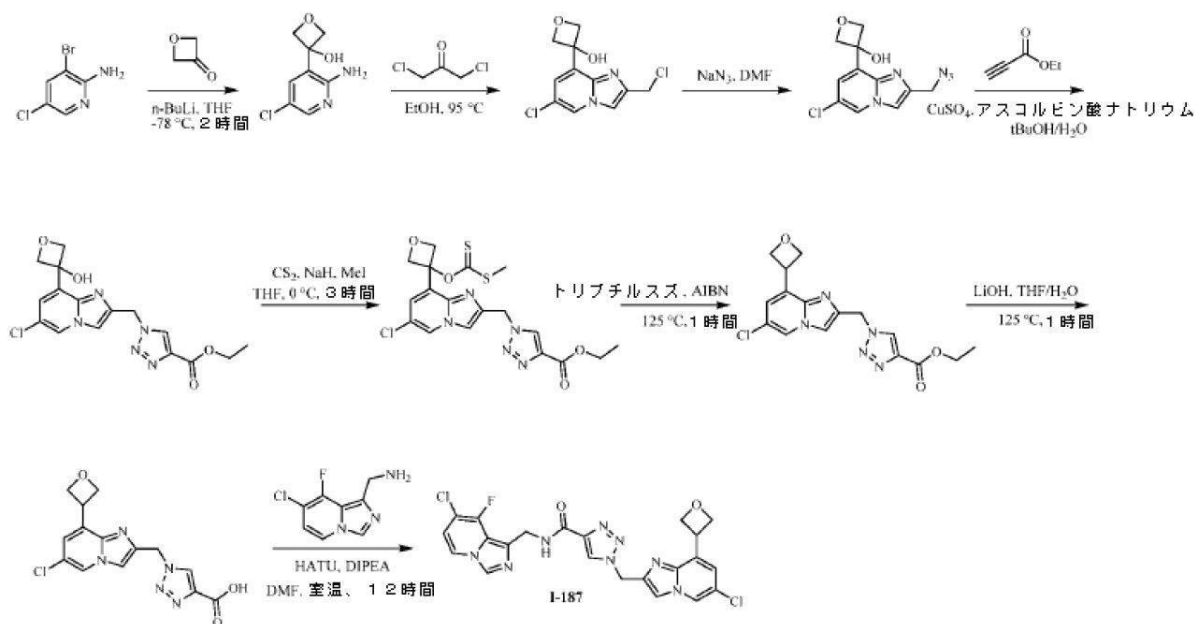
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-186)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(40mg、0.11mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(33mg、0.14mmol)、HATU(78mg、0.2mmol)のDMF(6mL)中溶液に、DIPEA(71mg、0.55mmol)を添加した。得られた反応物を室温で14時間攪拌した。反応物をH₂O(30mL)中に注ぎ込むと、白色固体が形成された。固体を濾過し、MeOH(30mL)で洗浄して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た(20mg、34%)。ESI-MS[M+H]⁺: 535.2。純度: 89.80%(214nm)、93.09(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.65(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(d, J = 2.4Hz, 1H), 8.21-8.20(m, 2H), 7.78(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 5.73(s, 2H), 4.70(d, J = 4.0Hz, 2H), 4.62-4.59(m, 2H), 4.36(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.42-3.39(m, 1H), 3.16(d, J = 7.7Hz, 2H), 1.91-1.85(m, 1H), 0.92-0.88(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

【0878】

実施例187

スキーム186

【化232】



3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキセタン-3-オール(1)の合成。3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン(2g、9.7mmol)のTHF(100mL)中溶液に、n-BuLi(5.3mL、12.5mmol、ヘキサン中2.4M)を-78°Cでゆっくりと添加した。反応物を-78°Cで更に20分間攪拌した。次いで、THF(20mL)中のオキセタン-3-オン(1.4g、19.4mmol)を添加した。反応物を-78°Cで1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl水溶液(100mL)で

クエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル (DCM/MeOH = 25/1) を用いて精製して、3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) オキセタン-3-オールを黄色固体として得た (1.5 g、77%)。ESI-MS [M+H]⁺: 201.3。

【0879】

3-(6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキセタン-3-オールの合成。3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル) オキセタン-3-オール (1.5 g、7.5 mmol) 及び 1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (2.9 g、22.5 mmol) の EtOH (50 mL) 中混合物を、95℃で14時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、EtOHを除去した。NaHCO₃飽和水溶液により残留物のpHを9に調整し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-(6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキセタン-3-オールを褐色固体として得た (1.1 g、53.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 273.2。

【0880】

3-(2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキセタン-3-オールの合成。(1.1 g、4.04 mmol) 及び NaN₃ (342 mg、5.26 mmol) の DMF (30 mL) 中混合物を、室温で2時間撹拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-(2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキセタン-3-オールを黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した (1.2 gの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 280.2。

【0881】

1-((6-クロロ-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。3-(2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキセタン-3-オール (前のステップの1.2 g粗製物) 及びプロピオール酸エチル (475 mg、4.85 mmol) の t-BuOH/H₂O (20 mL/20 mL) 中溶液に、CuSO₄ (64 mg、0.41 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (81 mg、0.41 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル (DCM/MeOH = 40/1) を用いて精製して、1-((6-クロロ-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (500 mg、2ステップで32.9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 378.2。

【0882】

1-((6-クロロ-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-クロロ-8-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (500 mg、1.33 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、NaH (266 mg、6.65 mmol、油中60重量%) を添加した。0℃で30分間撹拌した後、CS₂ (505 mg、6.65 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を添加し、0℃で更に30分間撹拌した。MeI (944 mg、6.65 mmol) の THF (4 mL) 中溶液を添加し、得られた反応物を0

10

20

30

40

50

℃で更に1時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 水溶液(50 mL)でクエンチし、 EtOAc (100 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-((6-クロロ-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(650 mgの粗製物)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.2。

【0883】

1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-クロロ-8-(3-((メチルチオ)カルボノチオイル)オキシ)オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(前のステップの650 mg粗製物)、トリブチルスズ(582 mg、2 mmol)、及びAIBN(328 mg、2 mmol)のトルエン(20 mL)中混合物を、125℃で1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル(DCM/MeOH=30/1)を用いて精製して、1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(300 mg、62.5%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.2。

【0884】

1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(300 mg、0.83 mmol)のTHF/ H_2O (15 mL/15 mL)中溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (105 mg、2.5 mmol)を添加した。得られた反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た(180 mg、65.2%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.2。

【0885】

1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(187)の合成。1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(80 mg、0.24 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(73 mg、0.31 mmol)、及びHATU(148 mg、0.39 mmol)のDMF(10 mL)中溶液に、DIPEA(155 mg、1.2 mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。反応物を H_2O (50 mL)中に注ぎ込むと、白色固体が形成された。固体を濾過し、MeOH(50 mL)で洗浄して、1-((6-クロロ-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た(50 mg、40.6%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515.2。純度: 94.23(214 nm)、96.17(254 nm)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74-8.73(m, 2H), 8.56(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.76(t, J=6.1 Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 4.95-4.92(m, 2H)

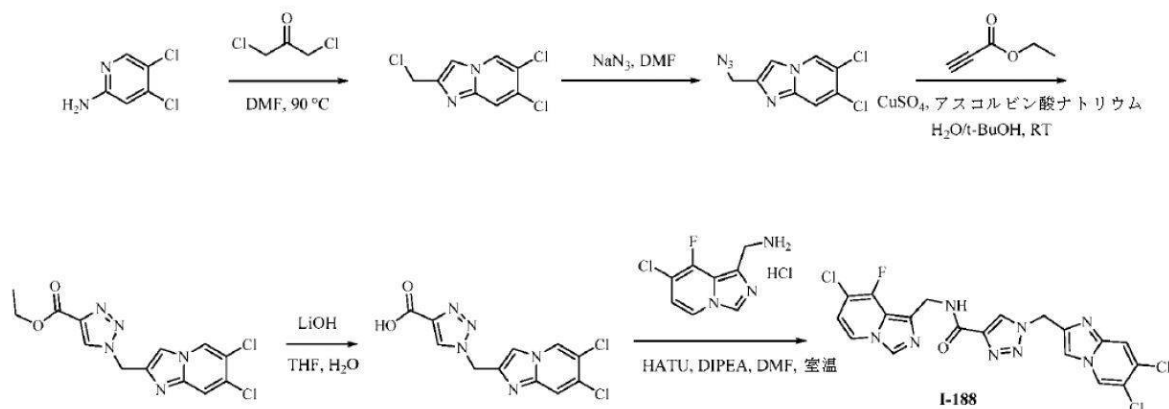
, 4.82–4.79 (m, 2H), 4.70–4.69 (m, 3H)。

【0886】

実施例188

スキーム187

【化233】



6,7-ジクロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。4,5-ジクロロピリジン-2-アミン(1g、6.13mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(10g、78.4mmol)のDMF(20mL)中混合物を、90℃で20時間攪拌した。次いで、H₂O(100mL)を添加し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3/1)により精製して、6,7-ジクロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(471mg、収率:33%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 235.1。

【0887】

2-(アジドメチル)-6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。6,7-ジクロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(823mg、3.52mmol)及びNaN₃(239mg、3.68mmol)のDMF(10mL)中反応混合物を、室温で一晩攪拌した。水(100mL)を添加し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、2-(アジドメチル)-6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(433mg、収率:51%)を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 243.1。

【0888】

1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(433mg、1.79mmol)、プロピオール酸エチル(351mg、3.58mmol)、CuSO₄(89mg、0.358mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(106mg、0.537mmol)のt-BuOH(8mL)及びH₂O(8mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)により精製して、1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(509mg、収率:82%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 340.2。

【0889】

1-((6,7-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6,7-ジクロロイミ

10

20

30

40

50

ダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (100mg、0.294mmol) 及び LiOH・H₂O (12mg、0.294mmol) の THF/H₂O (4mL/4mL) 中混合物を、室温で一晩攪拌した。反応物を pH5 に調整し、減圧下で濃縮して、1-((6, 7-ジクロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120mg、粗製物) を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+Na]⁺: 313.2。【0890】

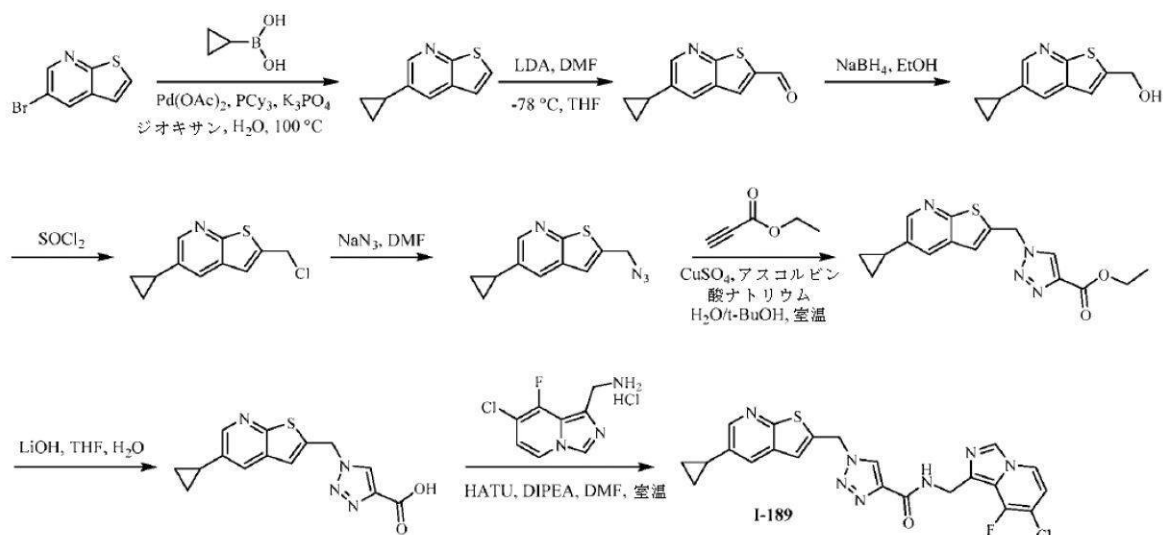
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6, 7-ジクロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-188) の合成。1-((6, 7-ジクロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (80mg、0.342mmol)、HATU (217mg、0.57mmol)、及び DIPEA (184mg、1.43mmol) の DMF (5mL) 中混合物を、3時間室温で攪拌した。水 (30mL) を添加し、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6, 7-ジクロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (50mg、収率: 2ステップで 35%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 494.2。純度: 97.67 (214nm) 96.17 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。

【0891】

実施例 189

スキーム 188

【化 234】



5-シクロプロピルチエノ [2, 3-b] ピリジンの合成。5-ブロモチエノ [2, 3-b] ピリジン (2g、9.34mmol) のジオキサソール/H₂O (100mL/100mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (1.605g、18.7mmol)、Pd (

OAc)₂ (210 mg、0.934 mmol)、PCy₃ (524 mg、1.87 mmol)、及びK₃PO₄ (5.949 g、28 mmol)を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で14時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。水(100 mL)を添加し、混合物をEtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=30/1)により精製して、5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジンを黄色油として得た(1.067 g、収率:65%)。ESI-MS [M+H]⁺: 175.9。

【0892】

5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成。-78℃の5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン(1.067 g、6.09 mmol)の無水THF(50 mL)中溶液に、LDA(17.2 mL、1 M、17.2 mmol)を滴加した。混合物を-78℃で30分間撹拌した。上記の反応物に、DMF(3 mL)を滴加した。得られた混合物を一晩撹拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)でクエンチし、EtOAc(80 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)により精製して、5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド(871 mg、収率:70%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 203.9。

【0893】

(5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド(871 mg、4.29 mmol)のMeOH(30 mL)中溶液に、NaBH₄(243 mg、6.43 mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。反応物をH₂Oでクエンチし、減圧下で濃縮し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)により精製して、(5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール(778 mg、収率:88%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0。

【0894】

2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジンの合成。(5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール(778 mg、3.79 mmol)のSOCl₂(20 mL)中溶液を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。水(40 mL)を残留物に添加し、NaHCO₃溶液によりpHを9に調整し、次いで、EtOAc(40 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1)により精製して、2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン(823 mg、収率:97%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 224.0。

【0895】

2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジンの合成。2-(クロロメチル)-5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン(823 mg、3.68 mmol)及びNaN₃(239 mg、3.68 mmol)のDMF(20 mL)中混合物を、室温で一晩撹拌した。H₂O(50 mL)を反応物に添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン(847 mg、収率:99%)を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 231.0。

【0896】

1-((5-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)-1

10

20

30

40

50

H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン（847mg、3.68mmol）、プロピオール酸エチル（722mg、7.36mmol）、CuSO₄（184mg、0.74mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（219mg、1.1mmol）のt-BuOH（15mL）及びH₂O（15mL）中溶液を、室温で2時間攪拌した。反応物をH₂O（50mL）中に注ぎ込み、EtOAc（80mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=2/1）により精製して、1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（778mg、収率：64%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 329.1。

10

【0897】

1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（100mg、0.306mmol）及びLiOH・H₂O（13mg、0.306mmol）のTHF/H₂O混合溶媒（4mL/4mL）中溶液を、室温で一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、THFを除去した。残留物のpHを5に調整し、減圧下で濃縮して、1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（120mg、粗製物）を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+Na]⁺: 301.1。

20

【0898】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-189）の合成。1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（120mg、前のステップの粗製物）、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（84mg、0.356mmol）、HATU（225mg、0.593mmol）、及びDIPEA（192mg、1.48mmol）のDMF（10mL）中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O（50mL）中に注ぎ込むと、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、MeOH（50mL）で洗浄し、減圧下で乾燥して、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（5-シクロプロピルチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（98mg、収率：68%）を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 481.7。純度：98.12（214nm）98.50（254nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.80-8.72（m, 1H）, 8.68（s, 1H）, 8.44（s, 1H）, 8.39（s, 1H）, 8.20（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.35（s, 1H）, 6.80-6.70（m, 1H）, 5.99（s, 2H）, 4.70（d, J = 5.4 Hz, 2H）, 2.08-2.02（m, 1H）, 1.02（d, J = 8.3 Hz, 2H）, 0.77（d, J = 5.2 Hz, 2H）。

30

40

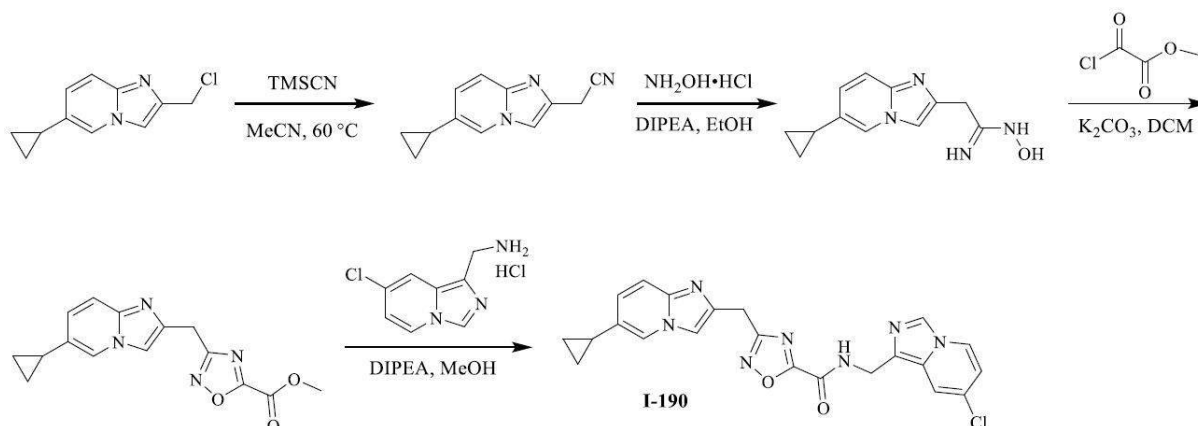
【0899】

実施例190

スキーム189

50

【化 2 3 5】



10

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトニトリルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2 g、9.7 mmol)のMeCN(40 mL)中溶液に、TMSCN(1.4 g、14 mmol)を添加した。反応混合物を窒素下、60 °Cで一晩撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水(20 mL)を反応物に添加し、DCM(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトニトリルを黄色固体として得た(650 mg、収率：34%)。ESI-MS [M+H]⁺：198.1。

20

【0900】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシアセトイミドアミドの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトニトリル(400 mg、2 mmol)及びNH₂OH·HCl(352 mg、5 mmol)のEtOH(20 mL)中溶液に、DIPEA(645 mg、5 mmol)を添加した。得られた混合物を窒素下、80 °Cで一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH₂O(20 mL)中に注ぎ込み、EtOAc(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシアセトイミドアミド(340 mg、73%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：231.1。

30

【0901】

3-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸メチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシアセトイミドアミド(340 mg、1.4 mmol)、K₂CO₃(408 mg、3 mmol)、及び2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(180 mg)のDCM(15 mL)中混合物を、80 °Cで一晩撹拌した。水(5 mL)を反応物に添加し、DCM(40 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)により精製して、3-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸メチル(100 mg、収率：22.7%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：299.2。

40

【0902】

N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-3-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,2,4-

50

ーオキサジアゾールー5ーカルボキサミド (I-190) の合成。3-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾールー5-カルボン酸メチル (100 mg、0.33 mmol) 及び DIPEA (106 mg、0.825 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、(7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (88 mg、0.4 mmol) を添加した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これを DCM (30 mL) と H₂O (30 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を DCM (30 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -3-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1, 2, 4-オキサジアゾールー5-カルボキサミド (11 mg、収率：7.3%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.0。純度：99.78 (214 nm)、99.69 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

10

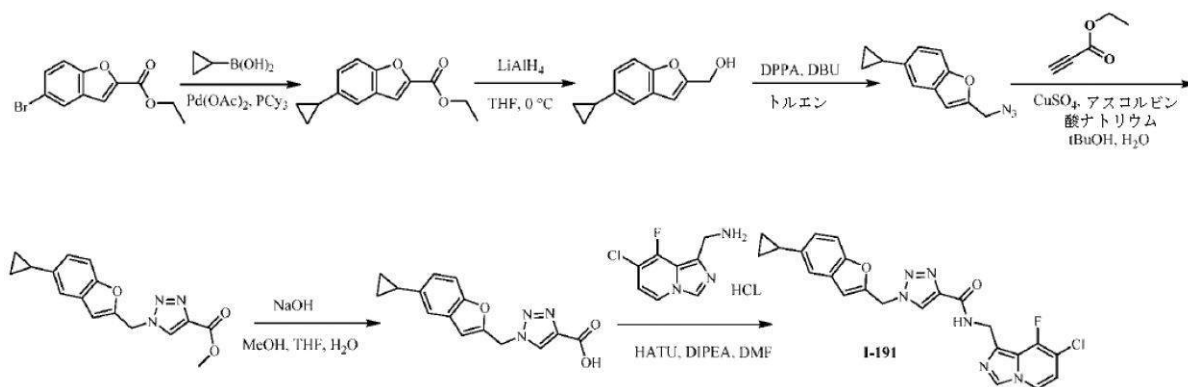
20

【0903】

実施例 191

スキーム 190

【化 236】



30

40

2-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトニトリルの合成。5-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (538 mg、2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (223 mg、2.6 mmol)、Pd(OAc)₂ (23 mg、0.01 mmol)、PCy₃ (56 mg、0.2 mmol)、及び K₃PO₄ (648 mg、3 mmol) のトルエン (17 mL) 及び H₂O (2 mL) 中混合物を、窒素により脱気し、還流下、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と H₂O (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=100/1) により精製して、生成物である 5-シクロプロピルベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (369 mg、85.4%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 217.2。

【0904】

(5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル) メタノールの合成。5-シクロプロピルベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (369 mg、1.7 mmol) の THF (10

50

mL) 中溶液に、 LiAlH_4 (121mg、3.2mmol) を添加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を H_2O (0.5mL)、15% NaOH (0.5mL)、及び H_2O (1.5mL) で逐次的にクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物である(5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メタノール(305mg、95%)を黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.1。

【0905】

2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルベンゾフランの合成。(5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メタノール(305mg、1.6mmol)及びDPPA(528mg、1.92mmol)のTHF(20mL)中攪拌溶液に、DBU(291mg、1.92mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルベンゾフラン(250mg、72.3%)を淡黄色の油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.8。

【0906】

1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-(アジドメチル)-5-シクロプロピルベンゾフラン(250mg、1.17mmol)のt-BuOH(5mL)及び H_2O (5mL)中溶液に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (58mg、0.234mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(70mg、0.347mmol)、及びプロピオール酸エチル(226mg、2.31mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~3%MeOH)により精製して、生成物である1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(287mg、82%)をオフイエローの油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.1。

【0907】

1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(287mg、0.96mmol)のTHF(5mL)及びMeOH(5mL)中溶液に、 NaOH の H_2O (5mL)中溶液(83mg、2.08mmol)を室温で添加し、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2NのHClで水相をpH4~5に酸性化した。沈殿物を濾過し、固体を H_2O (3mL×3)で洗浄した。固体を乾燥して、1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(160mg、58%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1。

【0908】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-191)の合成。1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(160mg、0.56mmol)、HATU(159mg、0.42mmol)、及びDIPEA(147mg、1.14mmol)のDMF(3mL)中混合物に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(90mg、0.38mmol)を添加し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中の0~8%MeOH)、次いで、分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、生成

10

20

30

40

50

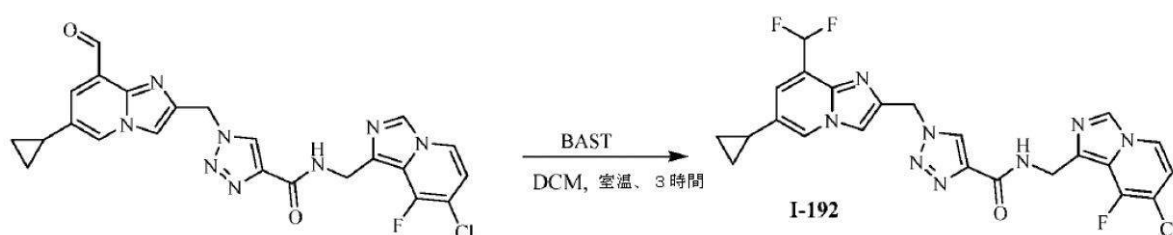
物であるN-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(128mg、49%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 465.2。純度: 98.89(214nm)、98.63(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

【0909】

実施例192

スキーム191

【化237】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-192)の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(70mg、0.14mmol)のDCM(3mL)中懸濁液に、BAST(94mg、0.43mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温に暖め、3時間撹拌した。次いで、反応物を飽和NaHCO₃(30mL)でクエンチし、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLC(溶出液: DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(10mg、収率: 13.7%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 515.1。純度: 99.23(214nm)、100(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44-7.15 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H)。

【0910】

実施例193

スキーム192

10

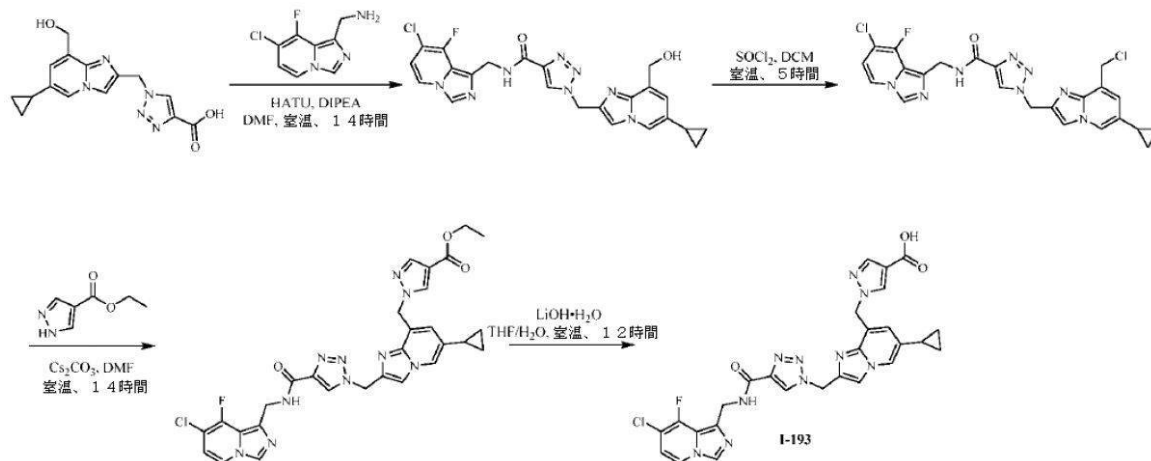
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(313mg、1mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(307mg、1.3mmol)、及びHATU(570mg、1.5mmol)のDMF(10mL)中溶液に、DIPEA(387mg、3mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1.4時間攪拌した。反応物をH₂O(75mL)中に注ぎ込むと、白色固体が形成された。混合物を濾過し、乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを黄色固体として得た(400mg、80.9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 495.2。

20

【0911】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(400mg、0.81mmol)のDCM(25mL)中溶液に、SOCl₂(3mL)を添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(520mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 513.2。

30

40

【0912】

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(100mg、0.19mmol)、1H-

50

ピラゾール-4-カルボン酸エチル (26 mg、0.19 mmol)、及び Cs_2CO_3 (123 mg、0.38 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、室温で14時間攪拌した。得られた混合物を H_2O (50 mL) 中に注ぎ込み、 EtOAc (75 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) により精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを白色固体として得た (65 mg、54%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 617.2。

【0913】

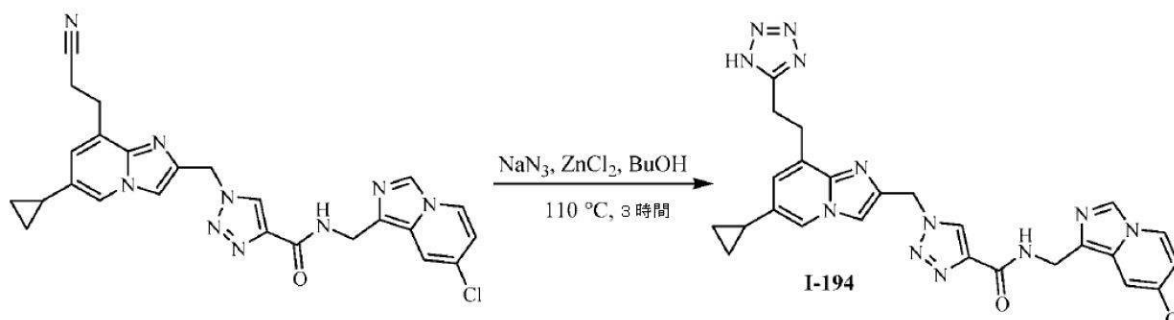
1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (I-193) の合成。1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (65 mg、0.11 mmol) の THF/ H_2O (7 mL/7 mL) 中溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11 mg、0.25 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (15 mg、23%) を得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589.2。純度: 98.79% (214 nm)、98.89% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.60-0.57 (m, 2H)。

【0914】

実施例 194

スキーム 193

【化239】



1-((8-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カ

ルボキサミド (I-194) の合成。N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (100mg、0.2mmol) 及び NaN₃ (67mg、1mol) の n-BuOH (2mL) 中混合物に、ZnCl₂ (THF 中 1M、0.4mL) を添加した。混合物を 110℃ で 3 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC (溶出液: DCM/MeOH = 10/1) により精製して、1-((8-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (4mg、収率: 4%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 543.2。純度: 96.8 (214nm)、95.0 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H)。
【0915】

実施例 195

スキーム 194

10

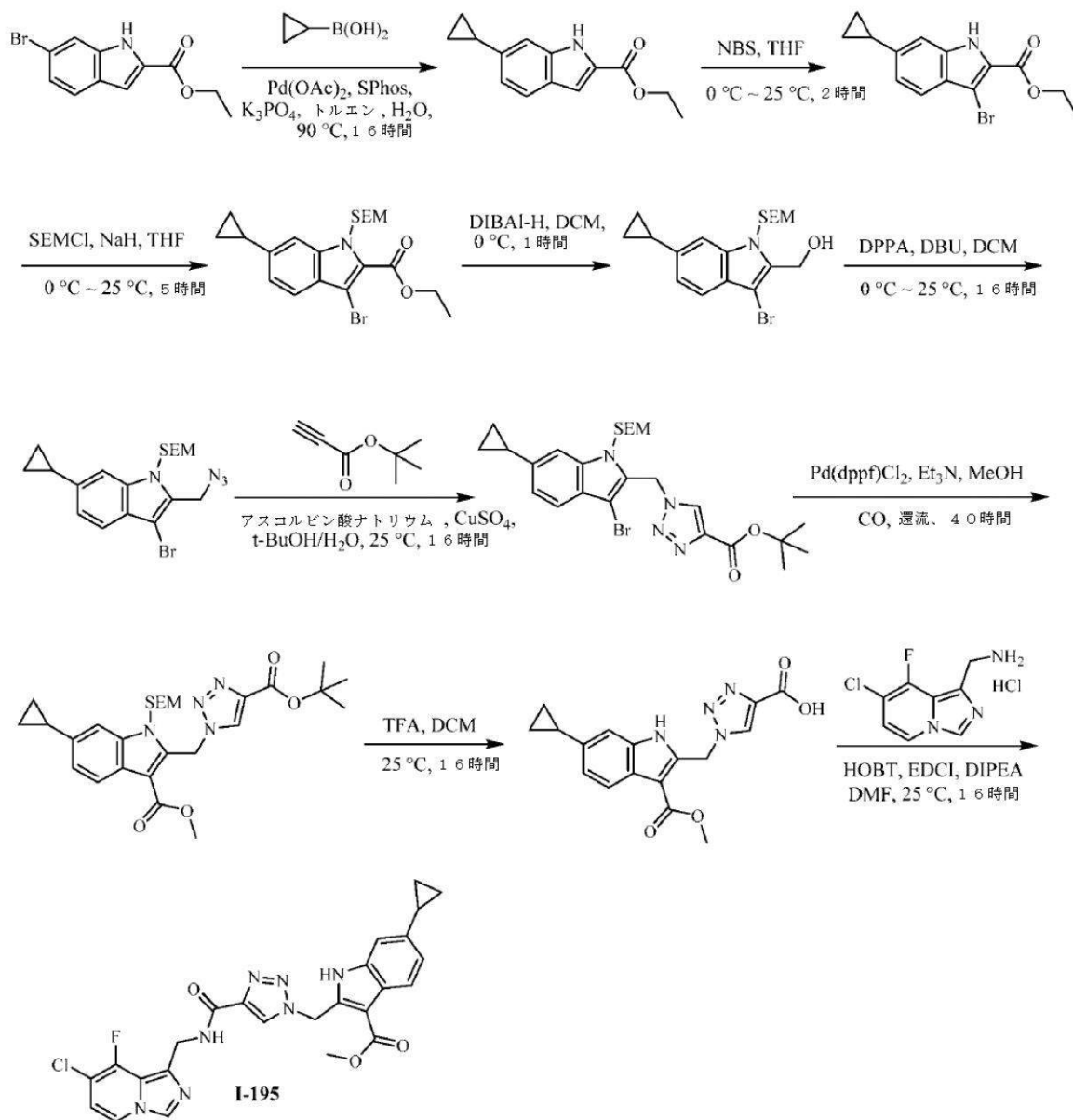
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

20

30

40

50

）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、3-ブロモ-6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（3.5 g、94%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 330.0。

【0917】

3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。 NaH （564mg、14.1mmol）のTHF（20mL）中攪拌溶液に、3-ブロモ-6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（2.9g、9.41mmol）のTHF（28mL）中溶液を0℃で滴加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、SEMCL（2.04g、12.24mmol）を0℃で滴加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を H_2O （50mL）でクエンチし、EtOAc（80mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（150mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（3.8g、収率：93%）を淡褐色のシロップとして得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 460.1。

【0918】

（3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メタノールの合成。3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（750mg、1.71mmol）のDCM（30mL）中攪拌溶液に、DIBAL-H（6.8mL、DCM中1M、6.8mmol）を0℃で滴加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液（30mL）でクエンチし、DCM（30mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（90mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/2）により精製して、（3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メタノール（450mg、収率：66%）を無色のシロップとして得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 418.0。

【0919】

2-（アジドメチル）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドールの合成。（3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メタノール（400mg、1.01mmol）及びDPPA（834mg、3.03mmol）のDCM（15mL）中攪拌溶液に、DBU（500mg、3.03mmol）のDCM（1mL）中溶液を0℃で滴加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/5）により精製して、2-（アジドメチル）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール（270mg、収率：64%）を黄色のシロップとして得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 421.0。

【0920】

1-（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-（アジドメチル）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール（270mg、0.64mmol）、イソ酪酸エチル（105mg、0.832mmol）、 CuSO_4 （51mg、0.32mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（63mg、0.32mmol）のt-BuOH（5mL）及び H_2O （5mL）中混合物を、25℃で16時間攪拌した。t-BuOHを除去し、 H_2O （30mL）中に希釈し、DCM（30mL×3）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（60mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/1）により精製して、1-（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-（（2-（トリ

10

20

30

40

50

メチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-インドール-2-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (270mg、収率: 77%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + Na]^+$: 569.1。

【0921】

2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成。1-((3-ブromo-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-インドール-2-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (270mg、0.493mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (36mg、0.049mmol)、及びEt₃N (748mg、7.40mmol) のMeOH (25mL) 中混合物を、CO (バルーン) 下、75℃で40時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/5) により精製して、2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-インドール-3-カルボン酸メチル (70mg、収率: 27%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + Na]^+$: 549.2。

【0922】

1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-インドール-3-カルボン酸メチル (50mg、0.095mmol) 及びTFA (0.3mL) のDCM (2mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (35mg、粗製物) を紫色固体として得た。ESI-MS $[M + Na]^+$: 341.1。

【0923】

2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (I-272) の合成。1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (35mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (25mg、0.105mmol)、EDCI (36mg、0.19mmol)、HOBT (26mg、0.19mmol)、及びDIP EA (123mg、0.95mmol) のDMF (2mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集め、減圧下で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/MeOH=40/1) により精製して、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) - 6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (14mg、収率: 28%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 522.1。純度: 96.95% (214nm)、96.72% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz,

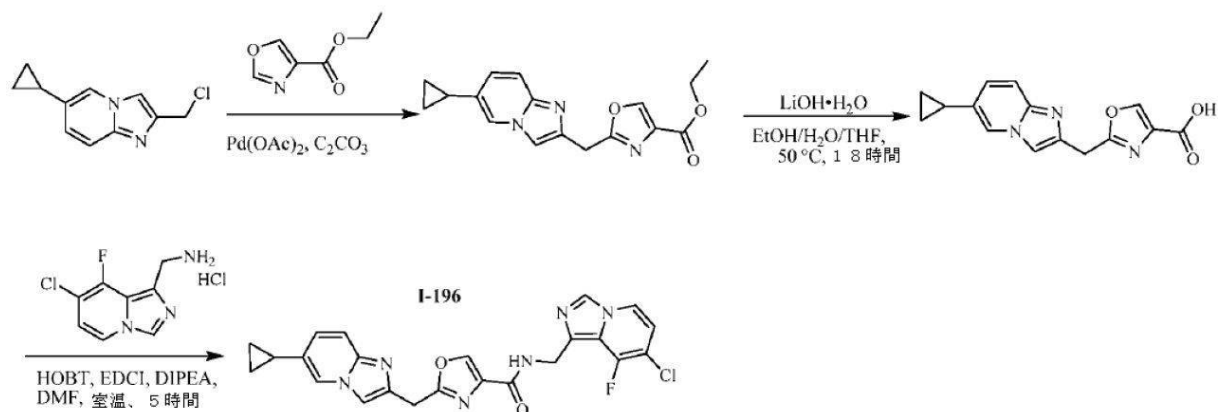
2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.05–1.96 (m, 1 H), 0.98–0.91 (m, 2 H), 0.69–0.62 (m, 2 H)。

【0924】

実施例196

スキーム195

【化241】



2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.06 g、10.0 mmol)、オキサゾール-4-カルボン酸エチル(2.82 g、20.0 mmol)、(2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン(350 mg、1.0 mmol)、Pd(OAc)₂(224 mg、1.0 mmol)、及びCs₂CO₃(6.52 g、20.0 mmol)のジオキサン(30 mL)中混合物を、N₂により脱気し、100℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(100 mL)で希釈した。次いで、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル(420 mg、収率：13.5%)を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：312.3。

【0925】

2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル(210 mg、0.68 mmol)及びLiOH·H₂O(142 mg、3.38 mmol)のTHF/H₂O/EtOH(5 mL/5 mL/5 mL)中混合物を、N₂により脱気し、50℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、pH約3に調整した。次いで、これをH₂O(50 mL)で希釈し、DCM/MeOH(10：1、30 mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸(220 mg、粗製物)を得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：284.2。

【0926】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボキサミド(I-196)の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸(110 mg、0.34 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(127 mg、0.51 mmol)、HOB

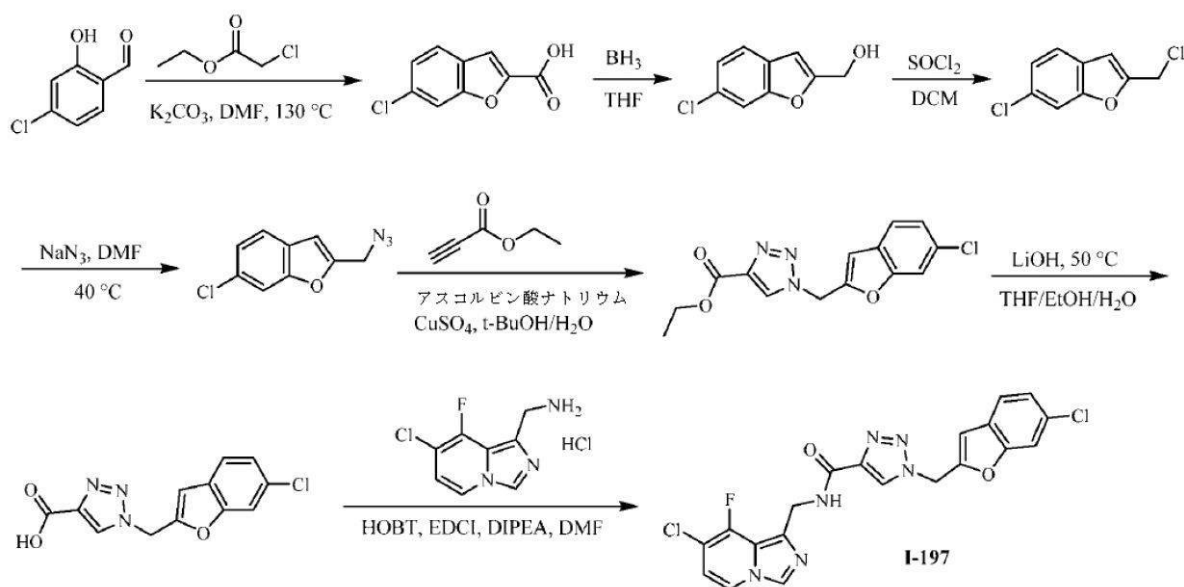
T (55 mg、0.41 mmol)、EDCI (78 mg、0.41 mmol)、及び DIPEA (132 mg、1.02 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、これを EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) メチル) オキサゾール-4-カルボキサミド (8 mg) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度: 97.17 (214 nm)、96.01 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

【0927】

実施例 197

スキーム 196

【化 242】



6-クロロベンゾフラン-2-カルボン酸の合成。4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (156 mg、1 mmol)、2-クロロ酢酸エチル (123 mg、1 mmol)、及び K₂CO₃ (553 mg、4 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、130 °C で 4 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL) で抽出した。HCl (6 M) により H₂O 層を pH 3 に酸性化し、次いで、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、6-クロロベンゾフラン-2-カルボン酸 (196 mg、収率: 100%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 197.1。

【0928】

(6-クロロベンゾフラン-2-イル) メタノールの合成。6-クロロベンゾフラン-2-カルボン酸 (196 mg、1 mmol) の THF 中溶液に、BH₃ (2.5 mL、THF 中 1 M、2.5 mmol) を 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、CH₃OH (5 mL) を 0 °C で添加し、次いで、室温で 2 時間更に攪拌し、濃縮して、(6-クロロベンゾフラン-2-イル) メタノール (182 mg、粗製物) を黄色油として

得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M-17]^+$: 165.1。

【0929】

6-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾフランの合成。(6-クロロベンゾフラン-2-イル)メタノール(182mg、前のステップの粗製物)及び $SOCl_2$ (714mg、6mmol)のDCM(2mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。濃縮及びシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)による精製により、6-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾフラン(60mg、収率:30%)を白色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。

【0930】

2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾフランの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゾフラン(60mg、0.29)及び NaN_3 (25mg、0.36mmol)のDMF(2mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(30mL*3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾフラン(60mg、粗製物)を黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。

【0931】

1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾフラン(60mg、粗製物)、プロピオン酸エチル(84mg、0.85mmol)、 $CuSO_4$ (27mg、0.17mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(30mg、0.17mmol)の $H_2O/t-BuOH$ (2mL/2mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。濃縮し、 H_2O (20mL)を添加し、次いで、EtOAc(20mL*5)で抽出し、合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(50mg、収率:2ステップで55%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 306.1。

【0932】

1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(50mg、0.15mmol)及び $LiOH \cdot H_2O$ (13mg、0.32mmol)のTHF/EtOH/ H_2O (2mL/2mL/1mL)中混合物を、50℃で3時間撹拌した。次いで、HCl(2M)を添加することによってpH値を4に調整し、濃縮し、1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(70mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 300.0。

【0933】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-197)の合成。1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(70mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(39mg、0.16mmol)、HOBt(43mg、0.32mmol)、EDCI(61mg、0.32mmol)、及びDIPEA(103mg、0.8mmol)のDMF(2.5mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。水(10mL)を添加すると、固体が形成された。固体を濾過し、 H_2O (3mL*3)で洗浄し、乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-クロロベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(50mg、収率:2ステップで72%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 459.0。純度:100

10

20

30

40

50

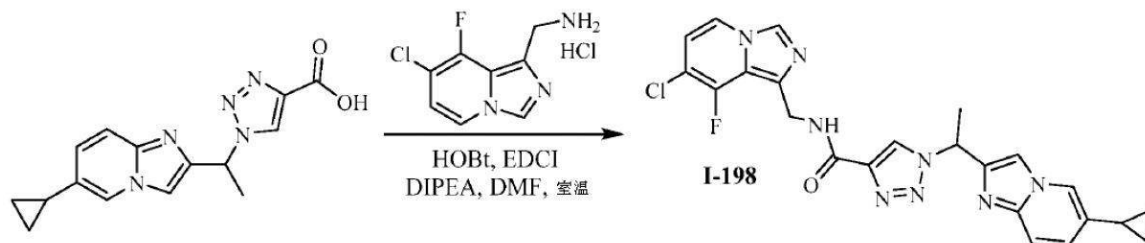
(214 nm)、100 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77–6.74 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。

【0934】

実施例198

スキーム197

【化243】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-198) の合成。
1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (200 mg、0.67 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (190 mg、0.81 mmol)、HOBt (181 mg、1.34 mmol)、EDCI (257 mg、1.34 mmol)、及び DIPEA (432 mg、5.0 mmol) の DMF (6 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体 (60 mg、収率：19%) として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 479.1。純度：96.47 (214 nm)、97.74 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.93–1.91 (m, 4H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.68–0.64 (m, 2H)。

【0935】

実施例199

スキーム198

10

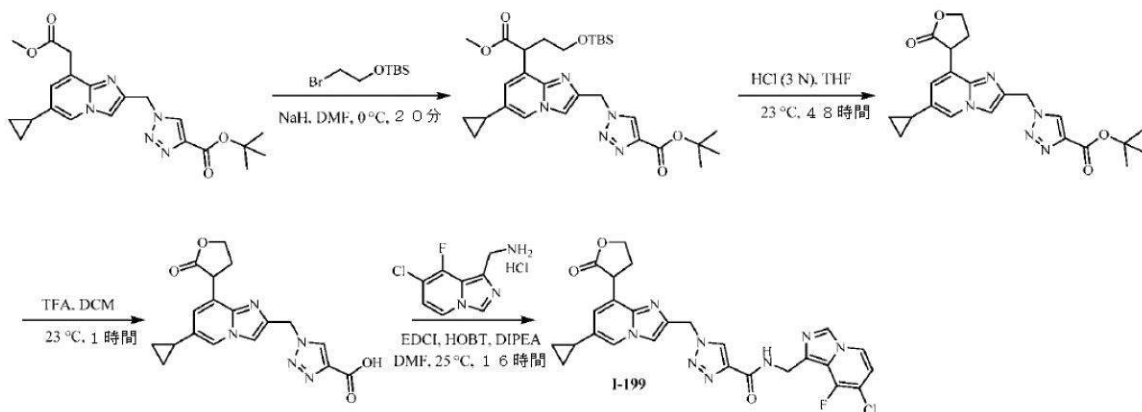
20

30

40

50

【化 2 4 4】



10

1-((8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。NaH(239mg、5.97mmol、60%)のDMF(12mL)中攪拌懸濁液に、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(490mg、1.19mmol)のDMF(2mL)中溶液をN₂下、0°Cで添加し、混合物を10分間攪拌した。次いで、(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(1.14g、4.77mmol)のDMF(2mL)中溶液を、滴加し、得られた混合物を0°Cで20分間攪拌した。反応物を氷H₂O(60mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製して、1-((8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(150mg、収率：22%)を黄色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺：570.3。

20

30

【0936】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(150mg、0.26mmol)のTHF(5mL)中攪拌懸濁液に、HCl(3M、0.1mL)を添加し、混合物を23°Cで48時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)中に希釈し、NaHCO₃水溶液及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=2/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(95mg、86%)を無色のシロップとして得た。ESI-MS [M+H]⁺：424.2。

40

【0937】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフ

50

ラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (95 mg、0.224 mmol) 及び TFA (0.5 mL) の DCM (1.5 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (90 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 368.1。

【0938】

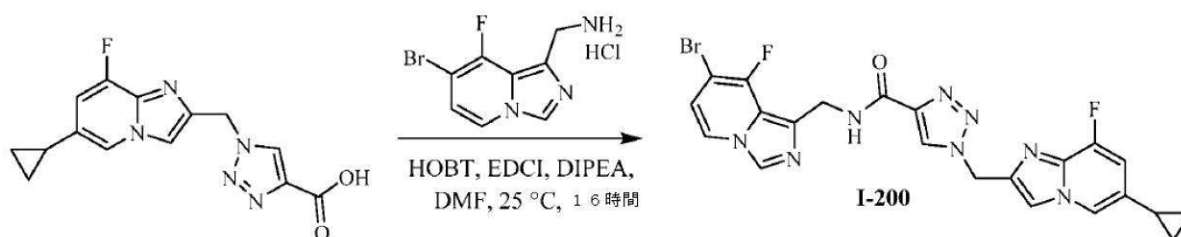
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-199) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (90 mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (32 mg、0.136 mmol)、EDCI (39 mg、0.204 mmol)、HOBT (28 mg、0.204 mmol)、及び DIPEA (176 mg、1.36 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集め、H₂O (30 mL) で洗浄し、乾燥して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (33 mg、収率: 44%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 549.1。純度: 99.48 (214 nm)、99.64 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.47-4.20 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H)。

【0939】

実施例200

スキーム199

【化245】



N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-200

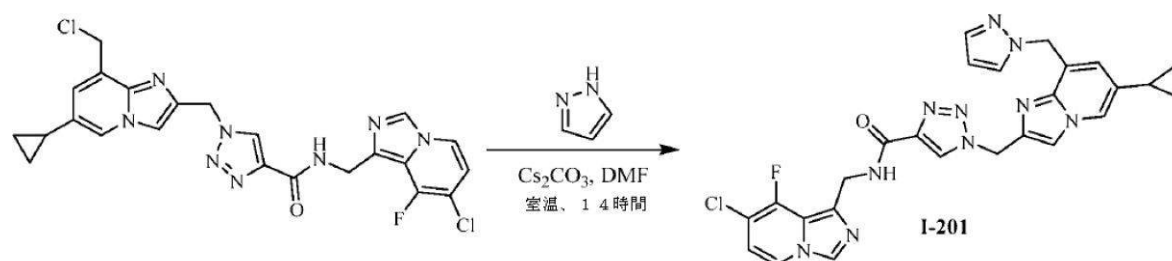
の合成。1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60mg、0.2mmol)、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(56mg、0.2mmol)、EDCI(58mg、0.3mmol)、HOBT(41mg、0.3mmol)、及びDIPEA(155mg、1.2mmol)のDMF(3mL)中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(40mL)中に注ぎ込み、沈殿物を集め、H₂O(30mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(66mg、収率：63%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 527.0。純度：98.44(214nm)、99.43(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(t, J=5.4Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.45(d, J=2.3Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(d, J=7.4Hz, 1H), 7.95(d, J=2.8Hz, 1H), 6.95(d, J=12.4Hz, 1H), 6.86-6.77(m, 1H), 5.76(s, 2H), 4.69(d, J=5.5Hz, 2H), 1.99-1.90(m, 1H), 0.98-0.89(m, 2H), 0.74-0.65(m, 2H)。

【0940】

実施例201

スキーム200

【化246】



1-((8-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-201)の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(100mg、0.19mmol)、1H-ピラゾール(13mg、0.19mmol)、及びCs₂CO₃(124mg、0.38mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で14時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((8-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た(22mg、21%)。ESI-MS [M+H]⁺: 545.2。純度：99.69%(214nm)、99.66%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(t, J=5.4Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.45(d, J=2.4Hz

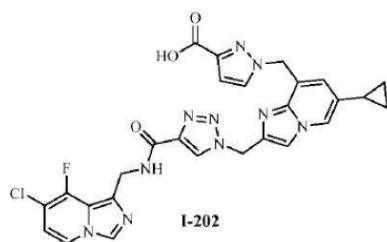
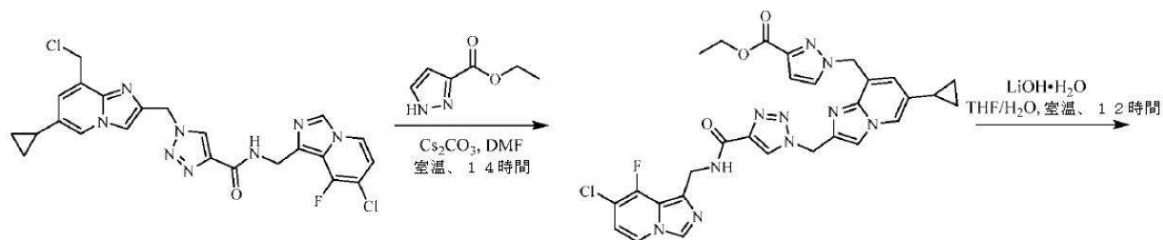
, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.87–7.86 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.89–1.82 (m, 1H), 0.90–0.86 (m, 2H), 0.57–0.53 (m, 2H)。

【0941】

実施例202

スキーム201

【化247】



1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(100mg、0.19mmol)、1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(27mg、0.19mmol)、及びCs₂CO₃(124mg、0.38mmol)のDMF(10mL)中混合物を、室温で14時間攪拌した。H₂O(40mL)を反応物に添加し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、生成物を黄色固体として得た(70mg、58%)。ESI-MS[M+H]⁺: 617.2。

【0942】

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(70mg、0.11mmol)のTHF/H₂O(7mL/7mL)中溶液に、LiOH·H₂O(13mg、0.33mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。HCl(1M)により反応物をpH4に酸性化し、次いで、減圧

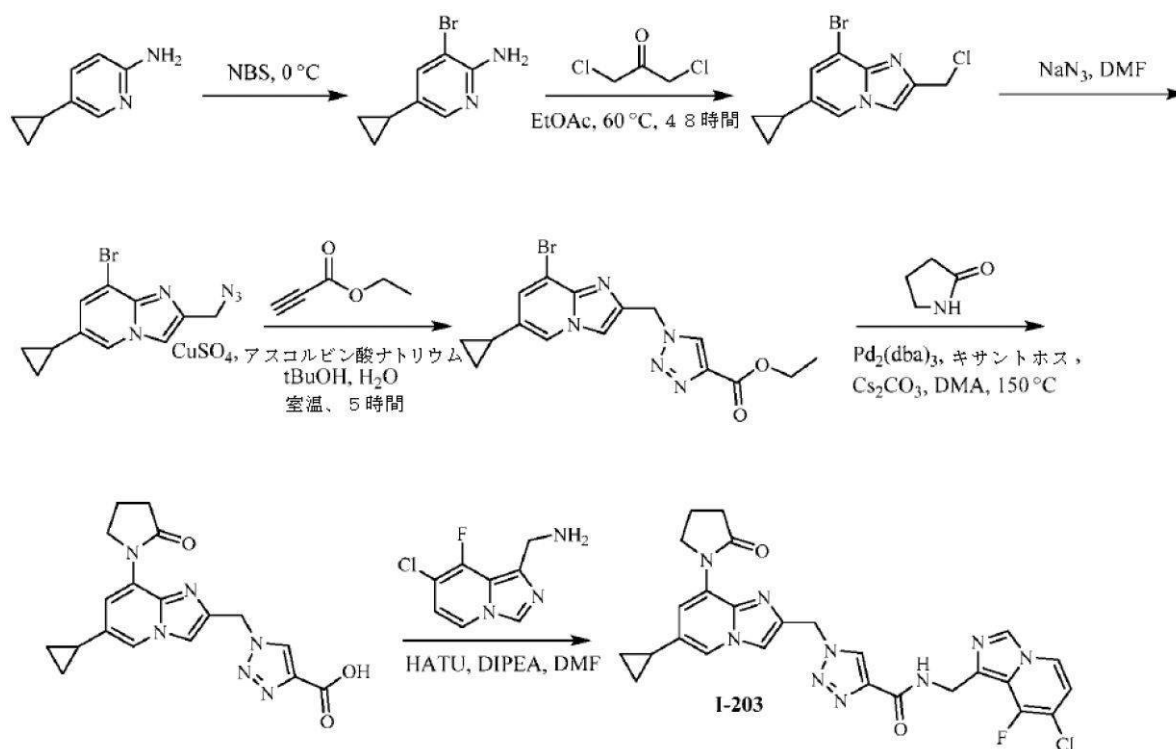
下で濃縮して、粗製残留物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色固体として得た(10mg、15%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 589.2。純度: 99.69(214nm)、99.66(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。

【0943】

実施例203

スキーム202

【化248】



3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(8.08g、60mmol)のMeCN(200mL)中溶液に、NBS(11.72g、66mmol)を0°Cで30分かけて少しずつ添加した。混合物を0°Cで更に30分間攪拌し、次いで、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=5/1~4/1)により精製して、3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンを白色固体として得た(8.23g、収率: 64%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 212.8。

【0944】

8-ブromo-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(8.23g、38.6mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(7.46g、57.9mmol)のEtOAc(80mL)中溶液を、70°Cで48時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(300mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(100mL)で洗浄した。有

機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル ($\text{EtOAc}/\text{PE}=1/2$) を用いて精製して、(8 g、収率：72.3%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.8。

【0945】

2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。8-ブロモ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.85 g、10 mmol)のDMF(30 mL)中溶液に、 NaN_3 (1.3 g、20 mmol)を添加し、混合物を室温で15時間攪拌した。 H_2O (100 mL)を反応物に添加し、 EtOAc (100 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを黄色の粉として得、これを更に精製することなく直接次のステップに使用した(1.97 g、67%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291.9。

【0946】

1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.97 g、6.7 mmol)、プロピオール酸エチル(1 g、10 mmol)の $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL/10 mL)中混合物に、 CuSO_4 (320 mg、2 mmol)及びアスコルビン酸ナトリウム(397 mg、2 mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応物を濃縮して、 $t\text{BuOH}$ を除去して、黄色固体を得た。沈殿物を集めた。濾過ケーキを H_2O (20 mL $\times$ 3)により洗浄し、続いて、 MeOH (20 mL)により洗浄し、次いで、乾燥して、1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを灰色固体として得た(1.8 g、69%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389.8。

【0947】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。シールドチューブ中の1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(78 mg、0.2 mmol)、ピロリジン-2-オン(25.4 mg、0.3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg、0.02 mmol)、キサントホス(25 mg、0.04 mmol)、及び Cs_2CO_3 (130 mg、0.4 mmol)のDMA(2 mL)中混合物を、室温で10分間、アルゴンでバブリングし、次いで、混合物を150℃に14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、DCM(30 mL)で洗浄した。水(30 mL)を濾液に添加し、水相を分離し、DCMで2回抽出し、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(114 mg、粗製物)の粗製物を得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.9。

【0948】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-203)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(114 mg、前のステップの粗製物)の無水DMF(5 mL)中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(20 mg、0.1 mmol)、DIPEA(26 mg、

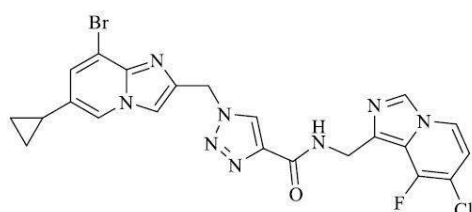
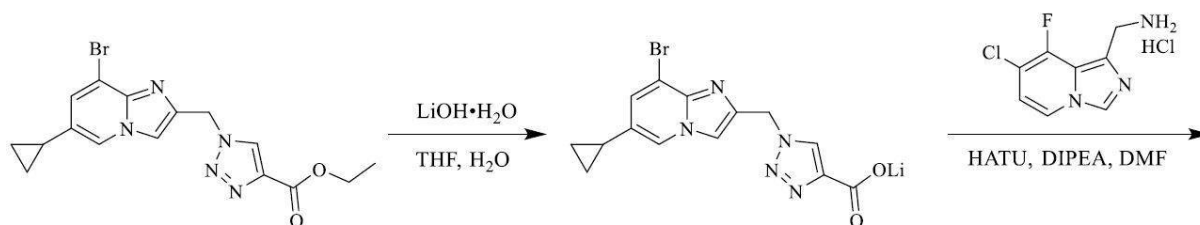
0.2 mmol)、HATU (58 mg、0.15 mmol) を順次添加した。混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応物をDCM (50 mL) とH₂O (50 mL) との間で分配した。水相をDCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、蒸発により濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (5.1 mg、2ステップで9%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 547.8。純度: 99.91 (214 nm) 99.63 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.95 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.26 (dt, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

【0949】

実施例204

スキーム203

【化249】



1-204

1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸リチウムの合成。1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (39.8 mg、0.1 mmol) のTHF (3 mL) 及びH₂O (3 mL) 中溶液に、LiOH·H₂O (42 mg、1 mmol) を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を凍結乾燥して、1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸リチウムを白色固体として得、更に精製することなくこれを次のステップに直接使用した (82 mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 361.8。

【0950】

1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-204)

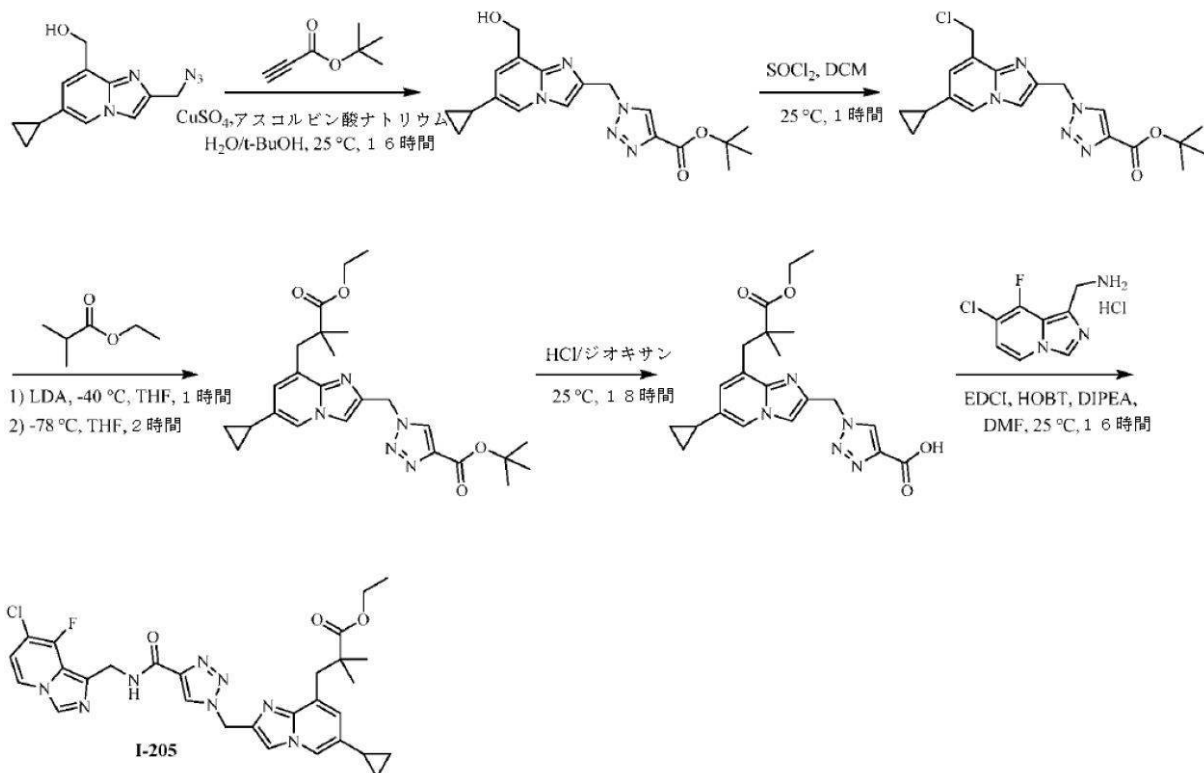
の合成。無水DMF（2 mL）中の1-（（8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸リチウム（82 mg、前のステップの粗製物）の粗製物に、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（22 mg、0.1 mmol）、DIPEA（28.7 mg、0.2 mmol）、及びHATU（58.6 mg、0.15 mmol）を順次添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物をH₂O（20 mL）中に注ぎ込むと、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、MeOH（20 mL）で洗浄して、1-（（8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドを淡黄色固体として得た（18.8 mg、2ステップで35%）。ESI-MS [M+H]⁺: 542.7。純度: 97.09（214 nm）95.14（254 nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.73（br s, 1H）, 8.57（s, 1H）, 8.43（m, 2H）, 8.21（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.94（s, 1H）, 7.40（s, 1H）, 6.77（t, J = 6.9 Hz, 1H）, 5.77（s, 2H）, 4.70（s, 2H）, 1.94（m, 1H）, 0.92（m, 2H）, 0.71（m, 2H）。

【0951】

実施例205

スキーム204

【化250】



1-（（6-シクロプロピル-8-（ヒドロキシメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。（2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル）メタノール（20 g、82.38 mmol）、プロピオール酸 tert-ブチル（10.4 g、82.38 mmol）、CuSO₄（657 mg、4.12 mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（1.63 g、8.24 mmol）の t-BuOH（100 mL）及び H₂O（100 mL）中混合物を、25°Cで16時間攪拌した。t-BuOHを除去して、残留物を得、これを H₂O（100 mL）中に希釈し、DCM

(150 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(300 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをEtOAcと共にトリチュレートし、乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(18 g、収率:59%)を淡褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.1。

【0952】

1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(2 g、5.41 mmol)のDCM(30 mL)中攪拌溶液に、 SOCl_2 (1.29 g、10.82 mmol)を0℃で滴加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をDCM(80 mL)中に溶解し、 NaHCO_3 飽和水溶液(80 mL)及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1/1)により精製して、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(1.8 g、収率:86%)を淡褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.1。

【0953】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。イソ酪酸エチル(808 mg、6.96 mmol)のTHF(20 mL)中攪拌溶液に、LDA(3.7 mL、2 M、7.4 mmol)を N_2 下、-40℃で滴加した。1時間後、1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(1.8 g、4.64 mmol)のTHF(15 mL)中溶液を、上記の反応物に-78℃で30分かけて添加した。得られた混合物を-78℃で更に1.5時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液(100 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(140 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/PE=1/2)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(1.24 g、収率:57%)を無色のシロップとして得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.2。

【0954】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(1.24 g、2.65 mmol)及びジオキサン中のHCl(10 mL、4 N)の混合物を、25℃で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(1.3 g、収率:100%)を無色のシロップとして得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.2。

【0955】

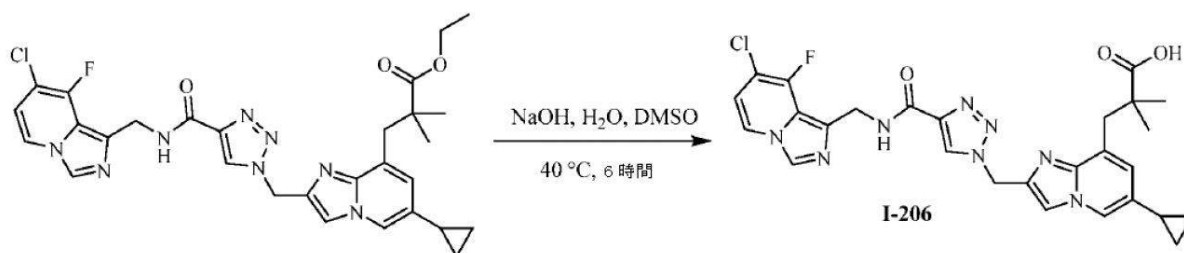
3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(I-205)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(61.7mg、0.15mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(35.4mg、0.15mmol)、EDCI(57.5mg、0.3mmol)、HOBt(40.5mg、0.3mmol)、及びDIP EA(194mg、1.5mmol)のDMF(6mL)中混合物を、25℃で16時間
 10 攪拌した。反応混合物をH₂O(30mL)中に注ぎ込み、EtOAc/THF(40mL×3、5/1)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(70mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(50mg、収率：
 20 56%)を淡白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 593.2。純度: 99.13(214nm)、100(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 9H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.64-0.57 (m, 2H)。

【0956】

実施例206

スキーム205

【化251】



3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(I-206)の合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(78mg、0.13mmol)及びNaOH(52mg、1.3mmol)のDMSO(2mL)及びH₂O(2mL)中溶液を、40℃で6時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)中に注ぎ込んだ。HCl(1N)により混合物をpH4~5に酸性化し、EtOAc/THF(30mL×3、5/1)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー
 40
 50

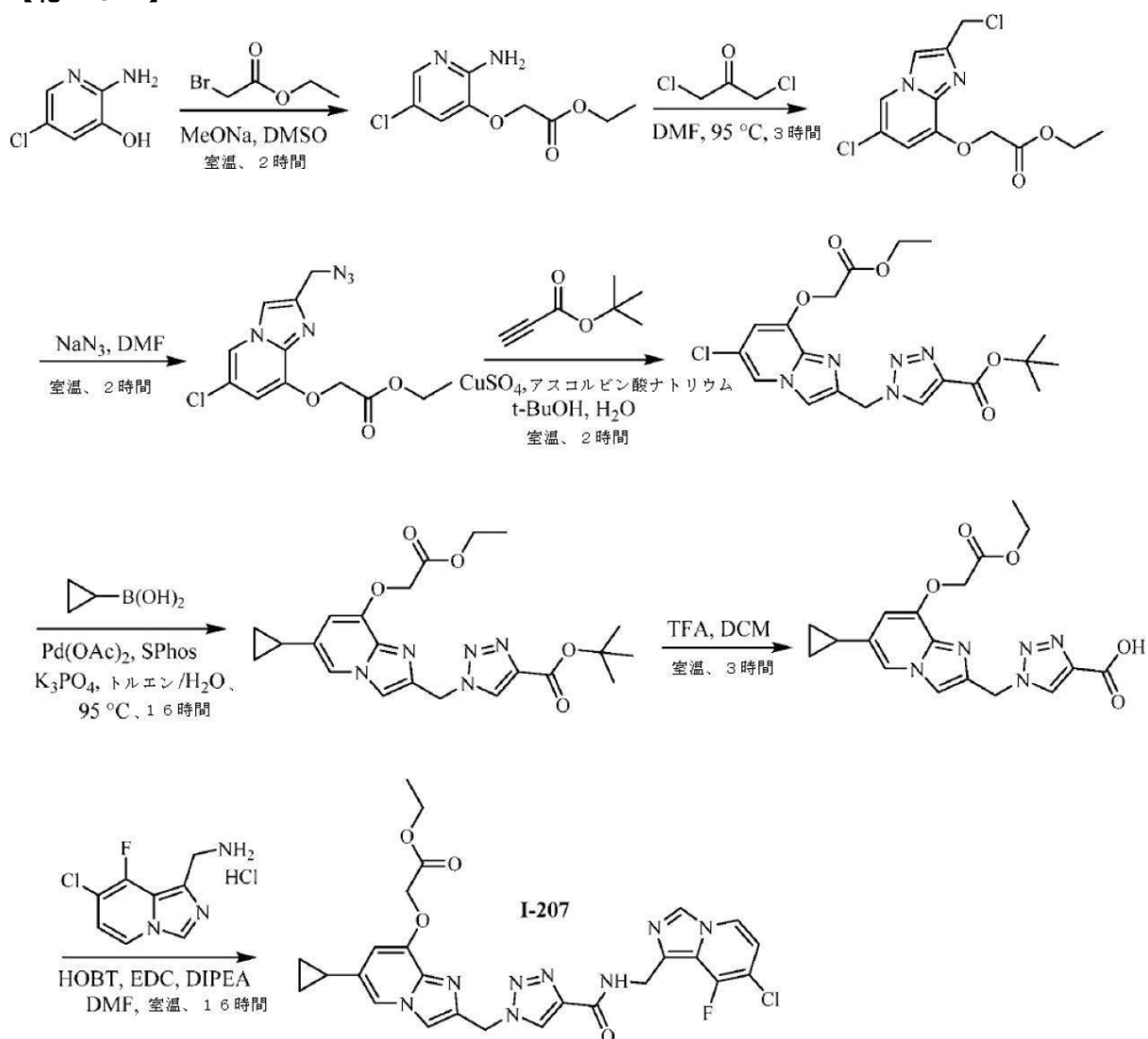
(DCM/MeOH=20/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(30mg、収率:40%)を淡白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 565.1。純度:100(214nm)、100(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.08 (s, 6H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)。

【0957】

実施例207

スキーム206

【化252】



2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸エチルの合成。2-アミノ-5-クロロピリジン-3-オール(2.9g、20mmol)のDMSO(50mL)中混合物に、NaOMe(1.08g、20mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、2-ブロモ酢酸エチル(3.34g、20mmol)をこれに添加した。混合物を室温で更に2時間攪拌した。水(300mL)を反応物に

添加し、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸エチル (4.0 g、収率：87%) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 231.1。

【0958】

2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチルの合成。2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)酢酸エチル (4.0 g、17.3 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (6.7 g、52 mmol) のDMF (50 mL) 中混合物を、95℃で3時間撹拌した。冷却した後、反応物をNaHCO₃飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=5/1~2/1) により精製して、2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル (900 mg、収率：17.3%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 303.1。

【0959】

2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチルの合成。2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル (900 mg、3 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物に、NaN₃ (234 mg、3.6 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。反応物をH₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=5/1~2/1) により精製して、2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル (650 mg、収率：70%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 310.1。

【0960】

1-((6-クロロ-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル (650 mg、2.1 mmol)、CuSO₄ (67 mg、0.42 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (83 mg、0.42 mmol) のt-BuOH/H₂O (10 mL/10 mL) 中混合物に、プロピオール酸tert-ブチル (319 mg、2.5 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水 (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをEA/PE (20 mL/20 mL) 共にトリチュレートして、1-((6-クロロ-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (850 mg、収率：93%) を青色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 436.2。

【0961】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-クロロ-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (436 mg、1 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (180 mg、2 mmol)、及びK₃PO₄ (850 mg、4 mmol) のトルエン/H₂O (10 mL/1 mL) 中混合物に、Pd(OAc)₂ (44 mg、0.2 mmol) 及びSPhos (82 mg、0.2 mmol) を添加した。混合物をN

10

20

30

40

50

2 雰囲気下、95℃で16時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1~20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(200mg、収率:45%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 442.2。

【0962】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.46mmol)のDCM(8mL)中懸濁液に、TFA(1mL)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(200mg、粗製物)を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 386.1。

【0963】

2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル(I-207)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(118mg、0.5mmol)、及びDIPEA(336mg、2.6mmol)のDMF(10mL)中混合物に、HOBt(140mg、1.04mmol)及びEDC(200mg、1.04mmol)を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル(50mg、収率:20%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 567.1。純度:95.4(214nm)、96.5(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 6.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H)。

【0964】

実施例208

スキーム207

10

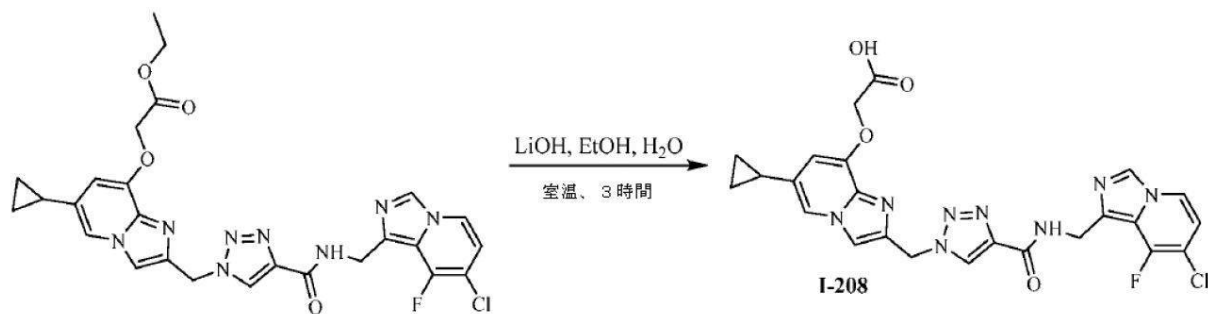
20

30

40

50

【化 2 5 3】



2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸(I-208)の合成。2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸エチル(60mg、0.11mmol)のEtOH/H₂O(2mL/0.2mL)中混合物に、LiOH・H₂O(13mg、0.3mmol)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。HCl(1N)により反応物のpHを5に調整すると、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、乾燥して、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)酢酸(35mg、収率：59%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 539.1。純度：98.0(214nm)、100.0(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.14-8.12 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 7.3, 6.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.10-0.91 (m, 2H), 0.84-0.67 (m, 2H)。

【0965】

実施例209

スキーム208

10

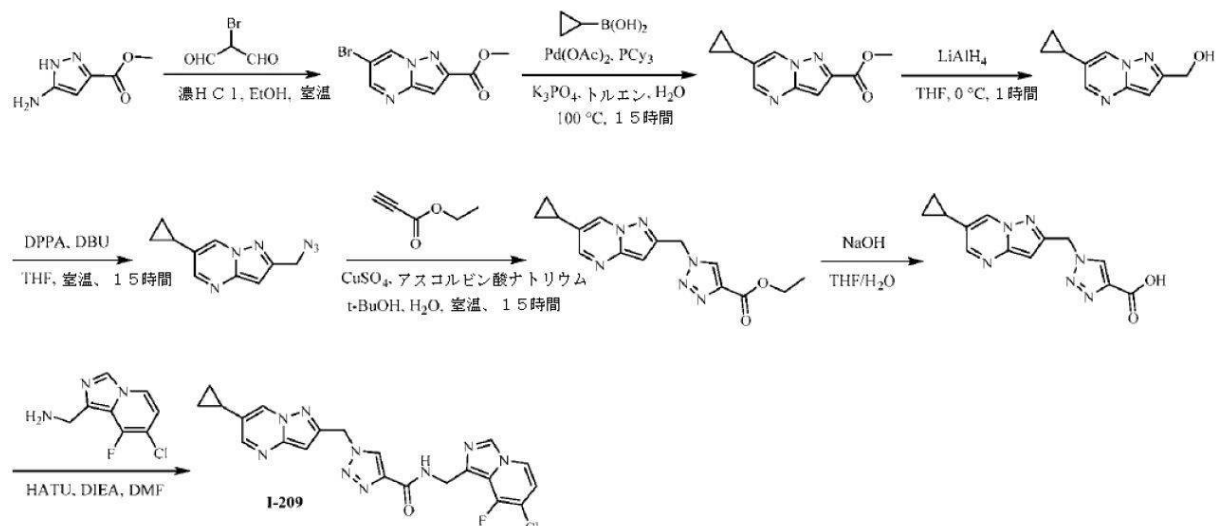
20

30

40

50

【化 2 5 4】



10

6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルの合成。5-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(1g、7.09mmol)及び濃HCl(0.67mL、8.15mmol)のEtOH(20mL)中溶液に、2-ブロモマロンアルデヒド(1.1g、7.37mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。沈殿物が形成され、これを濾過によって集め、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、生成物である6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(1.5g、82.6%)を暗黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 255.7, 257.7。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

20

【0966】

6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルの合成。6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(1.9g、7.4mmol)、シクロプロピルボロン酸(0.83g、9.6mmol)、Pd(OAc) $_2$ (85mg、0.37mmol)、PCy $_3$ (207mg、0.74mmol)、及びK $_3$ PO $_4$ (2.4g、11.1mmol)のトルエン(35mL)及びH $_2$ O(4mL)中混合物を、還流下、窒素雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)とH $_2$ O(50mL)との間で分配した。有機層を分離し、水相をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0~1%)により精製して、6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(850mg、53%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 217.8。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H)。

30

40

【0967】

(6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メタノールの合成。0℃の6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチル(230mg、1.1mmol)の無水THF(20mL)中溶液に、LiAlH $_4$ (114mg、3mmol)を何度かに分けて添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物をH $_2$ O(0.5mL)、15%NaOH(0.5mL)、及びH $_2$ O(1.5mL)で逐次的にクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物である(6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メタノール

50

ール (190 mg、91%) を淡黄色油として得、これを精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 189.9。

【0968】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの合成。(6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メタノール (190 mg、1 mmol) 及び DPPA (330 mg、1.2 mmol) の無水 THF (20 mL) 中溶液に、0℃で撹拌しながら、DBU (182 mg、1.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~5% MeOH) により精製して、生成物である2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (127 mg、58%) を淡黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 214.8。

【0969】

1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (145 mg、0.68 mmol) の t-BuOH (3 mL) 及び H₂O (3 mL) 中溶液に、CuSO₄·5H₂O (34 mg、0.136 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (40 mg、0.204 mmol)、及びプロピオン酸エチル (133 mg、1.36 mmol) を逐次的に添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~3% MeOH) により精製して、生成物である1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (120 mg、56%) を淡黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 313.2。

【0970】

1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (120 mg、0.38 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、NaOHのH₂O (5 mL) 中溶液 (38 mg、0.95 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2NのHClにより水相をpH4~5に酸性化し、次いで、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (160 mg、粗製物) を淡黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 285.1。

【0971】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-209) の合成。1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (160 mg、粗製物)、HATU (159 mg、0.42 mmol)、及び DIPEA (147 mg、1.14 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (89 mg、0.38 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~8% MeOH)、次いで、分取 TLC (DCM/MeOH=15/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (70 mg、2ステップで39%) をオフホワイトの固体として得た。

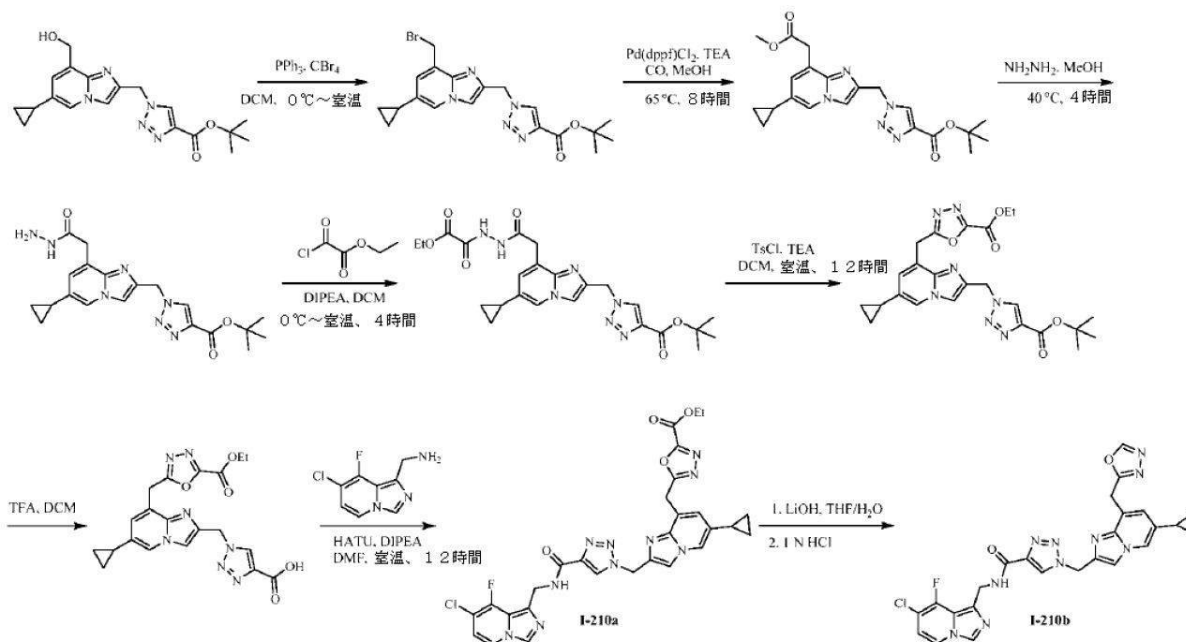
。ESI-MS $[M+H]^+$: 465.9。純度: 96.42 (214 nm)、99.68 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.01–0.93 (m, 2H), 0.87–0.81 (m, 2H)。

【0972】

実施例210

スキーム209

【化255】



1-((8-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (1 g、2.7 mmol) 及び PPh_3 (855 mg、3.25 mmol) のDCM (50 mL) 中溶液に、 CBr_4 (1.06 g、3.25 mmol) を0°Cで添加した。反応物を室温で12時間攪拌した。 H_2O (100 mL) を反応物に添加し、DCM (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル (EA/PE = 1/2) を用いて精製して、1-((8-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体 (1.0 g、86%) として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 432.3。

【0973】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-(ブロモメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (1 g、2.32 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg、0.23 mmol)、及びTEA (703 mg、6.96 mmol) のMeOH (75 mL) 中混合物を、CO雰囲気下、65°Cで8時間攪拌した。反応物を減

圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル (DCM/MeOH=25/1) を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体として得た(850mg、89%)。ESI-MS [M+H]⁺: 412.2。

【0974】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。シールドチューブ中の1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(850mg、2.06mmol)、NH₂NH₂·H₂O(20mL)、及びMeOH(60mL)の溶液を、40℃で4時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル (DCM/MeOH=15/1) を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(450mg、53%)。ESI-MS [M+H]⁺: 412.2。

【0975】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-(2-(2-エトキシ-2-オキソアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(450mg、1.1mmol)及びDIPEA(426mg、3.3mmol)のDCM(40mL)中溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(538mg、3.96mmol)を0℃で添加した。反応物を室温に暖め、4時間撹拌した。反応物をH₂O(70mL)でクエンチし、DCM(70mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲル (DCM/MeOH=30/1) を用いて精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-(2-(2-エトキシ-2-オキソアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルを黄色固体として得た(380mg、68%)。ESI-MS [M+H]⁺: 512.2。

【0976】

5-((2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-(2-(2-エトキシ-2-オキソアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(380mg、0.74mmol)、トシルクロリド(211mg、1.11mmol)、及びTEA(187mg、1.85mmol)のDCM(30mL)中溶液を、室温で12時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=15/1) により精製して、5-((2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを白色固体として得た(300mg、82%)。ESI-MS [M+H]⁺: 494.2。

【0977】

1-((6-シクロプロピル-8-((5-(エトキシカルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。5-((2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(300mg、0.61mmol)のTFA/DCM(5mL/15mL)中溶液を、室温で14時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-((5-(エトキシカルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(290mgの粗製物)。ESI-MS[M+H]⁺: 438.2。

【0978】

5-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(I-210a)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-((5-(エトキシカルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(290mg、前のステップの粗製物)のDMF(20mL)中溶液に、HATU(342mg、0.9mmol)及びDIEA(232mg、1.8mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(173mg、0.73mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。H₂O(50mL)を添加し、反応物をEtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、5-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルを白色固体として得た(100mg、2ステップで26%)。ESI-MS[M+H]⁺: 619.2。純度: 98.86(214nm)、98.65(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.44(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33(d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.21(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.83-6.70(m, 1H), 5.71(s, 2H), 4.70(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 4.38(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.31(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.69-0.65(m, 2H)。

【0979】

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-210a)の合成。5-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(65mg、0.105mmol)のTHF/H₂O(5mL/5mL)中溶液に、LiOH·H₂O(18mg、0.42mmol)を添加した。得

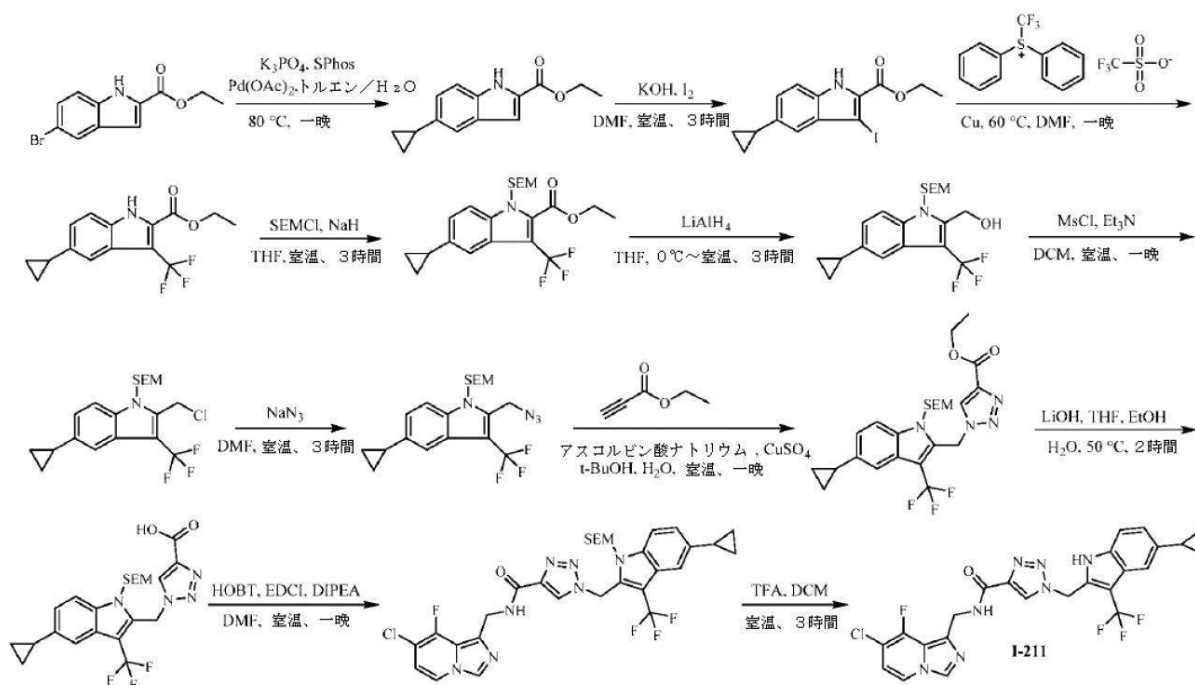
られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを1 NのHCl (5 mL) 中に再溶解し、更に1時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体 (21 mg、37%) として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 547.2。純度: 94.34 (214 nm)、96.58 (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 2H)。

【0980】

実施例211

スキーム210

【化256】



5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (2.68 g、10 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.29 g、15 mmol)、Pd(OAc)₂ (113 mg、0.5 mmol)、K₃PO₄ (4.25 g、20 mmol)、及びSPhos (205 mg、0.5 mmol) のトルエン (20 mL) 及びH₂O (4 mL) 中溶液を、N₂下、80℃で一晩攪拌した。トルエンを濃縮し、H₂Oを添加し (30 mL)、EtOAc (100 mL * 3) により抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (E/A/P/E = 1:8) により精製して、5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (1.6 g、収率: 70%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 230.2。

【0981】

5-シクロプロピル-3-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。
5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (1.55 g、6.76 mmol)、 I_2 (1.72 g、6.76 mmol)、及び KOH (1.52 g、27.04 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、室温で3時間撹拌した。飽和チオ硫酸塩溶液を添加することによって混合物をクエンチした。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (100 mL×3) により抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製の5-シクロプロピル-3-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (2.33 g、収率：97%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：356.0。

【0982】

5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-3-ヨード-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (1.06 g、3 mmol)、ジフェニル(トリフルオロメチル)スルホニウム=トリフルオロメタンスルホナート (2.43 g、6 mmol)、及び銅粉末 (572 mg、9 mmol) の DMF (20 mL) 中混合物を、60℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、水 (50 mL) を濾液に添加し、EtOAc (100 mL×3) により抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1:5) により精製して、5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (350 mg、収率：39%) を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：298.1。

【0983】

5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (330 mg、1.11 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、NaH (110 mg、60 重量%、1.67 mmol) を室温でゆっくりと添加した。混合物を室温で10分間撹拌した。次いで、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (222 mg、1.33 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した後、 H_2O (50 mL) を添加し、EtOAc (100 mL×3) により抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製の5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (460 mg、粗製) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+Na]^+$ ：450.3。

【0984】

(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノールの合成。5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (460 mg、1.11 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に、LiAlH₄ (63 mg、1.67 mmol) を0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。その後、NaSO₄·10H₂O を添加して、反応をクエンチし、混合物を室温で更に0.5時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=8:1) により精製して、(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール (207 mg、48%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：386.1。

【0985】

2-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドールの合成。(5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール (207 mg、0.54 mmol)、MsCl (92 mg、0.81 mmol)、及び Et₃N (163 mg、1.6 mmol)

l) の D C M (1 0 m L) 中混合物を、室温で一晩撹拌した。水を添加し、E t O A c で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗生成物 (2 3 0 m g 、粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。

【 0 9 8 6 】

2 - (アジドメチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドールの合成。2 - (クロロメチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール (2 3 0 m g 、前のステップの粗製物) 、及び N a N ₃ (7 2 m g 、 1 . 2 m m o l) の D M F (5 m L) 中混合物を、室温で 3 時間撹拌した。水 (2 0 m L) を添加し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。有機層を濃縮して、2 - (アジドメチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール (2 5 6 m g 、粗製物) を黄色油として得た。

【 0 9 8 7 】

1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルの合成。2 - (アジドメチル) - 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール (2 5 6 m g 、粗製物) 、プロピオール酸エチル (1 2 3 m g 、 1 . 2 5 m m o l) 、アスコルビン酸ナトリウム (1 0 9 m g 、 0 . 6 2 m m o l) 、及び C u S O ₄ (4 9 m g 、 0 . 3 1 m m o l) の t e r t - B u O H (1 0 m L) 及び H ₂ O (1 0 m L) 中溶液を、室温で一晩撹拌した。水 (3 0 m L) を添加し、E t O A c (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 5 0 m g 、粗製物) を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。

【 0 9 8 8 】

1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の合成。1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 2 5 m g 、前のステップの粗製物) 及び L i O H · H ₂ O (2 2 m g 、 0 . 5 m m o l) の T H F (4 m L) 、E t O H (2 m L) 、及び H ₂ O (1 m L) 中溶液を、5 0 ° C で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、H ₂ O (3 m L) を添加し、1 M の H C l を添加することによって p H 値を 3 に調整した。濃縮して、1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸を黄色固体 (1 5 0 m g 、粗製物) として得、これを精製することなく次のステップに使用した。E S I - M S [M + N a] + : 5 0 3 . 2 。

【 0 9 8 9 】

N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの合成。粗製の 1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、前のステップの粗製物) 、(7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (5 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l

10

20

30

40

50

)、H O B T (6 7 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 E D C I (9 6 m g 、 0 . 5 m m o l) 、
及びD I P E A (1 6 2 m g 、 1 . 2 5 m m o l) のD M F (5 m L) 中混合物を、室温
で一晩攪拌した。水(2 0 m L) を添加し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。
合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを更に精製することなく次のステップ
に使用した。E S I - M S [M + H] ⁺ : 6 6 2 . 1 。

【 0 9 9 0 】

N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチ
ル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール -
2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (I - 2 1
1) の合成。N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 -
イル) メチル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((2 -
(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル)
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (上記ステップの粗製物) の T
F A / D C M (v : v = 1 : 1 , 4 m L) 中溶液を、室温で 3 時間攪拌した。蒸発によっ
て溶媒を除去し、残留物を H ₂ O で希釈した。飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液により水層を p H = 9
に調整し、E t O A c (5 0 m L × 3) により抽出した。合わせた有機層を濃縮して、分
取 H P L C により精製して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a]
ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチ
ル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 -
カルボキサミド (7 . 5 m g) を白色固体として得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 3
2 . 1 。純度 : 9 9 . 6 5 (2 1 4 n m) 、 1 0 0 . 0 0 (2 5 4 n m) 。¹ H N M R
(4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 2 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (t , J
= 5 . 4 H z , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 4 3 (d , J = 2 . 3 H z
, 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 8 .
5 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 5
H z , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 7 4 (m , 1 H) , 5 . 8 9 (s , 2 H) , 4 . 6
9 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 0 . 9 3 -
0 . 9 0 (m , 2 H) , 0 . 6 5 - 0 . 6 1 (m , 2 H) 。

【 0 9 9 1 】

実施例 2 1 2

スキーム 2 1 1

10

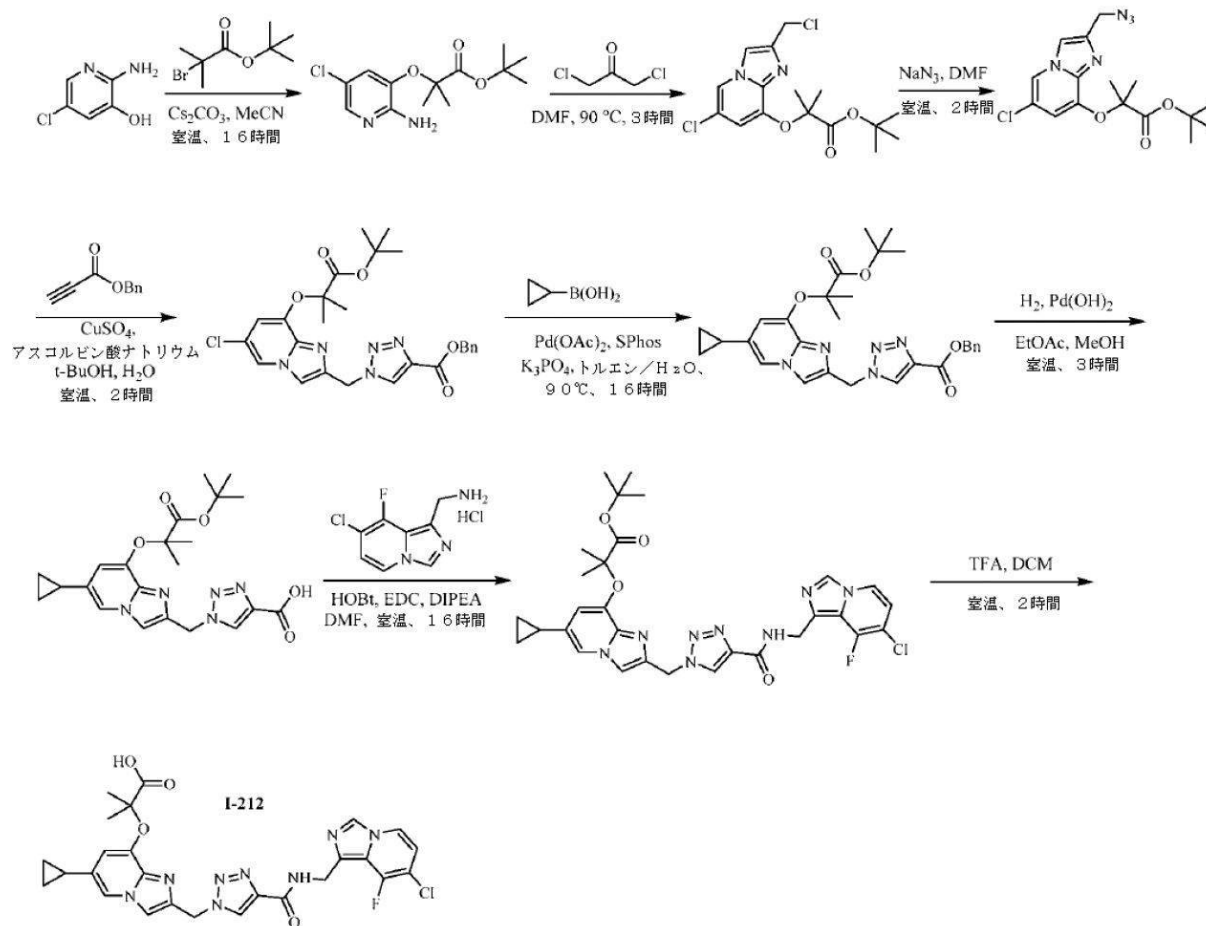
20

30

40

50

【化 2 5 7】



【0 9 9 2】

2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成。2-アミノ-5-クロロピリジン-3-オール(2.9g、20mmol)及びCs₂CO₃(9.8g、60mmol)のMeCN(50mL)中混合物に、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(5.4g、24mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。水(300mL)を反応物に添加し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(2.3g、収率：40%)を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 287.1。

【0 9 9 3】

2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成。2-((2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(2.3g、8mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(4.1g、32mmol)のDMF(25mL)中混合物を、90°Cで3時間攪拌した。冷却した後、反応物をNaHCO₃飽和水溶液(100mL)でクエンチし、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=5/1~2/1)により精製して、2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(1.1g、収率：38%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 359.1。

【0 9 9 4】

10

20

30

40

50

2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチルの合成。2-((6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(1.1g、3.1mmol)のDMF(10mL)中混合物に、NaN₃(300mg、4.6mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(1.1g、収率：96%)を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 366.1。

10

【0995】

1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。2-((2-(アジドメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(1.1g、3.0mmol)、CuSO₄(67mg、0.42mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(83mg、0.42mmol)のt-BuOH/H₂O(15mL/15mL)中混合物に、プロピオル酸ベンジル(577mg、3.6mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをPE/EtA(20mL/20mL)と共にトリチュレートして、1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.1g、収率：68%)を青色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 526.2。

20

【0996】

1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(526mg、1mmol)、シクロプロピルボロン酸(180mg、2mmol)、及びK₃PO₄(850mg、4mmol)のトルエン/H₂O(10mL/1mL)中混合物に、Pd(OAc)₂(44mg、0.2mmol)及びSPhos(82mg、0.2mmol)を添加した。混合物を90℃で16時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1~20/1)により精製して、1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル(300mg、収率：56%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 532.2。

30

40

【0997】

1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-((1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-6-

50

ーシクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (300mg、0.56mmol) の EtOAc/MeOH (30mL/10mL) 中混合物に、Pd(OH)₂ (60mg) を添加した。混合物を H₂ 雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応物を濾過し、MeOH (100mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、1-(8-(1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) オキシ)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (250mg、収率：100%) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：442.1。

【0998】

2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチルの合成。1-(8-(1-(tert-ブトキシ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル) オキシ)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (250mg、0.56mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (200mg、0.85mmol)、及び DIPEA (371mg、2.85mmol) の DMF (5mL) 中混合物に、HOBT (154mg、1.14mmol) 及び EDC (210mg、1.14mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。水 (50mL) を反応物に添加し、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (160mg、収率：45%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：623.1。

【0999】

2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ)-2-メチルプロパン酸 (I-212) の合成。2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (80mg、0.13mmol) の DCM (5mL) 中混合物に、TFA (2mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮して、残留物を得た。飽和 Na₂CO₃ 水溶液により残留物の pH を5に調整すると、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、ケーキを DCM (20mL) で洗浄し、乾燥して、2-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) オキシ)-2-メチルプロパン酸 (50mg、収率：67%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：567.1。純度：99.4 (214nm)、100.0 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.34 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.5

10

20

30

40

50

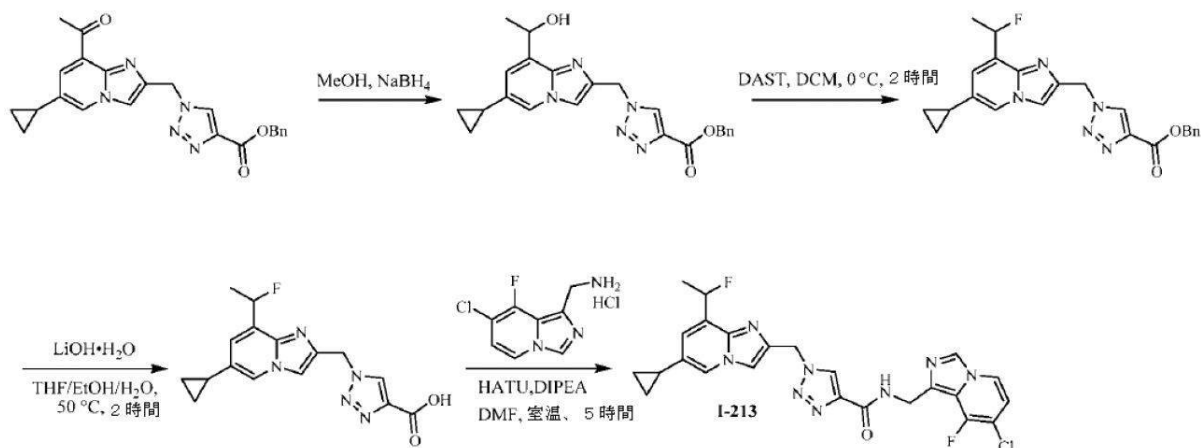
9 (s, 6 H), 1.01–0.86 (m, 2 H), 0.65–0.49 (m, 2 H)。

【1000】

実施例 213

スキーム 212

【化 258】



10

1-((6-シクロプロピル-8-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((8-アセチル-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (500 mg、1.2 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、NaBH₄ (137 mg、3.6 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を H₂O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×3) により抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (300 mg、収率：73%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：342.1。

20

【1001】

1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (300 mg、0.88 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、DAST (213 mg、1.32 mmol) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で更に 2 時間撹拌した。反応物を H₂O (30 mL) によりクエンチし、EtOAc (30 mL×3) により抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (80 mg、収率：26.6%) を赤色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：344.1。

40

【1002】

1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピ

50

リジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(80mg、0.233mmol)のEtOH/THF/H₂O(2mL/2mL/1mL)中の溶液に、LiOH・H₂O(19.1mg、0.466mmol)を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。HCl(1N)により反応物のpHを5に調整し、次いで、フリーズドライして、1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、粗製物)を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 330.1。

【1003】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-213)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(72mg、0.3mmol)、HATU(171mg、0.45mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(90mg、0.7mmol)を添加した。得られた反応物を室温で14時間攪拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(14.6mg、収率:2ステップで12%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 511.1。純度:98.8(214nm)、100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.72(t, J=5.4Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.44(d, J=2.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.17-5.99(m, 1H), 5.76(s, 2H), 4.70(d, J=5.5Hz, 2H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.71(dd, J=24.4, 6.4Hz, 3H), 0.96-0.91(m, 2H), 0.73-0.65(m, 2H)。

実施例214

スキーム213

10

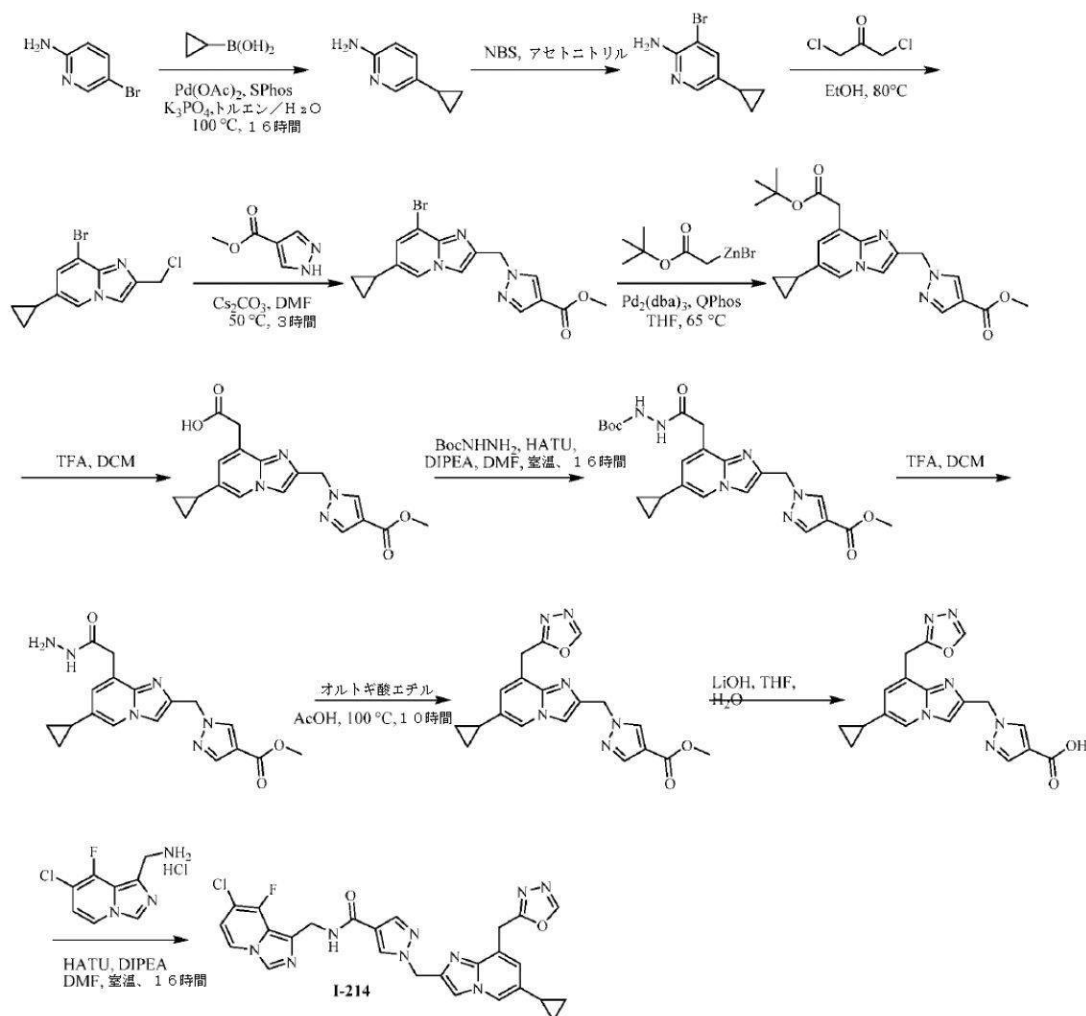
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

20

【1004】

5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリジン-2-アミン (5 g、29 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (4.97 g、58 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.65 g、2.9 mmol)、SPhos (2.37 g、5.8 mmol)、及び K_3PO_4 (18.38 g、87 mmol) のトルエン/ H_2O (150 mL/15 mL) 中混合物を、 100°C で 16 時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、 EtOAc (300 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (3.8 g、97% 収率) を黄色油として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 135.2。

30

【1005】

3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (3.7 g、28 mmol) の MeCN (100 mL) 中溶液に、NBS (4.9 g、0.028 mmol) を 0°C で添加した。得られた反応物を 0°C で 2 時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (4.5 g、75% 収率) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.0。

40

【1006】

8-ブロモ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。3-ブロモ-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (4.4 g、20 mmol)、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (10.5 g、80 mmol) の EtOH (

50

200 mL) 中混合物を、80℃で16時間撹拌した。反応物を濃縮して、残留物を得、これを酢酸エチル(100 mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)、H₂O(50 mL)、及びブライン(50 mL)により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE=1/1)により精製して、8-ブロモ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.2 g、37%収率)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

【1007】

1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。8-ブロモ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.2 g、7.7 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(0.97 g、7.7 mmol)、及びCs₂CO₃(5 g、15.4 mmol)のDMF(30 mL)中混合物を、50℃で3時間撹拌した。H₂O(150 mL)を反応物に添加し、酢酸エチル(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/2)により精製して、1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(2.4 g、83%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 375.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.78-0.66 (m, 2H)。

【1008】

1-(8-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-(8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(1.2 g、3.2 mmol)、(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)プロミド(4.2 g、16 mmol)、Pd₂(dba)₃(2.9 g、3.2 mmol)、QPhos(455 mg、0.64 mmol)のTHF(60 mL)中混合物を、65℃で16時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/EA=4/1)により精製して、1-(8-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(540 mg、42%収率)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 411.2。

【1009】

2-(6-シクロプロピル-2-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸の合成。1-(8-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(540 mg、1.3 mmol)のDCM(40 mL)中混合物に、TFA(10 mL)を滴加した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=4/1)により精製して、2-(6-シクロプロピル-2-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)酢酸(340 mg、73%収率)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 355.1。

【1010】

1-(8-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジニル)-2-オ

キソエチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルの合成。2 - (6 - シクロプロピル - 2 - (4 - (メトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 8 - イル) 酢酸 (310 mg、0.88 mmol)、BocNHNH₂ (232 mg、1.76 mmol)、HATU (401 mg、1.056 mmol)、及び DIPEA (454 mg、3.52 mmol) の DMF (6 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 15/1) により精製して、1 - (8 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) ヒドラジニル) - 2 - オキシエチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (300 mg、73% 収率) を黄色固体として得た。ESI - MS [M + H]⁺: 469.2。

【1011】

1 - (6 - シクロプロピル - 8 - (2 - ヒドラジニル - 2 - オキシエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルの合成。1 - (8 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) ヒドラジニル) - 2 - オキシエチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (300 mg、0.64 mmol) の DCM (30 mL) 中混合物に、TFA (3 mL) を滴加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、DCM (50 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (30 mL)、H₂O (30 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、次いで、濃縮して、1 - (6 - シクロプロピル - 8 - (2 - ヒドラジニル - 2 - オキシエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルを黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI - MS [M + H]⁺: 369.0。

【1012】

1 - (6 - シクロプロピル - 8 - (2 - ヒドラジニル - 2 - オキシエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルの合成。1 - (6 - シクロプロピル - 8 - (2 - ヒドラジニル - 2 - オキシエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (150 mg、前のステップの粗製物)、オルトギ酸エチル (2.8 mL)、及び AcOH (1.4 mL) のトルエン (7 mL) 中混合物を、100℃で 10 時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 90/10) により精製して、1 - (6 - シクロプロピル - 8 - (2 - ヒドラジニル - 2 - オキシエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (40 mg、2 ステップで 16% 収率) を黄色油として得た。ESI - MS [M + H]⁺: 379.2。

【1013】

1 - (8 - ((1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の合成。1 - (8 - ((1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (40 mg、0.1 mmol)、LiOH (18 mg、0.4 mmol) の THF/H₂O (4 mL/2 mL) 中混合物を、0℃で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮し、フリーズドライして、1 - (8 - ((1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (60 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI - MS [M + H]⁺: 365.1。

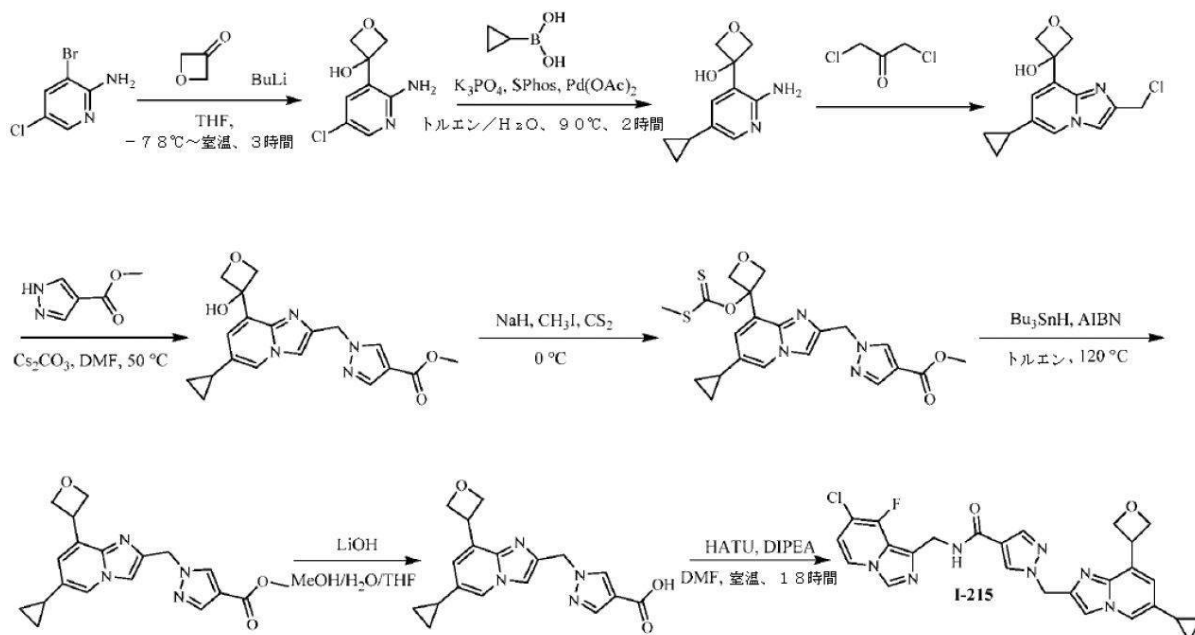
【1014】

1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(I-214)の合成。1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(60mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(19mg、0.08mmol)、HATU(36mg、0.096mmol)、DIPEA(31mg、0.24mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。水(20mL)を反応物に添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((8-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(10mg、22%収率)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 546.2。純度: 100.00%(214nm)、100.00%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14(s, 1H), 8.46-8.39(m, 3H), 8.22-8.13(m, 2H), 7.88-7.81(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.79-6.75(m, 1H), 5.45(s, 2H), 4.63(d, J=5.1Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 1.96(s, 1H), 0.95(d, J=8.0Hz, 2H), 0.68(d, J=4.5Hz, 2H)。

実施例215

スキーム214

【化260】



【1015】

3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキサタン-3-オール(17g)の合成。3-ブromo-5-クロロピリジン-2-アミン(5g、24mmol)のTHF(100mL)中溶液に、n-BuLi(35mL、ヘキサン中の2.4M溶液、84mmol)を-78°Cで滴加した。5分後、THF(50mL)中のオキサタン-3-オン(17g

、240mmol)を添加し、 -78°C で2時間撹拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液(100mL)でクエンチし、酢酸エチル(100mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)により精製して、3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシタン-3-オール(2.8g、58%収率)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.84 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H)。

10

【1016】

3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)オキシタン-3-オールの合成。3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)オキシタン-3-オール(2.8g、14mmol)、シクロプロピルボロン酸(2.4g、28mmol)、 K_3PO_4 (8.9g、42mmol)、SPhos(1.1g、2.7mmol)、及びPd(OAc) $_2$ (0.3g、1.3mmol)のトルエン/ H_2O (50mL/5mL)中混合物を、 90°C で16時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、EtOAc(100mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=8/1)により精製して、3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)オキシタン-3-オール(2.1g、73%収率)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.85 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)。

20

【1017】

3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシタン-3-オールの合成。3-(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)オキシタン-3-オール(2g、9.7mmol)、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(3.85g、31mmol)のEtOH(50mL)中混合物を、 80°C で16時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液(30mL)、 H_2O (30mL)、及びブライン(30mL)により洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=8/1)により精製して、3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシタン-3-オール(1.2g、44%収率)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.10 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.80 (d, J = 5.1 Hz, 2H)。

30

40

【1018】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。3-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)オキシタン-3-オール(1.2g、4.3mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(0.54g、4.3mmol)、及び Cs_2CO_3 (2.8g、8.6mmol)のDMF(10mL)中混合物を、 50°C で3時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を H_2O (100mL)で希釈し、酢酸エチ

50

ル (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=6/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (890 mg、56%収率) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 369.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.94 (td, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。

10

【1019】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メチルチオカルボノチオイルオキシ)オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (830 mg、2.3 mmol) の0℃のTHF (85 mL) 中混合物に、NaH (415 mg、17.3 mmol) を少しずつ添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、CS₂ (1.6 g、21 mmol) を滴加し、更に1時間攪拌した。CH₃I (2.7 g、19 mmol) を0℃で滴加し、1時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、NH₄Cl水溶液 (100 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、低温で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メチルチオカルボノチオイルオキシ)オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (1 g、粗製物) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 459.1。

20

【1020】

1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メチルチオカルボノチオイルオキシ)オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (前のステップからの1 g)、Bu₃SnH (3.28 g、11 mmol)、AIBN (609 mg、3.7 mmol) のトルエン (80 mL) 中混合物を、120℃で0.5時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (490 mg、2ステップで61%収率) を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 353.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.93 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.95 (qd, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 0.92 (ddd, J = 8.3, 6.3, 4.2 Hz, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H)。

30

40

【1021】

1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(オキシタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2

50

－イル)メチル)－1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(50mg、0.14mmol)及びLiOH(24mg、0.57mmol)のMeOH/THF/H₂O(1mL/1mL/1mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。HCl(1N)で反応物をpH約3に調整し、濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－1H-ピラゾール-4-カルボン酸(80mg、粗製物)を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 339.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.93 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 7.1, 5.9 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 6.4, 4.4 Hz, 2H)。

【1022】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)－1-((6-シクロプロピル-8-(オキセタン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)－1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(15mg、20%収率)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 520.1。純度: 100.00% (214nm)、100.00% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48-8.37 (m, 2H), 8.27-8.14 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 6.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.93 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 2H), 4.82 (dd, J = 7.1, 5.9 Hz, 2H), 4.70-4.58 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)。

【1023】

実施例216

スキーム215

10

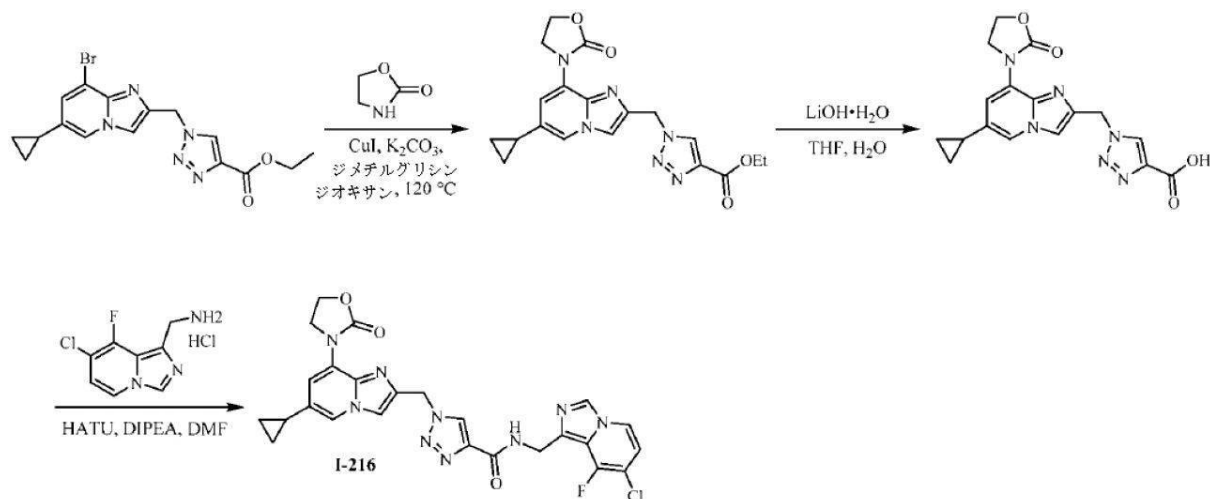
20

30

40

50

【化 2 6 1】



10

20

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(196mg、0.5mmol)、CuI(48.5mg、0.25mmol)、ジメチルグリシン(25.7mg、0.25mmol)、K₂CO₃(140.4mg、1mmol)、及びオキサゾリジン-2-オン(50.4mg、0.55mmol)のジオキサン(6mL)中混合物を、シールドチューブ中でN₂により10分間脱気した。反応混合物を120℃まで15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、NH₄Cl飽和水溶液(40mL)とEtOAc(50mL×3)との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EA:3/1~1/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを白色固体として得た(70mg、収率:35.4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 396.7。

30

【1024】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸リチウムの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(70mg、0.18mmol)のTHF(3mL)及びH₂O(3mL)中溶液に、LiOH·H₂O(24mg、0.54mmol)を添加し、反応混合物を室温で15時間攪拌した。HCl(1N)により反応物のpHを4に調整し、次いで、凍結乾燥して、粗製の1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した(100mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 368.7。

40

【1025】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-216)の合成。DMF(4mL)中の1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

50

20

【化 2 6 2】



40

50

【1028】

3-クロロ-5-シクロプロピルピリダジンの合成。5-ブロモ-3-クロロピリダジン (1.3 g、6.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (156 mg、0.67 mmol)、P(Cy)₃ (196 mg、0.67 mmol)、K₃PO₄ (2.9 g、13.4 mmol) のジオキサン/H₂O (30 mL/8 mL) 中混合物に、シクロプロピルボロン酸 (1.1 g、13.4 mmol) を室温で添加し、100℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=5/1) により精製して、3-クロロ-5-シクロプロピルピリダジン (280 mg、収率：27%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：155.1。

【1029】

5-シクロプロピルピリダジン-3-アミンの合成。3-クロロ-5-シクロプロピルピリダジン (500 mg、3.2 mmol)、CH₃ONH₂·HCl (531 mg、6.4 mmol) のEtOH (20 mL) 中混合物を、90℃で16時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、混合物にFe粉末 (900 mg、16 mmol)、EtOH (20 mL) 中の20% AcOH (10 mL) を添加した。混合物を60℃で6時間攪拌し、次いで、NaHCO₃水溶液により中和した。セライトを通して濾過した後、混合物をEtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=3/1) により精製して、5-シクロプロピルピリダジン-3-アミン (180 mg、収率：41%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：136.0。

【1030】

2-(クロロメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成。5-シクロプロピルピリダジン-3-アミン (400 mg、3 mmol) のジオキサン (10 mL) 中溶液に、1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (780 mg、6 mmol) を室温で添加した。反応混合物を100℃で16時間攪拌し、次いで、NaHCO₃水溶液により中和した。水 (20 mL) を添加し、混合物をDCM (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=4/1) により精製して、2-(クロロメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (160 mg、収率：26%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：207.9。

【1031】

2-(アジドメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの合成。2-(クロロメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (160 mg、0.77 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、NaN₃ (97 mg、1.5 mmol) を添加し、室温で10時間攪拌した。反応物をH₂O (30 mL) で希釈し、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=4/1) により精製して、2-(アジドメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (140 mg、収率：85%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：215.1。

【1032】

1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-(アジドメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (140 mg、0.65 mmol)、プロピオール酸メチル (84 mg、1 mmol)、CuSO₄·5H₂O (35 mg、0.14 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (40 mg、0.2 mmol) のt-BuOH/H₂O (4 mL/4 mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/4) により精製して、1-((7-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (180 mg、収率：88%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：312.

9。

【1033】

1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(180mg、0.58mmol)、NaOH(48mg、1.2mmol)のTHF/EtOH/H₂O(4mL/4mL/4mL)中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。1NのHCl溶液で混合物を酸性化し、減圧下で濃縮して、1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの粗生成物(250mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

10

【1034】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-217)の合成。1-((7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(125mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(118mg、0.5mmol)、EDCI(105mg、0.55mmol)、HOBT(74mg、0.55mmol)、DIPEA(161mg、1.25mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応物をH₂O(30mL)中に注ぎ込み、固体を濾過し、H₂O(10mL)、EtOAc(10mL)、エーテル(10mL)により洗浄して、2-(アジドメチル)-7-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(20mg)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 466.8。純度: 96.85(214nm)、97.30(254nm)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.24(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.66-7.64(m, 2H), 7.45(s, 1H), 6.51(t, J = 6.6Hz, 1H), 5.72(s, 2H), 4.95(d, J = 5.1Hz, 2H), 2.00-1.91(m, 1H), 1.17-1.12(m, 2H), 0.85-0.81(m, 2H)。

20

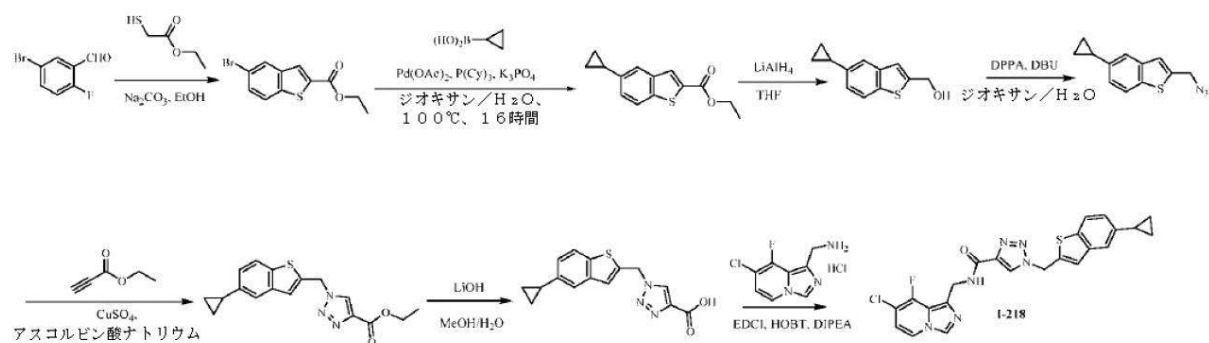
30

【1035】

実施例218

スキーム217

【化263】



40

5-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成。5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド(2.03g、10mmol)及び2-メルカプト酢酸エチル(1.2g、10mmol)のEtOH(40mL)中溶液に、Na₂CO₃(1.27g、12mmol)を添加した。反応混合物を還流させながら14時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水(20mL)を添加し、混合物をDCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグ

50

ラフィー（PE/EtOAc=1/1）により精製して、5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た（2.3 g、収率：80%）。ESI-MS [M+H]⁺: 284.7, 286.7。

【1036】

5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成。5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸（2.3 g、8 mmol）、シクロプロピルボロン酸（1.7 g、20 mmol）、Pd(OAc)₂（180 mg、0.8 mmol）、PCy₃（448 mg、1.6 mmol）、及びK₃PO₄（4.24 g、20 mmol）のトルエン（40 mL）/MeOH（4 mL）/H₂O（4 mL）中溶液を、還流下、窒素雰囲気中で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をH₂O（30 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE/EA=10/1）により精製して、生成物である5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチル（730 mg、37%）を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 246.9。

【1037】

（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メタノールの合成。5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸（180 mg、0.73 mmol）の無水THF（15 mL）中撹拌溶液に、LiAlH₄（84 mg、2.19 mmol）を氷H₂O浴下で何度かに分けて添加した。得られた混合物を0℃で1時間撹拌した。反応物をH₂O（0.5 mL）、15% NaOH（0.5 mL）、及びH₂O（1.5 mL）で逐次的にクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物である（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メタノール（130 mg）を淡黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 205.0。

【1038】

2-（アジドメチル）-5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェンの合成。（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メタノール（130 mg、0.64 mmol）及びDPPA（211 mg、0.77 mmol）の無水THF（20 mL）中撹拌溶液に、DBU（116 mg、0.77 mmol）を氷H₂O浴下で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、生成物である2-（アジドメチル）-5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン（120 mg、82%）を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 230.0。

【1039】

1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン（120 mg、0.52 mmol）のt-BuOH（3 mL）及びH₂O（3 mL）中溶液に、CuSO₄·5H₂O（26 mg、0.104 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（25 mg、0.123 mmol）、及びプロピオール酸エチル（101 mg、1.04 mmol）を順次添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、生成物である1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（80 mg、47%）を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 327.8。

【1040】

1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン

10

20

30

40

50

酸エチル（80 mg、0.24 mmol）及び $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （29 mg、0.72 mmol）の $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ （5 mL/5 mL）中溶液を、室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2 Nの HCl で水相を pH 4~5 に酸性化した。減圧下で濃縮して、粗生成物である 1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（100 mg、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.8。

【1041】

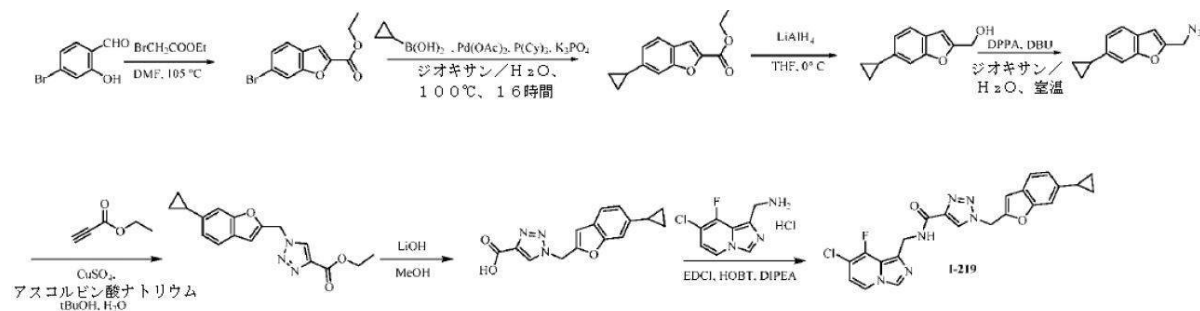
N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-218）の合成。1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（100 mg、粗製物）、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メタンアミン（100 mg、0.17）、EDCI（38 mg、0.2 mmol）、及び HOBt（27 mg、0.2 mmol）の DMF（5 mL）中溶液に、DIPEA（64 mg、0.5 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を H_2O （30 mL）で希釈した。次いで、これを EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/1）により精製して、生成物である N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（5-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（17 mg、収率：20%）を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.1。純度：96.52（214 nm）、96.66（254 nm）。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.76（s, 1H），8.67（s, 1H），8.45（s, 1H），8.21（d, $J=7.1$ Hz, 1H），7.78（d, $J=8.1$ Hz, 1H），7.55（s, 1H），7.39（s, 1H），7.09（d, $J=7.7$ Hz, 1H），6.76（s, 1H），5.97（s, 2H），4.71（s, 2H），2.06-1.96（m, 1H），1.03-0.92（m, 2H），0.75-0.66（m, 2H）。

【1042】

実施例 219

スキーム 218

【化 264】



6-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸エチルの合成。4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（2.01 g、10 mmol）及び 2-ブロモ酢酸エチル（1.9 g、12 mmol）の DMF（20 mL）中溶液。反応混合物を 75℃で一晩攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水（50 mL）を添加し、混合物を DCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=1/1）により精製して、6-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た。

(1.6 g、収率：59%)。ESI-MS $[M+H]^+$ ：268.7, 270.7。
【1043】

6-シクロプロピルベンゾフラン-2-カルボン酸エチルの合成。6-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(800 mg、3 mmol)、シクロプロピルボロン酸(638 g、7.5 mmol)、Pd(OAc)₂(67.5 mg、0.3 mmol)、PCy₃(138 mg、0.6 mmol)、及びK₃PO₄(1.59 g、7.5 mmol)のジオキサン(20 mL)及びH₂O(2 mL)中混合物を、還流下、窒素雰囲気中で一晩撹拌した。反応混合物をH₂O(50 mL)で希釈し、次いで、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)により精製して、6-シクロプロピルベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(360 mg、52%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：230.9。

10

【1044】

(5-シクロプロピルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メタノールの合成。6-シクロプロピルベンゾフラン-2-カルボン酸エチル(360 mg、1.56 mmol)の無水THF(15 mL)中撹拌溶液に、LiAlH₄(177 mg、4.68 mmol)を氷H₂O浴下で何度かに分けて添加した。得られた混合物を0℃で1時間撹拌した。反応物をH₂O(0.2 mL)、15%のNaOH(0.2 mL)、及びH₂O(0.6 mL)で逐次的にクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、(6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メタノール(280 mg、粗製物)を淡黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$ ：171.0。

20

【1045】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾフランの合成。(6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メタノール(280 mg、粗製物)及びDPPA(493 mg、1.8 mmol)の無水THF(20 mL)中撹拌溶液に、DBU(271 mg、1.8 mmol)を氷H₂O浴下で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をH₂O(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾフラン(228 mg、2ステップで68%)を淡黄色の油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：214.0。

30

【1046】

1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾフラン(228 mg、1.07 mmol)のt-BuOH(3 mL)及びH₂O(3 mL)中溶液に、CuSO₄·5H₂O(53 mg、0.214 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(55 mg、0.270 mmol)、及びプロピオール酸エチル(2.07 mg、2.14 mmol)を順次添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物をH₂O(50 mL)で希釈した。次いで、これをEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(140 mg、42%)を淡黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：311.8。

40

【1047】

1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(140 mg、0.45 mmol)及びLiOH·H₂O(54 mg、1.35 mmol)のMeOH/H₂O(10 mL/10 mL)中溶液を、室温で2時間撹拌した。揮発性物質を減圧下

50

で除去し、2 NのHClで水相をpH 4～5に酸性化し、次いで、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(200mg、粗製物)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 300.1。

【1048】

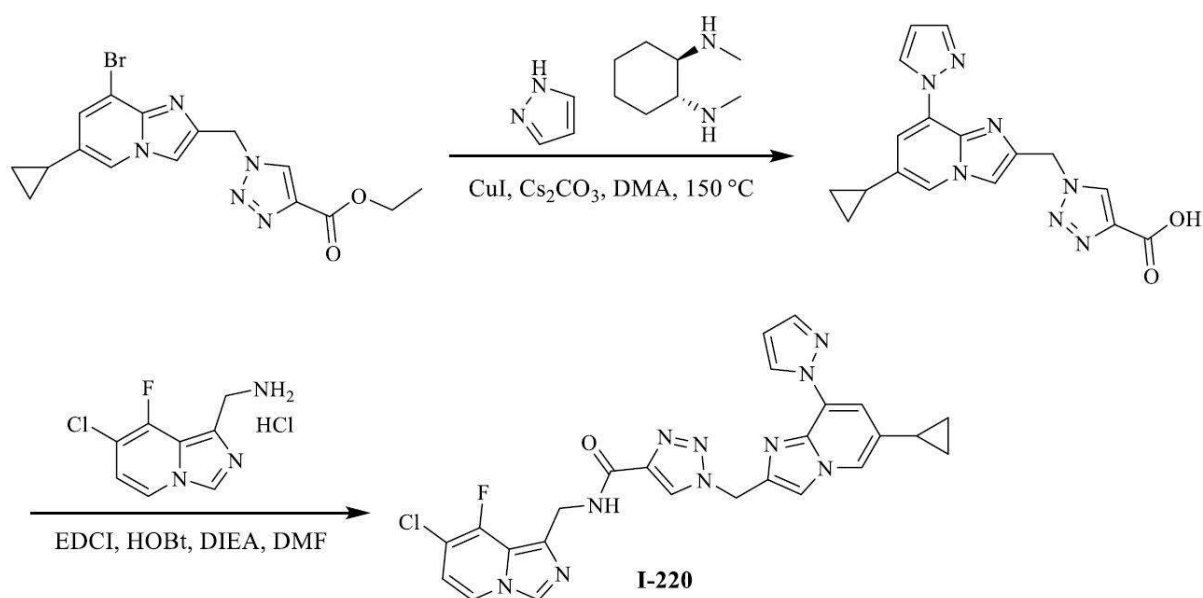
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-218)の合成。1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(200mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(100mg、0.42)、EDCI(93mg、0.5mmol)、及びHOBt(68mg、0.5mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(80mg、1.25mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、次いで、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(17mg、8.7%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 464.7。純度: 98.95(214nm)、98.84(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.02(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.76(t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.87(s, 2H), 4.70(d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04-1.94(m, 1H), 0.99-0.91(m, 2H), 0.73-0.66(m, 2H)。

【1049】

実施例220

スキーム219

【化265】



1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-

2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(300 mg、0.77 mmol)、1H-ピラゾール(130 mg、1.93 mmol)、CuI(15 mg、0.077 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(22 mg、0.154 mmol)、及びCs₂CO₃(550 mg、1.70 mmol)のDMA(5 mL)中混合物を、シールドチューブ中でN₂により10分間脱気した。反応混合物を150℃で12時間攪拌した。次いで、混合物を30 mLのH₂O中に注ぎ込み、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(300 mg、粗製物)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 349.8。

【1050】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-220)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(300 mg、前のステップの粗製物)のDMF(5 mL)中溶液に、EDCI(145 mg、0.756 mmol)、HOBT(103 mg、0.756 mmol)、DIPEA(0.32 mL、1.72 mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(179 mg、0.756 mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を20 mLのH₂O中に注ぎ込み、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(36 mg、2ステップで9%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 530.8。純度: 97.94(214 nm) 97.53(254 nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.28(s, 1H), 8.73(t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.21(d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.66(s, 1H), 6.77(t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 5.84(s, 2H), 4.70(d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.24-1.21(m, 1H), 0.98(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 0.74(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H)。

【1051】

実施例221

スキーム220

10

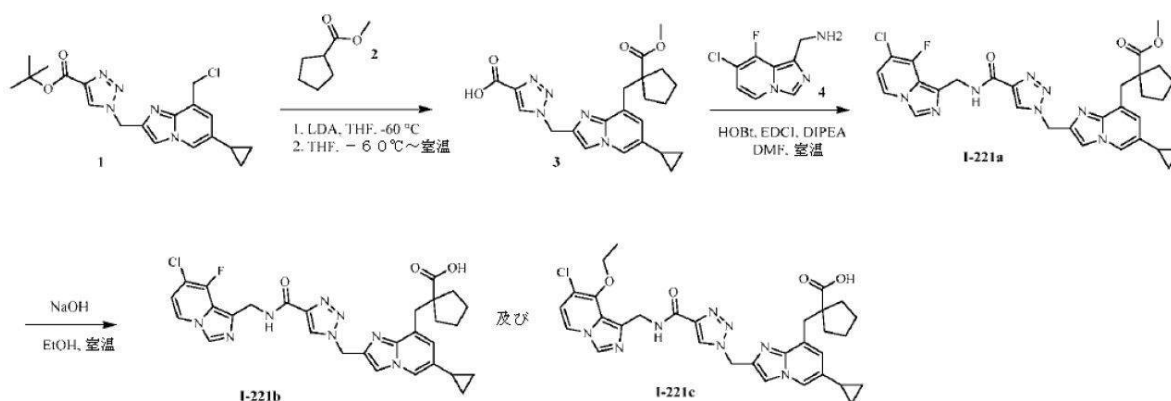
20

30

40

50

【化 2 6 6】



1-((6-シクロプロピル-8-((1-(メトキシカルボニル)シクロペンチル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。シクロペンタンカルボン酸メチル(330mg、2.58mmol)のTHF(10mL)中混合物に、LDA(2.0M、1.48mL、2.967mmol)を-78℃で滴加し、混合物を-78℃で4時間攪拌した。THF(5mL)中の1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.29mmol)を、反応混合物に滴加した。得られた反応混合物を室温に暖め、室温で2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-((1-(メトキシカルボニル)シクロペンチル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(157mg、収率：29%)を得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：424.1。

【1052】

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸メチル(I-221a)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-((1-(メトキシカルボニル)シクロペンチル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(157mg、0.37mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(113mg、0.48mmol)、HOBT(100mg、0.74mmol)、EDCI(142mg、0.74mmol)、及びDIPEA(239mg、1.85mmol)のDMF(5mL)中溶液を、室温で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈した。次いで、これをEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM：MeOH=10：1)により精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸メチル(102mg、46%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺：605.2。純度：98.88(214nm)、98.20(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(t, J=6.0Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.44(d, J=4Hz, 1H), 8.22-8.19(m, 2H), 7.79(s, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.61(d, J=4.0Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 4.7

0 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.17–3.16 (m, 4 H), 1.91–1.86 (m, 3 H), 1.63–1.62 (s, 4 H), 0.93–0.89 (m, 2 H), 0.62–0.58 (m, 2 H)。

【1053】

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸(I-221b)、及び1-((2-((4-((7-クロロ-8-エトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸(I-221c)の合成。1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸メチル(91mg、0.15mmol)及びNaOH(20mg、0.45mmol)のEtOH(3mL)及びH₂O(1mL)中溶液を、室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー(アセトニトリル:H₂O=5%~95%)により精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸(7mg、8%)を得た。I-221b:ESI-MS $[M+H]^+$: 591.1。純度:96.55(214nm)、98.91(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.44 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 8.21–8.19 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 6.76 (t, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 1.91–1.83 (m, 3 H), 1.55 (s, 5 H), 0.91–0.88 (m, 2 H), 0.60–0.58 (m, 2 H)。I-221c:ESI-MS $[M+H]^+$: 617.2。純度:99.56(214nm)、100.0(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 4.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 4.23 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 1.92–1.83 (m, 3 H), 1.60–1.50 (m, 6 H), 1.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 0.93–0.88 (m, 2 H), 0.62–0.58 (m, 2 H)。

【1054】

実施例222

スキーム221

10

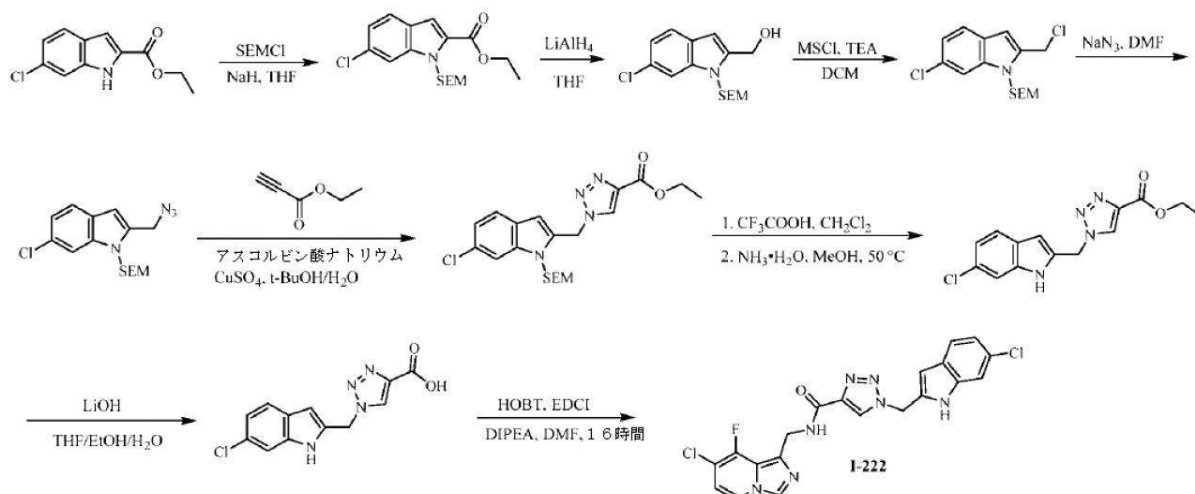
20

30

40

50

【化 2 6 7】



10

6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。6-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(2 g、8.9 mmol)のTHF(15 mL)中溶液に、NaH(890 mg、60 重量%、13.35 mmol)を何度かに分けて0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。SEMCl(1.6 g、9.8 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。H₂O(50 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(3 g、収率：95%)を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：354.0。

20

【1055】

(6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノールの合成。LiAlH₄(405 mg、10 mmol)のTHF(15 mL)中溶液に、THF(15 mL)中の6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(3 g、8.5 mmol)を0℃で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、H₂O(2 mL)により0℃でクエンチし、濾過した。濾液を濃縮して、(6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール(2 g)を褐色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+1]⁺：312.1。

30

【1056】

6-クロロ-2-(クロロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドールの合成。(6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール(1.5 g、前のステップの粗製物)、MsCl(826 mg、7.2 mmol)、及びTEA(1.4 g、14.4 mmol)のDCM(10 mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、DCM(50 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、6-クロロ-2-(クロロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール(1.5 g、粗製物)を黄色固体として得た。

40

【1057】

2-(アジドメチル)-6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドールの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール(1.5 g、前のステップの粗製物)及びNaN₃(374 mg、5.76 mmol)のDMF(5 mL)中混合物を

50

、室温で一晩撹拌した。水（50 mL）を添加し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL×2）により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=10/1）により精製して、2-（アジドメチル）-6-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール（200 mg）を黄色油として得た。

【1058】

1-（（6-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-6-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール（200 mg、0.59 mmol）、プロピオン酸エチル（175 mg、1.78 mmol）、CuSO₄（47 mg、0.3 mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（53 mg、0.3 mmol）のH₂O/t-BuOH（5 mL/5 mL）中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物をH₂O（30 mL）で希釈した。次いで、これをEtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH=10/1）により精製して、1-（（6-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（200 mg、収率：78%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+Na]⁺: 457.1。

【1059】

1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-（（6-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（120 mg、0.27 mmol）のDCM（10 mL）中溶液に、TFA（1 mL）を0℃で添加した。反応混合物を室温で6時間撹拌した。NH₃・H₂OをpHが9になるまで0℃で添加した。濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH=10/1）により精製して、1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（27 mg、収率：33%）を黄色油として得た。ESI-MS [M+Na]⁺: 327.0。

【1060】

1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（27 mg、0.09 mmol）及びLiOH・H₂O（8 mg、0.18 mmol）のTHF/EtOH/H₂O（1 mL/1 mL/0.5 mL）中混合物を、50℃で1時間撹拌した。水（5 mL）を添加し、HCl（2 M）により混合物のpHを5に調整した。EtOAc（30 mL×5）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（25 mg、粗製物）を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+Na]⁺: 299.1。

【1061】

1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-222）の合成。1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（25 mg、前のステップの粗製物）、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（24 mg、0.1 mmol）、HOBt（27 mg、0.2 mmol）、EDCI（38 mg、0.2 mmol）、及びDIPEA（65 mg、0.5 mmol）のDMF（2.5 mL）中混合物を、室温で16時間撹

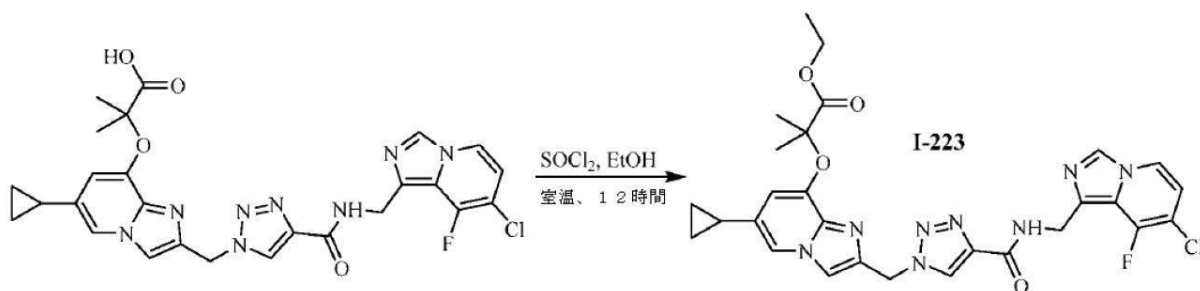
拌した。水（20 mL）を添加し、EtOAc（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、1-（（6-クロロ-1H-インドール-2-イル）メチル）-N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（16.1 mg、収率：2ステップで38%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：458.0。純度：98.76（214 nm）、99.73（254 nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.47（s, 1H），8.72（t, J = 5.4 Hz, 1H），8.58（s, 1H），8.43（d, J = 2.4 Hz, 1H），8.20（d, J = 7.4 Hz, 1H），7.51（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.39（s, 1H），7.00（dd, J = 8.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H），6.77-6.74（m, 1H），6.49（d, J = 1.0 Hz, 1H），5.79（s, 2H），4.69（d, J = 5.5 Hz, 2H）。

【1062】

実施例223

スキーム222

【化268】



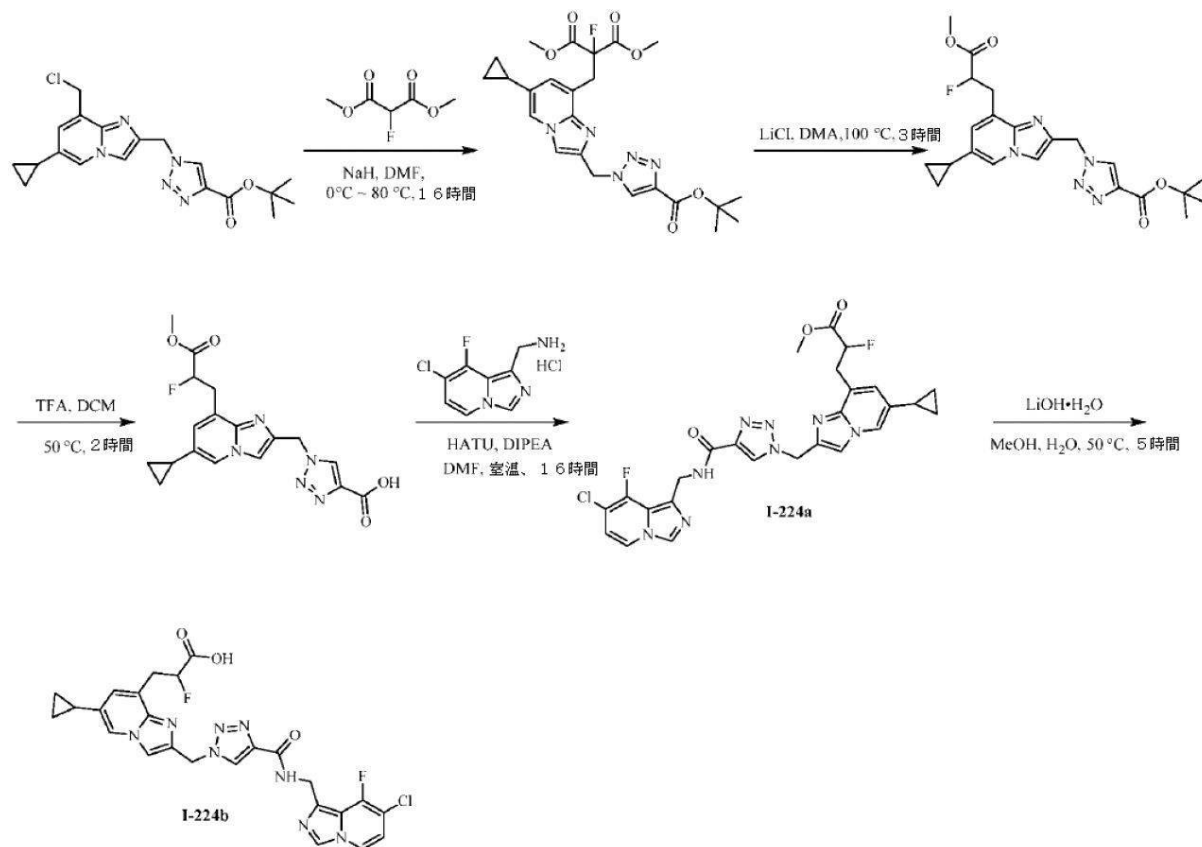
2-（（2-（（4-（（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）オキシ）-2-メチルプロパン酸エチル（I-223）の合成。2-（（2-（（4-（（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）オキシ）-2-メチルプロパン酸（90 mg、0.16 mmol）のEtOH（5 mL）中混合物に、SOCl₂（0.5 mL）を添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。濃縮して、粗製物を得た後、これを分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、2-（（2-（（4-（（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）カルバモイル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）メチル）-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル）オキシ）-2-メチルプロパン酸エチル（70 mg、収率：74%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：595.1。純度：98.9（214 nm）、100.0（254 nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.79（t, J = 5.4 Hz, 1H），8.68（s, 1H），8.52（d, J = 2.3 Hz, 1H），8.33（s, 1H），8.23（d, J = 7.4 Hz, 1H），8.19（s, 1H），6.84-6.77（m, 1H），6.72（s, 1H），5.94（s, 2H），4.71（d, J = 5.5 Hz, 2H），4.18（q, J = 7.1 Hz, 2H），2.10-2.03（m, 1H），1.69（s, 6H），1.14（t, J = 7.1 Hz, 3H），1.05-0.97（m, 2H），0.72-0.62（m, 2H）。

【1063】

実施例224

スキーム 223

【化269】



2-((2-((4-(tert-butoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-6-cyclopropylpyridin-8-yl)methyl)-2-fluoromalonate dimethyl ester (0.54 g, 3.6 mmol) の無水 DMF (10 mL) 中溶液に、NaH (140 mg, 3.6 mmol、鉱油中 60%) を添加し、反応物を N₂ 雰囲気下、0°C で 0.5 時間攪拌した。次いで、1-((8-(chloromethyl)-6-cyclopropylpyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1 g, 2.5 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を添加した。得られた混合物を 80°C で 16 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発させて、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 100/1) により精製して、2-((2-((4-(tert-butoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-6-cyclopropylpyridin-8-yl)methyl)-2-fluoromalonate dimethyl ester (1.1 g, 85%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺: 502.3。

30

40

【1064】

1-((6-cyclopropylpyridin-8-(2-fluoro-3-methoxy-3-oxopropyl)imidazole [1,2-a] pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid tert-butyl ester の合成。化合物である 2-((2-((4-(tert-butoxycarbonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-6-cyclopropylpyridin-8-yl)methyl)-2-fluoromalonate dimethyl ester (500 mg, 1 mmol) の DMA (5 mL) 中溶液に、塩化リチウム (126 mg, 2.99 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc

50

c (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-フルオロ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (440 mg、99%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 444.2。

【1065】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-フルオロ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-フルオロ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (330 mg、0.75 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、TFA (2 mL) を添加した。得られた反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、1-((6-シクロプロピル-8-(2-フルオロ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (350 mg の粗製物) を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 388.3。

【1066】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロプロパン酸メチル (I-224a) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-フルオロ-3-メトキシ-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (前のステップの 350 mg 粗製物) の無水 DMF (5 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (227 mg、0.96 mmol)、HATU (422 mg、1.11 mmol)、及び DIPEA (287 mg、2.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を H₂O (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロプロパン酸メチル (130 mg、収率: 2 ステップで 30%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 569.3。純度: 98.42 (214 nm)、97.32 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.69-5.52 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.34 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

【1067】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-フルオロプロパン酸 (I-224b) の合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フル

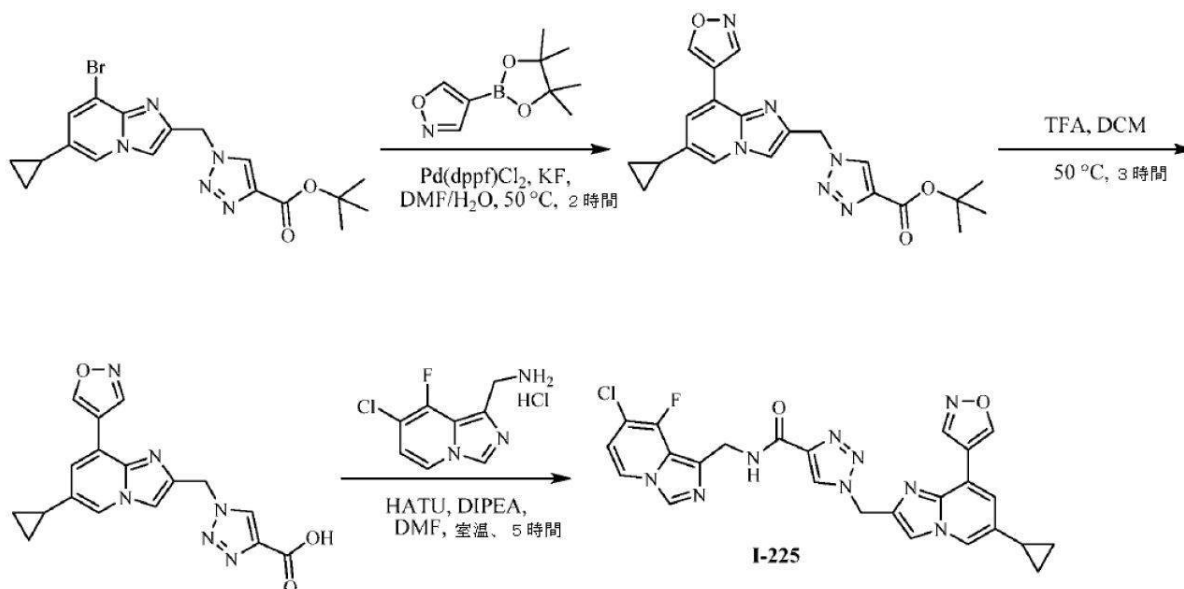
オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -2-フルオロプロパン酸メチル (100mg、0.176mmol) の MeOH/H₂O (5mL/5mL) 中溶液に、LiOH・H₂O (37mg、0.88mmol) を添加した。得られた反応混合物を 50℃で5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させた。HCl (1N) により残留物の pH を約 2 まで酸性化すると、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) -2-フルオロプロパン酸 (50mg、収率 50%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 555.1。純度: 99.11 (214nm)、100.00 (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.47-5.40 (m, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52-3.28 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

【1068】

実施例 225

スキーム 224

【化 270】



1-((6-シクロプロピル-8-(イソオキサゾール-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、0.72mmol) 及び 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)イソオキサゾール (210.6mg、1.08mmol) の DMF/H₂O (6mL/0.6mL) 中溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (52.63mg、0.072mmol)、フッ化カリウム (125.28mg、2.16mmol) を添加した。得られた反応混合物をアルゴン雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100mL) で希釈し、H₂O (50mL

）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=15/1）により精製して、1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（280mg、95%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 407.2。

【1069】

1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル（280mg、0.68mmol）のDCM（5mL）中溶液に、TFA（393mg、3.45mmol）を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（300mgの粗製物）を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 351.3。

【1070】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-225）の合成。1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（300mg、前のステップの粗製物）の無水DMF（5mL）中溶液に、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（194mg、0.82mmol）、HATU（393.3mg、1.03mmol）、及びDIPEA（267mg、2.06mmol）を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応物を、H₂O（30mL）でクエンチし、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-8-（イソオキサゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（40mg、収率：2ステップで11%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 532.10。純度：98.73（214nm）、99.42（254nm）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.80（s, 1H），9.50（s, 1H），8.79-8.65（m, 2H），8.44（d, J=2.1Hz, 1H），8.38（s, 1H），8.20（d, J=7.4Hz, 1H），7.91（s, 1H），7.52（s, 1H），6.75（t, J=6.9Hz, 1H），5.80（s, 2H），4.70（d, J=5.4Hz, 2H），2.00-1.93（m, 1H），1.01-0.90（m, 2H），0.83-0.76（m, 2H）。

【1071】

実施例226

スキーム225

10

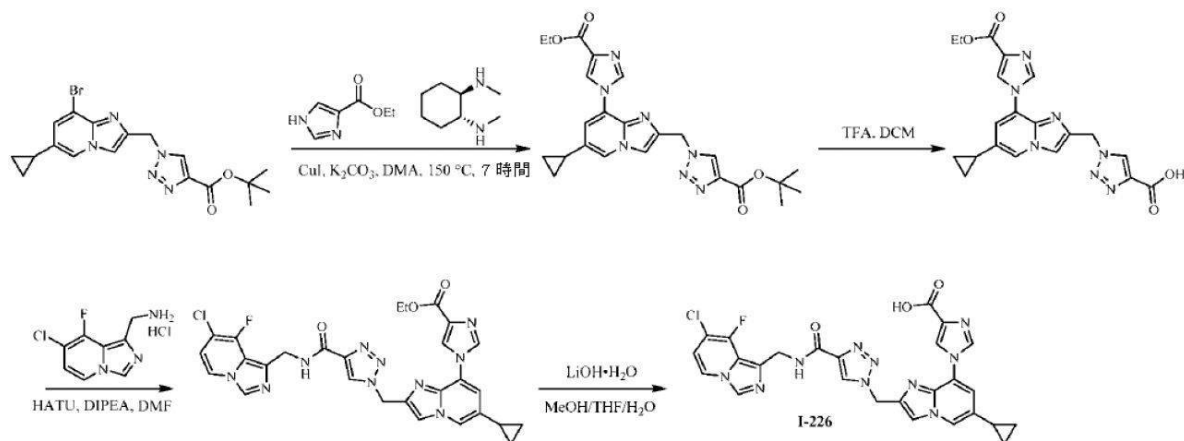
20

30

40

50

【化 2 7 1】



10

20

1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(300mg、0.72mmol)、1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(150mg、1.07mmol)、CuI(203mg、1.07mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(152mg、1.07mmol)、及びK₂CO₃(199mg、1.44mmol)のDMA(5mL)中混合物を、N₂下、140℃で7時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(48mg、収率：14%)を黄色油として得た。ESI-MS[M+H]⁺：478.1。

【1072】

30

1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(48mg、0.10mmol)のDCM(5.0mL)中溶液に、TFA(1.0mL)を室温で添加した。得られた反応混合物を6時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(55mg、粗製物)を黄色油として得、これを精製することなくステップに直接使用した。ESI-MS[M+H]⁺：422.1。

40

【1073】

1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(4-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(50mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(28.2mg、0.12mmol)、HATU(76.0

50

mg、0.20 mmol)、及びDIPEA (64.5 mg、0.5 mmol)のDMF (2 mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。水(50 mL)を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、次いで、濃縮した。粗製物を分取TLC (DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(40.0 mg、収率:2ステップで66%)を白黄色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 603.1。

【1074】

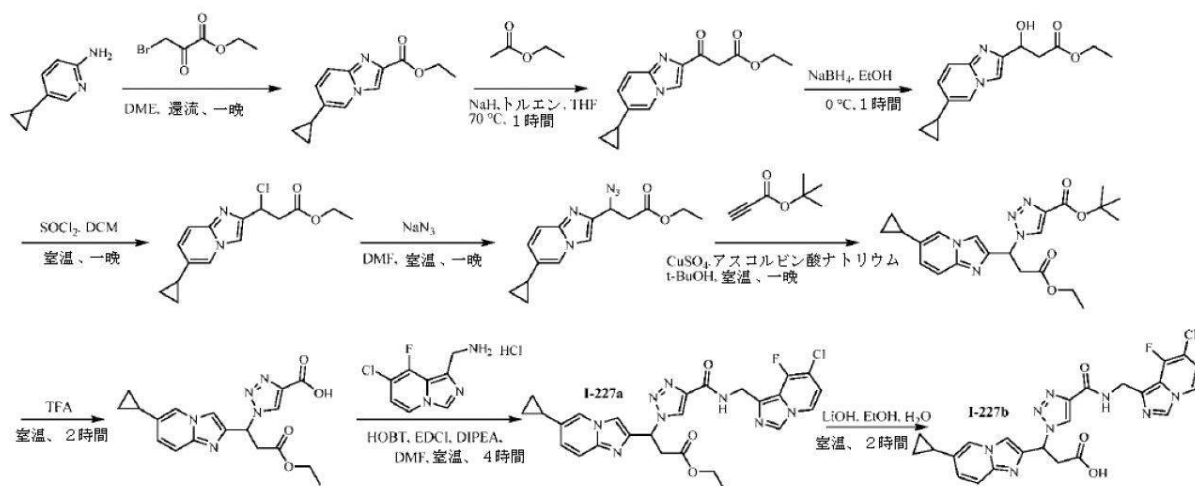
1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(I-226)の合成。1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(40.0 mg、0.066 mmol)及びLiOH・H₂O (13.9 mg、0.33 mmol)のTHF/MeOH/H₂O (1 mL/1 mL/1 mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。HCl (1 M)によりpH値を3に調整し、次いで、混合物を濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(7.4 mg、19.5%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 575.1。純度:96.9 (214 nm)、95.9 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.72-8.63 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.72 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H)。

【1075】

実施例227

スキーム226

【化272】



6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。

5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (1.4 g、10.4 mmol) 及び 3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (3.05 g、15.7 mmol) の DME (10 mL) 中溶液を、80℃で一晩撹拌した。Na₂CO₃ 溶液を添加することにより混合物を pH=7 に調整し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=13:1) により精製して、6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (614 mg、収率: 26%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 231.2。

【1076】

3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパン酸エチルの合成。6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-カルボン酸エチル (424 mg、1.84 mmol)、酢酸エチル (811 mg、9.2 mmol)、及び NaH (147 mg、3.68 mmol) のトルエン/THF ((v/v)=1/2、12 mL) 中溶液を、70℃で1時間撹拌した。飽和 NH₄Cl 溶液 (30 mL) により混合物をクエンチし、EtOAc (50 mL×3) により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製の 3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパン酸エチル (458 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 273.1。

【1077】

3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチルの合成。3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパン酸エチル (458 mg、粗製物) の EtOH (10 mL) 中溶液に、NaBH₄ (70 mg、1.85 mmol) を 0℃でゆっくりと添加した。混合物を 0℃で 45 分間撹拌した後、溶液を H₂O (30 mL) によりクエンチし、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM/MeOH=10:1) により精製して、3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (300 mg、収率: 2ステップで 59%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 275.1。

【1078】

3-クロロ-3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)プロパン酸エチルの合成。3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (200 mg、0.73 mmol) の DCM (6 mL) 中溶液に、SOCl₂ (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し (200 mg、粗製物)、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 293.1。

【1079】

3-アジド-3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)プロパン酸エチルの合成。3-クロロ-3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル (200 mg、上記ステップの粗製物)、NaN₃ (72 mg、1.1 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=20:1) により精製して、粗製の 3-アジド-3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル (160 mg、収率: 2ステップで 73%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 300.1。

【1080】

1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)-3-

10

20

30

40

50

エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。粗製の3-アジド-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル(160mg、0.53mmol)、プロピオール酸 tert-ブチル(101mg、0.8mmol)、CuSO₄(26mg、0.16mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(28mg、0.16mmol)のt-BuOH/H₂O((v/v)=2/1、9mL)中混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、次いで、これをEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH=15:1)により精製して、1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル(100mg、収率:44%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 426.2。

【1081】

1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル(100mg、0.24mmol)のTFA(2mL)及びDCM(2mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製の1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、粗製物)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 370.1。

【1082】

3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル(IE-227a)の合成。粗製の1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(52mg、0.22mmol)、HOBt(59mg、0.44mmol)、EDCI(84mg、0.44mmol)、及びDIPEA(142mg、5.0mmol)のDMF(6mL)中混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)により精製して、3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル(66mg、収率:53%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 551.2。純度:98.80%(214nm)、100%(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.69(m, 2H), 8.44(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.21(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.42(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.02(d, J=9.4 Hz, 1H), 6.76(t, J=6.8 Hz, 1H), 6.37-6.34(m, 1H), 4.70(d, J=5.4 Hz, 2H), 4.05-3.99(m, 2H), 3.62-3.51(m, 2H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.10(t, J=7.1 Hz, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

10

20

30

40

50

【1083】

3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸(I-227b)の合成。3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸エチル(50mg、0.09mmol)及びLiOH・H₂O(97mg、2.32mmol)のエタノール(1mL)、THF(4mL)、及びH₂O(1mL)中溶液を、室温で2時間攪拌した。HCl(1M)を添加することにより混合物をpH約2に調整した。次いで、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、3-(4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)プロパン酸(4.4mg、収率：9%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺：523.1。純度：96.99%(214nm)、97.64%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58-8.53(m, 2H), 8.33(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.28(d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.88(d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.65(t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.19(t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59(d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.10-3.09(m, 2H), 1.83-1.77(m, 1H), 0.81-0.77(m, 2H), 0.56-0.53(m, 2H)。

【1084】

実施例228

スキーム227

10

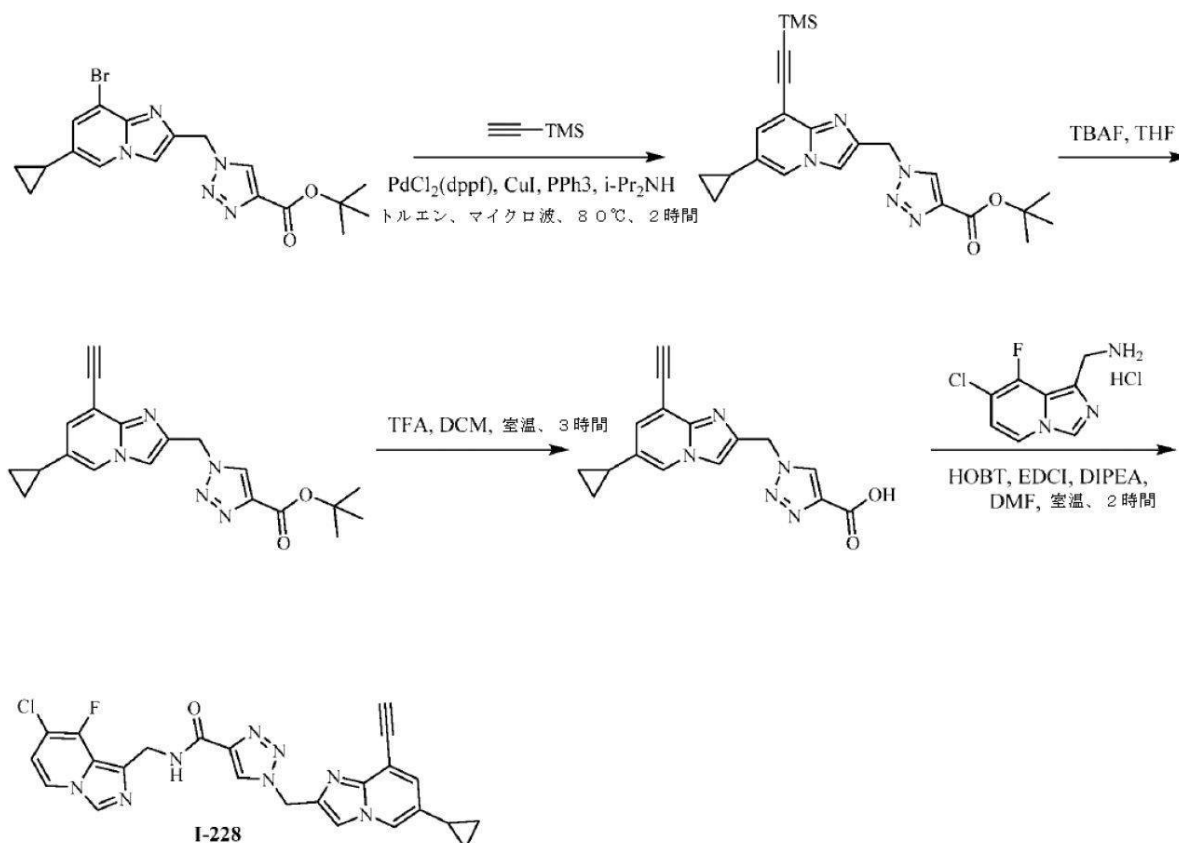
20

30

40

50

【化 2 7 3】



1-((6-シクロプロピル-8-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(210mg、0.5mmol)、エチニルトリメチルシラン(98mg、1.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (37mg、0.05mmol)、 CuI (10mg、0.05mmol)、及び PPh_3 (875mg、3.12mmol)の $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1mL)及びトルエン(3mL)中溶液を、 N_2 により脱気し、 80°C (マイクロ波)で2時間撹拌した。水(30mL)を反応物に添加し、 EtOAc (30mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(170mg、78%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.2。

【1085】

1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(170mg、0.39mmol)のTHF中溶液に、TBAF(1.2mL、THF中の1M溶液、1.2mmol)を添加した。混合物を室温で更に1時間撹拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液(30mL)でクエンチし、 EtOAc (30mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-((トリメチルシリル)エチニル)イミダ

ゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (95 mg、収率: 66.9%) を蒼白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 364.1。

【1086】

1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg、0.14 mmol) の TFA (1 mL) 及び DCM (1 mL) 中溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸を得、これを更に精製することなく次の反応に使用した (55 mg の粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 308.1。

【1087】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-228) の合成。粗製の 1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (55 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (36 mg、0.15 mmol)、HOBT (38 mg、0.28 mmol)、EDCI (54 mg、0.28 mmol)、及び DIPEA (91 mg、0.7 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を、室温で2時間攪拌した。水 (20 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 3) により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-エチニルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (21.8 mg、収率: 2ステップで32%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.1。純度: 97.56 (214 nm)、97.42 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H)。

【1088】

実施例 229

スキーム 228

10

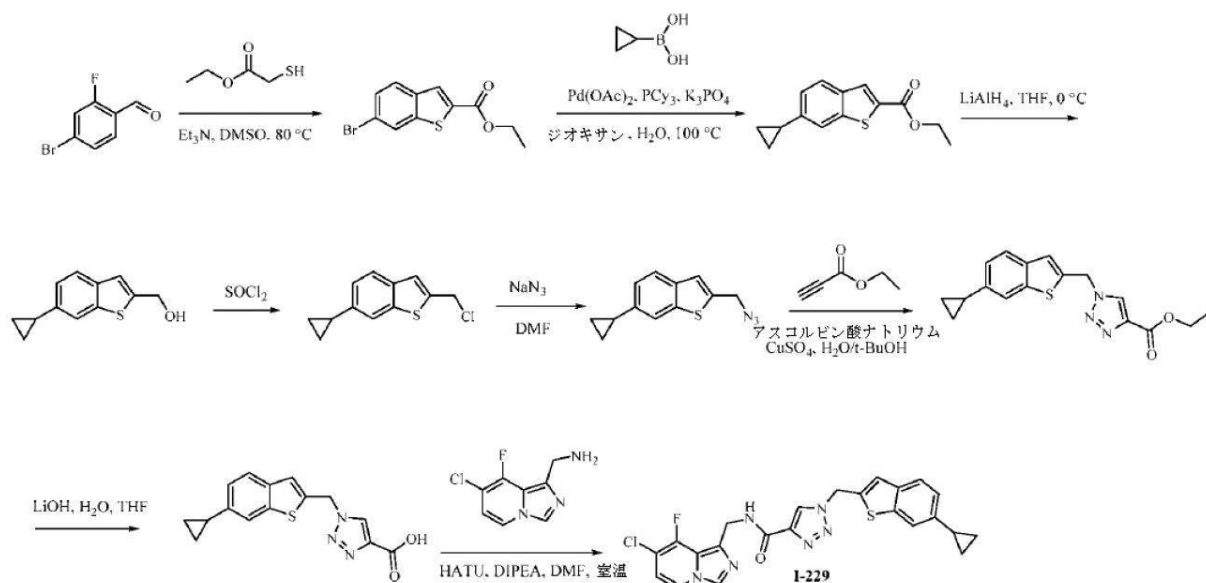
20

30

40

50

【化 2 7 4】



10

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成。4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1 g、4.93 mmol) の DMSO (25 mL) 中溶液に、2-メルカプト酢酸エチル (651 mg、5.42 mmol) を添加し、続いて、Et₃N (997 mg、9.85 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。得られた混合物を H₂O (20 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 40/1) により精製して、6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (1.304 g、収率：93%)。ESI-MS [M+H]⁺：284.7, 286.7。

20

【1089】

6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成。6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチル (1.304 g、4.57 mmol) のジオキサン/H₂O (50 mL/5 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (786 mg、9.15 mmol)、Pd(OAc)₂ (103 mg、0.457 mmol)、PCy₃ (256 mg、0.915 mmol)、及び K₃PO₄ (2.912 g、13.7 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100 °C で 14 時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (40 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 40/1) により精製して、6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (938 mg、収率：83%)。ESI-MS [M+H]⁺：246.9。

30

【1090】

(6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メタノールの合成。6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチル (938 mg、3.81 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に、LiAlH₄ (145 mg、3.81 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。次いで、反応物を H₂O (1 mL) 及び NaOH 水溶液 (10%、1 mL) でクエンチし、得られた混合物をセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) により精製して、(6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メタノール (542 mg、収率：76%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M-OH]⁺：187.1。

40

【1091】

2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェンの合成。(6-シ

50

クロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メタノール (276 mg、1.35 mmol) の SOCl_2 (10 mL) 中溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン (300 mg、粗製物) を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。

【1092】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン (300 mg、上記ステップの粗製物) 及び NaN_3 (56 mg、0.858 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を、室温で5時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン (195 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。

【1093】

1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン (上記ステップの粗製物、195 mg)、プロピオール酸エチル (167 mg、1.7 mmol)、 CuSO_4 (42 mg、0.17 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (51 mg、0.255 mmol) の $t\text{-BuOH}$ (8 mL) 及び H_2O (8 mL) 中溶液を、2時間室温で攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 3/1$) により精製して、1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (253 mg、収率：3ステップで53%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 350.0。

【1094】

1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (100 mg、0.305 mmol) 及び $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (13 mg、0.305 mmol) の THF/ H_2O 混合溶媒 (4 mL/4 mL) 中溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物の pH 値を5に調整し、次いで、濃縮して、1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 322.0。

【1095】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-229) の合成。1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (82 mg、0.35 mmol)、 HATU (221 mg、0.58 mmol)、及び DIPEA (188 mg、1.45 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (25 mg、収率：2ステップで17%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 480.

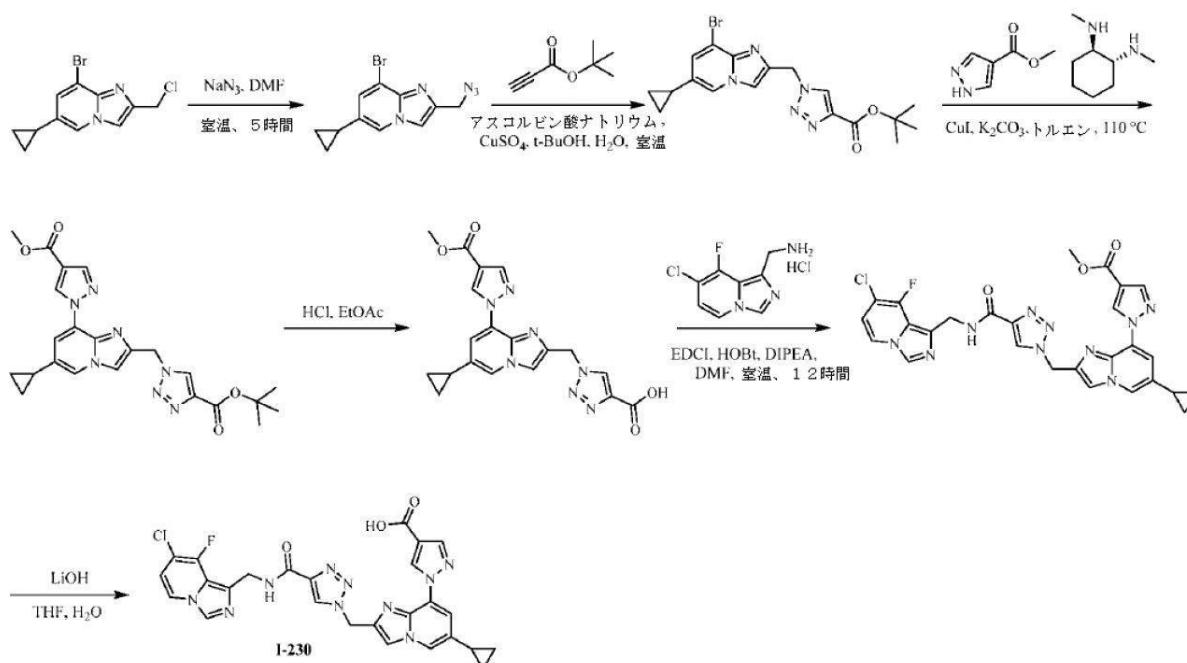
9. 純度：99.65 (214 nm) 99.59 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 2H), 7.63–7.48 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.98 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.01–1.98 (m, 1H), 1.02–0.99 (m, 2H), 0.75–0.77 (m, 2H)。

【1096】

実施例230

スキーム229

【化275】



2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。8-ブロモ-2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1 g、3.5 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、NaN₃ (230 mg、3.5 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素下、50°C で 24 時間撹拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.1 g、粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 292.0。

【1097】

1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.1 g、前のステップの粗製物) 及びプロピオン酸 tert-ブチル (860 mg、6.8 mmol) の t-BuOH/H₂O (15 mL/15 mL) 中溶液に、CuSO₄ (170 mg、0.68 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (180 mg、1.02 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/2) により精製して、1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、2 ステップで 34%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 417.7。

【1098】

1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(440mg、1.05mmol)1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(330mg、2.62mmol)、CuI(20mg、0.105mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(30mg、0.21mmol)、及びK₂CO₃(290mg、2.1mmol)のトルエン(5mL)中溶液を、シールドチューブ中でN₂により10分間脱気した。反応混合物を110℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮して、トルエンを除去した。水(30mL)を残留物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(250mg、51.4%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 463.9。

10

【1099】

1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。HCl(5mL、EtOAc中の4M溶液、20mmol)中の1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(250mg、0.54mmol)を、室温で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(270mg、粗製物)を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 407.9。

20

【1100】

1-(2-((4-(1-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)ビニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(前のステップの270mg粗製物)のDMF(5mL)中溶液に、EDCI(155mg、0.81mmol)、HOBt(109mg、0.81mmol)、DIPEA(0.2mL、1.1mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(153.4mg、0.65mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を20mLのH₂O中に注ぎ込み、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-(2-((4-(1-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)ビニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(46mg、2ステップで14.5%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 587.7。

30

40

【1101】

50

1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(I-230)の合成。1-(2-((4-(1-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)アミノ)ビニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(46mg、0.078mmol)のTHF/H₂O(2mL/2mL)中溶液に、LiOH(10mg、0.39mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(5mg、収率：11%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 574.8。純度：100(214nm)、100(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.74(s, 1H), 8.71(t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.18(d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.69(s, 1H), 6.76(t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 4.70(d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.27-1.21(m, 1H), 0.97(dd, J = 14.8, 6.8 Hz, 2H), 0.74(dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 2H)。

【1102】

実施例231

スキーム230

10

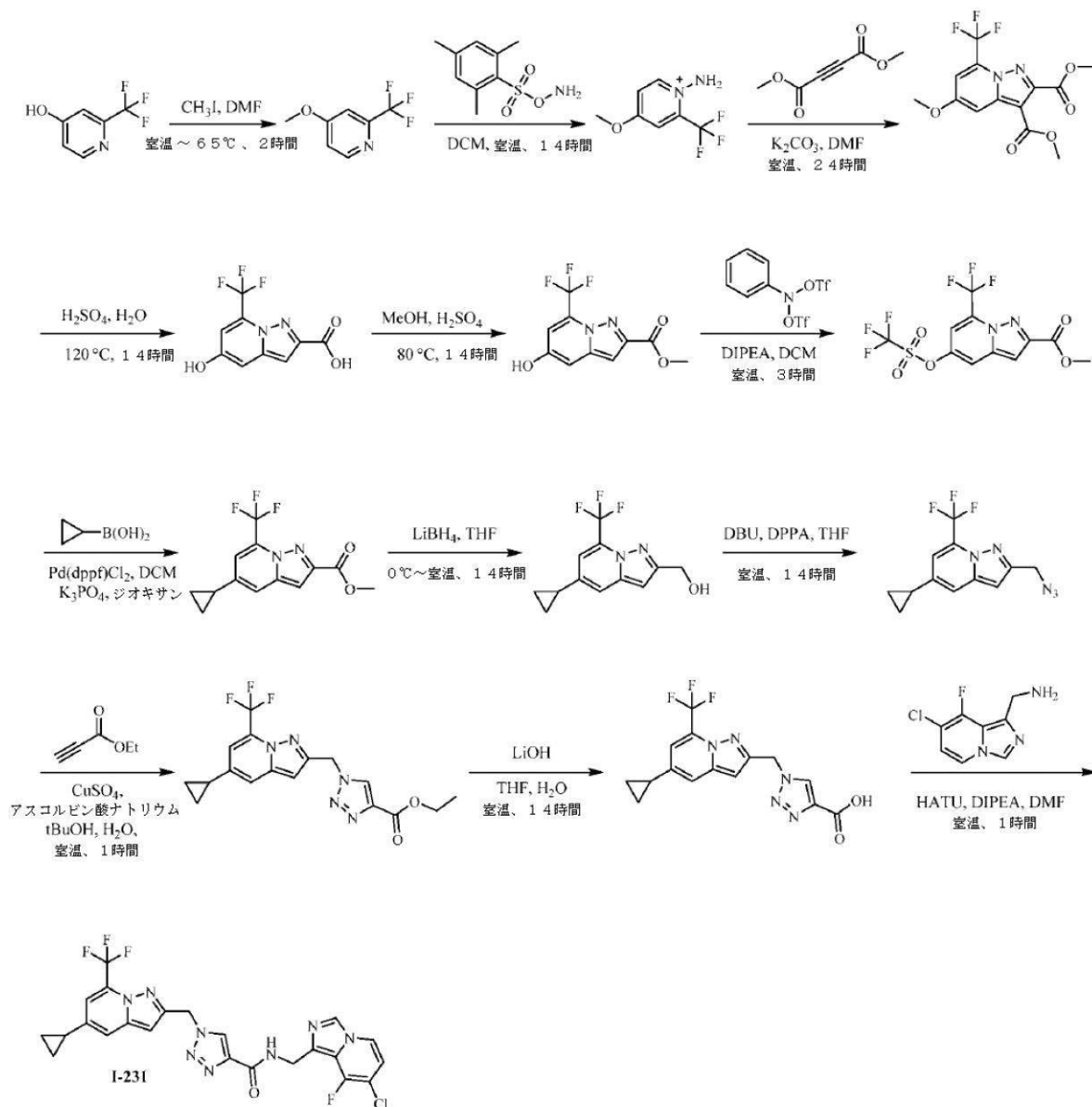
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

20

30

40

50

【1104】

5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2,3-ジカルボン酸ジメチルの合成。1-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-イウム(6 g、前のステップの粗製物)のDMF(25 mL)中溶液に、ブタ-2-インジオン酸ジメチル(5.39 g、37.96 mmol)をゆっくりと添加し、続いて、 K_2CO_3 (5.25 g、37.96 mmol)を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を H_2O (100 mL)中に注ぎ込むと、黄色固体が沈殿した。混合物を濾過し、 H_2O (20 mL)で洗浄し、乾燥して、5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2,3-ジカルボン酸ジメチル(2.3 g、収率：2ステップで41.1%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：332.8。

10

【1105】

5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸の合成。5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2,3-ジカルボン酸ジメチル(2.3 g、6.92 mmol)の H_2O (150 mL)中混合物を、濃 H_2SO_4 (5 mL)中に溶解した。得られた混合物を120℃で14時間攪拌した。混合物を氷 H_2O 中に注ぎ込むと、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、乾燥して、5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(1.5 gの粗製物)を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$ ：246.7。

20

【1106】

5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(1.5 g、前のステップの粗製物)のMeOH(30 mL)中溶液に、濃 H_2SO_4 (1 mL)を添加し、次いで、混合物を80℃で14時間攪拌した。反応物を濃縮して、溶媒を除去して、残留物を得、これを H_2O (50 mL)で洗浄し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/10)により精製して、5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチル(820 mg、収率：2ステップで45%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：260.8。

30

【1107】

7-(トリフルオロメチル)-5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。5-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチル(820 mg、3.15 mmol)のDCM(30 mL)中溶液に、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(1.41 g、3.94 mmol)及びDIPEA(815 mg、6.3 mmol)を添加し、次いで、混合物を3時間攪拌した。溶媒を除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)により精製して、7-(トリフルオロメチル)-5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(970 mg、78%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：392.7。

40

【1108】

5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。7-(トリフルオロメチル)-5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(970 mg、2.5 mmol)のジオキサン(20 mL)中溶液に、シクロプロピルボロン酸(403 mg、4.69 mmol)、 K_3PO_4 (1.49 g、7.04 mmol)、及びPd(dppf) Cl_2 -DCM(115 mg、0.14 mmol)を添加した。得られ

50

た混合物を90℃で14時間撹拌した。水(60 mL)を反応物に添加し、EtOAc(60 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)により精製して、5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチル(520 mg、収率:73%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 284.9。

【1109】

(5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸メチル(555 mg、1.95 mmol)のTHF(20 mL)中溶液に、LiBH₄(85 mg、3.91 mmol)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で14時間撹拌した。反応物をH₂O(50 mL)でクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、(5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール(500 mgの粗製物)を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 257.1。

【1110】

2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジンの合成。(5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール(前のステップの250 mg粗製物)のTHF(10 mL)中溶液に、DBU(164 mg、1.08 mmol)及びDPPA(296 mg、1.08 mmol)を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温で14時間撹拌した。水(40 mL)を反応物に添加し、EtOAc(40 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)により精製して、2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(110 mg、収率:2ステップで40%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 281.8。

【1111】

1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(110 mg、0.39 mmol)のt-BuOH/H₂O(4 mL/4 mL)中溶液に、プロピオン酸エチル(77 mg、0.78 mmol)、CuSO₄(12.5 mg、0.078 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(24 mg、0.12 mmol)を添加した。次いで、混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=2/1)により精製して、1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(50 mg、収率:34%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 379.7。

【1112】

1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(55 mg、0.14 mmol)のTHF/H₂O(3 mL/3 mL)中溶液に、LiOH・H₂O(12 mg、0.29 mmol)を添加した。次いで、混合物を室温で14時間撹拌した。HCl(1 N)により反応物のpHを調整し、濃縮して、1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)

メチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (70 mg、粗製物) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 351.7。

【1113】

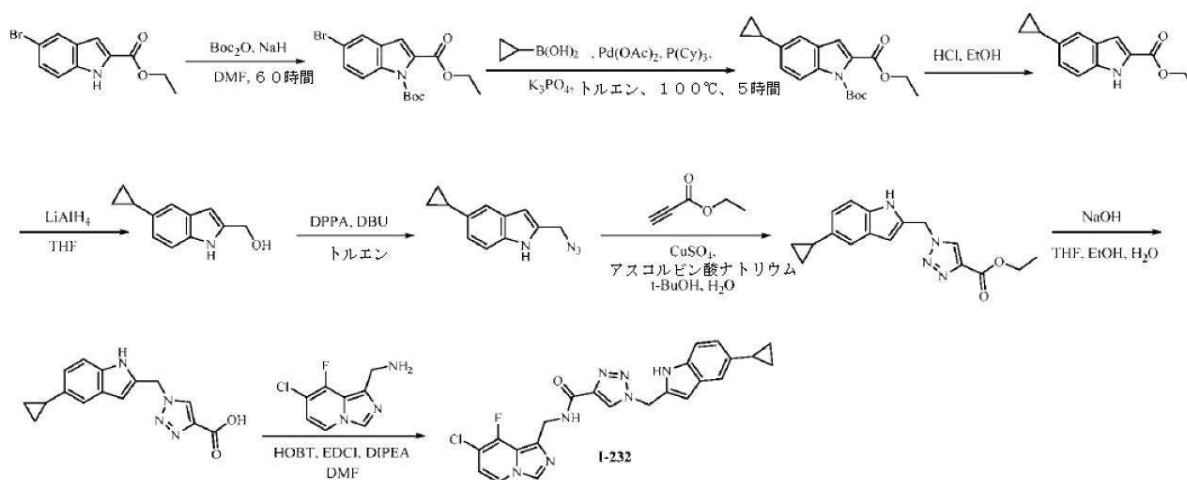
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-231) の合成。1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (70 mg、前のステップの粗製物) の DMF (5 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (66 mg、0.28 mmol)、HATU (108 mg、0.28 mmol)、及び DIPEA (110 mg、0.85 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) 中に注ぎ込むと、固体が沈殿した。混合物を濾過し、MeOH (30 mL) で洗浄し、次いで、乾燥して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (10.5 mg、収率: 2ステップで14%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 532.4。純度: 100% (214 nm)、100% (254 nm)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.74 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)。

【1114】

実施例 232

スキーム 231

【化 277】



5-ブromo-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 2-エチルの合成。5-ブromo-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (3 g、11.2 mmol) の DMF (40 mL) 中溶液に、NaH (672 mg、60%、16.8 mmol) を 0℃ で添加し、この温度で1時間攪拌した。次いで、Boc₂O (4.9 g、22.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を H₂O (200 mL) でクエンチし、DCM (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃

縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1）により精製して、5-ブロモ-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル) 2-エチルを黄色固体として得た（4 g、収率：97%）。ESI-MS [M+Na]⁺: 390.0。

【1115】

5-シクロプロピル-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル) 2-エチルの合成。5-ブロモ-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル) 2-エチル（4 g、10.9 mmol）のトルエン（50 mL）中溶液に、シクロプロピルボロン酸（1.9 g、21.8 mmol）、Pd(OAc)₂（246 mg、1.1 mmol）、P(Cy)₃（308 mg、1.1 mmol）、及びK₃PO₄（4.6 g、21.8 mmol）を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で5時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水（100 mL）を残留物に添加し、DCM（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1）により精製して、5-シクロプロピル-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル) 2-エチルを黄色固体として得た（3.1 g、収率：87%）。ESI-MS [M+Na]⁺: 351.8。

【1116】

5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-1H-インドール-1, 2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル) 2-エチル（3.1 g、9.4 mmol）のEtOH中のHCl（33%、45 mL）中溶液を、室温で6時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=10/1）により精製して、5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（2.1 g、収率：96%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 230.0。

【1117】

（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノールの合成。5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（1.1 g、4.8 mmol）のTHF（15 mL）中溶液に、LiAlH₄（273 mg、7.2 mmol）を0℃でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応物をH₂O（0.5 mL）、10% NaOH（0.5 mL）、及びH₂O（1.5 mL）によりクエンチし、次いで、混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=1/1）により精製して、（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（780 mg、収率：86%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 187.9。

【1118】

2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-1H-インドールの合成。（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（780 mg、4.1 mmol）及びDPPA（1.2 g、4.5 mmol）のトルエン（15 mL）中溶液に、DBU（760 mg、4.9 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水（40 mL）を添加し、混合物をDCM（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1）により精製して、2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール（570 mg、収率：65%）を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 212.9。

【1119】

1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール（570 mg、2.7 mmol）、プロピオール酸エチル（392 mg、4.0 mmol）、CuSO₄·5H₂O（135 mg、0.54 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（158 mg、0.8 mmol）のt-BuOH/H₂O（8

10

20

30

40

50

mL／8 mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌した。水(30 mL)を添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1/4)により精製して、1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(400 mg、収率：48%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M]⁺：311.1。

【1120】

1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(400 mg、1.3 mmol)、NaOH(103 mg、2.6 mmol)のTHF/EtOH/H₂O(5 mL/5 mL/5 mL)中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。1NのHCl溶液で混合物をpH約5に酸性化し、次いで、濃縮して、1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(340 mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS [M+N a]⁺：305.0。

【1121】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-232)の合成。1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(34 mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(35 mg、0.14 mmol)、EDCI(29 mg、0.15 mmol)、HOBT(20 mg、0.15 mmol)、DIPEA(45 mg、0.35 mmol)のDMF(3 mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、EtOAc(50 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(17 mg)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：463.8。純度：97.38%(214 nm)、98.22(254 nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.20(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.23-7.20(m, 2H), 6.84(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.75(t, J=6.8 Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 5.75(s, 2H), 4.70(d, J=5.2 Hz, 2H), 1.96-1.92(m, 1H), 0.88-0.86(m, 2H), 0.60-0.59(m, 2H)。

【1122】

実施例233

スキーム232

10

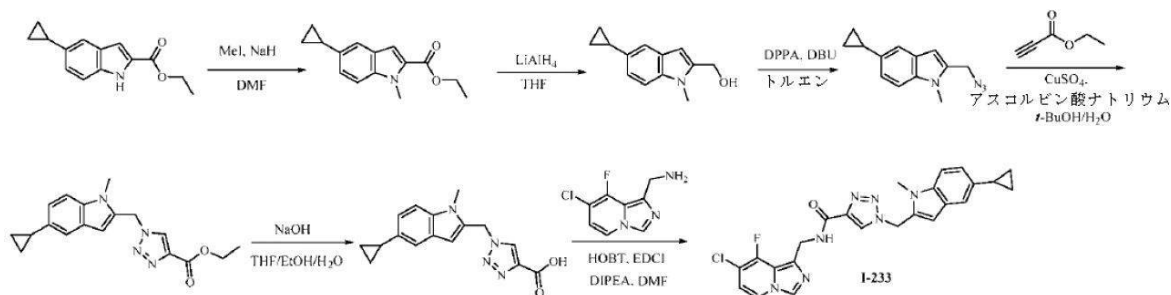
20

30

40

50

【化 2 7 8】



5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。
5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（1 g、4.3 mmol）のDMF（15 mL）中溶液に、NaH（256 mg、60%、6.4 mmol）を0℃で添加し、この温度で1時間攪拌した。次いで、MeI（1.2 g、8.6 mmol）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をH₂O（100 mL）によりクエンチし、DCM（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1）により精製して、5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た（900 mg、収率：84%）。ESI-MS [M+Na]⁺：244.0。

【1123】

（5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-イル）メタノールの合成。
5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（900 mg、3.7 mmol）のTHF（15 mL）中溶液に、LiAlH₄（211 mg、5.5 mmol）を0℃でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応物をH₂O（0.5 mL）及び10% NaOH（0.5 mL）及びH₂O（1.5 mL）によりクエンチした。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=1/1）により精製して、（5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-イル）メタノール（600 mg、収率：80%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：202.2。

【1124】

2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドールの合成。
（5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-イル）メタノール（600 mg、3 mmol）及びDPPA（907 mg、3.3 mmol）のトルエン（15 mL）中溶液に、DBU（547 mg、3.6 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水（40 mL）を添加し、混合物をDCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=20/1）により精製して、2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール（450 mg、収率：67%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：227.1。

【1125】

1-（（5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール（450 mg、2.0 mmol）、プロピオール酸エチル（252 mg、3.0 mmol）、CuSO₄・5H₂O（100 mg、0.4 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（60 mg、0.6 mmol）のt-BuOH/H₂O（10 mL/10 mL）中混合物を、室温で16時間攪拌した。水（30 mL）を添加し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=1/1）により精製して、1-（（5-シクロプロピル-1-メチル-1H-インドール-2-イル）メ

10

20

30

40

50

チル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (380 mg、収率：59%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：325.1。

【1126】

1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の合成。1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸エチル (380 mg、1.2 mmol)、NaOH (95 mg、2.6 mmol) のTHF/EtOH/H₂O (3 mL/3 mL/3 mL) 中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。1NのHCl溶液で混合物を酸性化し、次いで、濃縮して、粗生成物である1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (400 mg、粗製物) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：297.1。

【1127】

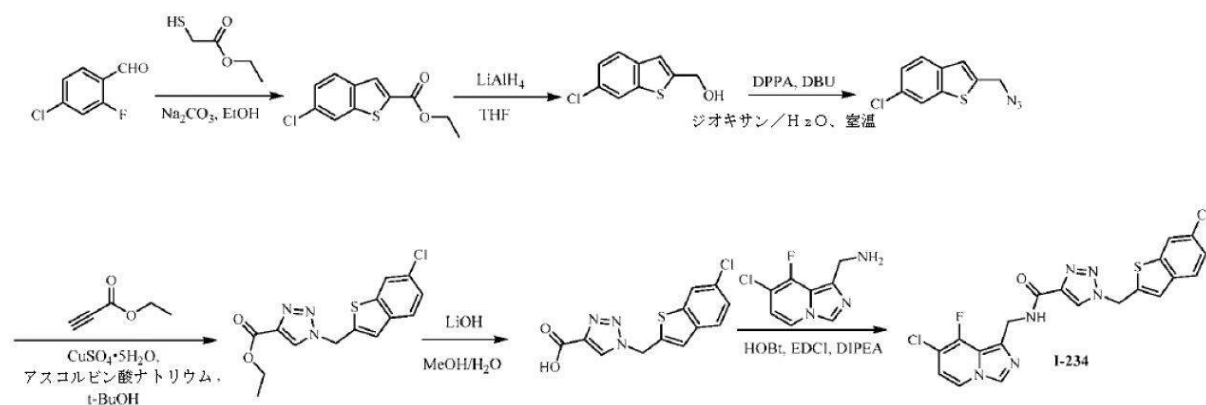
N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (I-233) の合成。1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (30 mg、前のステップの粗製物)、(7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (23.5 mg、0.1 mmol)、EDCI (21 mg、0.11 mmol)、HOBt (15 mg、0.11 mmol)、DIPEA (32.2 mg、0.25 mmol) のDMF (3 mL) 中混合物を、室温で16時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (9 mg) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：477.6。純度：98.79% (214 nm)、98.35% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 0.90 - 0.87 (m, 2H), 0.62 - 0.60 (m, 2H)。

【1128】

実施例234

スキーム233

【化279】



10

20

30

40

50

5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルの合成。4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (2 g、12.6 mmol) 及び 2-メルカプト酢酸エチル (1.58 g、12.6 mmol) の EtOH (40 mL) 中溶液に、Na₂CO₃ (1.58 g、15.1 mmol) を添加した。反応混合物を還流させながら 14 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (30 mL) を添加し、混合物を DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (2.36 g、収率: 78%)。ESI-MS [M+H]⁺: 240.9。

【1129】

(6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル) メタノールの合成。6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチル (1.2 g、5 mmol) の無水 THF (25 mL) 中攪拌溶液に、LiAlH₄ (570 mg、15 mmol) を 0℃ で何度かに分けて添加した。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応物を H₂O (1 mL)、15% NaOH (1 mL)、及び H₂O (3 mL) で逐次的にクエンチした。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物である (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メタノール (970 mg、粗製物) を淡黄色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 181.0。

【1130】

2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾ [b] チオフェンの合成。(6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル) メタノール (970 mg、前のステップの粗製物) 及び DPPA (1.61 mg、5.9 mmol) の 0℃ の無水 THF (15 mL) 中溶液に、DBU (888 mg、5.9 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水 (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、生成物である 2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾ [b] チオフェン (862 mg、2 ステップで 78%) を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 224.1。

【1131】

1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-クロロベンゾ [b] チオフェン (862 mg、3.8 mmol) の t-BuOH (10 mL) 及び H₂O (10 mL) 中溶液に、CuSO₄·5H₂O (188 mg、0.76 mmol)、L(+)-アスコルビン酸ナトリウム塩 (193 mg、0.95 mmol)、及びプロピオール酸エチル (724 mg、7.49 mmol) を逐次的に添加した。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、生成物である 1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、82%) をオフイエローの油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 328.2。

【1132】

1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、3 mmol) 及び LiOH·H₂O (467 mg、11.4 mmol) の MeOH/H₂O 混合溶媒 (15 mL/15 mL) 中溶液を、室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2N の HCl で水相を pH 4~5 に酸性化した。沈殿物を集め、乾燥して、生成物である 1-((6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (720 mg、80% 収率) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 300.1。

【1133】

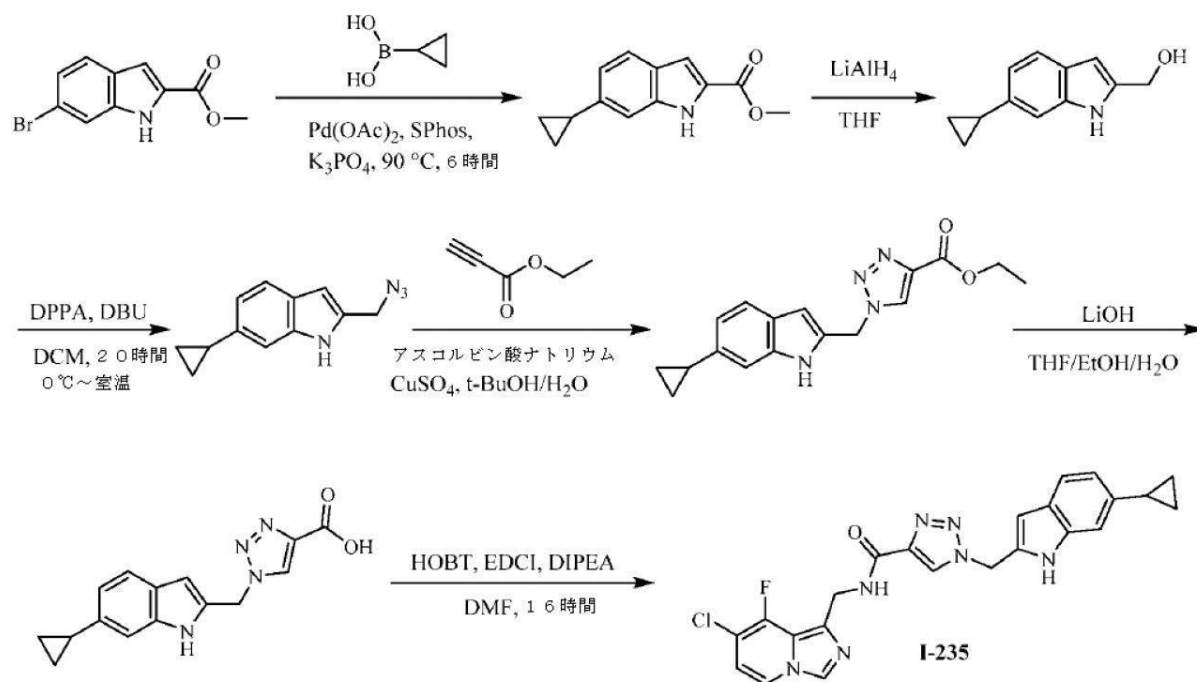
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-234)の合成。1-((6-シクロプロピルベンゾフラン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(90mg、0.3mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(70mg、0.3mmol)、EDCI(86mg、0.45mmol)、及びHOBT(60mg、0.45mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(77mg、0.6mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、分取TLCにより精製して、生成物であるN-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(9mg、6%収率)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 474.5。純度: 97.25%(214nm)、97.53%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。

【1134】

実施例235

スキーム234

【化280】



6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルの合成。6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチル(100mg、0.39mmol)、シクロプロピルボロン酸(66mg、0.78mmol)、Pd(OAc)₂(9mg、0.04mmol)、SPhos(16mg、0.04mmol)、及びK₃PO₄(76mg、1.36mmol)のTol/H₂O(2mL/1mL)中混合物を、90℃で4時間攪拌した。水(15mL)を添加し、EtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機層を

濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/E A=10/1）により精製して、6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（60mg、収率：72%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：216.1。

【1135】

（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノールの合成。6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸メチル（60mg、0.28mmol）のTHF（1mL）中溶液に、無水THF（2mL）中のLiAlH₄（13mg、0.34mmol）を0℃で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、H₂Oで0℃にてクエンチし、濾過し、濾液をEtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10mL）により洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/E A=2/1）により精製して、（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（50mg、収率：96%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：188.1。

【1136】

2-（アジドメチル）-6-シクロプロピル-1H-インドールの合成。（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（300mg、1.6mmol）及びDPPA（1g、3.8mmol）の無水CH₂Cl₂（6mL）中溶液に、DBU（580mg、3.8mmol）を0℃で滴加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、室温で16時間攪拌した。水（30mL）を添加し、CH₂Cl₂（60mL×3）で抽出し、有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE/E A=10/1）により精製して、2-（アジドメチル）-6-シクロプロピル-1H-インドール（230mg、収率：68%）を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：213.1。

【1137】

1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-6-シクロプロピル-1H-インドール（230mg、1.1mmol）、プロピオン酸エチル（324mg、3.3mmol）、CuSO₄（18mg、0.11mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（20mg、0.11mmol）のH₂O/t-BuOH（3mL/3mL）中混合物を、室温で4時間攪拌した。水（20mL）を添加し、次いで、EtOAc（50mL×3）で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=8/1）により精製して、1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（300mg、収率：89%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+Na]⁺：333.1。

【1138】

1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（300mg、0.97mmol）及びLiOH・H₂O（80mg、1.9mmol）のTHF/EtOH/H₂O（2mL/2mL/1mL）中混合物を、50℃で1時間攪拌した。大部分の溶媒を除去し、残留物をH₂O（5mL）で希釈し、HCl水溶液（1M）を添加することによって混合物のpH値を4~5に調整した。沈殿物を集め、乾燥して、1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（200mg、収率：73%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：283.1。

【1139】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-235）の合成。1-（（6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール

10

20

30

40

50

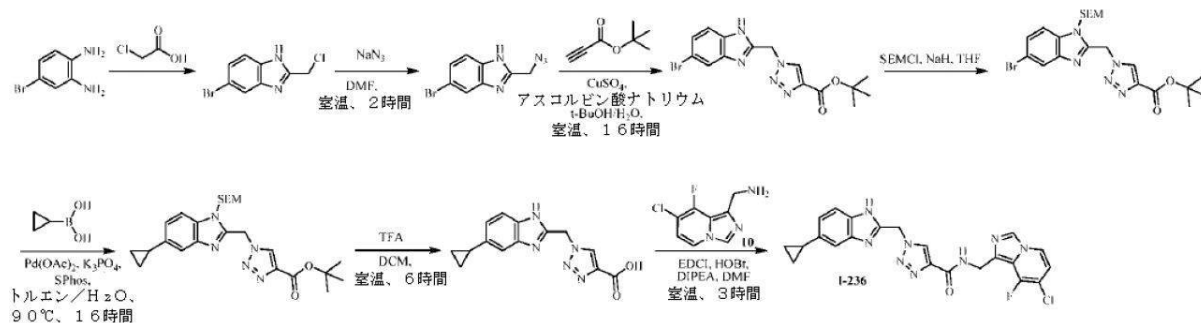
−4−カルボン酸 (56 mg、0.2 mmol)、(7−クロロ−8−フルオロイミダゾ [1, 5−a] ピリジン−1−イル) メタンアミン塩酸塩 (57 mg、0.24 mmol)、HOBt (54 mg、0.4 mmol)、EDCI (77 mg、0.4 mmol)、及び DIPEA (129 mg、1.0 mmol) の DMF (4 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、分取 HPLC により精製して、N−((7−クロロ−8−フルオロイミダゾ [1, 5−a] ピリジン−1−イル) メチル) −1−((6−シクロプロピル−1H−インドール−2−イル) メチル) −1H−1, 2, 3−トリアゾール−4−カルボキサミド (40 mg、収率：43%) を白色固体として得た。ESI−MS [M+H]⁺: 464.1。純度：90.87 (214 nm)、95.46 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO−d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77−6.71 (m, 2H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98−1.94 (m, 1H), 0.93−0.88 (m, 2H), 0.64−0.60 (m, 2H)。

【1140】

実施例 236

スキーム 235

【化 281】



5−ブロモ−2−(クロロメチル)−1H−ベンゾ [d] イミダゾールの合成。4−ブロモベンゼン−1, 2−ジアミン (2.0 g、10.8 mmol) 及び 2−クロロ酢酸 (1.5 g、16.2 mmol) の HCl (2 M、20 mL) 中混合物を、100°C で 16 時間攪拌した。NaOH 水溶液で反応混合物の pH 値を 7~8 に調整し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、5−ブロモ−2−(クロロメチル)−1H−ベンゾ [d] イミダゾール (2.2 g、粗製物) を黒色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI−MS [M+H]⁺: 244.9。

【1141】

2−(アジドメチル)−5−ブロモ−1H−ベンゾ [d] イミダゾールの合成。5−ブロモ−2−(クロロメチル)−1H−ベンゾ [d] イミダゾール (1.0 g、前のステップの粗製物) 及び NaN₃ (0.4 g、6.12 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、25°C で 2 時間攪拌した。H₂O (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、2−(アジドメチル)−5−ブロモ−1H−ベンゾ [d] イミダゾール (0.8 g、粗製物) を黄色固体として得た。ESI−MS [M+H]⁺: 252.0。

【1142】

1−((5−ブロモ−1H−ベンゾ [d] イミダゾール−2−イル) メチル) −1H−1, 2, 3−トリアゾール−4−カルボン酸 tert−ブチルの合成。2−(アジドメチル)−5−ブロモ−1H−ベンゾ [d] イミダゾール (0.8 g、前のステップの粗製物

)、プロピオール酸 *tert*-ブチル (0.5 g、3.8 mmol)、CuSO₄ (0.1 g、0.6 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (0.12 g、0.6 mmol) の *t*-BuOH (10 mL) 及び H₂O (10 mL) 中溶液を、25℃で16時間撹拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、1-((5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.5 g) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 378.1。

【1143】

1-((5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成。1-((5-ブロモ-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.5 g、1.32 mmol) の無水THF (15 mL) 中溶液に、NaH (63 mg、1.58 mmol) を添加した。混合物を0℃で20分間撹拌した。次いで、SEMCL (0.24 g、1.45 mmol) を添加し、室温で1時間撹拌した。混合物をH₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、1-((5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.25 g、収率: 37.3%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 510.1。

【1144】

1-((5-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成。1-((5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.25 g、0.5 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.09 g、1.0 mmol)、K₃PO₄ (0.37 g、1.75 mmol)、SPhos (0.06 g、0.15 mmol)、及びPd(OAc)₂ (0.03 g、0.08 mmol) のトルエン (30 mL) 及びH₂O (3 mL) の混合溶媒中溶液を、N₂下、90℃で16時間撹拌した。水 (100 mL) を添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=60/1) により精製して、1-((5-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.2 g、収率: 86.0%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 470.2。

【1145】

1-((5-シクロプロピル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.2 g、0.4 mmol) のDCM (9 mL) 中溶液に、TFA (3 mL) を添加した。混合物を25℃で5時間撹拌した。溶媒を除去して、粗製の1-((5-シクロプロピル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (0.13 g、粗製物) を黒色固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

【1146】

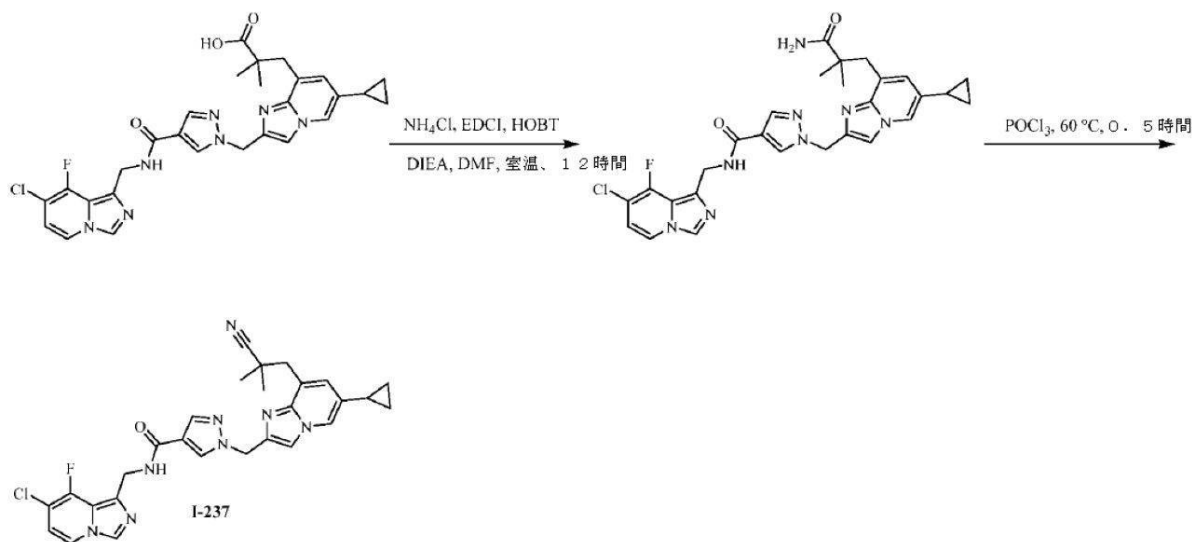
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-236)の合成。1-((5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(0.13g、前のステップの粗製物)のDMF(5mL)中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(0.1g、0.42mmol)、HATU(0.2g、0.53mmol)、及びDIPEA(0.14g、1.05mmol)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製物を得、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(35mg、収率：2ステップで19%)を蒼白色の固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 465.1。純度：96.17%(214nm)、100.00%(254nm)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H)。

【1147】

実施例237

スキーム236

【化282】



1-((8-(3-アミノ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(120mg、0.21mmol)、 NH_4Cl (113mg、2.1mmol)、EDCI(61mg、0.32mmol)、及びHOBT(43mg、0.32mmol)のDMF(10mL)中溶液に、DIPEA(135mg、1.05mmol)を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。 H_2O (25

mL) を反応物に添加し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DMC/MeOH=10/1) により精製して、1-((8-(3-アミノ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (80 mg、収率：67.6%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 563.2。
【1148】

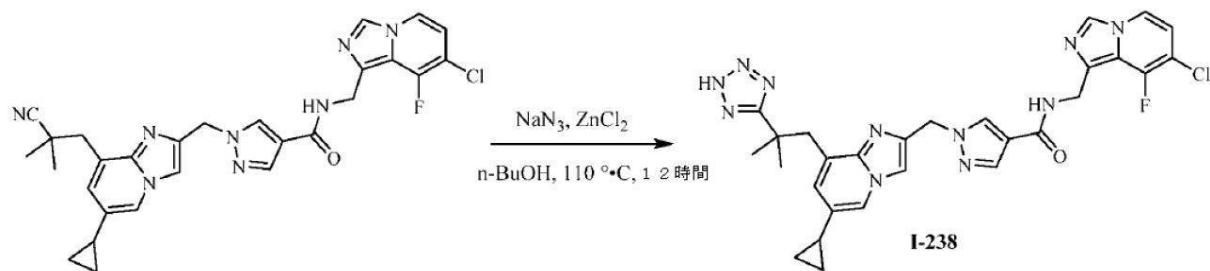
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノ-2-メチルプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-237) の合成。1-((8-(3-アミノ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (80 mg、0.14 mmol) のPOCl₃ (5 mL) 中溶液を、60℃で0.5時間攪拌した。混合物を蒸発させた。NaHCO₃水溶液により残留物のpHを8に調整し、EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (DMC/MeOH=15/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノ-2-メチルプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (40 mg、収率：52%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 546.2。純度：99.8% (214 nm)、100.0% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

【1149】

実施例 238

スキーム 237

【化 283】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチル-2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (I-238) の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(2-シアノ-2-メチルプロピル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)

10

20

20

20

20



40

40

50

ESI-MS $[M+H]^+$: 225.0。

【1152】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(100mg、0.45mmol)のDMF(5mL)中溶液に、NaN₃(29mg、0.45mmol)を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)により抽出した。合わせた有機層を濃縮して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(80mg、粗製物)を赤色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 232.0。

10

【1153】

1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(80mg、前のステップの粗製物)のt-BuOH/H₂O(2mL/2mL)中溶液に、プロピオール酸tert-ブチル(51.7mg、0.41mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(13.7mg、0.07mmol)、及びCuSO₄(11.0mg、0.07mmol)を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。水(15mL)を添加し、DCM(30mL×3)により抽出した。合わせた有機層を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(70mg、粗製物)を赤色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 358.2。

20

【1154】

1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(70mg、粗製物)のDCM(3mL)中溶液に、TFA(1mL)を室温で添加した。混合物を1時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(80mg、粗製物)を褐色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 302.1。

30

【1155】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-239)の合成。1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(80mg、粗製物)のDMF(2mL)中溶液に、EDCI(76.4mg、0.40mmol)、HOBt(54mg、0.40mmol)、DIPEA(137mg、1.06mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(62mg、0.26mmol)を室温で添加した。混合物を16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(5.7mg、収率:4ステップで8%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 483.0。純度:98.37%(214nm)、96.66%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(t, J=5.5Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(d, J=2.3Hz, 1H), 8.39(d, J=7.5Hz, 1H)

40

50

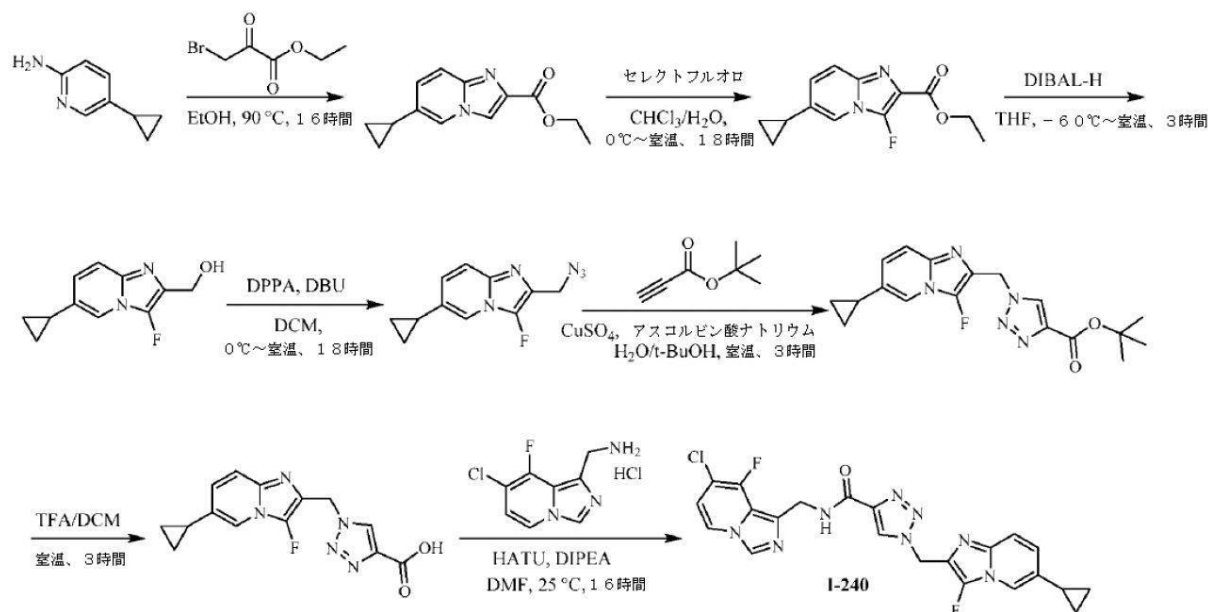
), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.80–6.74 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.96–1.87 (m, 1H), 0.98–0.89 (m, 2H), 0.74–0.64 (m, 2H)。

【1156】

実施例240

スキーム239

【化285】



6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (6 g、44.8 mmol) 及び 3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (13.0 g、67.2 mmol) の EtOH (100 mL) 中混合物を、90°Cで16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (3.5 g、収率：34%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 231.2。

【1157】

6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (3.5 g、15.2 mmol) の CHCl₃/H₂O (45 mL/15 mL) 中溶液に、DMAP (1.96 g、16.1 mmol) 及びセレクトフルオロ (11.4 g、32.2 mmol) を0°Cで添加した。混合物を室温で18時間撹拌した。反応物をH₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (1.5 g、収率：38%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 249.1。

【1158】

(6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノールの合成。6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル (1.3 g、5.2 mmol) の THF (50 mL) 中混合物に、DIBAL-H (15.7 mL、15.7 mmol) を-60°Cで添加した。反応混合物

を室温に暖め、3時間撹拌した。反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液(50 mL)でクエンチし、 EtOAc (50 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{PE}/\text{EA}=1/2$)により精製して、(6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(0.95 g、収率: 88.7%)を得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 207.1。

【1159】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジンの合成。(5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メタノール(0.95 g、4.6 mmol)及び DPPA (3.8 g、13.8 mmol)の DCM (20 mL)中混合物に、 DBU (2.1 g、13.8 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を N_2 により脱気し、室温で18時間撹拌した。反応混合物を、 H_2O (30 mL)でクエンチし、 DCM (50 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{PE}/\text{EA}=1/1$)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.8 g、収率: 75%)を得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 232.2。

【1160】

1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-(アジドメチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール(1.12 g、4.484 mmol)、プロピオール酸tert-ブチル(734 mg、5.81 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(192 mg、0.96 mmol)、及び CuSO_4 (155 mg、1.96 mmol)の $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 mL/5 mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を H_2O (50 mL)で希釈し、 DCM/MeOH (10/1、500 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$)により精製して、1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(500 mg、収率: 30%)を黄色固体として得た。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 357.1。

【1161】

1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(400 mg、1.12 mmol)の TFA/DCM (0.5 mL/1.5 mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を蒸発させて、溶媒を除去して、1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(400 mg、粗製物)を黒色油として得、これを次のステップに直接使用した。 $\text{ESI-MS} [\text{M}+\text{H}]^+$: 301.9。

【1162】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-240)の合成。1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(400 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(249 mg、1.06 mmol)、 HATU (509 mg、1.33 mmol)、及び DIPEA (808 mg、6.23 mmol)の DM

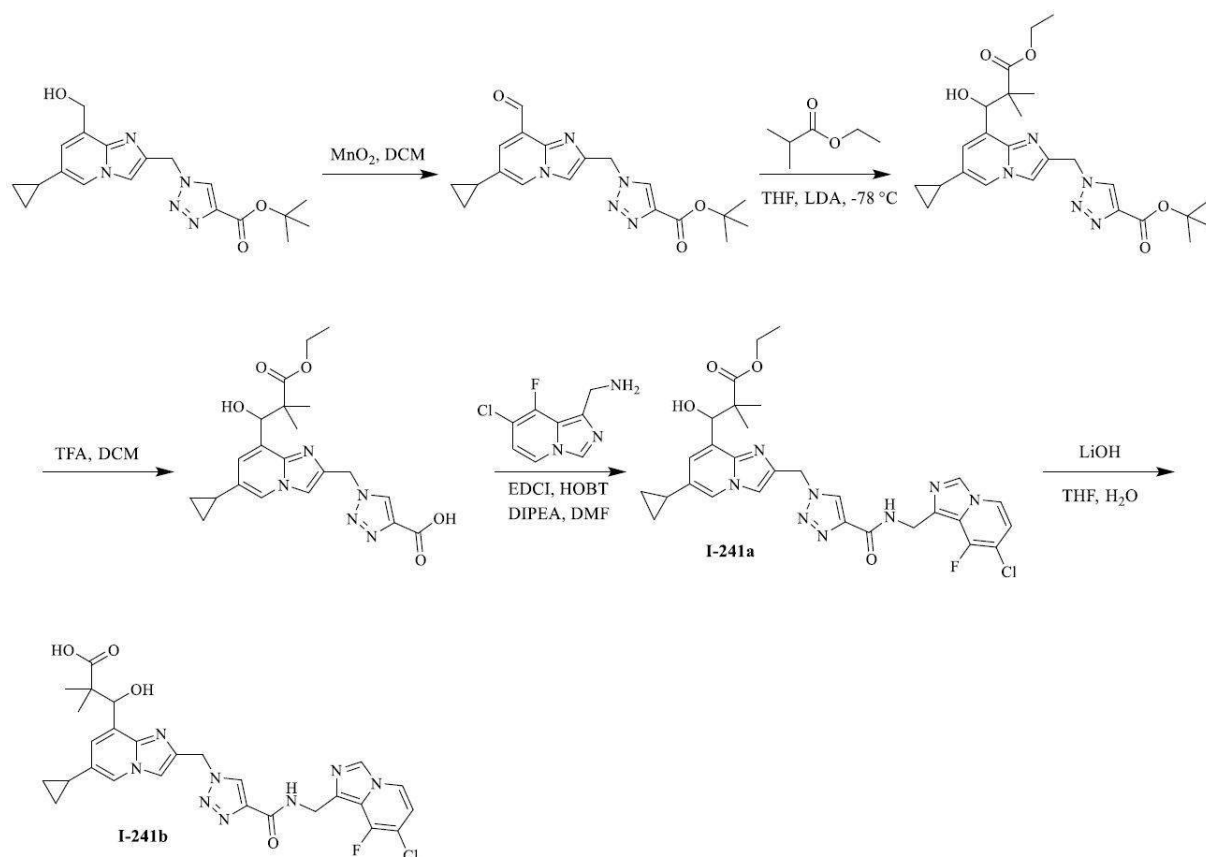
F (5 mL) 中混合物を、室温で16時間撹拌した。反応混合物をH₂O (80 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (50 mg、収率：10%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：483.0。純度：99.06 (214 nm)、100 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。

【1163】

実施例241

スキーム240

【化286】



1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (2.0 g、5.4 mmol) のDCM (50 mL) 中溶液に、MnO₂ (939.6 mg、10.8 mmol) を添加した。混合物を室温で48時間撹拌した。混合物を濾過し、DCM (100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (1.4 g、収率：70.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：368.2。

【1164】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。イソ酪酸エチル(474mg、4.08mmol)の無水THF(30mL)中溶液に、LDA(4.28mL、THF中の1M溶液、4.28mmol)を-78℃で添加した。反応混合物を-78℃で30分間撹拌した。次いで、1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(300mg、0.817mmol)のTHF(3mL)中溶液を、これに添加した。得られた反応混合物を-78℃で更に50分間撹拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(240mg、収率：60.7%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 484.2。

10

【1165】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(240mg、0.49mmol)のDCM(5mL)中溶液に、TFA(1mL)を室温で添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(225mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 428.2。

20

30

【1166】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(I-241a)の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(225mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(125mg、0.53mmol)、EDCI(151mg、0.79mmol)、HOBT(106.7mg、0.79mmol)のDMF(5mL)中溶液に、DIPEA(340mg、2.63mmol)を添加した。得られた反応物を室温で16時間撹拌した。水(50mL)を添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(170mg、収率：56%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 609.2。純度：98.6%(214nm)、100.0%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.44(d, J =

40

50

2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78–6.74 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.13–1.07 (m, 6H), 0.96–0.91 (m, 5H), 0.68–0.59 (m, 2H)。

【1167】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(I-241b)の合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸エチル(160mg、0.26mmol)のTHF/H₂O(4mL/2mL)中溶液に、LiOH・H₂O(32mg、0.78mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(91mg、59.6%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 581.2。純度: 99.52% (214nm)、100% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77–6.74 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.01 (s, 2H), 0.96–0.92 (m, 2H), 0.87 (s, 2H), 0.71–0.59 (m, 2H)。

【1168】

実施例242

スキーム241

10

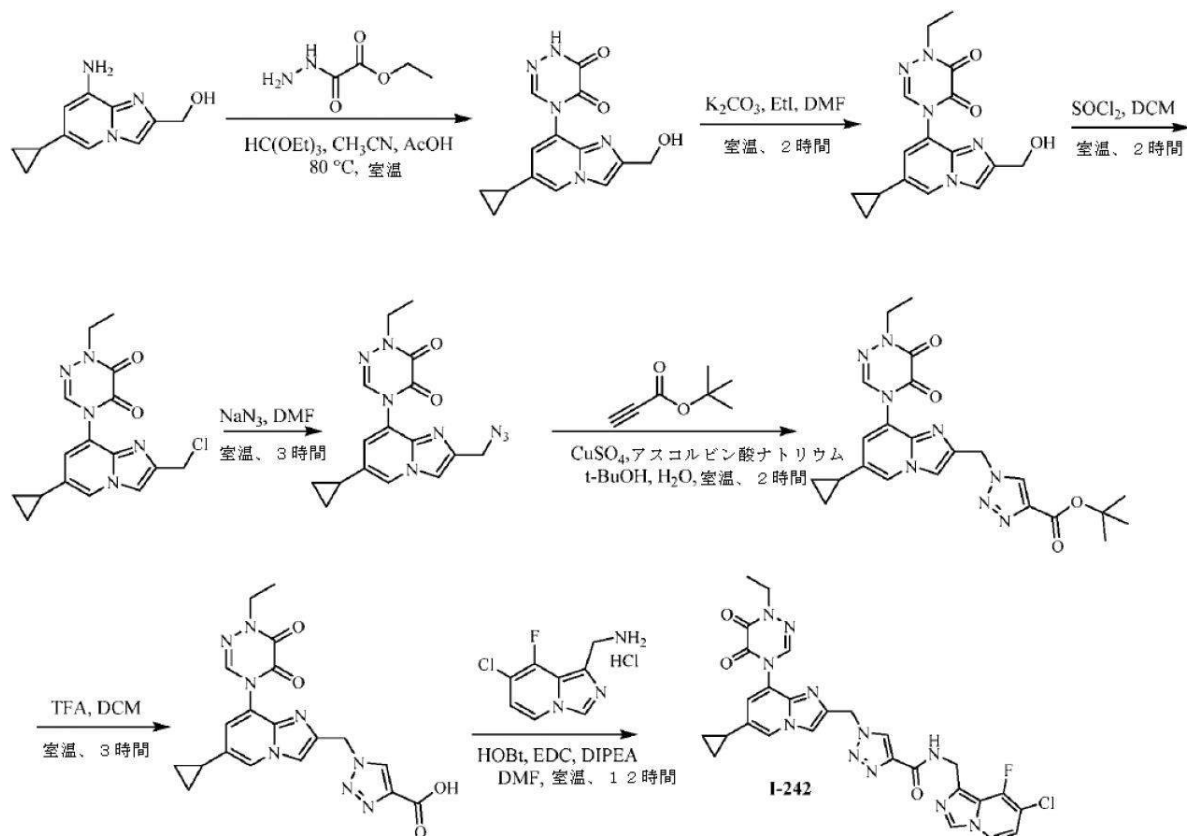
20

30

40

50

【化 2 8 7】



10

20

4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオンの合成。
 (8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メタノール(406mg、2mmol)のMeCN(25mL)中混合物に、HC(OEt)₃(1.2g、8mmol)を添加した。混合物を80℃で1時間撹拌した。次いで、AcOH(180mg、3mmol)及び2-ヒドラジニル-2-オキソ酢酸エチル(670mg、5mmol)を添加した。得られた反応物を80℃で更に16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、乾燥して、4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン(200mg、収率：33%)を黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：300.1。

30

【1169】

4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオンの合成。4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン(175mg、0.6mmol)及びK₂CO₃(400mg、2.9mmol)のDMF(5mL)中混合物に、EtI(273mg、1.8mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。水(30mL)を添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1,4-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン(200mg、粗製物)を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺：328.1。

40

【1170】

4-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-

50

8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオンの合成。4-(6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオン(200mgの粗製物)のDCM(5mL)中混合物に、SOCl₂(1mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮して、4-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオン(220mg、粗製物)を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 346.1。

【1171】

4-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオンの合成。4-(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオン(220mg、前のステップの粗製物)のDMF(5mL)中混合物に、NaN₃(65mg、1mmol)を添加した。得られた反応混合物を、室温で3時間攪拌した。水(25mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、4-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオン(170mg、3ステップで80%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 353.1。

【1172】

1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。4-(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-5, 6-ジオン(170mg、0.48mmol)、CuSO₄(32mg、0.2mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(40mg、0.2mmol)のt-BuOH/H₂O(10mL/10mL)中混合物に、プロピオール酸tert-ブチル(95mg、0.75mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(200mg、収率: 87%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 479.2。

【1173】

1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.42mmol)のDCM(10mL)中混合物に、TFA(3mL)を添加した。反応液を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2,

10

20

30

40

50

3-トリアゾール-4-カルボン酸 (230mg の粗製物) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 423.2。

【1174】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-242) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (230mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (142mg、0.6mmol)、及び DIPEA (325mg、2.5mmol) の DMF (8mL) 中混合物に、HOBt (135mg、1mmol) 及び EDCI (193mg、1mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した。水 (40mL) を添加し、混合物を EtOAc (40mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(1-エチル-5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (150mg、収率: 59%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 604.1。純度: 98.3% (214nm)、98.2% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 2H)。

【1175】

実施例 243

スキーム 242

10

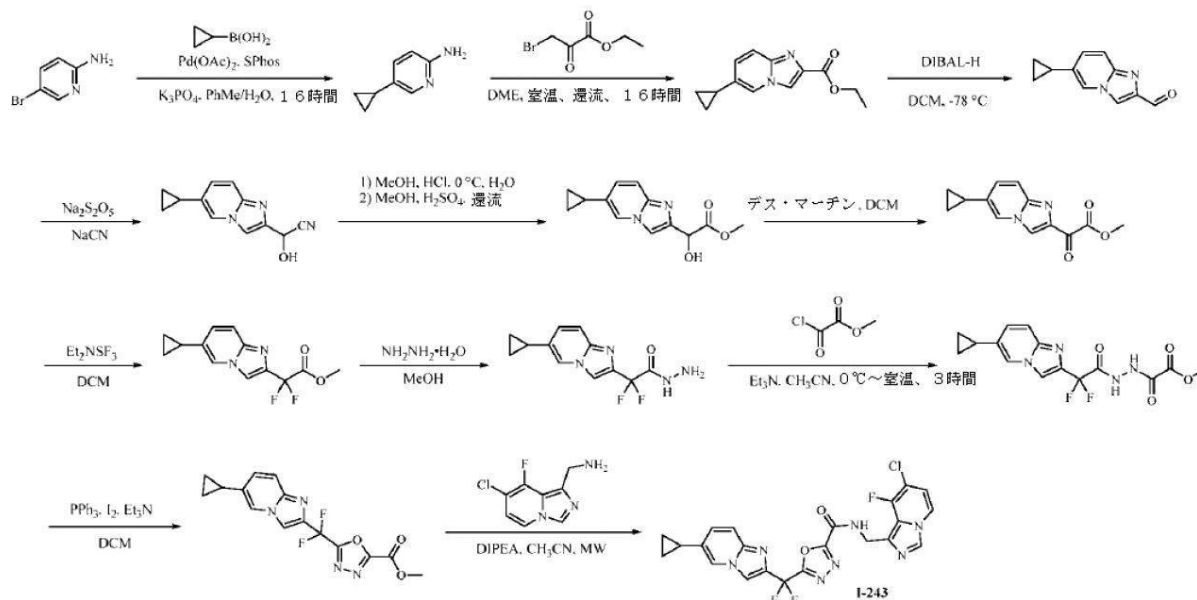
20

30

40

50

【化 2 8 8】



5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。5-ブロモピリジン-2-アミン（40 g、232 mmol）のトルエン／H₂O（500 mL／50 mL）中溶液に、シクロプロピルボロン酸（29.92 g、348 mmol）、Pd（OAc）₂（65.19 g、23.2 mmol）、SPhos（10.24 g、23.2 mmol）、及びK₃PO₄（147.5 g、696 mmol）を添加した。反応混合物を窒素下、95 °Cで16時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水（400 mL）を添加し、混合物をDCM（500 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE／EtOAc＝1／1）により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミンを黄色固体として得た（26 g、収率：84 %）。ESI-MS [M+H]⁺：135.1。

【1176】

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。5-シクロプロピル-4-メチルピリジン-2-アミン（5 g、37.31 mmol）のDME（50 mL）中溶液に、3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル（7.27 g、37.26 mmol）を室温で添加した。得られた混合物を90 °Cで16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。H₂O（500 mL）を添加し、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって混合物のpH値を8に調整し、次いで、混合物をEtOAc（400 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM／EA＝5／1）により精製して、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル（3.8 g、収率：44 %）を固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：230.9。

【1177】

6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドの合成。6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル（3.8 g、16.5 mmol）のDCM（60 mL）中溶液に、DIBAL-H（16.5 mL、DCM中1 M、16.5 mmol）を滴加し、-78 °Cで5時間攪拌した。混合物をNaHCO₃（20 mL）でクエンチし、DCM（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA／PE＝10／1）により精製して、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド（1.65 g、収率：54 %）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：187.0。

【1178】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトニトリルの合成。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.68 g、8.86 mmol) の H_2O (150 mL) 中溶液に、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒド (1.65 g、8.86 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、 NaCN (869 mg、17.72 mmol) を添加し、混合物を更に15時間攪拌した。沈殿物を集め、 H_2O (50 mL) で洗浄し、乾燥して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトニトリル (1.62 g、収率：85%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.0。

10

【1179】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ酢酸メチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトニトリル (1.3 g、6.1 mmol) の $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$ (100 mL) 中溶液を、0℃で5時間攪拌した。混合物を0℃にて氷 H_2O でゆっくりと処理し、室温で2時間攪拌し、炭酸水素ナトリウムで $\text{pH} > 7$ に調整し、次いで、 DCM (100 mL $\times$ 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗製混合物を得た。粗製物を MeOH (50 mL) 中に溶解し、 H_2SO_4 (2 M、5 mL) を添加し、得られた混合物を5時間還流した。混合物を濃縮して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ酢酸メチル (1.5 g、収率：99%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.9。

20

【1180】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-オキソ酢酸メチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ酢酸メチル (1.5 g、6.09 mmol) の DCM (60 mL) 中溶液に、デス・マーチン (3.10 g、7.31 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 水溶液で処理し、 DCM で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EA} = 1:1$) により精製して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-オキソ酢酸メチル (1.0 g、収率：67%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.9。

30

【1181】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸メチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-オキソ酢酸メチル (700 mg、2.87 mmol) の DCM (30 mL) 中溶液に、 DAST (2.31 g、14.33 mmol) を0℃で添加し、次いで、混合物を一晩室温で攪拌した。水 (30 mL) を添加し、次いで、 DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸メチル (950 mg の粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.8。

40

【1182】

2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセトヒドラジドの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸メチル (前のステップの950 mg 粗製物) の MeOH (20 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (357 mg、7.14 mmol) を添加し、次いで、混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を除去して、2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセトヒドラジド (1 g、粗製物) を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。E

50

ESI-MS $[M+H]^+$: 267.0.

【1183】

2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチルの合成。2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセトヒドラジド(275mg、前のステップの粗製物)の CH_3CN (12mL)中溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(133mg、1.86mmol)を添加し、次いで、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。混合物を H_2O (20mL)で処理し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1:1)により精製して、2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチル(297mg)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 352.9.

10

【1184】

5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチルの合成。攪拌棒及び窒素導入口を備えた50mLの三口フラスコに、トリフェニルホスフィン(313mg、1.19mmol)及び無水DCM(17mL)を加え、温度を周囲温度で維持した。ヨウ素(303mg、1.19mmol)を10分かけて少しずつ添加し、添加を続ける前にヨウ素を溶解させた。得られた暗赤色溶液を更に15分間攪拌した。攪拌棒、窒素導入口を備えた別個の50mLの三口フラスコを周囲温度に置き、2-(2-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジニル)-2-オキソ酢酸メチル(280mg、0.79mmol)及び無水DCM(10mL)を加えて、濃厚な白色懸濁液を得た。トリエチルアミン(321mg、3.18mmol)を添加し、得られた溶液を15分間攪拌して、淡褐色溶液を得た。ホスホラン溶液を添加した。暗赤色溶液を室温で更に60分間攪拌した。水を添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し($NaSO_4$)、濾過し、濃縮して、暗褐色固体を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1:1)により精製して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(130mg、収率:49%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 334.7.

20

30

【1185】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(I-243)の合成。5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル(45mg、0.134mmol)の CH_3CN (3mL)中溶液に、DIPEA(67mg、0.336mmol)を添加し、次いで、混合物をマイクロ波下、80℃で1時間攪拌した。溶媒を除去して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(14.8mg、収率:22%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 501.4。純度:97.42%(214nm)97.90%(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 0.98-0.94 (m, 2H)

40

50

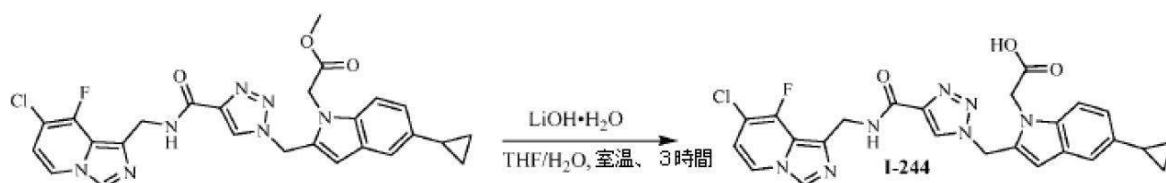
, 0.74–0.71 (m, 2H)。

【1186】

実施例244

スキーム243

【化289】



10

2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸(I-244)の合成。2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル(40mg、0.075mmol)及びLiOH·H₂O(16mg、0.37mmol)のTHF/H₂O(5mL/2mL)中混合物を、室温で3時間撹拌した。LCMSにより出発物質が完全に消費されたことが確認され、目的の物質が検出された。反応混合物をpH約3に調整した。次いで、水を添加し、DCM/MeOH(30mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸(1.2mg、収率：3%)を褐色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 522.1。純度：96.69%(214nm)、82.74%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.89(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50–8.41(m, 2H), 8.20(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28–7.19(m, 2H), 6.89(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76(t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.84(s, 2H), 5.04(s, 2H), 4.68(d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.96(s, 1H), 0.89(d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.62(d, J = 4.2 Hz, 2H)。

20

30

【1187】

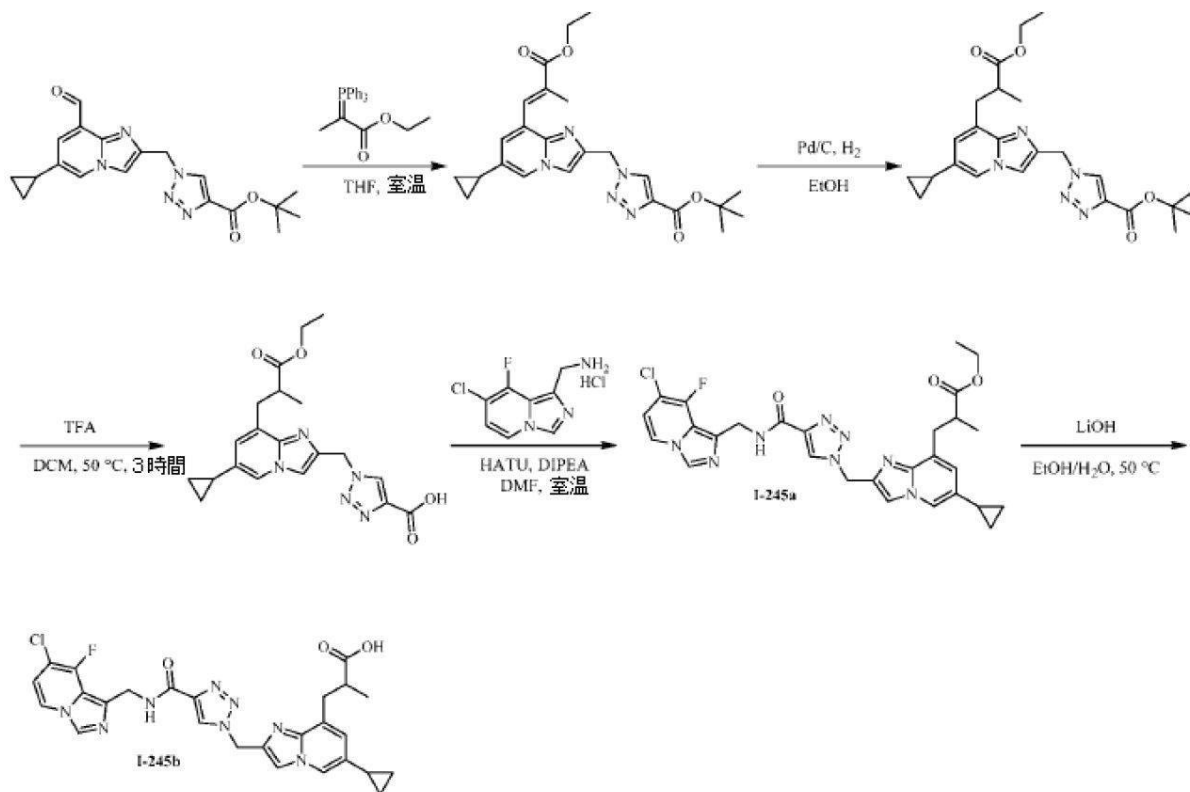
実施例245

スキーム244

40

50

【化 2 9 0】



1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(450mg、1.23mmol)のTHF(20mL)中懸濁液に、2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)プロパン酸エチル(445mg、1.23mmol)を滴加した。得られた反応液を50℃で5時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液(20mL)でクエンチした。層を分離し、水相をEtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン飽和水溶液(50mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=50:1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(450mg、81%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 452.3。

【1188】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(450mg、1mmol)のエタノール(20mL)中溶液に、Pd/C(200mg)を添加した。水素ガスバルーンを取り付け、反応物の排気及び水素での充填を3回行った。反応物を水素バルーン下、0℃で3時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得た。粗製の化合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(EA/PE=1:2)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-

a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (300mg、66%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 454.2。

【1189】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (288mg、0.64mmol) のDCM (10mL) 中溶液に、TFA (2mL) を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応が完了したことが示された。反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させて、1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸を得た。粗生成物を更に精製することなく黄色固体として次のステップに使用した (300mg、粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 398.2。

【1190】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸エチル (I-245a) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (150mg、粗製物) の無水DMF (5mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (141mg、0.60mmol)、HATU (274mg、0.72mmol)、及びDIPEA (387mg、3mmol) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を、H₂O (20mL) でクエンチし、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (DCM/MeOH=10:1) により精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸エチル (100mg、収率: 2ステップで54%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 579.2。純度: 97.70% (214nm)、98.50% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.05 (m, 6H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H)。

【1191】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸 (I-245b) の合成。3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸エチル (90mg、0.16mmol) のMeOH (5mL) 及びH₂O (5mL) 中溶液に、LiOH・H₂O (54.6mg、

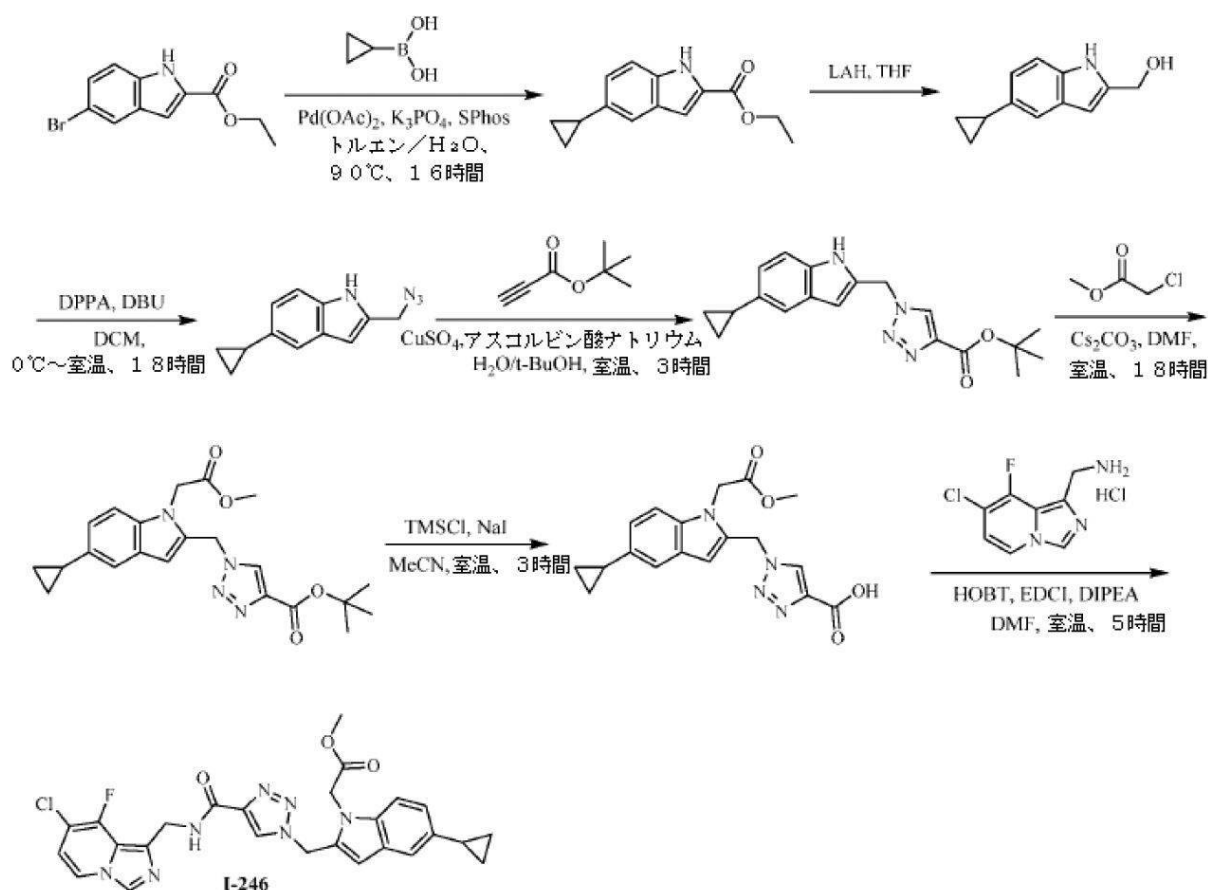
1. 3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 50℃で 5 時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させた。次いで、HCl (1 N) により混合物の pH を約 2 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過により集めて、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC により精製して、3-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-2-メチルプロパン酸 (25 mg、収率 28%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 551.2。純度: 99.76% (214 nm)、100% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.70-0.58 (m, 2H)。

【1192】

実施例 246

スキーム 245

【化 291】



5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (15 g、55.9 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (14.4 g、167.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.29 g、5.59 mmol)、SPhos (2.29 g、5.59 mmol)、及び K₃PO₄ (35.6 g、167.7 mmol) のトルエン/H₂O (150 mL/15 mL) 中混合物を、90℃で 16 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、EtOAc (300 mL) で洗浄し

た。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ $E A / P E = 1 / 3$ ）により精製して、5-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（7.2 g、収率：56.7%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：230.1。

【1193】

（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノールの合成。2-（クロロメチル）-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（9.0 g、39.3 mmol）のTHF（100 mL）中溶液に、LAH（1.8 g、47.2 mmol）を0℃で何度かに分けて添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物を、H₂O（2 mL）、10% NaOH溶液（2 mL）、次いで、H₂O（6 mL）で0℃にてクエンチした。混合物を濾過し、ケーキをEtOAc（100 mL）で洗浄した。濾液を濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ $P E / E A = 1 / 2$ ）により精製して、（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（7.0 g、収率：95%）を黄色油として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：188.0。

【1194】

2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1H-インドールの合成。（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メタノール（5.61 g、30.0 mmol）及びDPPA（2.48 g、90.0 mmol）のDCM（100 mL）中混合物に、DBU（13.7 g、90 mmol）を0℃で添加した。反応混合物をN₂により脱気し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をH₂O（200 mL）でクエンチし、DCM（100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ $P E / E A = 1 / 1$ ）により精製して、2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1H-インドール（2.5 g、収率：39%）を得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：213.0。

【1195】

1-（（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-（アジドメチル）-5-シクロプロピル-1H-インドール（4.9 g、23.11 mmol）、プロピオール酸tert-ブチル（3.49 g、27.73 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（915 mg、4.62 mmol）、及びCuSO₄（735 mg、4.62 mmol）のt-BuOH/H₂O（25 mL/25 mL）中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂O（100 mL）で希釈し、DCM/MeOH（10/1、100 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ $D C M / M e O H = 20 / 1$ ）により精製して、1-（（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル（3 g、収率：38%）を固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：339.1。

【1196】

1-（（5-シクロプロピル-1-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-（（5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル）メチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル（400 mg、1.18 mmol）、2-クロロ酢酸メチル（256 mg、2.37 mmol）、及びCs₂CO₃（770 mg、2.37 mmol）のDMF（4 mL）中混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ $D C M / M e O H = 25 / 1$ ）により精製して、2-（（6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル）メチル）オキサゾール-4-カルボン酸エチル（450 mg、収率：93%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M + H]^+$ ：411.2。

【1197】

1-((5-シクロプロピル-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸エチル(450mg、1.1mmol)及びNaI(495mg、3.3mmol)のMeCN(10mL)中混合物に、TMSCl(356mg、3.3mmol)を室温で添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。水(5mL)を反応物に添加し、混合物をフリーズドライして、1-((5-シクロプロピル-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(900mg、粗製物)を黄赤色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 354.9。

10

【1198】

2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル(I-246)の合成。1-((5-シクロプロピル-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(900mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(389mg、1.65mmol)、HOBT(223mg、1.65mmol)、EDCI(315mg、1.65mmol)、及びDIPEA(426mg、3.3mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O(80mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル(40mg、収率:7%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 536.1。純度:99.72%(214nm)、97.06%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(t, J=5.4Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.43(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.93-6.86(m, 1H), 6.80-6.72(m, 1H), 6.54(s, 1H), 5.86(s, 2H), 5.18(s, 2H), 4.68(d, J=5.5Hz, 2H), 3.49(s, 3H), 2.01-1.90(m, 1H), 0.93-0.86(m, 2H), 0.66-0.59(m, 2H)。

20

30

【1199】

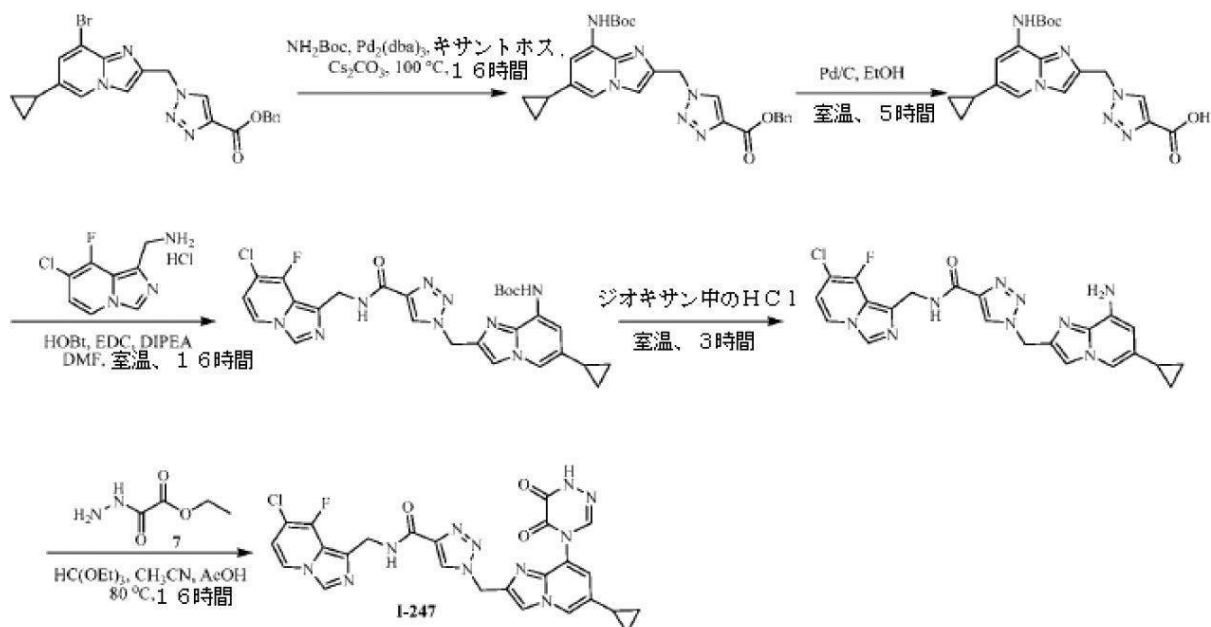
実施例247

スキーム246

40

50

【化 2 9 2】



10

1-((8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid benzyl ester (1.2 g, 2.65 mmol)、NH₂Boc (372 mg, 3.2 mmol)、及び Cs₂CO₃ (2.16 g, 6.63 mmol) のジオキサン (20 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (280 mg, 0.27 mmol) 及びキサントホス (156 mg, 0.27 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で 16 時間撹拌した。水 (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EAc = 3/1 ~ 1/1) により精製して、1-((8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid benzyl ester (800 mg、収率：62%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.2。

20

【1200】

1-((8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid の合成。1-((8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid benzyl ester (800 mg、1.64 mmol) 及び Pd/C (100 mg、10%) の EtOH (30 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気下、室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、1-((8-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic acid (650 mg、収率：100%) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 399.1。

30

40

【1201】

(2-((4-((7-chloro-8-fluoroimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carbamate の合成。

50

tert-ブチルの合成。1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(650mg、1.63mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(460mg、1.95mmol)、及びDIPEA(1.1g、8.15mmol)のDMF(10mL)中混合物に、HOBt(440mg、3.26mmol)及びEDC(626mg、3.26mmol)を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。水(50mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(850mg、収率：90%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 581.1。

【1202】

1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(850mg、1.46mmol)の10mLのHCl(ジオキサン中の4N溶液)中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を濃縮して、1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(700mg、粗製物)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 480.1。

【1203】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(350mg、0.73mmol)及びTEA(147mg、1.46mmol)のMeCN(15mL)中混合物に、HC(OEt)₃(432mg、2.92mmol)を添加した。反応混合物を80℃で1時間撹拌した。次いで、AcOH(66mg、1.1mmol)及び2-ヒドラジニル-2-オキソ酢酸エチル(241mg、1.82mmol)をこれに添加した。80℃で16時間撹拌した後、反応物を濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(5,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-4(1H)-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(20mg、収率：4.5%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 576.1。純度：98.2%(214nm)、98.0%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.53(s, 1H), 8.71(t, J=5.3Hz, 1H), 8.54-8.53(m, 2H), 8.44(d, J=2.1Hz, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.80-6.72

10

20

30

40

50

(m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.00–0.96 (m, 2H), 0.71–0.67 (m, 2H)。

【1204】

実施例248

スキーム247

【化293】



10

4-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(I-248)の合成。1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(350mg、0.73mmol)及びTEA(147mg、1.46mmol)のMeCN(15mL)中混合物に、HC(OEt)₃(432mg、2.92mmol)を添加した。混合物を80℃で1時間攪拌した。次いで、AcOH(66mg、1.1mmol)及び2-ヒドラジニル-2-オキソ酢酸エチル(241mg、1.82mmol)を添加した。80℃で16時間攪拌した後、冷却し、濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、4-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(10mg、収率：2.3%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 604.1。純度：96.6%(214nm)、94.4%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.51–8.37 (m, 2H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.3, 6.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.06–0.94 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.81–0.68 (m, 2H)。

20

30

【1205】

実施例249

スキーム248

【化294】



40

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチ

50

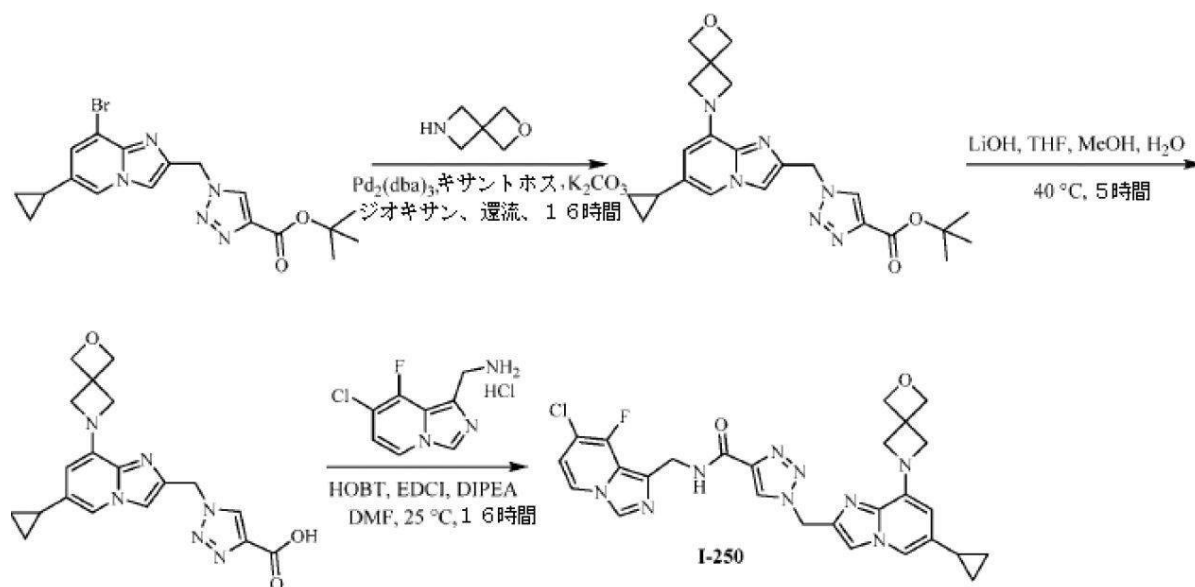
ル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (3 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (I - 2 4 9) の合成。1 - ((8 - アミノ - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (4 8 m g 、 0 . 1 m m o l) 及び T E A (2 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の M e C N (3 m L) 中混合物に、H C (O E t) 3 (6 0 m g 、 0 . 4 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 ° C で 1 時間攪拌した。次いで、A c O H (1 8 m g 、 0 . 3 m m o l) 及びアセトヒドラジド (1 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を上記反応物に添加した。8 0 ° C で 1 6 時間攪拌した後、反応物を濃縮して、粗製物を得、これを分取 T L C (D C M / M e O H = 1 0 / 1) により精製して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (3 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (2 0 m g 、 収率 : 3 7 %) を黄色固体として得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 4 6 . 1 。純度 : 9 7 . 0 % (2 1 4 n m) 、 9 8 . 3 % (2 5 4 n m) 。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 7 7 - 8 . 6 5 (m , 2 H) , 8 . 5 4 (s , 2 H) , 8 . 4 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 2 - 6 . 7 2 (m , 1 H) , 5 . 7 4 (s , 2 H) , 4 . 6 9 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 0 0 - 0 . 9 2 (m , 2 H) , 0 . 8 1 - 0 . 7 1 (m , 2 H) 。

【 1 2 0 6 】

実施例 2 5 0

スキーム 2 4 9

【 化 2 9 5 】



1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルの合成。1 - ((8 - ブロモ - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチル (3 5 0 m g 、 0 . 8 3 7 m m o l) 、 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (1 2 4 m g 、 1 . 2 5 5 m m o l)

、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (77 mg、0.0837 mmol)、キサントホス (97 mg、0.167 mmol)、及び K_2CO_3 (347 mg、2.51 mmol) のジオキサン (8 mL) 中混合物を、 N_2 下、 100°C で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、 DCM (80 mL) 中に希釈し、 H_2O (80 mL) 及びブライン (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{EA}/\text{PE}=1/2$) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (290 mg、収率：79%) を淡褐色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.2。

【1207】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (120 mg、0.275 mmol) のメタノール (3 mL)、THF (3 mL)、及び H_2O (1 mL) 中溶液に、水酸化リチウム水和物 (46 mg、1.1 mmol) を添加した。混合物を 40°C で5時間撹拌した。反応物を濃縮して、MeOH及びTHFを除去した。残留物を H_2O (20 mL) 中に希釈し、次いで、HCl (0.5 M) により pH を5~6に酸性化し、 DCM (30 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (80 mg、76%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381.1。

【1208】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-250) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (80 mg、0.21 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (59 mg、0.25 mmol)、EDCI (81 mg、0.42 mmol)、HOBT (57 mg、0.42 mmol)、及びDIPEA (163 mg、1.26 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物を、 25°C で16時間撹拌した。反応混合物を H_2O (50 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc/THF (50 mL $\times$ 2、5/1) で抽出した。合わせた有機成分をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、分取TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (70 mg、収率：59%) を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 562.1。純度：98.96% (214 nm)、98.79% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.76 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.70-5.67 (m, 3H), 4.73-4.68 (m, 6H), 4.24 (s, 4H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.

10

20

30

40

50

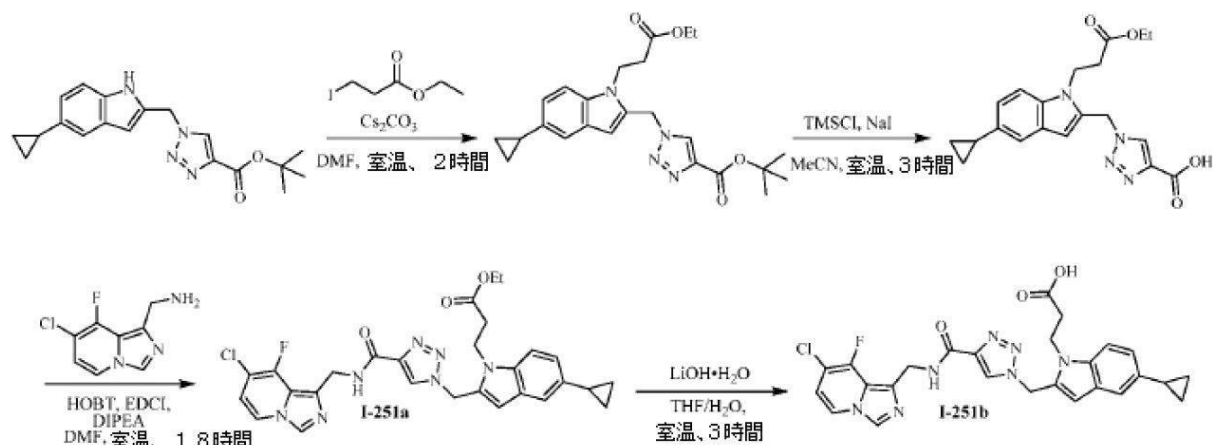
6.7-0.56 (m, 2H)。

【1209】

実施例251

スキーム250

【化296】



10

1-((5-シクロプロピル-1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (500mg、1.48mmol)、3-ヨードプロピオン酸エチル (508mg、2.23mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.45mg、4.44mmol) の DMF (10mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を H₂O (100mL) で希釈し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((5-シクロプロピル-1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (550mg、収率：85%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：439.1。

20

【1210】

1-((5-シクロプロピル-1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (500mg、1.14mmol) 及び NaI (342mg、2.28mmol) の MeCN (50mL) 中混合物に、TMSCl (370mg、3.38mmol) を室温で添加し、これを室温で3時間攪拌した。反応物を蒸発させて、溶媒を除去して、1-((5-シクロプロピル-1-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (800mg、粗製物) を薄赤色油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：383.2。

30

40

【1211】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)プロパン酸エチルの合成。1-((5-シクロプロピル-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (800mg、1.14mmol、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (404mg、1.71mmol)、HOB

50

T (231mg、1.71mmol)、EDCI (327mg、1.71mmol)、及びDIPEA (441mg、3.42mmol) のDMF (5mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O (80mL) で希釈し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) プロパン酸エチル (110mg、収率：18%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 564.2。純度：99.21% (214nm)、98.16% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.66-0.57 (m, 2H)。

【1212】

3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) プロパン酸 (I-251) の合成。2-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) 酢酸メチル (80mg、0.142mmol) 及びLiOH・H₂O (30mg、0.710mmol) のTHF/H₂O (5mL/2mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物をpH約3に調整した。混合物を濾過し、固体をH₂O (5mL×3) で洗浄した。次いで、固体をフリーズドライして、3-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) -5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル) プロパン酸 (50mg、収率：65.8%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 536.2。純度：98.73% (214nm)、96.40% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H)。

【1213】

実施例252

スキーム251

10

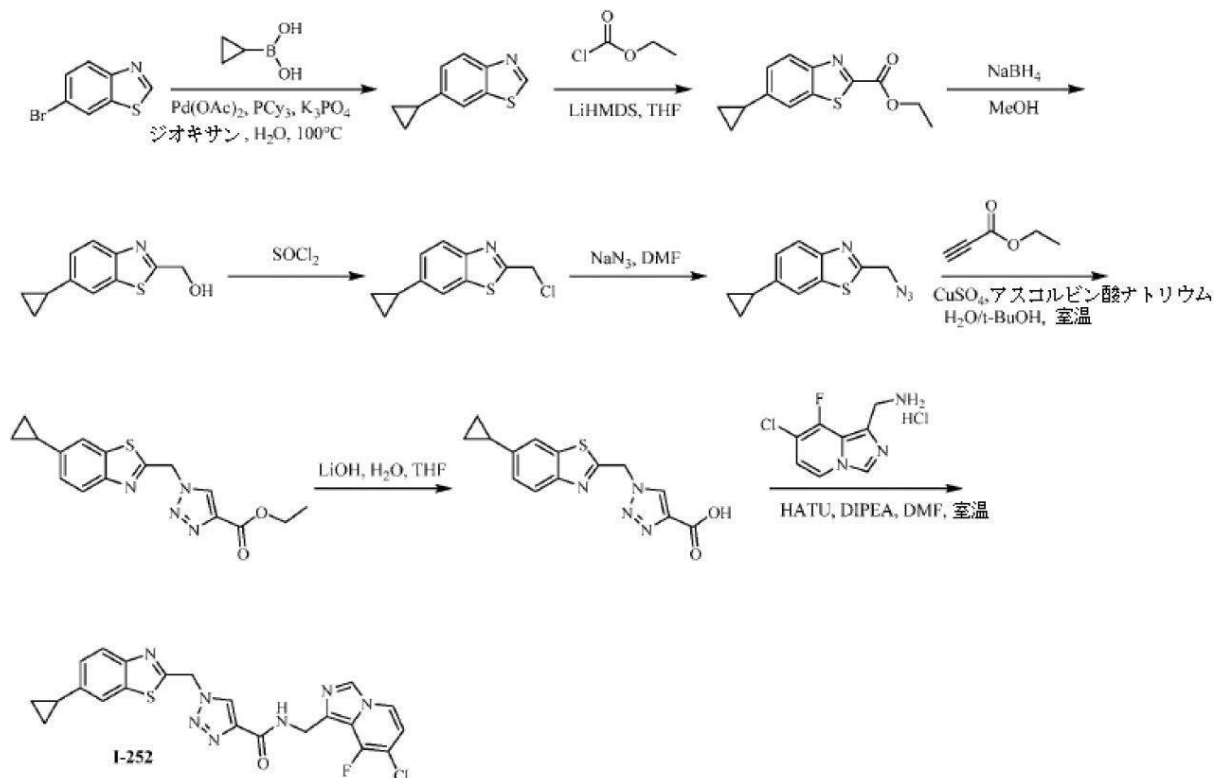
20

30

40

50

【化 2 9 7】



10

20

6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾールの合成。6-ブロモベンゾ[d]チアゾール (1 g、4.67 mmol) のジオキサン/H₂O (60 mL/6 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (803 mg、9.34 mmol)、Pd(OAc)₂ (105 mg、0.467 mmol)、PCy₃ (262 mg、0.934 mmol)、及びK₃PO₄ (2.974 g、14 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下、100℃で14時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (40 mL) を添加し、混合物をEtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 20/1) により精製して、6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾールを黄色固体 (769 mg、収率：94%) として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 176.1。

30

【1214】

6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸エチルの合成。6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール (689 mg、3.93 mmol) の-78℃の無水THF (30 mL) 中溶液に、LiHMDS (921 mg、5.5 mmol) を滴加し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。カルボクロリド酸エチル (640 mg、5.9 mmol) を5分間かけて滴加した。得られた混合物を-78℃で更に30分間攪拌した。次いで、反応物をH₂O (30 mL) でクエンチし、THFを減圧下で濃縮し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 20/1) により精製して、6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸エチル (236 mg、収率：24%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 247.9。

40

【1215】

(6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メタノールの合成。6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボン酸エチル (186 mg、0.75 mmol) のMeOH (6 mL) 中溶液に、NaBH₄ (57 mg、1.5 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応物をH₂O (20 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa

50

2 SO₄上で乾燥し、濃縮し、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（P/EtOAc=2/1）により精製して、（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メタノール（107mg、収率：69%）を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：206.0。

【1216】

2-（クロロメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾールの合成。エチル（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メタノール（107mg、0.52mmol）のSOCl₂（10mL）中溶液に。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール（116mg、粗製物）を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：223.9。

【1217】

2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾールの合成。エチル2-（クロロメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール（116mg、前のステップの粗製物）及びNaN₃（34mg、0.52mmol）のDMF（5mL）中溶液に。反応混合物を室温で5時間攪拌した。水（50mL）を添加し、EtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール（105mg、粗製物）を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：231.0。

【1218】

1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（アジドメチル）-6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール（105mg、粗製物）、プロピオール酸エチル（89mg、0.91mmol）、CuSO₄（23mg、0.091mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（27mg、0.136mmol）のt-BuOH（3mL）及びH₂O（3mL）中溶液に。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮した。水（20mL）を残留物に添加し、EtOAc（20mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=30/1）により精製して、1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（130mg、収率：3ステップで76%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：329.0。

【1219】

1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル（87mg、0.26mmol）及びLiOH・H₂O（22mg、0.52mmol）のTHF/H₂O混合溶媒（3mL/3mL）中溶液を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を濃縮して、残留物を得た。HCl（2N）により残留物のpHを5に調整し、次いで、減圧下で濃縮して、1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（100mg、粗製物）を黄色固体として得た。この物質を更に精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺：300.8。

【1220】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（I-252）の合成。1-（（6-シクロプロピルベンゾ[d]チアゾール-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（100mg、粗製物）、（7-クロロ-8-フルオロイミダ

10

20

30

40

50

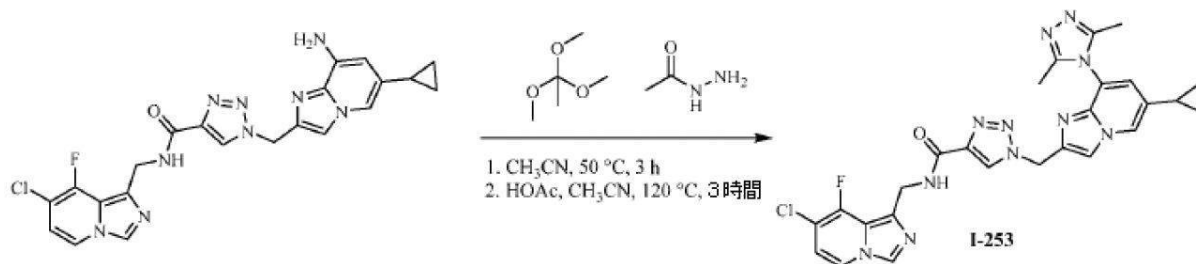
ゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (71 mg、0.30 mmol)、HATU (98 mg、0.51 mmol)、及び DIPEA (164 mg、1.27 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピルベンゾ [d] チアゾール-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (17 mg、収率: 14%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 482.0。純度: 100% (214 nm) 97.96% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H)。

【1221】

実施例253

スキーム252

【化298】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-253) の合成。1-((8-アミノ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (100 mg、0.2 mmol) の CH_3CN (2 mL) 中混合物に、1, 1, 1-トリメトキシエタン (124 mg、1.0 mmol) を添加し、混合物を80°Cで1時間攪拌した。次いで、アセトヒドラジド (81 mg、1.1 mmol) 及び $AcOH$ (72 mg、1.2 mmol) を上記反応物に添加した。得られた反応混合物を80°Cで更に16時間攪拌した。反応混合物に $NaHCO_3$ 飽和水溶液を添加し、 $EtOAc$ (50 mL $\times$ 3) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (24 mg、収率: 21%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 560.1。純度: 99.08% (214 nm)、99.27% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H) 5.73 (s, 2H), 4.

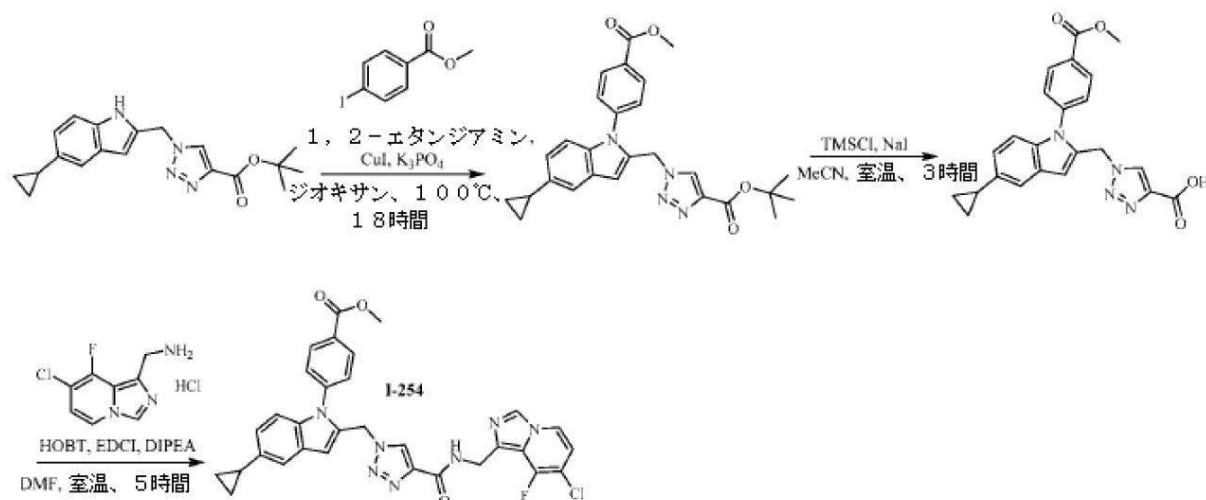
7.0 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.03–1.96 (m, 1H), 0.99–0.95 (m, 2H), 0.78–0.74 (m, 2H)。

【1222】

実施例254

スキーム253

【化299】



1-((5-シクロプロピル-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルの合成。1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、1.78 mmol)、4-ヨード安息香酸メチル (1.86 g、7.10 mmol)、1,2-エタンジアミン (32 mg、0.36 mmol)、CuI (69 g、0.36 mmol)、及び K_3PO_4 (755 mg、3.56 mmol) のジオキサン (10 mL) 中混合物を、 N_2 で脱気し、 $100^\circ C$ で 18 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-((5-シクロプロピル-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (430 mg、収率：51%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 473.1。

【1223】

1-((5-シクロプロピル-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (310 mg、0.66 mmol) 及び NaI (197 mg、1.31 mmol) の MeCN (10 mL) 中混合物に、TMSCl (213 mg、1.97 mmol) を室温で添加し、これを室温で 3 時間撹拌した。蒸発させて、溶媒を除去して、1-((5-シクロプロピル-1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (600 mg、粗製物) を黄赤色の油として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 417.2。

【1224】

4-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メ

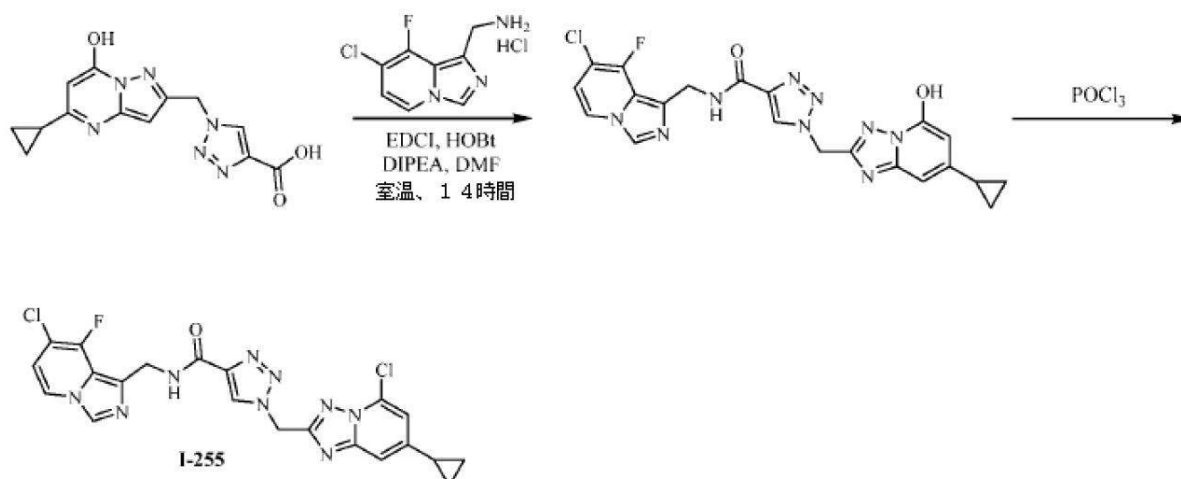
チル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 1 - イル) 安息香酸メチル (I - 254) の合成。1 - ((5 - シクロプロピル - 1 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (60 mg、前のステップの粗製物)、(7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (23.3 mg、0.1 mmol)、HOBt (134 mg、0.1 mmol)、EDCI (190 mg、0.1 mmol)、及び DIPEA (25.4 mg、0.2 mmol) の DMF (4 mL) 中混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、4 - (2 - ((4 - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 5 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 1 - イル) 安息香酸メチル (11 mg、収率 : 28%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 598.2。純度 : 98.49% (214 nm)、96.69% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H)。

【1225】

実施例 255

スキーム 254

【化 300】



N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((7 - シクロプロピル - 5 - ヒドロキシー [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの合成。1 - ((6 - シクロプロピルベンゾフラン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (100 mg、0.33 mmol)、(7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (85 mg、0.36 mmol)、EDCI (75 mg、0.4 mmol)、及び HOBt (54 mg、0.4 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (129 mg、1 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / Me

OH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピル-5-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(60mg、37.5%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 482.0。

【1226】

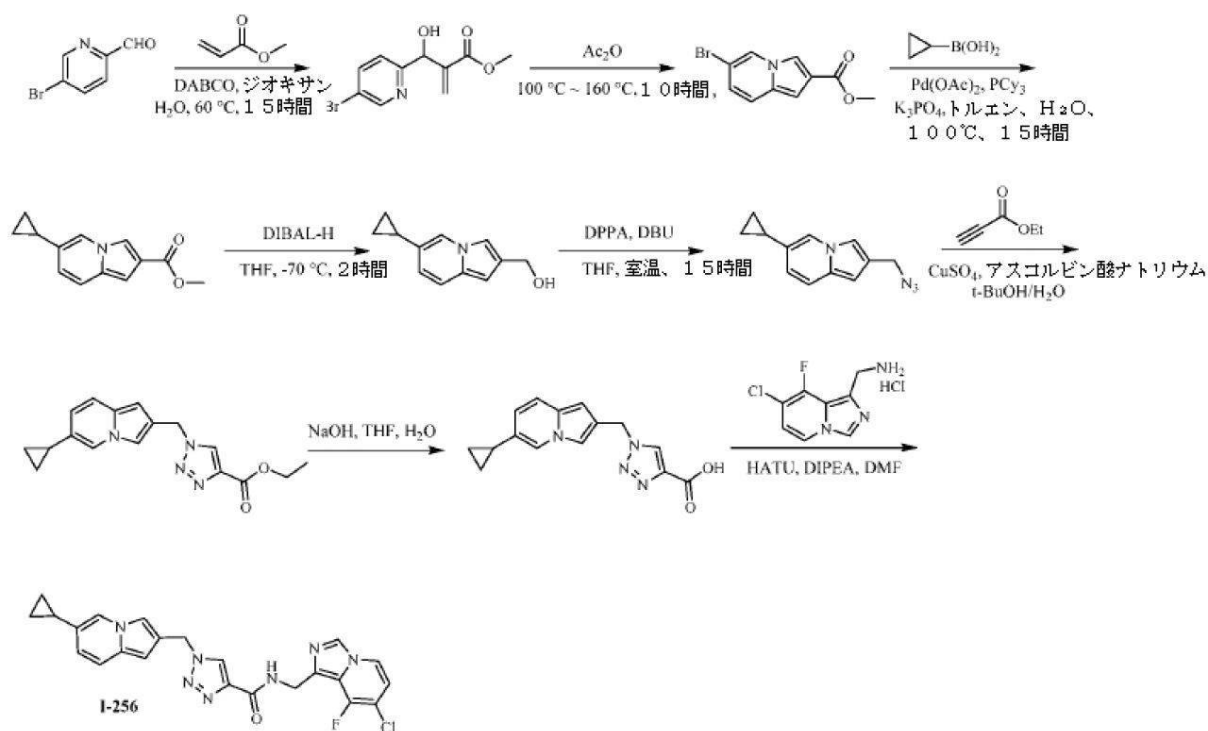
1-((5-クロロ-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-255)の合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((7-シクロプロピル-5-ヒドロキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(40mg、0.08mmol)のPOCl₃(10mL)中溶液を、80℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をNaHCO₃(10mL)中に注ぎ込み、EtOAc(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((5-クロロ-7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(12mg、29%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 499.6。純度: 97.34%(214nm)、97.80%(254nm)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.77-7.68(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.80(s, 2H), 4.97(d, J=4.2Hz, 2H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.19-1.09(m, 4H)。

【1227】

実施例256

スキーム255

【化301】



10

20

30

40

50

2-((5-ブロモピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)アクリル酸メチルの合成。5-ブロモピコリンアルデヒド(1.5 g、8.06 mmol)及びDABCO(91 mg、0.81 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)及びH₂O(5 mL)中溶液に、アクリル酸メチル(2.08 g、24.2 mmol)を添加した。得られた混合物をシールドチューブ中で60℃にて一晚攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~18% EtOAc)により精製して、生成物である2-((5-ブロモピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)アクリル酸メチル(1.8 g、82%)を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 271.7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【1228】

6-ブロモインドリジン-2-カルボン酸メチルの合成。2-((5-ブロモピリジン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)アクリル酸メチル(1.8 g、6.6 mmol)のAc₂O(10 mL)中溶液を、100℃で5時間攪拌した。LCMSにより原料の中間生成物への変換が示された。次いで、反応混合物を160℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~5% EtOAc)により精製して、生成物である6-ブロモインドリジン-2-カルボン酸メチル(1.15 g、68%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 253.7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

【1229】

6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸メチルの合成。6-ブロモインドリジン-2-カルボン酸メチル(0.88 g、3.46 mmol)、シクロプロピルボロン酸(740 mg、8.66 mmol)、Pd(OAc)₂(79 mg、0.35 mmol)、PCy₃(196 mg、0.7 mmol)、及びK₃PO₄(1.84 g、8.66 mmol)のトルエン(30 mL)/H₂O(3 mL)中混合物を、還流下、窒素雰囲気下で一晚攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をEtOAc(30 mL)とH₂O(30 mL)との間で分配した。層を分離し、水相をEtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~5% EtOAc)により精製して、生成物である6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸メチル(660 mg、88%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 216.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H)。

【1230】

(6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メタノールの合成。6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸メチル(660 mg、3.1 mmol)の無水THF(25 mL)中溶液に、窒素雰囲気下、-70℃で攪拌しながら、DIBAL-H(9.2 mL、9.2 mmol)を滴加した。得られた混合物を-70℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中の0~18% EtOAc)により精製して、生成物である6-シクロプ

ロピルインドリジン-2-カルボン酸メチル (345 mg、60%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 187.9。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 6.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.88–1.71 (m, 1H), 0.95–0.78 (m, 2H), 0.69–0.56 (d, J = 5.0 Hz, 2H)。

【1231】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジンの合成。6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸メチル (125 mg、0.67 mmol) 及び DPPA (239 mg、0.87 mmol) の無水 THF (8 mL) 中溶液に、氷 H_2O 浴で撹拌しながら、DBU (132 mg、0.87 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) と H_2O (30 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 100/1) により精製して、生成物である 2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジン (120 mg、84.5%) を淡黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 212.9。

【1232】

1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジン (90 mg、0.42 mmol) の $t-BuOH$ (3 mL) 及び H_2O (3 mL) 中溶液に、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (21 mg、0.084 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (25 mg、0.126 mmol)、及びプロピオン酸エチル (54 mg、0.55 mmol) を逐次的に添加した。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物を DCM (20 mL) と H_2O (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水相を DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中の0~50% EtOAc) により精製して、生成物である 1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (13 mg、10%) を淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 311.2。

【1233】

1-((2-シクロプロピルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-7-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (13 mg、0.042 mmol) の THF (3 mL) 中溶液に、NaOH (8 mg、0.2 mmol) の H_2O (3 mL) 中溶液を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。THF を減圧下で除去し、2NのHClで水相のpHを4~5に酸性化し、凍結乾燥して、生成物である 1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (25 mg、粗製物) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 283.0。

【1234】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-256) の合成。1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (25 mg、前のステップの粗製物)、EDCI (10 mg、0.05 mmol)、HOBt (7 mg、0.05 mmol)、及び DIPEA (16 mg、0.126 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a

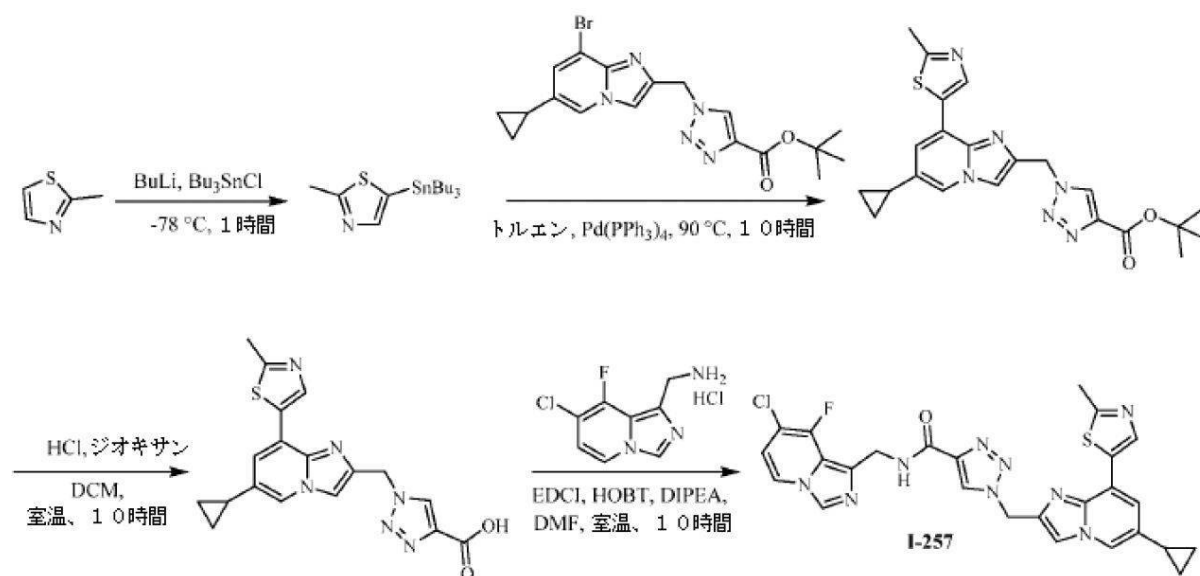
〕ピリジン-1-イル)メタンアミン(10mg、0.042mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(5mg、25%)をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 464.0。純度: 98.76(214nm)、98.85(254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.67-0.58 (m, 2H)。

【1235】

実施例257

スキーム256

【化302】



2-メチル-5-(トリブチルスタニル)チアゾールの合成。2-メチルチアゾール(0.5g、5.1mmol)のTHF(15mL)中溶液に、 $n-BuLi$ (2.4M、5mL、12mmol)を N_2 雰囲気下、 $-78^\circ C$ で滴加した。反応混合物を $-78^\circ C$ で1時間攪拌し、次いで、トリブチルスズクロリド(1.98g、6.1mmol)を添加した。次いで、得られた反応物を更に1時間攪拌した。反応物を H_2O (20mL)でクエンチし、 $EtOAc$ (50mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/ $EtOAc$ =10/1)により精製して、2-メチル-5-(トリブチルスタニル)チアゾールを無色油として得た(1.3g、収率: 66%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 5H), 1.37-1.33 (m, 8H), 1.15-1.09 (m, 5H), 0.94-0.87 (m, 9H)。

【1236】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-メチル-5-(トリブチルスタニル)チアゾール(360mg、0.93mmol)のトルエン(15mL)中溶液に、1-((8-ブロ

モ-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (325 mg、0.78 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (30 mg、0.025 mmol) を室温で添加した。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、90℃で10時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、収率: 50%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 437.1。

【1237】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (170 mg、0.39 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、HCl (ジオキサン中の4M溶液、5 mL) を添加した。得られた反応物を室温で10時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (180 mg、粗製物) を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 381.0。

【1238】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-257) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (180 mg の粗製物) の 10 mL の DMF 中溶液に、EDCI (61 mg、0.32 mmol) HOBt (43 mg、0.32 mmol)、DIPEA (168 mg、1.3 mmol)、及び (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (76 mg、0.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10時間攪拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (102 mg、収率: 47%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 561.7。純度: 95.50% (214 nm)、95.62% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

【1239】

実施例 258

スキーム 257

10

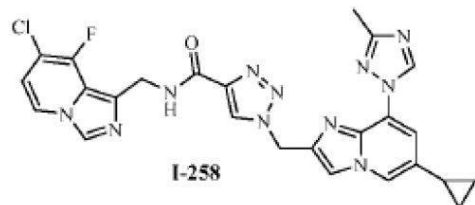
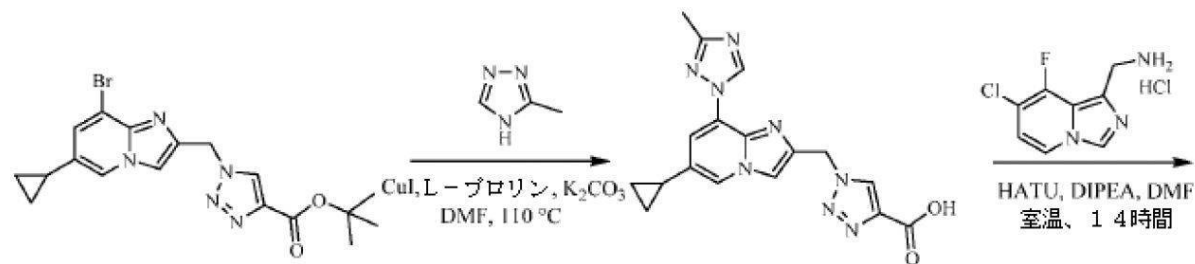
20

30

40

50

【化 3 0 3】



1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (199 mg、0.48 mmol)、CuI (28.2 mg、0.14 mmol)、L-プロリン (34.6 mg、0.29 mmol)、K₂CO₃ (199 mg、1.44 mmol)、及び3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール (121 mg、1.44 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物を、シールドチューブ中でN₂により10分間脱気した。得られた反応混合物を110 °Cまで60時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た (16 mg、9.2%収率)。ESI-MS [M+H]⁺: 364.8。

【1240】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (I-258) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (12 mg、0.033 mmol) の無水DMF (3 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (7.7 mg、0.033 mmol)、DIPEA (8.5 mg、0.066 mmol)、及びHATU (20 mg、0.05 mmol) を順次添加した。混合物を室温で14時間攪拌した。反応物をH₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを淡黄色固体として得た (6.2 mg、34%)。ESI-MS [M+H]⁺: 546.1。純度: 100.00 (214 nm) 97.96 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, D

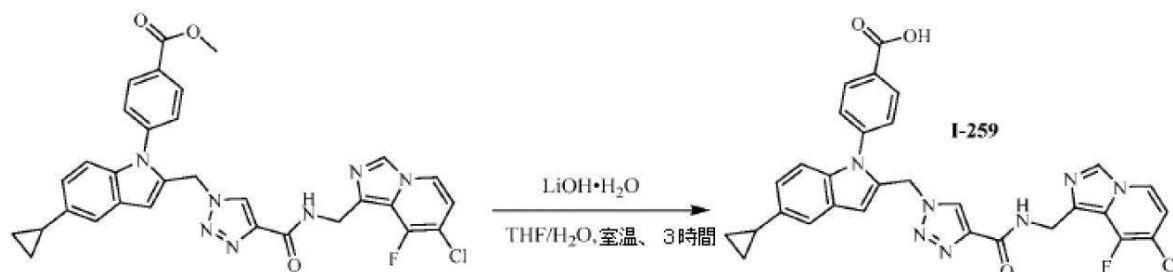
MSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.03–0.94 (m, 2H), 0.76–0.68 (m, 2H)。

【1241】

実施例259

スキーム258

【化304】



4-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)安息香酸(I-259)の合成。2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸メチル(80mg、0.13mmol)及びLiOH·H₂O(28mg、0.67mmol)のTHF/H₂O(5mL/2mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物のpHを約3に調整すると、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、固体をH₂O(5mL×3)で洗浄した。次いで、固体をフリーズドライして、2-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-シクロプロピル-1H-インドール-1-イル)酢酸(54mg、収率：70%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 584.1。純度：97.25%(214nm)、96.00%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.04–1.93 (m, 1H), 0.96–0.88 (m, 2H), 0.67–0.60 (m, 2H)。

【1242】

実施例260

スキーム259

10

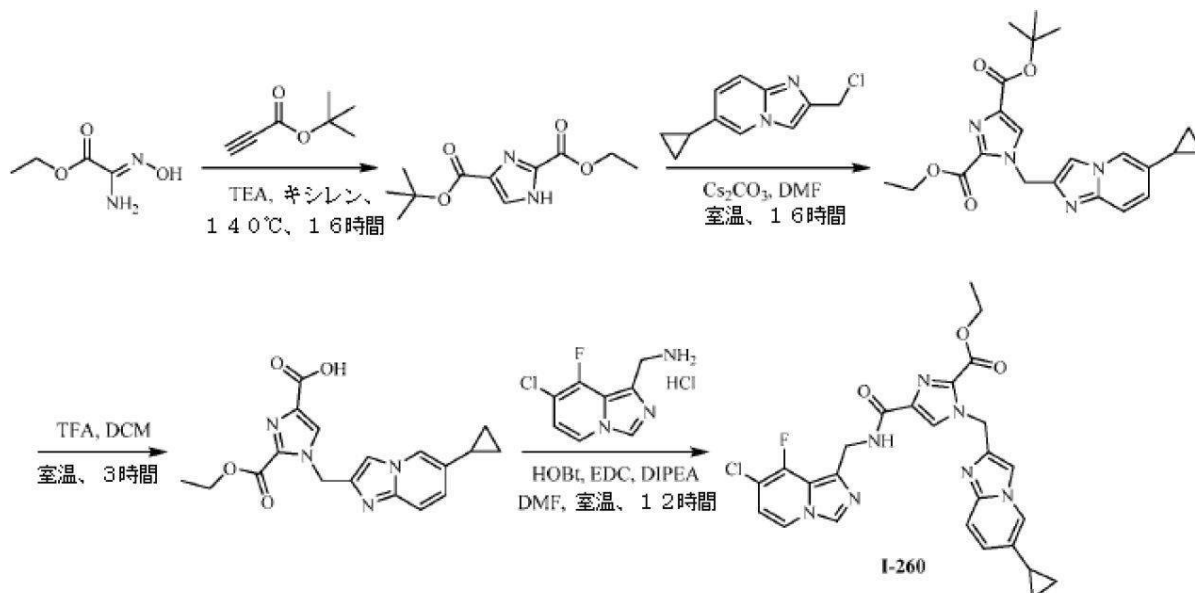
20

30

40

50

【化 3 0 5】



1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチルの合成。(Z)-2-アミノ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(660mg、5mmol)及びプロピオール酸tert-ブチル(694mg、5.5mmol)のキシレン(10mL)中混合物に、TEA(606mg、6mmol)を添加した。混合物を140℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、H₂O(25mL)を添加し、混合物をEtOAc(35mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1/1)により精製して、1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチル(400mg、収率：33%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 241.1。

【1243】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチルの合成。1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチル(240mg、1.0mmol)及びCs₂CO₃(1.0g、3.0mmol)のDMF(10mL)中混合物に、2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(310mg、1.5mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。水(40mL)を反応物に添加し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1~20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチル(240mg、収率：59%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 411.2。

【1244】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボン酸4-(tert-ブチル)2-エチル(240mg、0.6mmol)のDCM(10mL)中溶液に、TFA(1mL)を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。反応液を濃縮して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール

ル-4-カルボン酸 (250 mg の粗製物) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 355.1。

【1245】

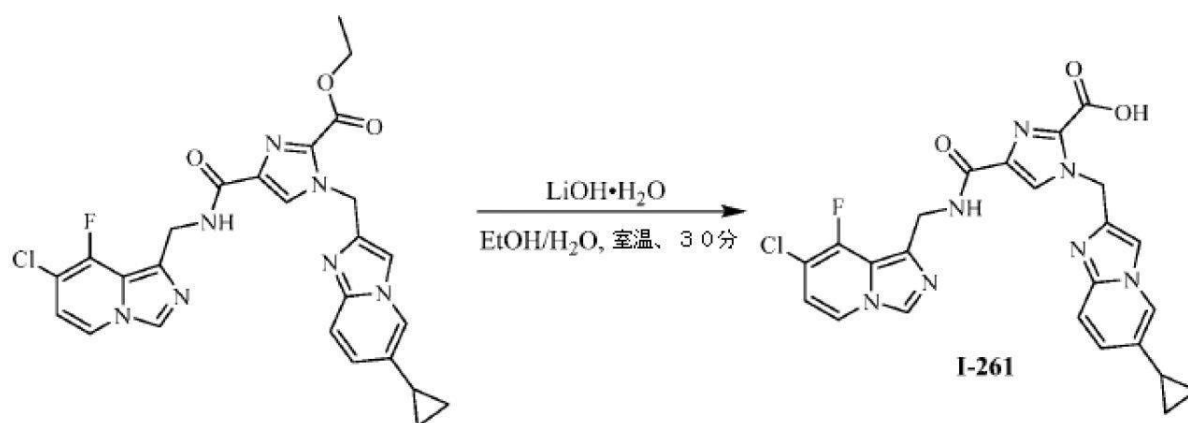
4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル (I-260) の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2-(エトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (250 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (170 mg、0.72 mmol)、及び DIPEA (400 mg、3.0 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物に、HOBt (165 mg、1.22 mmol) 及び EDCI (235 mg、1.22 mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。水 (40 mL) を添加し、混合物を EtOAc (45 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル (200 mg、収率: 61%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 536.1。純度: 97.1% (214 nm)、96.4% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.84-0.70 (m, 2H)。

【1246】

実施例 261

スキーム 260

【化306】



4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (I-261) の合成。4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル (100 mg、0.19 mmol) の EtOH/H₂O (8 mL/2 mL) 中混合物に、LiOH·H₂O (24 mg

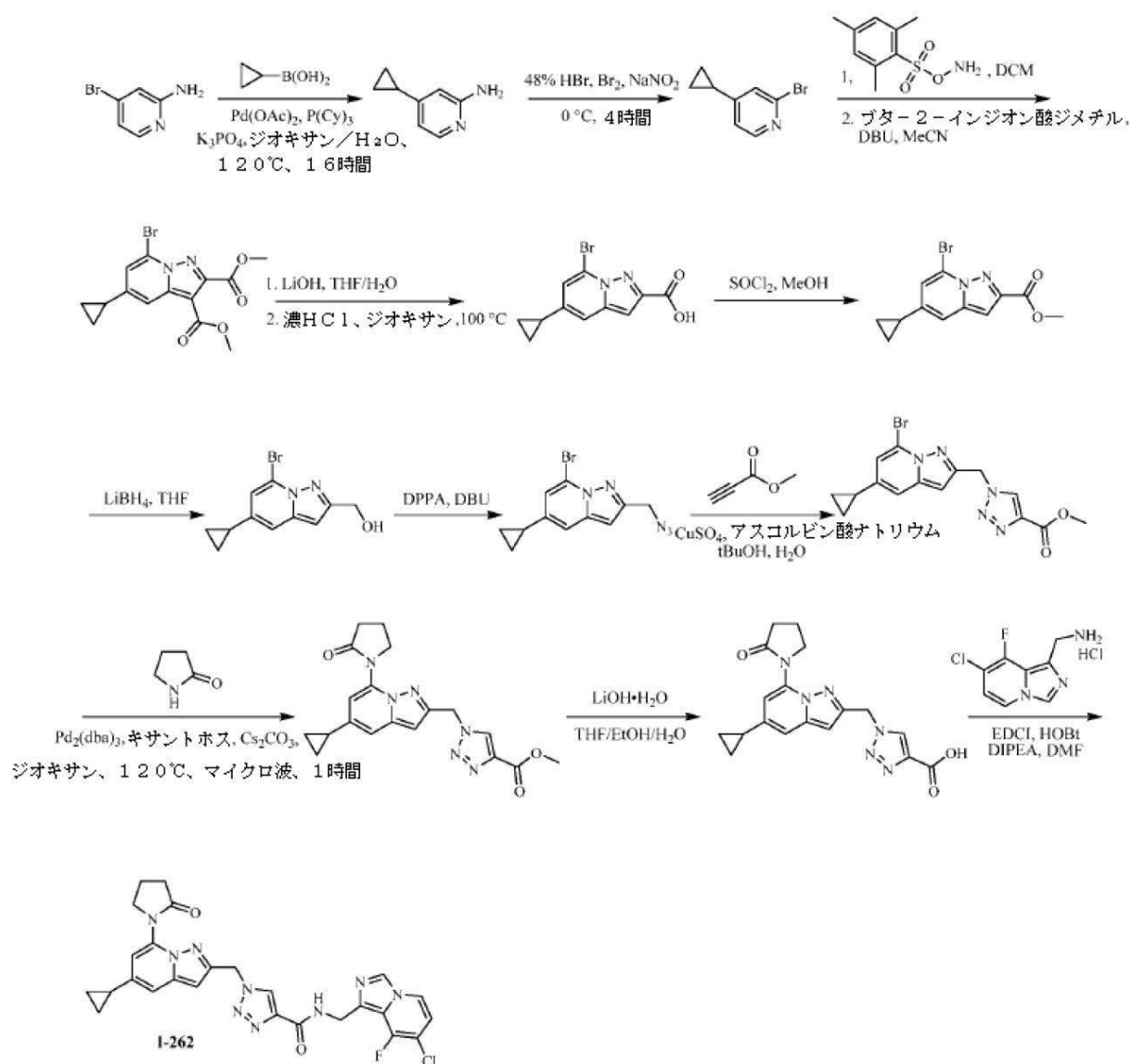
、0.56 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。HCl (1 N) により反応物のpHを約6に調整し、次いで、濃縮して、粗製物を得、これを分取HPLCにより精製して、4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(30 mg、収率:31%)を白色固体として得た。ESI-MS [M-H]⁺: 506.0。純度:83.9%(214 nm)、91.2%(254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H)。

【1247】

実施例262

スキーム261

【化307】



5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成。4-ブロモピリジン-2-アミン (5 g、29.0 mmol) のジオキサン/H₂O (50 mL/5 mL) 中溶液に、シクロ

プロピルボロン酸 (5 g、58.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (320 mg、1.45 mmol)、P(Cy)₃ (400 mg、1.45 mmol)、及びK₃PO₄ (12 g、58.0 mmol) を添加した。得られた反応混合物を窒素下、120℃で16時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (400 mL) を添加し、混合物をDCM (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1) により精製して、5-シクロプロピルピリジン-2-アミンを白色固体として得た (2.3 g、収率：60%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.1。

【1248】

2-ブロモ-4-シクロプロピルピリジンの合成。5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (800 mg、6.0 mmol) の48% HBr (20 mL) 中混合物に、NaN₂O₂ (1.2 g、18.0 mmol) のH₂O (10 mL) 中溶液を0℃で添加した。反応物を0℃で30分間撹拌した。次いで、Br₂ (2.9 g、18 mmol) を0℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を0℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した。H₂O (50 mL) を残留物に添加し、飽和NaHCO₃ 溶液を添加することによって混合物のpHを7に調整し、次いで、混合物をEtOAc (40 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) により精製して、2-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン (770 mg、65%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 197.9。

【1249】

7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチルの合成。2-ブロモ-4-シクロプロピルピリジン (2 g、10.1 mmol) のDCM (30 mL) 中溶液に、O-(メチルスルホニル) ヒドロキシルアミン (4.6 g、20.5 mmol) を室温で添加し、この温度で6時間撹拌した。蒸発させて、粗製中間体を得た後、これをMeCN (30 mL) 中に再溶解し、DBU (3.1 g、20.5 mmol)、ブター-2-インジオン酸ジメチル (2.9 g、20.5 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で7時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1) により精製して、7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル (520 mg、14.5%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 352.8。

【1250】

7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸の合成。7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2, 3-ジカルボン酸ジメチル (200 mg、0.57 mmol) 及びLiOH (47 mL、1.14 mmol) のTHF/H₂O (10 mL/2 mL) 中混合物を、室温で5時間撹拌した。蒸発させた後、混合物を12 NのHCl (2 mL) 及びジオキサン (2 mL) 中に室温で再溶解した。反応混合物を100℃で更に5時間撹拌した。飽和NaHCO₃ 溶液を添加することによって反応物のpH値を5に調整し、次いで、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 5/1) により精製して、7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸 (100 mg、63%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 280.9。

【1251】

7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸メチルの合成。7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸 (610 mg、2.2 mmol)、SOCl₂ (0.5 mL) のCH₃OH (10 mL) 中混合物を、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1) により精製して、7-ブ

10

20

30

40

50

ロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸メチル (400mg、62%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 296.9。

【1252】

(7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノールの合成。7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-カルボン酸 (200mg、0.68mmol) の THF (15mL) 中溶液に、LiBH₄ (28mg、1.36mmol) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応物を NH₄Cl 飽和水溶液 (320mL) によりクエンチし、EtOAc (35mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=2/1) により精製して、(7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノール (160mg、89%) を白色の油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 266.9。

【1253】

2-(アジドメチル)-7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジンの合成。(7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メタノール (150mg、0.56mmol) 及び DPPA (170mg、0.62mmol) のトルエン (7mL) 中溶液に、DBU (102mg、0.67mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。水 (15mL) を添加し、混合物を DCM (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=10/1) により精製して、2-(アジドメチル)-7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (120mg、73%) を無色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 291.9。

【1254】

1-((7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-(アジドメチル)-7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (120mg、0.41mmol)、プロピオール酸メチル (52mg、0.62mmol)、CuSO₄·5H₂O (20mg、0.08mmol)、NaVc (24mg、0.12mmol) の t-BuOH/H₂O (4mL/3mL) 中混合物を、室温で 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、1-((7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (130mg、84%) を白色の油として得た。ESI-MS $[M]^+$: 375.8。

【1255】

1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルの合成。1-((7-ブロモ-5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (90mg、0.24mmol) のジオキサン (10mL) 中溶液に、ピロリジン-2-オン (30mg、0.36mmol)、Pd₂(dba)₃ (27mg、0.03mmol)、キサントホス (29mg、0.05mmol)、及び Cs₂CO₃ (162mg、0.5mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下、マイクロ波条件下、120℃ で 1 時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。水 (40mL) を残留物に添加し、DCM (70mL×3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/4) により精製して、1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルを白色固体として得た (40mg、44%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 381.1。

【1256】

1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(40mg、0.1mmol)、LiOH·H₂O(9mg、0.2mmol)のTHF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/2mL)中混合物を、室温で0.5時間攪拌した。HCl(1N)により反応混合物のpHを酸性化し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをエーテルにより洗浄して、1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(50mg、粗製物)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 367.2。

10

【1257】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-262)の合成。1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(50mg、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(19mg、0.08mmol)、EDCI(17mg、0.09mmol)、HOBT(12mg、0.09mmol)、DIPEA(26mg、0.2mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。H₂O(20mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((5-シクロプロピル-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(3mg、収率:5%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 547.8。純度:99.82%(214nm)、99.61%(254nm)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.39(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.60-6.56(m, 2H), 6.34(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.04(t, J=6.8Hz, 2H), 2.65(t, J=8.0Hz, 2H), 2.35-2.25(m, 2H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.04-1.02(m, 2H), 0.77-0.76(m, 2H)。

20

30

【1258】

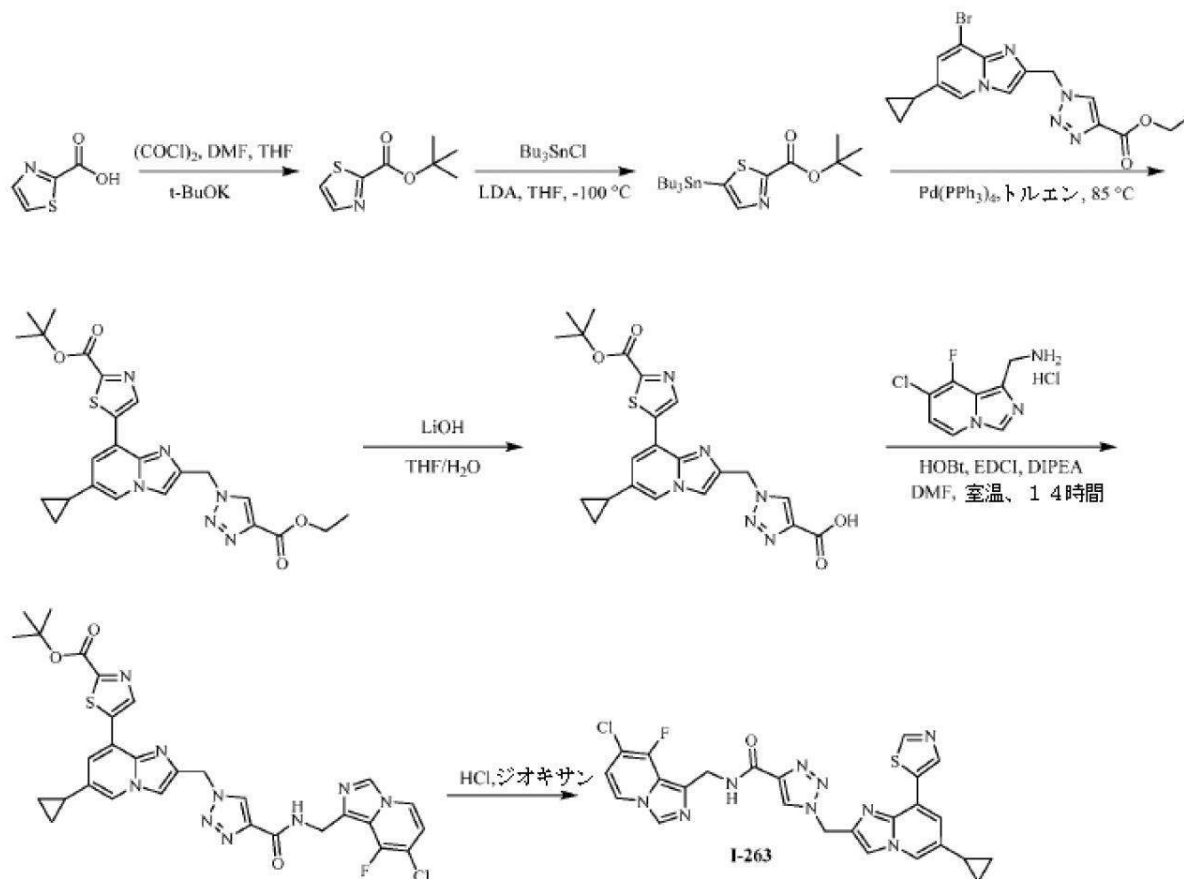
実施例263

スキーム262

40

50

【化 3 0 8】



10

20

チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成。チアゾール-2-カルボン酸 (300mg、2.3mmol) の THF (6mL) 中溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (590mg、4.6mmol) 及び DMF (0.1mL) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで、 $t\text{-BuOK}$ (386mg、3.5mmol) をこれに添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液 (20mL) でクエンチし、 EtOAc (40mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/2) により精製して、チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを黄色固体として得た (250mg、収率：58%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.0。

30

【1259】

5-(トリブチルスタンニル)チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成。チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (510mg、2.7mmol) の THF (40mL) 中溶液に、LDA (1.5mL、2M、3.0mmol) を -100°C で添加した。反応混合物をこの温度で15分間攪拌し、次いで、 Bu_3SnCl (980mg、3.0mmol) を添加した。反応混合物を -100°C で10分間、更に1時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液 (15mL) によりクエンチし、 EtOAc (30mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、5-(トリブチルスタンニル)チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルを透明油として得た (900mg、収率：69%)。

40

【1260】

5-(6-シクロプロピル-2-((4-(エトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成。5-(トリブチルスタンニル)チアゾ

50

ール-2-カルボン酸tert-ブチル(520mg、1.1mmol)、1-((8-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(386mg、0.99mmol)、Pd(PPh₃)₄(127mg、0.11mmol)のトルエン(10mL)中混合物を、N₂下、85℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=3/1)により精製して、5-(6-シクロプロピル-2-((4-(エトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸tert-ブチル(290mg、収率：59%)を赤色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：494.9。

10

【1261】

1-((8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)チアゾール-5-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。5-(6-シクロプロピル-2-((4-(エトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸tert-ブチル(190mg、0.38mmol)、LiOH(24mg、0.57mmol)のTHF/H₂O(5mL/5mL)中混合物を、室温で0.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して、1-((8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)チアゾール-5-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した(210mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺：466.9。

20

【1262】

5-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)チアゾール-5-イル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(105mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(50mg、0.21mmol)、EDCI(42mg、0.24mmol)、HOBT(32mg、0.24mmol)、及びDIPEA(69mg、0.54mmol)のDMF(7mL)中混合物を、室温で16時間撹拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを分取TLCにより精製して、5-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸tert-ブチル(80mg、収率：2ステップで65%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：647.5。

30

40

【1263】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(チアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-263)の合成。5-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)チアゾール-2-カルボン酸tert-ブチル(50mg、0.077mmol)のジオキサン(5mL)中混合物に、HCl(ジオキサン中の4M溶液、3mL)を添加した。得られた反応物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をDC

50

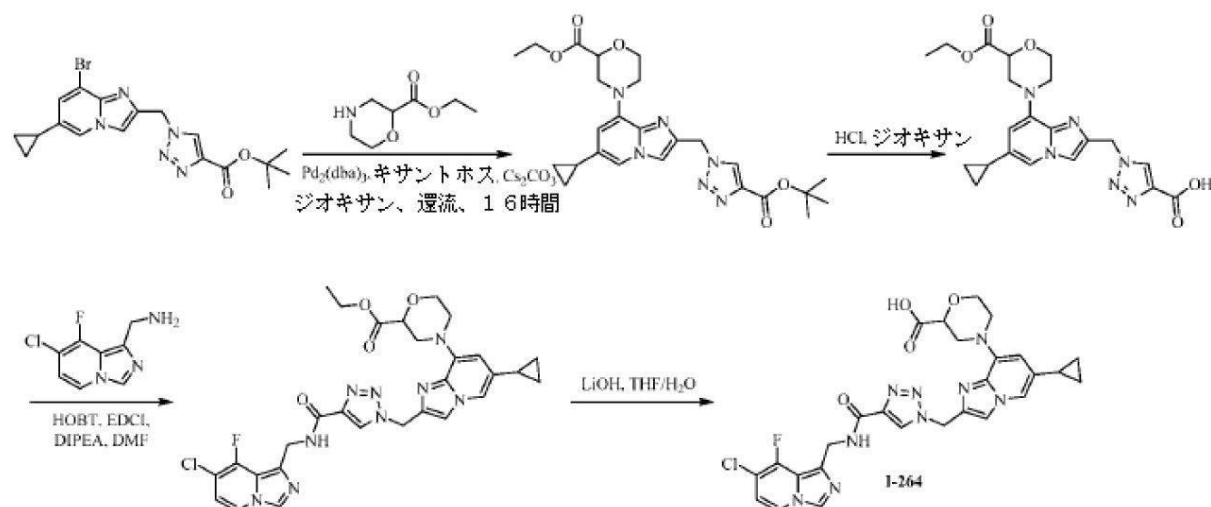
M/MeOH (30 mL、10/1 (v/v)) で希釈し、H₂O (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(チアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (10 mg、収率：23.7%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 547.8。純度：100.00 (214 nm)、100.00 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H)。

【1264】

実施例 264

スキーム 263

【化309】



4-(2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチルの合成。1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、0.24 mmol)、モルホリン-2-カルボン酸エチル (114 mg、0.72 mmol)、及びCs₂CO₃ (235 mg、0.72 mmol) のジオキサン (5 mL) 中混合物に、Pd₂(dba)₃ (22 mg、0.024 mmol) 及びキサントホス (28 mg、0.048 mmol) を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、EtOAc (30 mL×3) で抽出し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC (EA/PE=2/1) により精製して、4-(2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチル (60 mg、収率：50%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 497.2。

【1265】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)モルホリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。4-(2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1

、2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチル(60mg、0.12mmol)のジオキサン(2mL)中混合物に、HCl(ジオキサン中の4M溶液、1mL)を添加した。得られた反応物を25℃で2時間攪拌した。反応物を濃縮して、1-(6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)モルホリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(65mg、収率:100%)を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 441.2。

【1266】

4-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチルの合成。1-(6-シクロプロピル-8-(2-(エトキシカルボニル)モルホリノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(65mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(43mg、0.18mmol)、HOBt(33mg、0.24mmol)、EDCI(46mg、0.24mmol)のDMF(5mL)中混合物に、DIPEA(93mg、0.72mmol)を添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。水(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、4-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチル(70mg、収率:93%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 622.2。

【1267】

4-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸(264)の合成。4-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸エチル(70mg、0.11mmol)のTHF/H₂O(2/2mL)中混合物に、LiOH(8.1mg、0.33mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。HCl(1N)により反応物のpHを調整し、濃縮して、粗製物を得、分取HPLCにより精製して、4-(2-(4-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)モルホリン-2-カルボン酸(20.4mg、収率:30%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 594.2。純度:98.05%(214nm)、97.76%(254nm)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.77-3.06 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.9

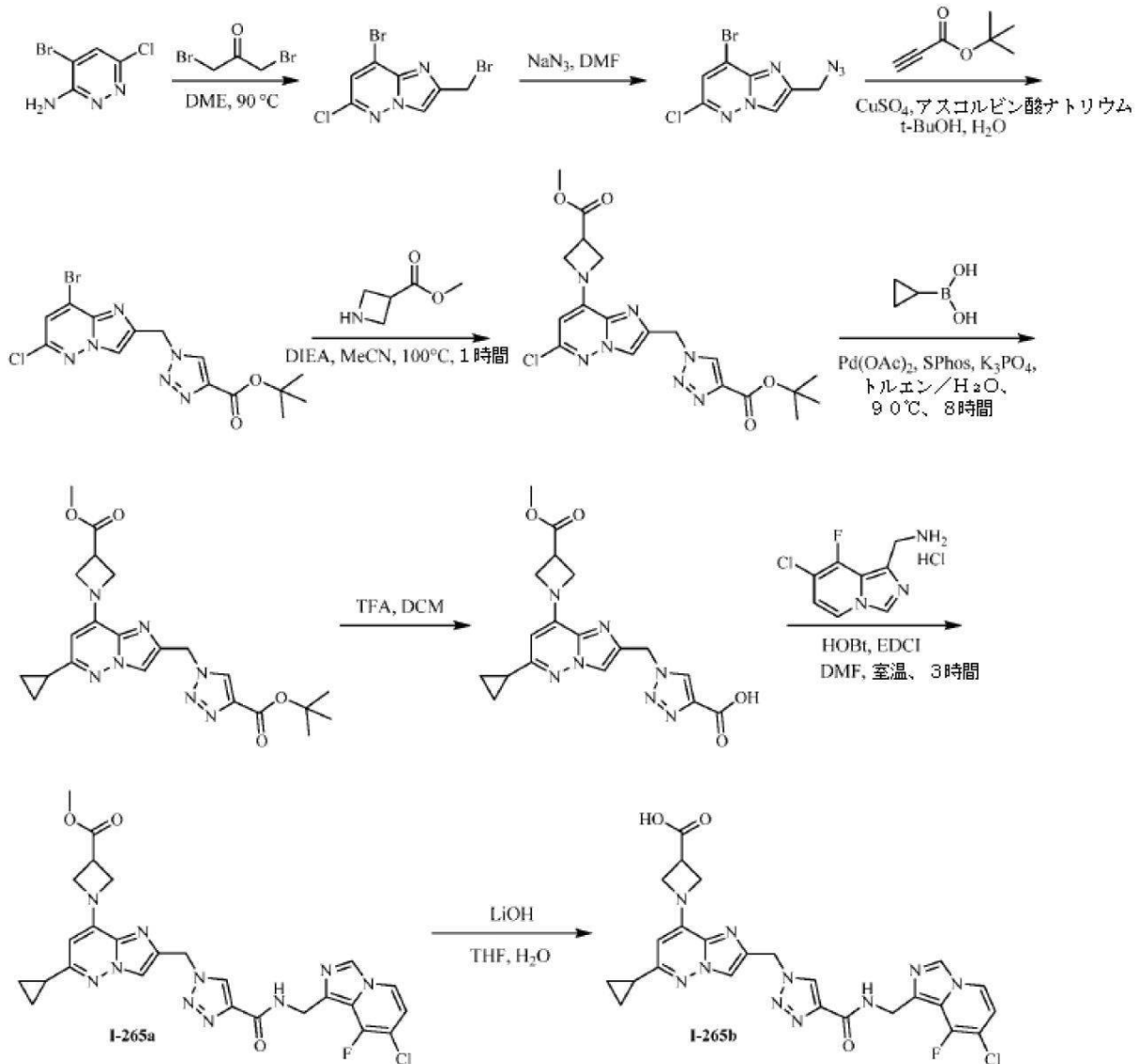
0-0.85 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

【1268】

実施例265

スキーム264

【化310】



8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(13.0g、62.5mmol)及び1,3-ジブロモプロパン-2-オン(40.5g、187.5mmol)のDME(100mL)中混合物を、90℃で16時間攪拌した。反応物を NaHCO_3 飽和水溶液(100mL)でクエンチし、 EtOAc (100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=15/1)により精製して、8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(13.5g、収率：66.5%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：325.9。

【1269】

2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。8-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(7.5g、23.1mmol)のDMF(30mL)中溶液に、 NaN_3 (2.0g、30.0mmol)を添加した。得られた反応物を25℃で3時間攪拌した。 H_2O (

80 mL) を反応物に添加し、EtOAc (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (5.1 g、収率: 77%) を黄色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 286.0。

【1270】

1-((8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-(アジドメチル)-8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (5.1 g、17.8 mmol) のt-BuOH (15 mL) 及びH₂O (15 mL) 中溶液に、プロピオン酸tert-ブチル (6.7 g、53.4 mmol)、CuSO₄ (0.6 g、3.6 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (0.7 g、3.6 mmol) を添加した。得られた混合物を25℃で16時間攪拌した。溶媒を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、1-((8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (3.5 g、収率: 47%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 413.1。

【1271】

1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (600 mg、1.5 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中溶液に、アゼチジン-3-カルボン酸メチル (300 mg、2.3 mmol) 及びDIPEA (600 mg、4.5 mmol) を添加した。混合物を100℃で2時間攪拌した。水 (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=1/1) により精製して、1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (550 mg、収率: 82%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 448.2。

【1272】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (550 mg、1.2 mmol) 及びシクロプロピルボロン酸 (320 mg、3.69 mmol) のトルエン (20 mL) 及びH₂O (2 mL) 中溶液に、K₃PO₄ (900 mg、4.3 mmol)、SPhos (50 mg、0.12 mmol)、及びPd(OAc)₂ (30 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物をN₂下、90℃で8時間攪拌した後、水 (40 mL) を添加し、EtOAc (40 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (550 mg、収率: 98.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 454.2。

【1273】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、1.2 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、TFA (3 mL) を添加した。得られた反応混合物を 25℃で3時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製の1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (600 mg の粗製物) を黒色固体として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 398.1。

10

【1274】

1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル (I-265a) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (600 mg、前のステップの粗製物) の DMF (20 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (470 mg、2.0 mmol)、HOBt (270 mg、2.0 mmol)、EDCI (380 mg、2.0 mmol)、及び DIPEA (500 mg、3.9 mmol) を添加した。混合物を 25℃で3時間攪拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル (350 mg、収率: 50%) を蒼白色の固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 579.1。純度: 95.43% (214 nm)、95.27 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 1H), 0.98-0.83 (m, 4H)。

20

30

【1275】

1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (I-265b) の合成。1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3-カルボン酸メチル (150 mg、0.26 mmol) の THF/H₂O (4 mL/4 mL) 中溶液に、LiOH (32 mg、0.77 mmol) を添加した。混合物を 25℃で3時間攪拌した。HCl (1N) により反応物の pH を調整すると、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、ケーキを乾燥して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)アゼチジン-3

40

50

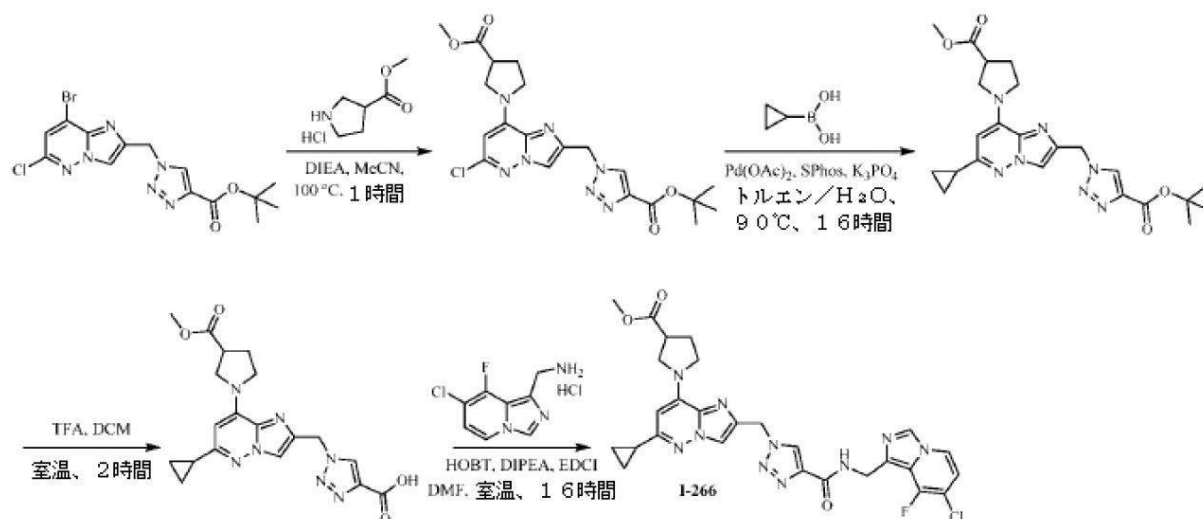
ーカルボン酸 (46 mg、収率：31.4%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 565.2。純度：95.74% (214 nm)、95.45% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.79–6.73 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.61–3.53 (m, 1H), 1.98–1.90 (m, 1H), 0.95–0.85 (m, 4H)。

【1276】

実施例266

スキーム265

【化311】



1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (300 mg、0.73 mmol)、ピロリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩 (725 mg、4.38 mmol)、及びDIPEA (723 mg、5.11 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に。混合物を100°Cで1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/30) により精製して、1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (250 mg、収率：74.6%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 462.1。

【1277】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。1-((6-クロロ-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (250 mg、0.54 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (140 mg、1.62 mmol)、SPhos (22 mg、0.05 mmol)、Pd(OAc)₂ (12 mg、0

・ 0.5 mmol)、及び K_3PO_4 (345 mg、1.62 mmol) のトルエン/ H_2O (10 mL/1 mL) 中溶液に。混合物を 90℃で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/20) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、収率: 79.0%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 468.2。

【1278】

1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.43 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を添加した。得られた混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (210 mg、粗製物) を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 412.1。

【1279】

1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (I-266) の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (210 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (132 mg、0.56 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、HOBt (104 mg、0.77 mmol)、EDCI (148 mg、0.77 mmol)、及び DIPEA (300 mg、2.28 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。 H_2O (40 mL) を反応物に添加し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、1-(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (70 mg、収率: 2 ステップで 26%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 593.2。純度: 99.08% (214 nm)、99.10% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 4H)。

【1280】

実施例 267

スキーム 266

10

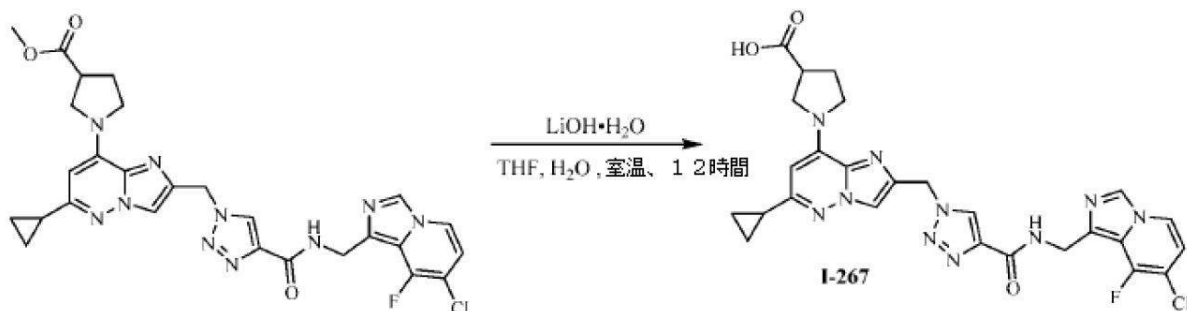
20

30

40

50

【化 3 1 2】



10

1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸 (I-267) の合成。1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (56 mg、0.09 mmol) の THF/H₂O (4 mL/2 mL) 中溶液に、LiOH·H₂O (12 mg、0.28 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 2 時間攪拌し、HCl (1 N) により反応物の pH を 4 に調整し、混合物を濃縮して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、1-((2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)ピロリジン-3-カルボン酸 (15 mg、収率：28%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 579.1。純度：92.22% (214 nm)、95.13% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.68 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.3, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.75–5.67 (m, 2H), 4.69 (d, J = 5.4, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.17–1.95 (m, 3H), 0.98–0.89 (m, 4H)。

20

30

【1281】

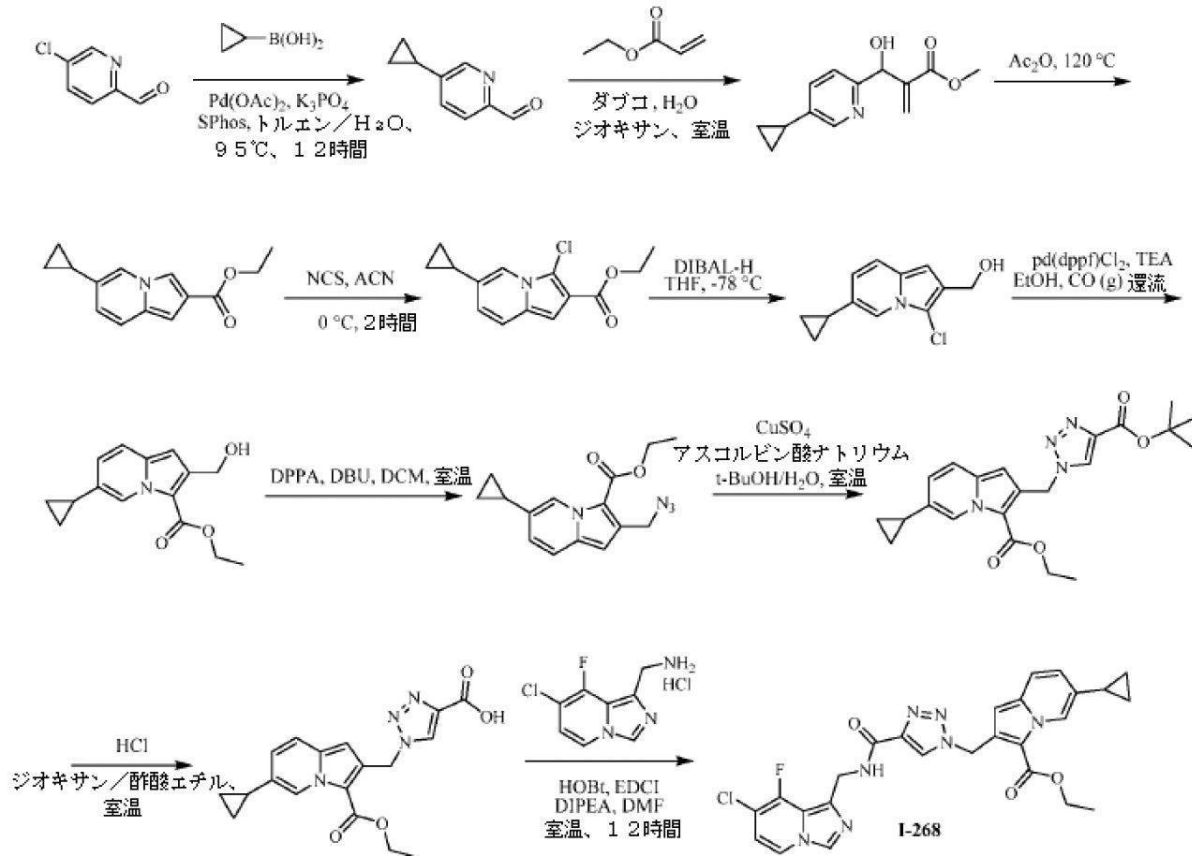
実施例 268

スキーム 267

40

50

【化 3 1 3】



10

20

30

40

50

(PE:EA=10:1)により精製して、6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸エチル(5.49g、収率:63.0%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 230.1。

【1284】

3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸エチルの合成。6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸エチル(1.5g、6.6mmol)及びNCS(1.05g、7.9mmol)のCH₃CN(30mL)中混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、NaHCO₃飽和水溶液を反応物に添加し、EtOAc(70mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20:1)により精製して、3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸エチル(900mg、収率:52%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 264.1。

【1285】

(3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メタノールの合成。3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-カルボン酸エチル(1.5g、5.7mmol)のTHF(25mL)中混合物に、DIBAL-H(14mL、1M、14.25mmol)を0℃で滴加した。反応物を0℃で2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液(30mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、(3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メタノール(1g、粗製物)を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 222.1。

【1286】

6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)インドリジン-3-カルボン酸エチルの合成。(3-クロロ-6-シクロプロピルインドリジン-2-イル)メタノール(1g、粗製物)、Pd(dppf)Cl₂(329mg、0.45mmol)、及びTEA(1.36g、13.5mmol)のEtOH(40mL)中混合物を、CO下で24時間還流した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)により精製して、6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)インドリジン-3-カルボン酸エチル(248mg、収率:2ステップで17%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 260.1。

【1287】

2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジン-3-カルボン酸エチルの合成。6-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)インドリジン-3-カルボン酸エチル(248mg、0.95mmol)及びDPPA(790mg、2.87mmol)のDCM(8.0mL)中混合物に、DBU(436mg、2.87mmol)を0℃で滴加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)により精製して、2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジン-3-カルボン酸エチル(203mg、収率:75%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

【1288】

2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピルインドリジン-3-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルインドリジン-3-カルボン酸エチル(203mg、0.71mmol)、プロピオール酸tert-ブチル(120mg、0.94mmol)、CuSO₄(150mg、0.94mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(681mg、3.44mmol)のt-BuOH(8mL)及びH₂O(4mL)中反応混合物を、室温で16時間攪拌した。H₂O(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1

10

20

30

40

50

0 : 1) により精製して、2 - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルインドリジン - 3 - カルボン酸エチル (2 0 4 m g 、 収率 : 7 0 %) を得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 1 1 . 1 。

【 1 2 8 9 】

1 - ((6 - シクロプロピル - 3 - (エトキシカルボニル) インドリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の合成。2 - ((4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルインドリジン - 3 - カルボン酸エチル (2 0 3 m g 、 0 . 5 m m o l) の H C l (1 , 4 - ジオキサン中の 2 M 、 6 m L) 及び E t O A c (2 m L) 中反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。反応物を濃縮して、粗製物を得、これを分取 H P L C により精製して、1 - ((6 - シクロプロピル - 3 - (エトキシカルボニル) インドリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (4 1 m g 、 収率 : 2 3 %) を得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 3 5 5 . 1 。

【 1 2 9 0 】

2 - ((4 - (((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルインドリジン - 3 - カルボン酸エチル (I - 2 6 8) の合成。1 - ((6 - シクロプロピル - 3 - (エトキシカルボニル) インドリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (4 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 (7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メタンアミン塩酸塩 (4 9 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 H O B T (4 1 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 E D C I (5 8 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 及び D I P E A (7 7 m g 、 0 . 6 m m o l) の D M F (2 m L) 中混合物を、室温で 1 6 時間攪拌した。水 (3 0 m L) を反応物に添加し、E t O A c (3 0 m L × 3) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得、これを分取 T L C (D C M : M e O H = 1 0 : 1) により精製して、2 - ((4 - (((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) カルバモイル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 6 - シクロプロピルインドリジン - 3 - カルボン酸エチル (2 8 m g 、 収率 : 4 4 %) を得た。E S I - M S [M + H] ⁺ : 5 3 6 . 1 。純度 : 9 3 . 8 2 % (2 1 4 n m) 、 9 9 . 0 0 % (2 5 4 n m) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 9 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 7 2 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (d , J = 4 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 1 2 H z , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 8 9 (m , 1 H) , 6 . 7 6 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 4 (s , 1 H) 5 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 7 0 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 4 . 3 3 (q , J = 6 . 6 H z , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 3 1 (t , J = 8 H z , 3 H) , 0 . 9 7 - 0 . 9 4 (m , 2 H) , 0 . 7 1 - 0 . 6 7 (m , 2 H) 。

【 1 2 9 1 】

実施例 2 6 9

スキーム 2 6 8

10

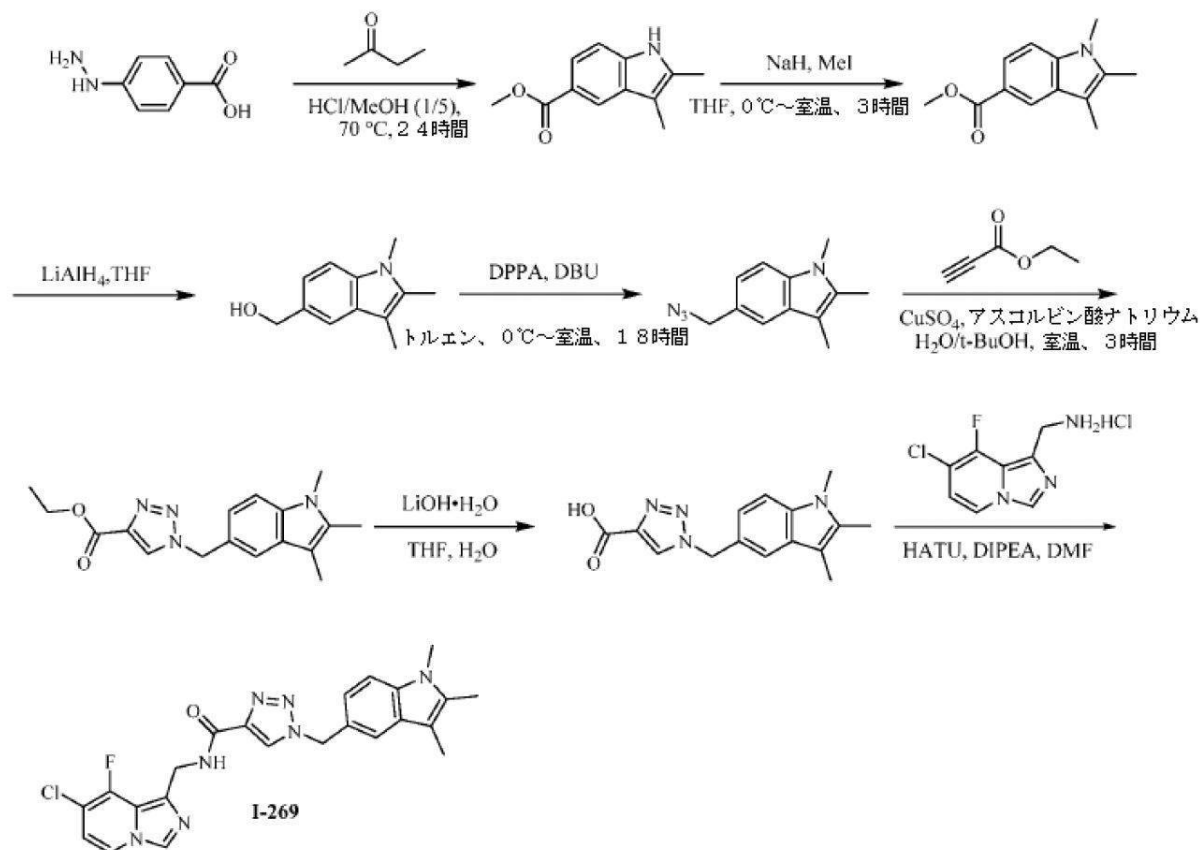
20

30

40

50

【化 3 1 4】



2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルの合成。4-ヒドラジニル安息香酸 (3.04 g、20.0 mmol) 及びブタン-2-オン (2.88 g、40.0 mmol) の HCl/MeOH (5 mL/30 mL) 中混合物を、70 °C で 24 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 40/1) により精製して、2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (2.50 g、収率：61.6%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 204.1。

【1292】

1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルの合成。2, 3-ジメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (2.3 g、11.33 mmol) の無水 THF (25 mL) 中混合物に、NaH (1.05 g、60 重量%、15.86 mmol) を 0 °C で添加した。0.5 時間後、THF (5 mL) 中の MeI (0.85 mL、13.60 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。反応物を 2 M の H₂O (50 mL) でクエンチし、pH 値を 6 に調整した。混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 9/1) により精製して、1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1.80 g、73%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 218.1。

【1293】

(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル) メタノールの合成。1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1.6 g、7.37 mmol) の無水 THF (30 mL) 中混合物に、LiAlH₄ (336.0 mg、8.8 mmol) を N₂ 下、0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。これを H₂O (5 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、(1, 2, 3-トリメチル-1H-インドール-5-イル) メタノール (1.4 g、粗製物) を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 190.1。これを精製することなく次のステップに直接

10

20

30

40

50

使用した。

【1294】

5-(アジドメチル)-1,2,3-トリメチル-1H-インドールの合成。(1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メタノール(800mg、粗製物)及びDPPA(2.7mL、12.70mmol)の無水DCM(20.0mL)中混合物に、DBU(1.9mL、12.70mmol)を0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、DCM(50mL)で希釈し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)により精製して、5-(アジドメチル)-1,2,3-トリメチル-1H-インドールを黄色固体として得た(350mg)。ESI-MS [M+H]⁺: 215.1。

10

【1295】

1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。5-(アジドメチル)-1,2,3-トリメチル-1H-インドール(350mg、1.63mmol)、プロピオン酸エチル(208mg、2.13mmol)、CuSO₄(130mg、0.82mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(162mg、0.82mmol)のH₂O/t-BuOH(5.0mL/5.0mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=25/1)により精製して、1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(250mg、収率:49%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 313.1。

20

【1296】

1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(100.0mg、0.32mmol)及びLiOH·H₂O(40.3mg、0.96mmol)のTHF/H₂O混合溶媒(2mL/2mL)中溶液を、室温で3時間攪拌した。1MのHCl溶液によりpH値を3に調整すると、白色固体が沈殿した。固体を濾過し、乾燥して、1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60.0mg、収率:66%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

30

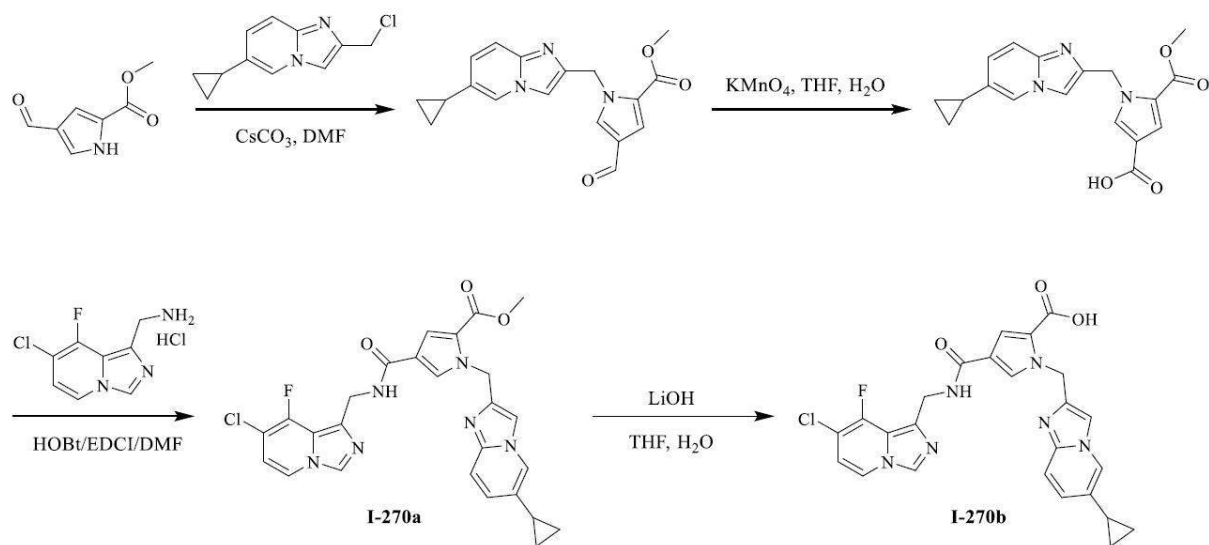
【1297】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(I-269)の合成。1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60.0mg、0.21mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(58.8mg、0.25mmol)、HATU(119.7mg、0.315mmol)、及びDIPPA(135.5mg、1.05mmol)のDMF(5mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((1,2,3-トリメチル-1H-インドール-5-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(30.0mg、収率:31%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 466.1。純度:99.4%(214nm)、98.6%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66(t, J=5.4Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 6.80-6.68(m, 1H), 5.65(s, 2H), 4.68(d, J=5.5H

40

50

z, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
 【1298】
 実施例270
 スキーム269
 【化315】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルの合成。4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(0.2g、1.3mmol)及び2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.14g、1.7mmol)のDMF(5mL)中混合物を、25℃で3時間撹拌した。水(30mL)を反応物に添加し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=1/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(251mg、収率：59%)を蒼白色の固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 324.0。

【1299】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(0.2g、0.62mmol)及びKMnO₄(0.15g、0.93mmol)のTHF(10mL)及びH₂O(10mL)中溶液を、25℃で5時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(0.2g、収率：95.6%)を白色固体として得た。ESI-MS[M+H]⁺: 340.1。

【1300】

4-(((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(I-270a)の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(0.2g、0.6mmol)のDMF(10mL)中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(0.2g、0.9mmol)、HOBt(

10

20

30

40

50

0.86 g、0.72 mmol)、EDCI (0.14 g、0.72 mmol)、及び DIPEA (0.22 g、1.8 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製物を得、これを分取 HPLC により精製して、4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル (100 mg、収率：33.3%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 521.1。純度：96.18% (214 nm)、96.94 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.62 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H)。

10

【1301】

4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (I-270b) の合成。4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル (60 mg、0.12 mmol) の THF (5 mL) 及び H₂O (5 mL) 中溶液に、LiOH (0.02 g、0.6 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 4 時間撹拌した。反応物を濃縮して、THF を除去した。HCl (1 N) により残留物の pH を酸性化すると、白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、乾燥して、4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (46 mg、収率：75%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 507.1。純度：97.86% (214 nm)、98.12% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 2H)。

20

30

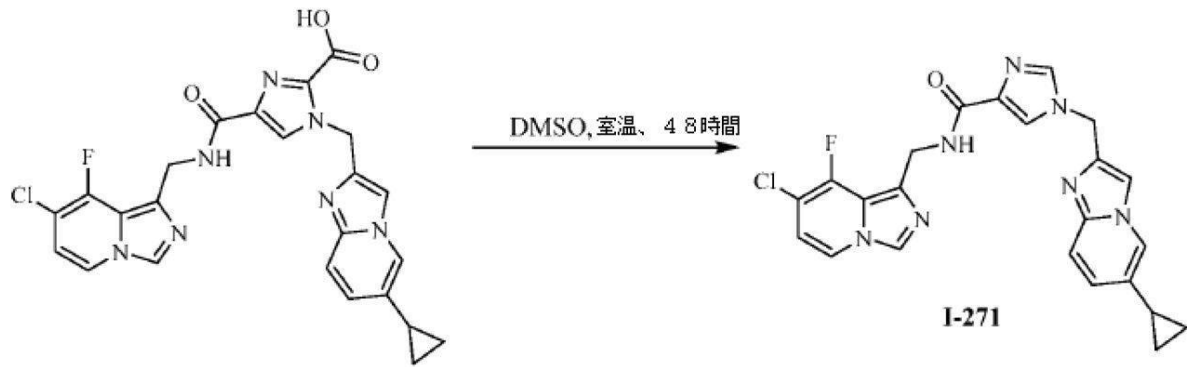
【1302】

実施例 271

スキーム 270

40

【化 3 1 6】



10

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (I-271) の合成。4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (10 mg、0.02 mmol) の DMSO (1 mL) 中混合物を、室温で 48 時間撹拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。濃縮した後、残留物を分取 TLC (MeOH/DCM = 10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (6.0 mg、収率：66%) を白色固体として得た。ESI-MS [M-H]⁻: 464.1。純度：100% (214 nm)、99.7% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.71-0.58 (m, 2H)。

20

30

【1303】

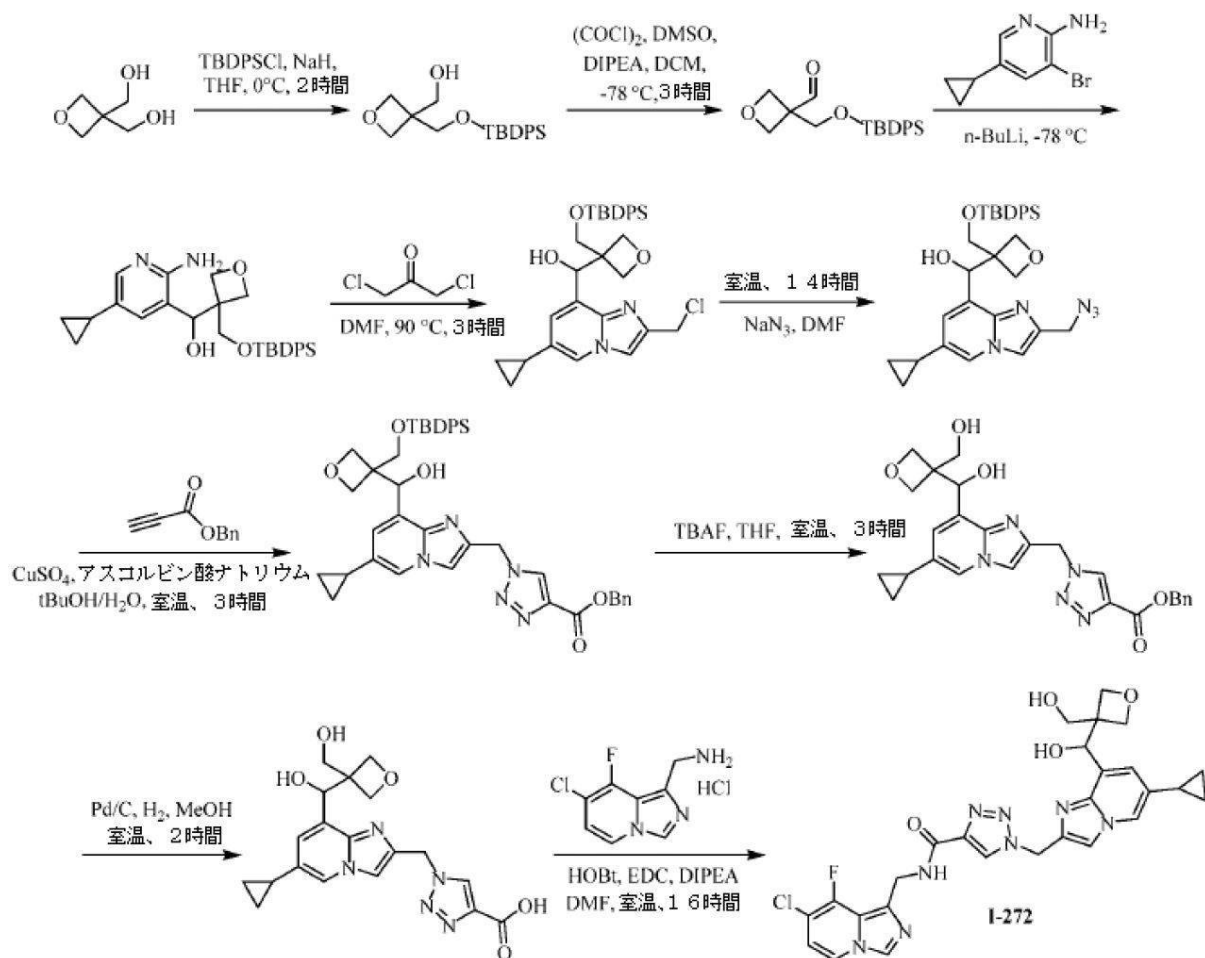
実施例 272

スキーム 271

40

50

【化 3 1 7】



(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノールの合成。オキセタン-3, 3-ジイルジメタノール (2.36 g、20 mmol) の THF (120 mL) 中溶液に、NaH (800 mg、パラフィン油中の 60% 懸濁液、20 mmol) を 0°C でゆっくりと添加した。混合物を 0°C で 30 分間撹拌した。次いで、TBDPSCl (5.48 g、20 mmol) の THF (20 mL) 中溶液を反応物に添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。H₂O (150 mL) を添加し、混合物を EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノールを黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した (6.5 g の粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 357.1。

【1304】

3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-カルバルデヒドの合成。塩化オキサリル (3.45 g、28 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液に、DMSO (2.2 g、28 mmol、10 mL の DCM 中溶液) を -78°C でゆっくりと添加した。反応物を 30 分間撹拌した。次いで、(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール (前のステップの 6.5 g 粗製物) の溶液を添加した。得られた反応物を -78°C で 2 時間撹拌した。DIPEA (9.6 mL、54 mmol) をこれに添加した。-78°C で 30 分間撹拌した後、反応物を NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油として得、これを更に精製せずに次のステップに使用した (5.2 g の粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 355.2。

【1305】

(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノールの合成。3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン (1 g、4.7 mmol) の無水THF (75 mL) 中溶液に、n-BuLi (5.9 mL、ヘキサン中2.4 M、14 mmol) を-78℃でゆっくりと添加した。-78℃で30分間攪拌した後、3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-カルバルデヒド (前のステップの5.2 g粗製物) の20 mLのTHF中溶液を、これに添加した。反応物を-78℃で1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/1) により精製して、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール (600 mg、2ステップで26%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 489.1。

10

【1306】

(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル) (2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル) (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール (600 mg、1.23 mmol) 及び1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (465 mg、3.69 mmol) のDMF (15 mL) 中溶液を、90℃で3時間攪拌した。反応物をNaHCO₃飽和水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (75 mL×4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル) (2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)メタノールを黄色油として得た (350 mg、50.8%)。ESI-MS [M+H]⁺: 561.2。

20

【1307】

(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノールの合成。(3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル) (2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル)メタノール (350 mg、0.625 mmol) 及びNaN₃ (81 mg、1.25 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物を、室温で14時間攪拌した。H₂O (50 mL) を反応物に添加し、混合物をEtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した (360 mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 568.2。

30

【1308】

1-((8-((3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル) (ヒドロキシ)メチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) (3-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)オキセタン-3-イル)メタノール (360 mgの粗製物) 及びプロピオール酸ベンジル (120 mg、0.75 mmol) のt-BuOH/H₂O (5 mL/5 mL) 中溶液に、CuSO₄ (20 mg、0.125 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (25 mg、0.125 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。H₂O

40

50

(30 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 15/1) により精製して、1-((8-((3-((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) メチル) オキシタン-3-イル) (ヒドロキシ) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (400 mg、2 ステップで 88%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 728.2。

【1309】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルの合成。1-((8-((3-((tert-butylジフェニルシリル) オキシ) メチル) オキシタン-3-イル) (ヒドロキシ) メチル) -6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (200 mg、0.275 mmol) の THF 中溶液に、TBAF (0.275 mL、THF 中の 1 M 溶液、0.275 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で 3 時間攪拌した。H₂O (30 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC (DCM/MeOH = 10/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジルを黄色固体として得た (81 mg、60%)。ESI-MS [M+H]⁺: 490.2。

【1310】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸ベンジル (81 mg、0.165 mmol) 及び Pd/C (10 mg) の MeOH (5 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (65 mg、98%) を得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 400.2。

【1311】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル) オキシタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (65 mg、0.163 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (50 mg、0.211 mmol)、HOBt (44 mg、0.326 mmol)、及び EDCI (63 mg、0.326 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (65 mg、0.5 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で 16 時間攪拌した。H₂O (25 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (40 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC

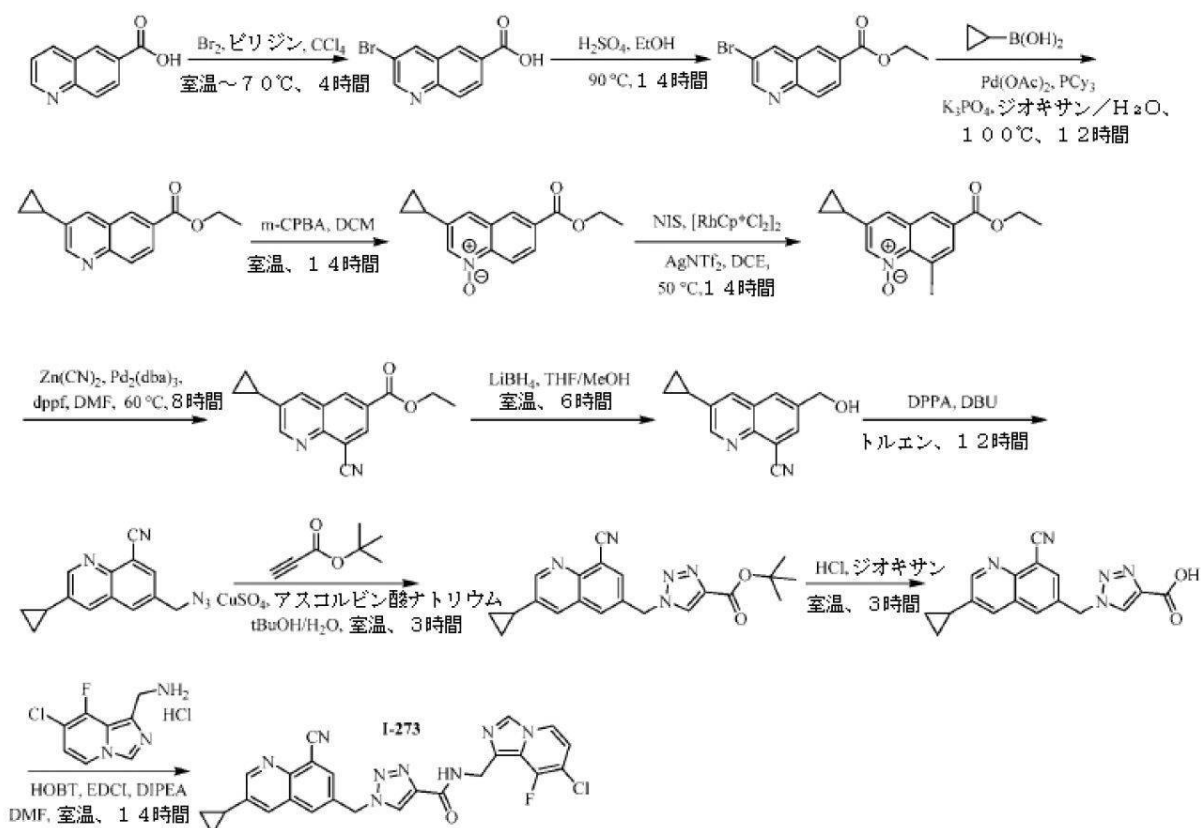
(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た(20mg、21%)。ESI-MS [M+H]⁺: 581.2。純度: 97.0%(214nm)、98.0%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.45-3.25 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.83-0.70 (m, 2H)。

[1312]

実施例273

スキーム272

[化318]



3-ブロモキノリン-6-カルボン酸の合成。キノリン-6-カルボン酸(5g、28.9mmol)、ピリジン(4.57g、57.8mmol)、及びBr₂(5.5g、34.7mmol)のCCl₄(100mL)中混合物を、70°Cで4時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃(150mL)でクエンチし、MeOH/DCM(10/1、100mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)により精製して、3-ブロモキノリン-6-カルボン酸(6.2g、収率: 85%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 25

3. 1.

【1313】

3-ブロモキノリン-6-カルボン酸エチルの合成。3-ブロモキノリン-6-カルボン酸 (6.2 g、24.7 mmol) の EtOH (100 mL) 及び H₂SO₄ (5 mL) 中混合物を、90℃で14時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を飽和 NaHCO₃ (150 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=2/1) により精製して、3-ブロモキノリン-6-カルボン酸エチル (3.6 g、収率：53%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 281.1。

10

【1314】

3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチルの合成。3-ブロモキノリン-6-カルボン酸 (3.6 g、12.9 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.66 g、19.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (291 mg、1.3 mmol)、PCy₃ (364 mg、1.3 mmol)、及び K₃PO₄ (5.47 g、25.8 mmol) のジオキサン/H₂O (50 mL/5 mL) 中混合物を、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA=2/1) により精製して、3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチル (2.2 g、収率：71%) を褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 242.1。

20

【1315】

3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)キノリン=1-オキシドの合成。3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチル (2.0 g、8.3 mmol) 及び mCPBA (1.72 g、10.0 mmol) の DCM (50 mL) 中混合物を、室温で14時間攪拌した。反応混合物を飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM (70 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=2/1) により精製して、3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)キノリン=1-オキシド (1.1 g、収率：43%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 258.1。

30

【1316】

3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)-8-ヨードキノリン=1-オキシドの合成。3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)キノリン=1-オキシド (1.0 g、3.9 mmol)、[RhCp*Cl₂]₂ (247 mg、0.4 mmol)、NIS (963 mg、4.28 mmol)、及び AgNTf₂ (155 mg、0.4 mmol) の DCE (35 mL) 中混合物を、50℃で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを DCM (50 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/2) により精製して、3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)-8-ヨードキノリン=1-オキシド (1.2 g、収率：80%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 384.1。

40

【1317】

8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチルの合成。3-シクロプロピル-6-(エトキシカルボニル)-8-ヨードキノリン=1-オキシド (800 mg、2.1 mmol)、Zn(CN)₂ (366 mg、3.1 mmol)、Pd₂(dba)₃ (183 mg、0.2 mmol)、及び dppf (116 mg、0.2 mmol) の DMF (20 mL) 中混合物を、60℃で8時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマト

50

グラフィー (PE/EtOAc=1/1) により精製して、8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチル (400mg、収率: 72%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 267.1。

【1318】

3-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)キノリン-8-カルボニトリルの合成。8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-カルボン酸エチル (400mg、1.5mmol) のTHF/MeOH (10mL/5mL) 中混合物に、LiBH₄ (66mg、3.0mmol) を添加した。混合物を室温で6時間撹拌した。反応物を水 (50mL) で希釈し、DCM/MeOH (10/1、50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=1/3) により精製して、3-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)キノリン-8-カルボニトリル (240mg、収率: 71%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 225.1。

【1319】

6-(アジドメチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボニトリルの合成。3-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)キノリン-8-カルボニトリル (240mg、1.07mmol) 及びDPPA (880mg、3.2mmol) のトルエン (10mL) 中混合物に、DBU (486mg、3.2mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応物を水 (30mL) で希釈し、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=2/1) により精製して、6-(アジドメチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボニトリル (100mg、収率: 37%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 250.1。

【1320】

1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。6-(アジドメチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボニトリル (100mg、0.40mmol)、プロピオール酸tert-ブチル (76mg、0.60mmol)、CuSO₄·5H₂O (20mg、0.08mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (16mg、0.08mmol) のt-BuOH/H₂O (5mL/1mL) 中混合物を、室温で3時間撹拌した。反応物を水 (30mL) で希釈し、DCM/MeOH (10/1、30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1) により精製して、1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (110mg、収率: 73%) を褐色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 376.1。

【1321】

1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル (100mg、0.27mmol) のHCl (5mL、ジオキサン中の4M溶液、20mmol) 中混合物を、室温で3時間撹拌した。混合物を濃縮して、1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (110mg、粗製物) を褐色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 320.1。

【1322】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1,5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((8-シアノ-3-シク

10

20

30

40

50

ロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(110mg、0.27mmolの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(97mg、0.41mmol)、HOBT(55mg、0.41mmol)、EDCI(78mg、0.41mmol)、及びDIEA(105mg、0.81mmol)のDMF(3mL)中混合物を、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(67mg、収率：50%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 501.1。純度：97.79% (214nm)、95.14% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1H), 8.74-8.72 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H)。

【1323】

実施例274

スキーム273

10

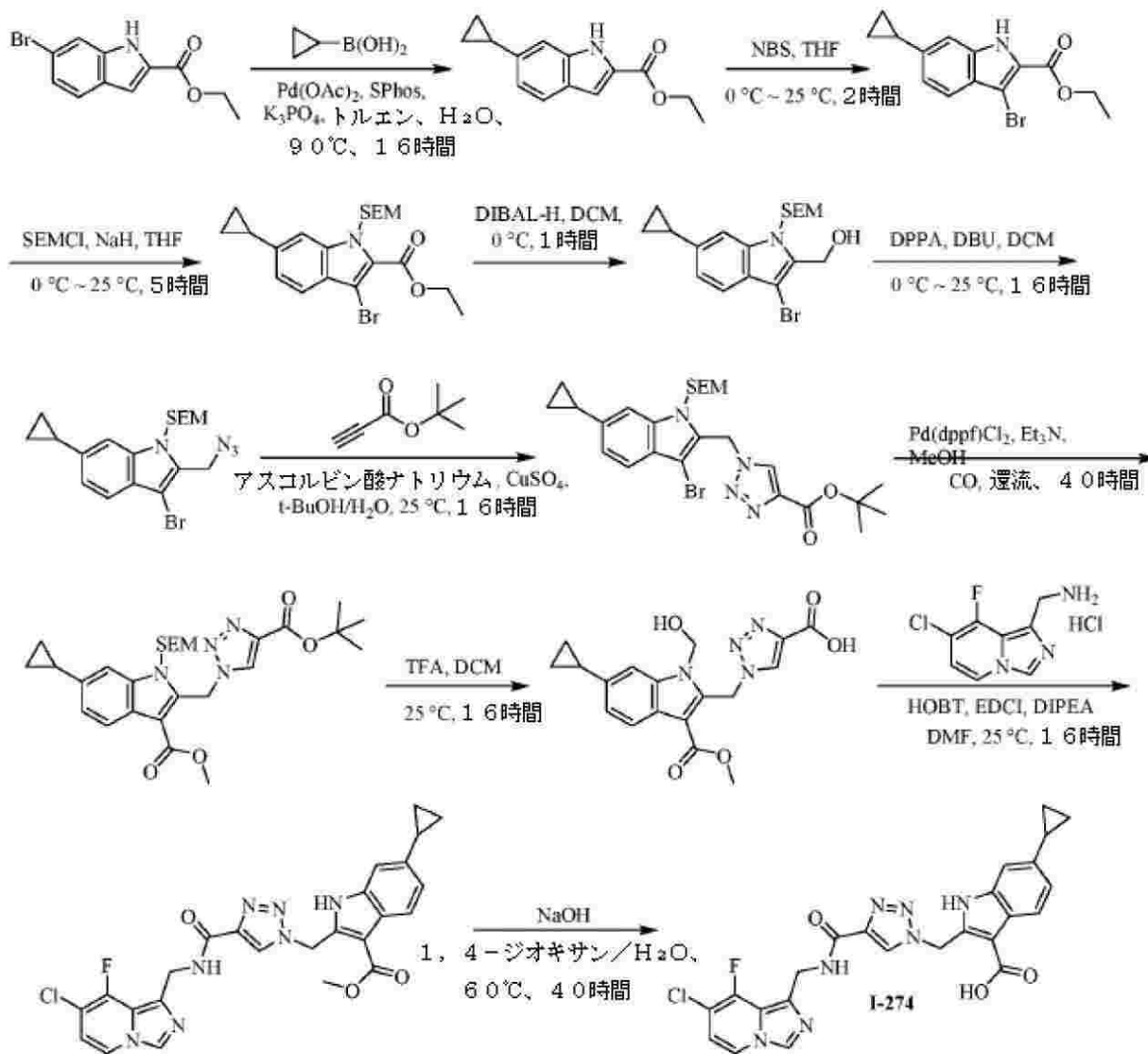
20

30

40

50

【化 3 1 9】



10

20

30

40

50

として得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 330.0。

【1325】

3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成。NaH (564mg、パラフィン油中の60%懸濁液、14.1mmol)のTHF (20mL)中撹拌溶液に、3-ブロモ-6-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (2.9g、9.45mmol)のTHF (30mL)中溶液を0℃で滴加した。混合物を0℃で10分間撹拌し、SEMCL (2.04g、12.24mmol)を0℃で滴加した。混合物を25℃で2時間撹拌した。反応混合物を水 (80mL)でクエンチし、EtOAc (80mL×2)で抽出した。合わせた有機成分をブライン (150mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (4.1g、粗製物)を淡褐色のシロップとして得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 460.1。

【1326】

(3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノールの合成。3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (750mg、1.71mmol)のDCM (30mL)中撹拌溶液に、DIBAL-H (6.8mL、6.8mmol)を0℃で滴加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、DCM (30mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン (90mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/2)により精製して、(3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール (450mg、収率: 66%)を無色液体として得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 418.0。

【1327】

2-(アジドメチル)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドールの合成。(3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メタノール (400mg、1.01mmol)及びDPPA (834mg、3.03mmol)のDCM (15mL)中撹拌溶液に、DBU (153mg、1.01mmol)のDCM (1mL)中溶液を0℃で滴加した。混合物を25℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/5)により精製して、2-(アジドメチル)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール (270mg、収率: 64%)を黄色の液体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 421.0。

【1328】

1-((3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチルの合成。2-(アジドメチル)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール (270mg、0.64mmol)、イソ酪酸エチル (105mg、0.832mmol)、CuSO₄ (51mg、0.32mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (63mg、0.32mmol)のt-BuOH (5mL)及び水 (5mL)中混合物を、25℃で16時間撹拌した。反応物を濃縮して、t-BuOHを除去し、次いで、水 (30mL)で希釈し、DCM (30mL×2)で抽出した。合わせた有機成分をブライン (60mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1)により精製して、1-((3-ブロモ-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル

) メチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (270 mg、収率: 77%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 569.1。

【1329】

2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成。1-((3-ブromo-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (270 mg、0.493 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (36 mg、0.049 mmol)、及び Et₃N (748 mg、7.40 mmol) の MeOH (25 mL) 中混合物を、CO (バルーン) 下、75℃で40時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE = 1/5) により精製して、2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (70 mg、収率: 27%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 549.2。

【1330】

1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。2-((4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (50 mg、0.095 mmol) 及び TFA (0.3 mL) の DCM (2 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (35 mg、100%) を紫色固体として得た。ESI-MS $[M+Na]^+$: 393.1。

【1331】

2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルの合成。1-((6-シクロプロピル-1-(ヒドロキシメチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (35 mg、0.095 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (25 mg、0.105 mmol)、EDCI (36 mg、0.19 mmol)、HOBt (26 mg、0.19 mmol)、及び DIPEA (123 mg、0.95 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集め、減圧下で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (EA/MeOH = 40/1) により精製して、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル (14 mg、収率: 28%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 522.1。純度: 96.95% (214 nm)、96.72% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.06 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3

. 84 (s, 3H), 2.05–1.96 (m, 1H), 0.98–0.91 (m, 2H), 0.69–0.62 (m, 2H)。

【1332】

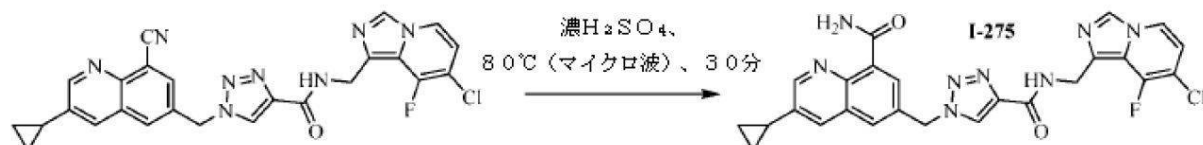
2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸の合成。2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチル(50mg、0.096mmol)の1,4-ジオキサン(6mL)及びH₂O(3mL)中溶液に、NaOH(300mg、7.5mmol)を添加し、混合物を60℃で40時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)中に希釈し、1,4-ジオキサンを減圧下で除去し、HCl(2M)を加えることによって混合物をpH4~5に酸性化した。沈殿物を集め、分取HPLCにより精製して、2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-6-シクロプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸(3mg、収率：6%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 508.1。純度：94.86%(214nm)、92.71%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.92 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.54–8.40 (m, 2H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 6.81–6.71 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.05–1.96 (m, 1H), 0.95–0.91 (m, 2H), 0.67–0.63 (m, 2H)。

【1333】

実施例275

スキーム274

【化320】



6-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-シアノ-3-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(50mg、0.1mmol)の濃H₂SO₄(2mL)中混合物を、マイクロ波により80℃まで30分間加熱した。NaHCO₃飽和水溶液により反応混合物をpH7~8に調整した。水相をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=8/1)により精製して、6-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-3-シクロプロピルキノリン-8-カルボキサミド(8mg、15.4%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 518.7。純度：93.90%(214nm)96.01(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0

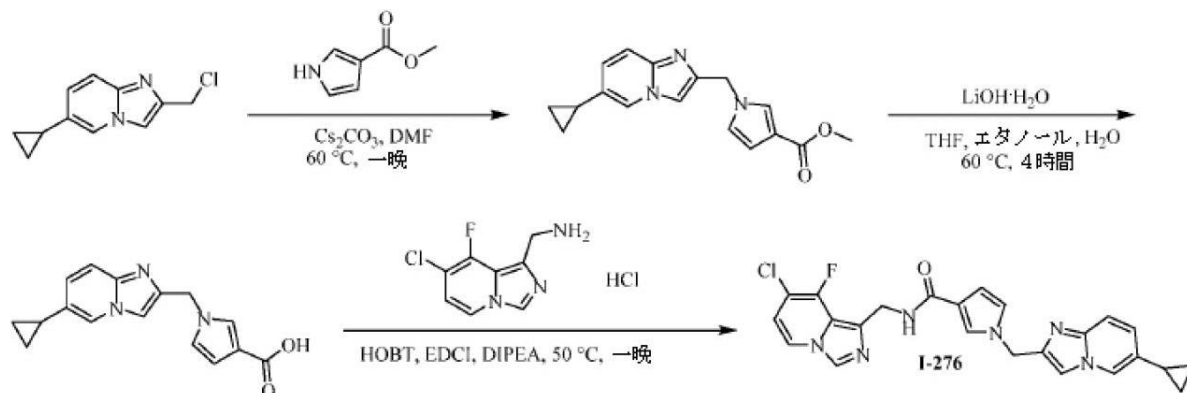
H z, 1 H), 8.20 (d, J = 7.6, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.35–2.31 (m, 1 H), 0.81–0.88 (m, 4 H)。

【1334】

実施例276

スキーム275

【化321】



1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルの合成。2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(207mg、1.0mmol)、1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(250mg、2.0mmol)及び、Cs₂CO₃(652mg、2.0mmol)のDMF(6mL)中溶液を、60℃で一晩撹拌した。混合物を水(60mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを白色固体(72mg、24%)として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 296.1。

【1335】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(72mg、0.24mmol)及びLiOH·H₂O(20mg、0.48mmol)のTHF(3mL)/MeOH(3mL)/H₂O(1.5mL)中溶液を、60℃で4時間撹拌した。混合物を濃縮して、生成物(88mg、粗製物)を得、これを更に精製することなく次の反応に使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 282.1。

【1336】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミドの合成。粗製の1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(45mg、0.160mmol、粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(42mg、0.176mmol)、HOBT(43mg、0.320mmol)、EDCI(62mg、0.320mmol)、及びDIPEA(104mg、0.8mmol)のDMF(1mL)中溶液を、50℃で一晩撹拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(50mL×3)により抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=7/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イ

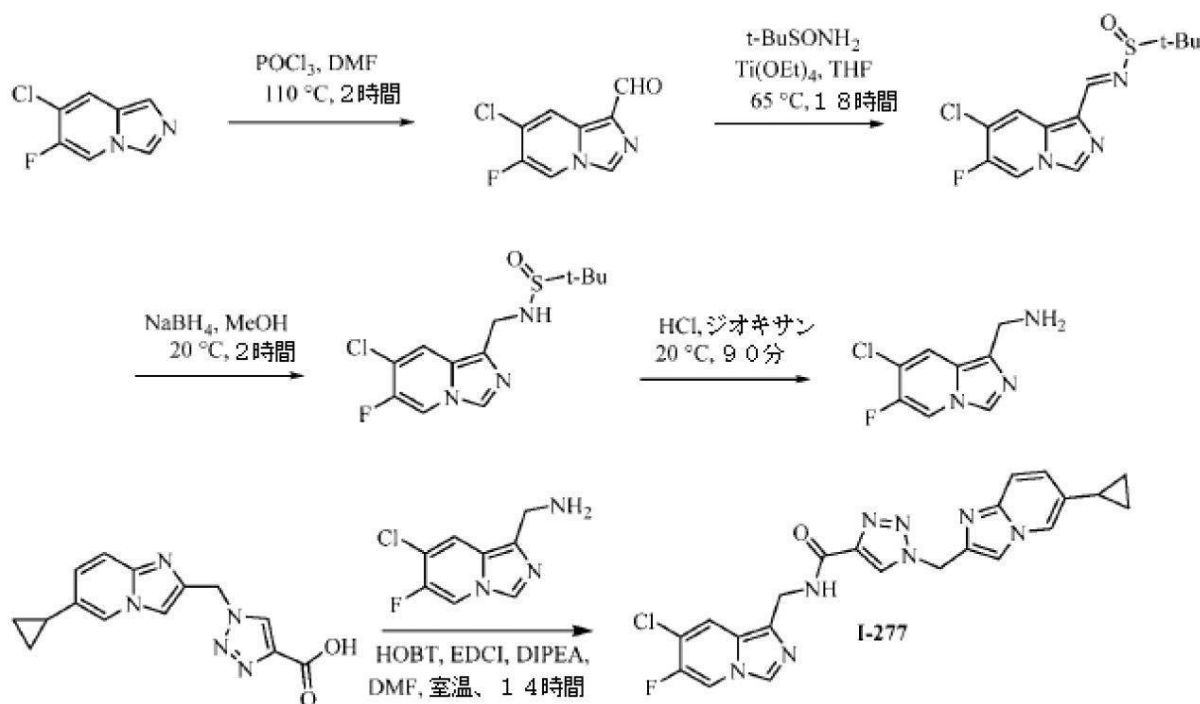
ル)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミドを白色固体として得た(3.3mg、4.5%)。MS [M+H]⁺: 463.1。純度: 94.04% (214nm)、94.01% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)。

【1337】

実施例277

スキーム276

【化322】



7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(358mg、2.09mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(1.8mL)中に溶解し、得られた溶液を氷浴で冷却した。オキシ塩化リン(196μL、2.09mmol)を添加し、得られた懸濁液を110℃まで2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10mL)及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)と混合した。両方の層を合わせ、蒸発乾固した。得られた固体をアセトンと混合し、不溶性の塩を濾過して取り除いた。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/E A=80/20~30/70)により精製して、7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(182mg、44%)を黄色固体として得た。UPLC [M+H]⁺: 199/201。

【1338】

N-((7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの合成。7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(206mg、1.04mmol)及び2-メチル-2-プロパンスルフィニアミド(132mg、1.09mmol)の無水テトラヒドロフラン(8mL)中溶液に、チタン(IV)エトキシド(544μL、2.59mmol)を添加した。得られた溶液を還流下で一晩加熱した(65℃、18時

間)。溶媒を一晩蒸発させると、オレンジ色のガムが残り、これをアセトン中に溶解し、シリカゲル上に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/MeOH=9/1）により精製して、N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（292mg、93%）を鮮黄色固体として得た。UPLC [M+H]⁺: 302/303。

【1339】

N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（292mg、0.968mmol）のメタノール（8mL）中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（92mg、2.42mmol）を5分かけて少しずつ添加した。得られた黄色溶液を室温で90分間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム（約20mg、0.53mmol）を添加し、混合物を更に30分間攪拌した。水（2mL）を添加し、濁った混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15mL）中に注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチル（3×15mL）中に抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濃縮乾固して、N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（272mg、92%）を淡黄色固体として得た。LCMS [M+H]⁺: 304/306, [M-^tBuSONH]⁺: 183/185。

【1340】

（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミンの合成。N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（272mg、0.897mmol）の1,4-ジオキサン（6.8mL）中懸濁液に、塩化水素の1,4-ジオキサン中溶液（4M、2.2mL、8.8mmol）を添加した。得られた懸濁液を室温で90分間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、繰り返しメタノールと共に蒸発させ、オフホワイトの固体（272mg）を得た。固体をジメチルスルホキシド/15%アンモニア水=2:1（約3mL）中に溶解し、Biota SNAP ULTRA C₁₈ 30gカートリッジにアプライし、水/アセトニトリルの90/10~0:100の勾配（各々が0.1%（v/v）のアンモニアを含有する）により溶出して、（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン（154mg、86%）を黄色固体として得た。LCMS [M+H-NH₃]⁺: 183/185。

【1341】

N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（42mg、0.15mmol）、（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン（35mg、0.15mmol）、HOBt（30mg、0.226mmol）、及びEDCI（43.4mg、0.226mmol）のDMF（2mL）中溶液に、DIPEA（78mg、0.6mmol）を添加した。得られた混合物を室温で14時間攪拌した。水（20mL）を添加し、混合物をEtOAc（10mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC（DCM/MeOH=10/1）により精製して、N-（（7-クロロ-6-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル）メチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（42mg、収率: 60%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度: 99.01%（214nm）、96.62%（254nm）。¹H NMR（400MHz, DMSO）: δ 8.96（t, J = 5.9Hz, 1

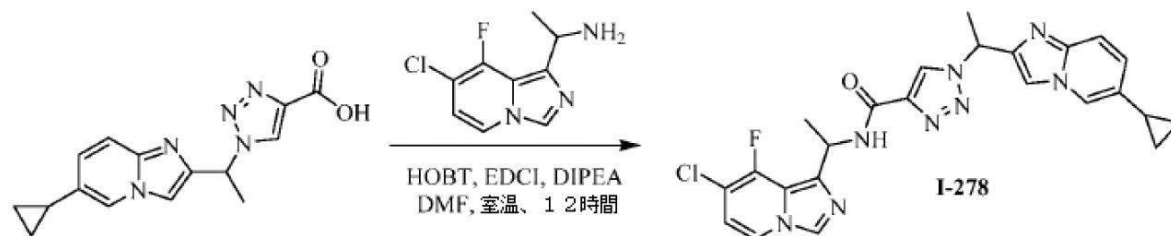
H), 8.69 (dd, $J = 5.0, 0.5$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.96–1.89 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.74–0.57 (m, 2H)。

【1342】

実施例278

スキーム277

【化323】



N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(60mg、0.2mmol)、1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エタン-1-アミン(52mg、0.24mmol)、HOBT(54mg、0.4mmol)、EDCI(76mg、0.4mmol)のDMF(5mL)中混合物に、DIPEA(130mg、1mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-(1-(6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(23.5mg、収率：23.9%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 493.1。純度：100% (214nm)、100% (254nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.79–6.74 (m, 1H), 6.15–6.10 (m, 1H), 5.57–5.50 (m, 1H), 1.93–1.91 (m, 4H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93–0.90 (m, 2H), 0.67–0.66 (m, 2H)。

【1343】

実施例279

スキーム278

10

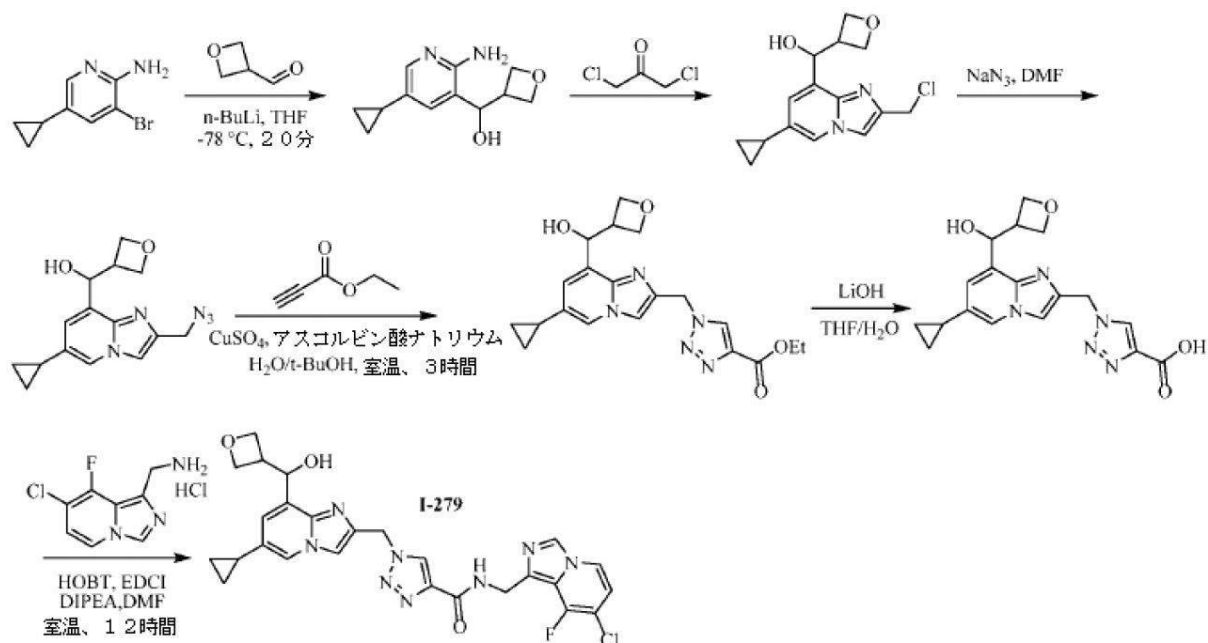
20

30

40

50

【化 3 2 4】



10

(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。3-ブromo-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン(500mg、2.35mmol)の無水THF(25mL)中溶液に、n-BuLi(3.5mL、ヘキサン中の2.4M溶液、8.4mmol)を-60℃で添加した。得られた混合物を-60℃で30分間攪拌した。次いで、オキセタン-3-カルバルデヒド(714mg、8.3mmol)の3mLのTHF中溶液を-60℃でゆっくりと添加し、更に30分間攪拌した。反応物を水(10mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=6/1)により精製して、(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールを黄色油として得た(310mg、60%)。ESI-MS [M+H]⁺: 221.2。

20

【1344】

(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。(2-アミノ-5-シクロプロピルピリジン-3-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(310mg、1.41mmol)及び1,3-ジシクロプロパン-2-オン(533mg、4.23mmol)のEtOH(25mL)中混合物を、80℃で14時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液を使用して反応混合物をpH8に調整し、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールを黄色油として得た(210mg、51%)。ESI-MS [M+H]⁺: 293.2。

30

40

【1345】

(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(オキセタン-3-イル)メタノールの合成。(2-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(オキセタン-3-イル)メタノール(210mg、0.72mmol)のDMF(5mL)中溶液に、NaN₃(70mg、1.08mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗製残留物(280mg、粗製物)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 300.2。

【1346】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イ

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。(2-(アジドメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) (オキセタン-3-イル) メタノール (210 mg、0.7 mmol) の t-BuOH/H₂O (15 mL/15 mL) 中溶液に、プロピオール酸エチル (89 mg、0.91 mmol)、CuSO₄ (45 mg、0.28 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (54 mg、0.28 mmol) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。水 (15 mL) を反応物に添加し、混合物をDCM/MeOH (15/1、30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (210 mg、75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 398.2。

【1347】

1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (210 mg、0.53 mmol) の THF/H₂O (8 mL/8 mL) 中溶液に、LiOH·H₂O (65 mg、1.58 mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。次いで、1NのHClを使用して反応混合物をpH5に調整し、フリーズドライして、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (300 mgの粗製物) を得、これを更に精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 370.1。

【1348】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (前のステップの100 mg粗製物) のDMF (3 mL) 中溶液に、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (54 mg、0.23 mmol)、HOBT (36.5 mg、0.27 mmol)、EDCI (52 mg、0.27 mmol)、及びDIP EA (110 mg、0.85 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ (オキセタン-3-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (7 mg、2ステップで7.2%)。ESI-MS [M+H]⁺: 551.1。純度: 98.95% (214 nm)、100% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.88-8.77 (m, 1H), 8.71-8.61 (m, 2H), 8.48-8.44 (m, 2H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.02 (s, 0.5H), 4.88 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 4.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 0.5H),

10

20

30

40

50

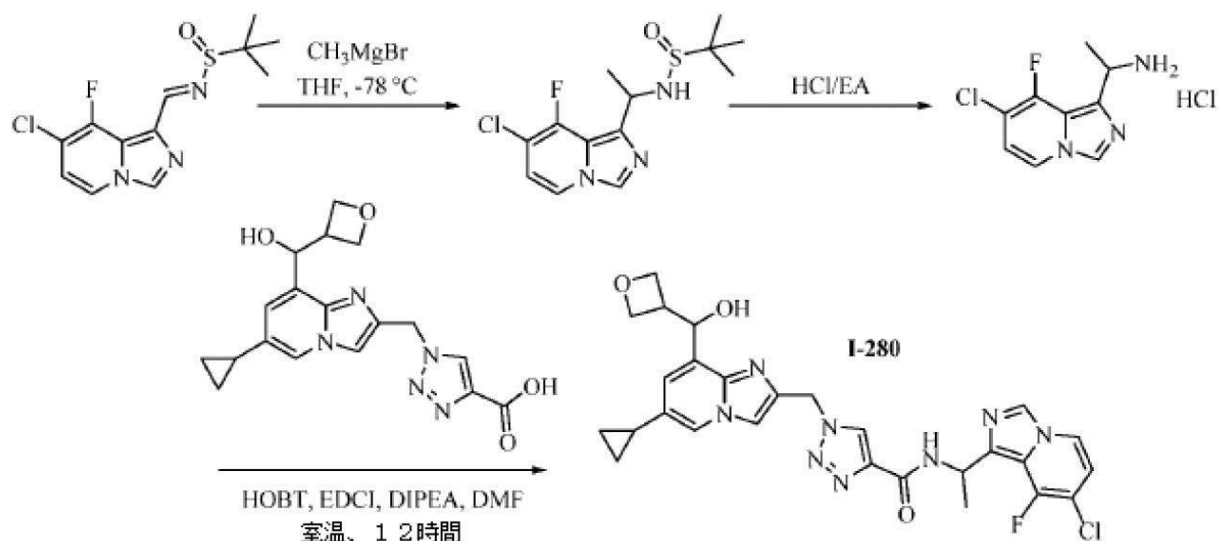
3.92-3.87 (m, 0.5 H), 3.77-3.60 (m, 2 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 2.17-2.08 (m, 1 H), 1.11-1.06 (m, 2 H), 0.85-0.75 (m, 2 H)。

【1349】

実施例280

スキーム279

【化325】



N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。臭化メチルマグネシウム(エチルエーテル中の3.0M、34mL、102.0mmol)を、N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(12.0g、39.7mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)中溶液に-78℃でゆっくりと添加した。得られた混合物を-78℃で0.5時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液(100mL)でクエンチし、ジクロロメタン(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)により精製して、N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.8g、収率：54%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 318.1。

【1350】

1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成。N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6.8g、21.4mmol)及び酢酸エチル中の塩酸(3M、30mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過して、粗生成物を得、これをジクロロメタンで洗浄し、減圧下で乾燥して、1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エタンアミン塩酸塩(5.3g、100%)を白色固体として得た。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 197.0。

【1351】

N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)エチル)-1-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル

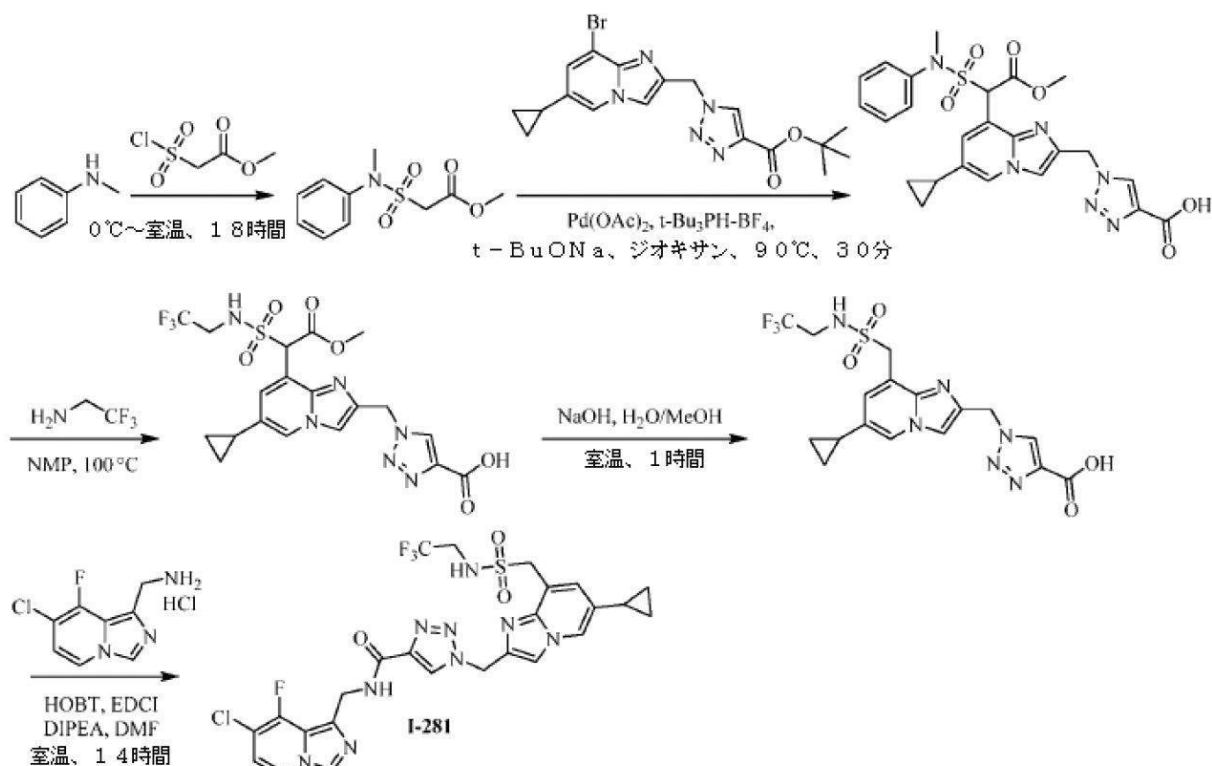
)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (前のステップの100mg粗製物)のDMF (10mL) 中溶液に、1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エタン-1-アミン (49mg、0.23mmol)、HOBt (36.5mg、0.27mmol)、EDCI (52mg、0.27mmol)、及びDIPEA (110mg、0.85mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N-(1-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) エチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシ(オキセタン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (17mg、2ステップで17%)。ESI-MS [M+H]⁺: 565.1。純度: 98.75% (214nm)、96.56% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 8.55-8.43 (m, 3H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.03 (s, 0.5H), 4.88 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 0.5H), 3.92-3.87 (m, 0.5H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10-0.98 (m, 2H), 0.89-0.66 (m, 2H)。

【1352】

実施例281

スキーム280

【化326】



2-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル)酢酸メチルの合成。N-メチルアニリン (1.07g、10mmol) のDCM (30mL) 中溶液に、2-(クロロスルホニル)酢酸メチル (860mg、5mmol) を0°Cで滴加した。得られた混合物を室温

で18時間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(PE/EtOAc=2/1)により精製して、2-(クロロスルホニル)酢酸メチルを白色固体として得た(850mg、70%)。ESI-MS [M+H]⁺: 244.1。

【1353】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-1-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。2-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル)酢酸メチル(450mg、1.85mmol)の無水ジオキサン(25mL)中溶液に、t-BuONa(442mg、4.6mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、1-((8-ブromo-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸tert-ブチル(385mg、0.92mmol)、Pd(OAc)₂(43mg、0.184mmol)、及びt-Bu₃PH-BF₄(107mg、0.368mmol)を添加した。得られた混合物を90℃で30分間攪拌した。反応物をHCl(0.5M、15mL)中に注ぎ込み、DCM/MeOH(15/1、50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラム(10/1)により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-1-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を黄色固体として得た(200mg、41%)。ESI-MS [M+H]⁺: 525.2。

【1354】

1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソ-1-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-1-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル)-2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(200mg、0.38mmol)及び2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン(376mg、3.8mmol)のNMP(5mL)中溶液を、100℃で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した(210mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 517.2。

【1355】

1-((6-シクロプロピル-8-((N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(2-メトキシ-2-オキソ-1-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(前のステップの210mg粗製物)のMeOH(10mL)中溶液に、水(2mL)中のNaOH(76mg、1.9mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、1Nの塩酸を使用して残留物を約pH5に調整した。溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した(190mgの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 459.1。

【1356】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H

10

20

30

40

50

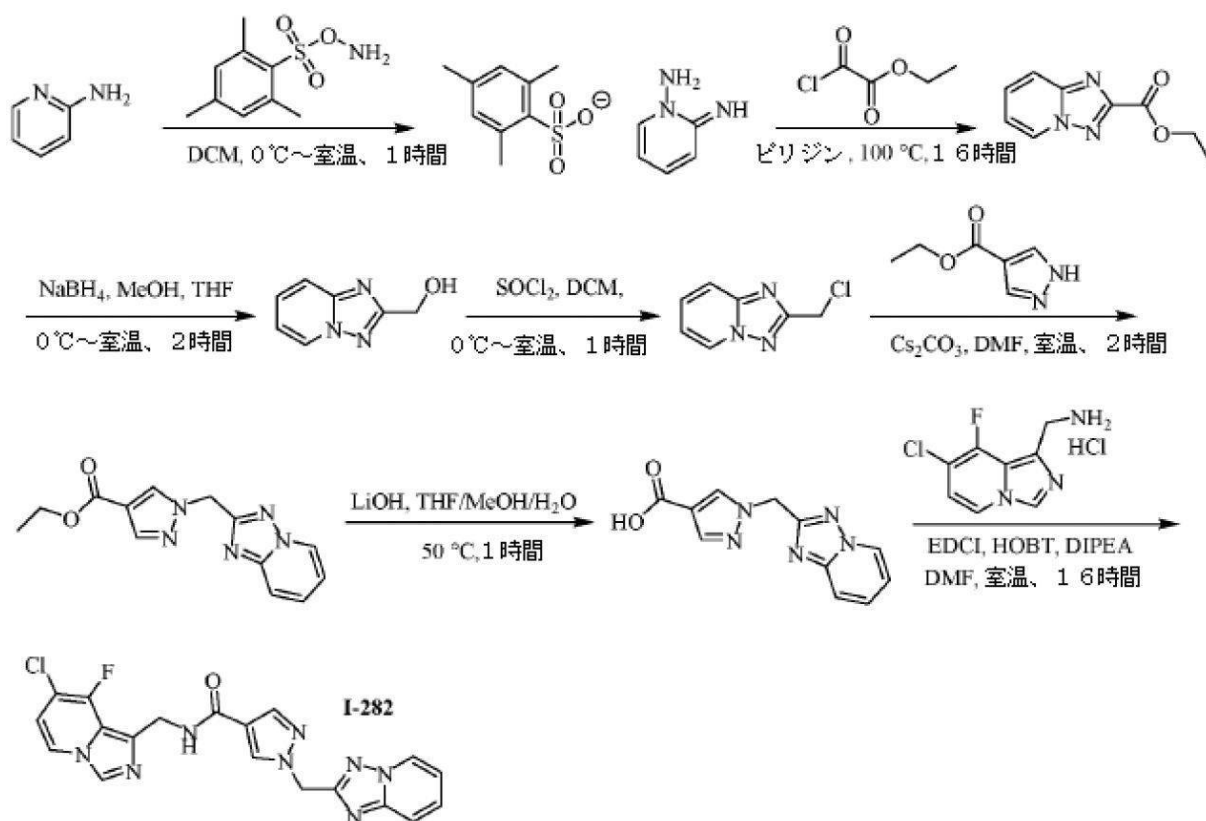
ー1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(前のステップの190mg粗製物)及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(109mg、0.46mmol)のDMF(10mL)中溶液に、HOBT(66mg、0.49mmol)、EDCI(94mg、0.49mmol)、及びDIPEA(147mg、1.14mmol)を添加した。得られた混合物を室温で14時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(40mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファモイル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(18mg、3ステップで7.4%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 640.1。純度: 91.16% (214nm)、93.03% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.74-4.63 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

【1357】

実施例282

スキーム281

【化327】



ートの合成。O-（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（12.57 g、58.4 mmol）のDCM（200 mL）中攪拌溶液に、ピリジン-2-アミン（5.5 g、58.4 mmol）を0℃で4回に分けて添加した。混合物を0℃で10分間攪拌し、次いで、室温に暖め、1時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、2-イミノピリジン-1（2H）-アミン=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート（18.07 g、収率：100%）を淡褐色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：110.2。【1358】

【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-カルボン酸エチルの合成。2-イミノピリジン-1（2H）-アミン=2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホナート（18.07 g、58.4 mmol）の室温のピリジン（70 mL）中攪拌溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル（15.9 g、116.8 mmol）を滴加した。混合物を100℃まで暖め、16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水（200 mL）で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液でpH 9~10に調整し、EtOAc（150 mL×5）で抽出した。合わせた有機成分をブライン（200 mL×1）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製残留物を得、これをEtOAcと共にトリチュレートして、【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-カルボン酸エチル（7.0 g、収率：63%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：192.1。【1359】

【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメタノールの合成。【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-カルボン酸エチル（2.4 g、12.55 mmol）のMeOH（20 mL）及びTHF（10 mL）中攪拌溶液に、NaBH₄（950 mg、25.1 mmol）を0℃で何度かに分けて添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をDCM/MeOH（100 mL）中に溶解し、濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH（50 mL）でリンスした。合わせた濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/1）により精製して、【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメタノール（1.6 g、収率：85%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：150.1。【1360】

2-（クロロメチル）-【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジンの合成。【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメタノール（1.6 g、10.73 mmol）のDCM（30 mL）中攪拌溶液に、SOCl₂（12.8 g、107.3 mmol）を0℃で滴加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥して、2-（クロロメチル）-【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン（1.8 g、収率：100%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：168.0。【1361】

1-（【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（クロロメチル）-【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン（0.78 g、4.67 mmol）、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（782 mg、5.58 mmol）、及びCs₂CO₃（2.27 g、6.98 mmol）のDMF（10 mL）中混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）中に注ぎ込み、EtOAc（50 mL×4）で抽出した。合わせた有機成分を水（150 mL×3）及びブライン（150 mL×1）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（EA/PE=1/2）により精製して、1-（【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（1.26 g、収率：100%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：272.1。【1362】

1-（【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-2-イルメチル）-1H-

10

20

30

40

50

ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.26 g、4.64 mmol) のメタノール (10 mL) / THF (10 mL) / H₂O (5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム-水和物 (761 mg、18.58 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、MeOH 及び THF を除去した。次いで、混合物を水 (40 mL) で希釈し、塩酸 (2 M) を使用して pH を 5 ~ 6 に酸性化し、沈殿物を集め、減圧下で乾燥して、1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (720 mg、収率：64%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：244.1。

【1363】

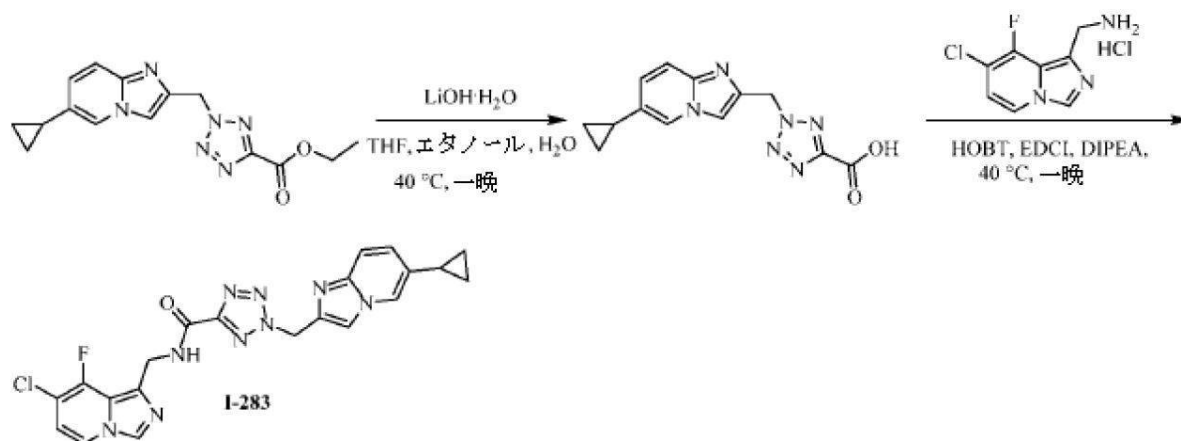
1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (150 mg、0.617 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (175 mg、0.74 mmol)、EDCI (235 mg、1.23 mmol)、HOBT (166 mg、1.23 mmol)、及び DIPEA (477 mg、3.70 mmol) の DMF (7 mL) 中混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (70 mL) 中に注ぎ込み、沈殿物を集め、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、1-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (160 mg、収率：61%) を淡白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：425.1。純度：99%。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。

【1364】

実施例 283

スキーム 282

【化 328】



2-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸の合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル (25 mg、0.08 mmol) 及び LiOH·H₂O (7 mg、0.160 mmol)

のTHF (2 mL)、エタノール (2 mL)、及びH₂O (0.5 mL) 中溶液を、40℃で一晩撹拌した。HCl (3 M) を使用して混合物をpH 1に調整した。次いで、混合物を濃縮し、更に精製することなく次の反応に使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

【1365】

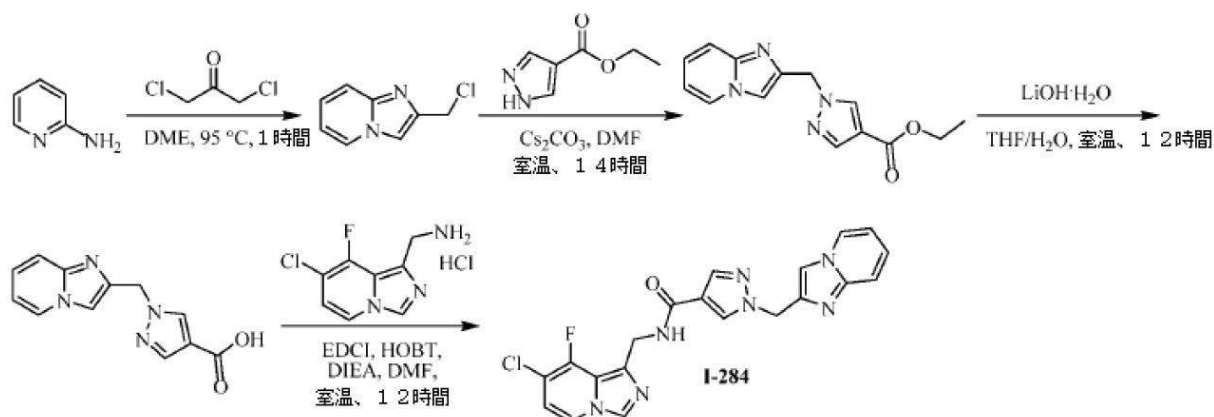
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成。2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 (23 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (23 mg、0.096 mmol)、HOBt (22 mg、0.16 mmol)、EDCI (31 mg、0.16 mmol)、及びDIPEA (31 mg、0.24 mmol) のDMF (2 mL) 中溶液を、40℃で一晩撹拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを白色固体として得た (21.8 mg、47%、2ステップ)。ESI-MS [M+H]⁺: 466.1。純度: 96.09% (214 nm)、97.06% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.29 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.68-0.67 (m, 2H)。

【1366】

実施例 284

スキーム 283

【化329】



2-((クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン)の合成。ピリジン-2-アミン (5 g、53.19 mmol) のDME (200 mL) 中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン (20.2 g、159.42 mmol) を室温で添加した。得られた反応物を85℃で6時間撹拌した。溶液をNaHCO₃飽和水溶液 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (150 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-((クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン) (6 g、収率: 68%) を淡黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 167.2。

【1367】

1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-（クロロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン（3 g、18.07 mmol）のDMF（30 mL）中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（3.04 g、21.68 mmol）及びCs₂CO₃（17.67 g、54.21 mmol）を室温で添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。水（300 mL）を反応物に添加し、混合物をEtOAc（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（3 g、収率：61%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：271.2。

10

【1368】

1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（3 g、11.11 mmol）のTHF（20 mL）及び水（20 mL）中溶液に、LiOH・H₂O（1.3 g、55.5 mmol）を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。有機層を蒸発させ、1Nの塩酸で水相をpH3に酸性化し、次いで、DCM/MeOH（10/1、10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2 g、収率75%）を得た。ESI-MS [M+H]⁺：243.2。

20

【1369】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル）メチル）-1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.62 mmol）、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（190 mg、0.81 mmol）、EDCI（178 mg、0.93 mmol）、及びHOBt（126 mg、0.93 mmol）のDMF（5 mL）中溶液に、DIPEA（240 mg、1.86 mmol）を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O（20 mL）を反応物に添加し、混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC（DMC/MeOH=10/1）により精製して、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル）メチル）-1-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（60 mg、収率：23%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：424.2。純度：97.15%（214 nm）、97.42%（254 nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO）：δ 8.51（d, J = 6.7 Hz, 1H）, 8.48-8.39（m, 2H）, 8.28-8.13（m, 2H）, 7.85（d, J = 5.3 Hz, 2H）, 7.50（d, J = 9.1 Hz, 1H）, 7.28-7.17（m, 1H）, 6.87（t, J = 6.7 Hz, 1H）, 6.76（t, J = 6.9 Hz, 1H）, 5.42（s, 2H）, 4.63（d, J = 5.1 Hz, 2H）。

30

40

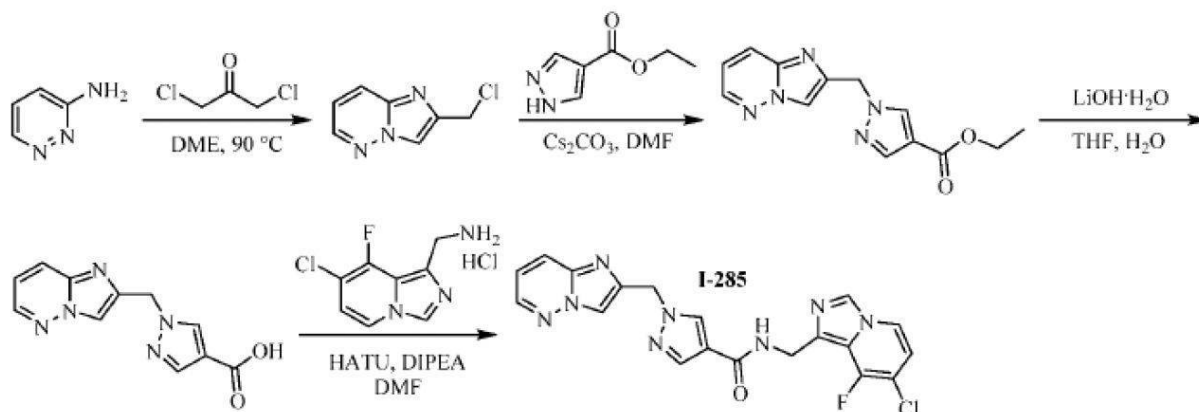
【1370】

実施例285

スキーム284

50

【化 3 3 0】



2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。ピリダジン-3-アミン (5 g、52.6 mmol) 及び 1,3-ジクロロプロパン-2-オン (8 g、63.1 mmol) の DME (50 mL) 中溶液を、90 °C で 18 時間撹拌した。反応物を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、DCM/MeOH (5/1.4 L×3) により抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (1 g、収率：11.5%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：168.1。

【1371】

1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (300 mg、1.8 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (302 mg、2.16 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1.76 g、5.4 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、室温で 18 時間撹拌した。水 (50 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (100 mL×3) により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH=100/1) により精製して、1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (210 mg、収率：43%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：272.2。

【1372】

1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (180 mg、0.664 mmol) 及び LiOH·H₂O (82 mg、2.0 mmol) の THF (6 mL) 及び H₂O (6 mL) 中混合物を、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製物を得、塩酸 (3 M) で残留物を pH 3 に調整した。白色の固体沈殿物を濾過により集めて、1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (130 mg、収率：81%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：244.2。

【1373】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (50 mg、0.2 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (48 mg、0.2 mmol)、DIEA (103 mg、0.8 mmol)、及び HATU (114 mg、0.3 mmol) の DMF (1.5 mL) 中混合物を、室温で 18 時間撹拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (30 mL×3) で抽出した

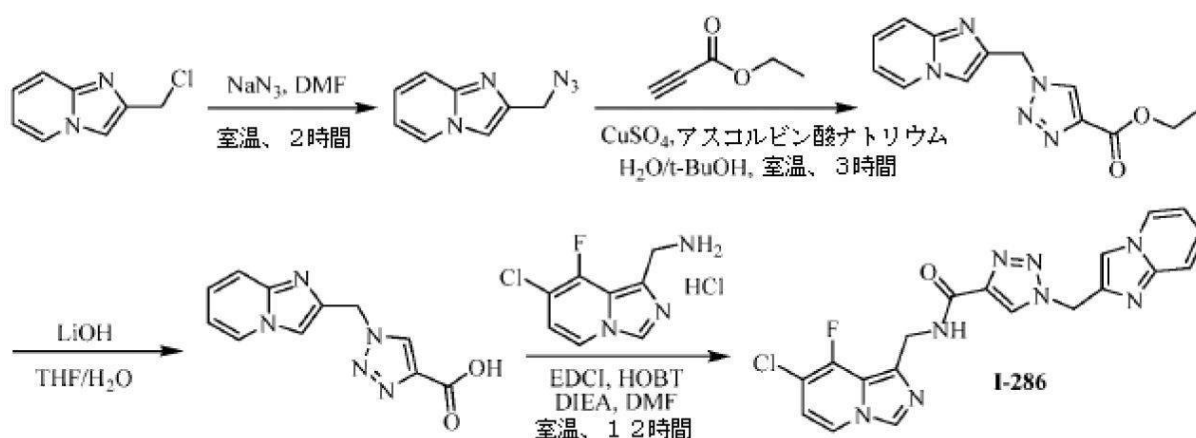
。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH=10/1)により精製して、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (46 mg、54%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.1。純度: 92.66% (214 nm)、93.26% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.45–8.39 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 6.79–6.74 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

【1374】

実施例286

スキーム285

【化331】



2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (4 g、24.1 mmol) 及び NaN_3 (2.34 g、36.15 mmol) の DMF (30 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。水 (300 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (EA/PE=1/1)により精製して、2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.6 g、収率: 86%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.1。

【1375】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.6 g、20.8 mmol) の t-BuOH/H₂O (10 mL/1 mL) 中溶液に、プロピオール酸エチル (2.71 g、27.7 mmol)、 CuSO_4 (660 mg、4.16 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (823 mg、4.16 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を H₂O (30 mL) と共にトリチュレートし、濾過して、1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (2.4 g、収率: 43%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.2。

【1376】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメ

チル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g、7.38 mmol) 及び LiOH・H₂O (1.5 g、36.9 mmol) の THF/H₂O (20 mL/20 mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。反応物を蒸発させ、1Nの塩酸で水相を pH 3 に酸性化し、EtOAc/MeOH (10/1、50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (1.5 g、収率: 84%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 244.2。

【1377】

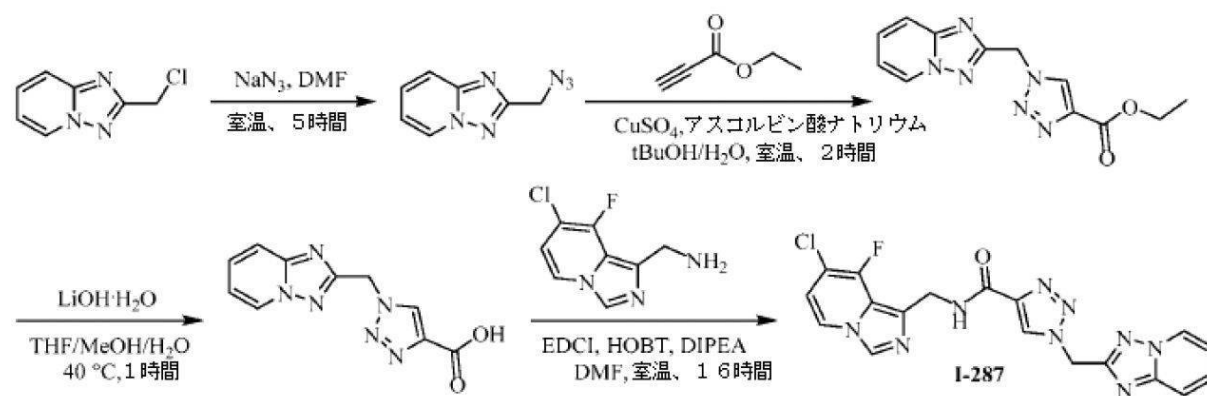
N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (150 mg、0.62 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (190 mg、0.81 mmol)、EDCI (178 mg、0.93 mmol)、及び HOBt (126 mg、0.93 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、DIPEA (240 mg、1.86 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。水 (30 mL) を反応物に添加し、混合物を EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) - 1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (50 mg、収率: 19%)。ESI-MS [M+H]⁺: 425.1。純度: 94.17% (214 nm)、95.28% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。

【1378】

実施例 287

スキーム 286

【化332】



2-(アジドメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジンの合成。2-(クロロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.0 g、5.98 mmol) 及び NaN₃ (427 mg、6.57 mmol) の DMF (10 mL)

中混合物を、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水(100 mL)中に注ぎ込み、EtOAc(70 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分を水(30 mL×3)及びブライン(150 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥して、2-(アジドメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(1.04 g、収率: 100%)を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 175.2。

【1379】

1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(1.0 g、5.74 mmol)のt-BuOH/H₂O(20 mL/2 mL)中攪拌溶液に、アスコルビン酸ナトリウム(594 mg、3.0 mmol)、CuSO₄(479 mg、3.0 mmol)、及びプロピオール酸エチル(646 mg、6.6 mmol)を0℃で添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。水(40 mL)を添加し、混合物をEtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分をブライン(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(1.16 g、収率: 74%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 273.1。

【1380】

1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(1.16 g、4.26 mmol)のTHF/MeOH/H₂O(8 mL/8 mL/4 mL)中溶液に、LiOH·H₂O(700 mg、17.06 mmol)を添加した。反応混合物を40℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、塩酸(2 M)で水層をpH 4~5に調整した。白色の固体沈殿物を濾過により集め、1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(929 mg、収率: 89%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.1。

【1381】

1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(100 mg、0.41 mmol)のDMF(5 mL)中溶液に、EDCI(157 mg、0.820 mmol)、HOBT(111 mg、0.820 mmol)、DIPEA(265 mg、2.05 mmol)、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(116 mg、0.492 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を水(50 mL)中に注ぎ込み、EtOAc(25 mL×3)で抽出した。合わせた有機成分を水(60 mL×3)及びブライン(60 mL×1)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-2-イルメチル)-N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(117 mg、収率: 67%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 426.0。純度: 97.32% (214 nm)、96.53% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21

10

20

30

40

50

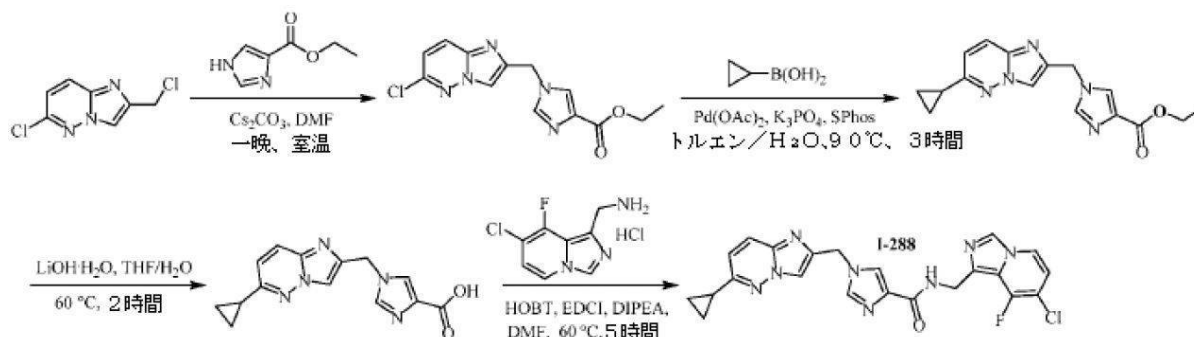
(d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 6.9$, 1.2 Hz, 1H), 6.80–6.73 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H)。

【1382】

実施例288

スキーム287

【化333】



10

1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(500mg、2.49mmol)、1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(522mg、3.73mmol)、及び Cs_2CO_3 (1.6g、4.97mmol)のDMF(10mL)中溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、 EtOAc (50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=12/1)により精製して、1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを白色固体(130mg、17%)として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1。

20

【1383】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(130mg、0.426mmol)、シクロプロピルボロン酸(73mg、0.852mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29mg、0.128mmol)、 K_3PO_4 (181mg、0.852mmol)、及びSPhos(52mg、0.128mmol)のトルエン(5mL)及び H_2O (0.5mL)中溶液を、 N_2 下、90°Cで3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキをDCM/MeOH(3/1、50mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た(80mg、61%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.2。

30

40

【1384】

1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(40mg、0.128mmol)及び $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11mg、0.256mmol)のTHF(2mL)及び H_2O (2mL)中溶液を、60°Cで2時間攪拌した。塩酸水溶液(3M)で反応混合物をpH5に調整した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを更に精製することなく次の反応に使用した(55mgの粗製物)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1。

50

【1385】

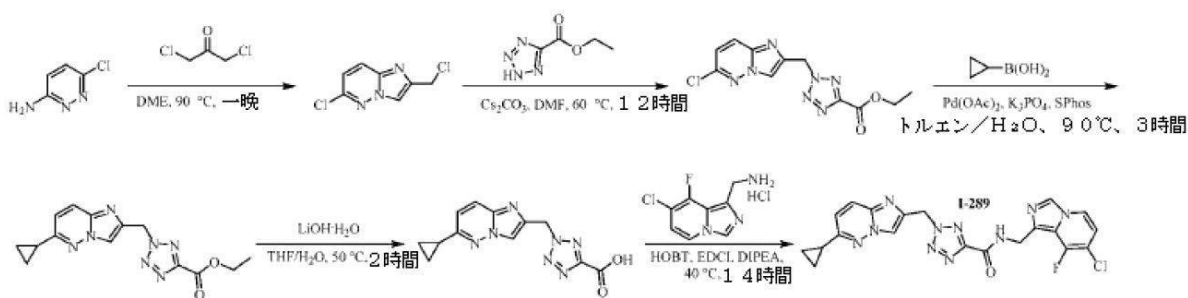
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(前のステップの55mg粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(36mg、0.154mmol)、HOBt(70mg、0.518mmol)、EDCI(99mg、0.516mmol)、及びDIPEA(100mg、0.771mmol)のDMF(3mL)中溶液を、60℃で5時間攪拌した。反応物をH₂O(25mL)中に注ぎ込むと、白色固体が析出した。混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(5mL)により洗浄し、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た(18.6mg、31%、2ステップ)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。純度: 97.37%(214nm)、97.90%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。

【1386】

実施例289

スキーム288

【化334】



6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。6-クロロピリダジン-3-アミン(2.58g、20mmol)及び1,3-ジクロロプロパン-2-オン(3.04g、24mmol)のDME(30mL)中溶液を、90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/4)により精製して、6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを黄色固体として得た(1.37g、34%)。ESI-MS [M+H]⁺: 202.0。

【1387】

2-((6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルの合成。6-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(201mg、1.0mmol)、2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル(213mg、1.5mmol)、及びCs₂CO₃(489mg、1.5mmol)のDMF(5mL)中溶液を、60℃で一晩攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(30mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブライン

で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ $\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$ ）により精製して、2-（（6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルを白色固体として得た（140mg、45%）。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.0。

【1388】

2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルの合成。2-（（6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル（140mg、0.456mmol）、シクロプロピルボロン酸（78mg、0.912mmol）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （31mg、0.137mmol）、 K_3PO_4 （193mg、0.912mmol）、及びSPhos（56mg、0.137mmol）のトルエン（5mL）及び H_2O （0.5mL）中溶液を N_2 下、90℃で3時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキを DCM/MeOH （3/1、50mL）で洗浄した。濾液を濃縮して、分取TLC（ $\text{DCM}/\text{MeOH}=40/1$ ）により精製して、2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチルを白色固体として得た（44mg、31%）。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.2。

【1389】

2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸の合成。2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸エチル（40mg、0.128mmol）及び $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ （11mg、0.256mmol）のTHF（2mL）/ H_2O （2mL）中溶液を、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、THFを除去した。3Mの塩酸を使用して残留物をpH5に調整した。次いで、混合物を濃縮して、2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した（60mgの粗製物）。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.2。

【1390】

N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドの合成。2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボン酸（前のステップの60mg粗製物）、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（37mg、0.154mmol）、HOBt（70mg、0.518mmol）、EDCI（99mg、0.516mmol）、及びDIPEA（100mg、0.771mmol）のDMF（3mL）中溶液を、40℃で一晩撹拌した。反応混合物を H_2O （30mL）中に注ぎ込むと、白色固体が析出した。混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH （5mL）で洗浄して、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-2-（（6-シクロプロピルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル）メチル）-2H-テトラゾール-5-カルボキサミドを白色固体として得た（10.1mg、2ステップで17%）。MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.1。純度：94.54%（214nm）、95.52%（254nm）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO）: δ 9.30（t, $J=5.3$ Hz, 1H）, 8.44（d, $J=1.7$ Hz, 1H）, 8.30（s, 1H）, 8.21（d, $J=7.4$ Hz, 1H）, 7.92（d, $J=9.4$ Hz, 1H）, 7.12（d, $J=9.5$ Hz, 1H）, 6.77（t, $J=6.9$ Hz, 1H）, 6.10（s, 2H）, 4.72（d, $J=5.4$ Hz, 2H）, 2.21-2.15（m, 1H）, 1.09-1.05（m, 2H）, 1.0

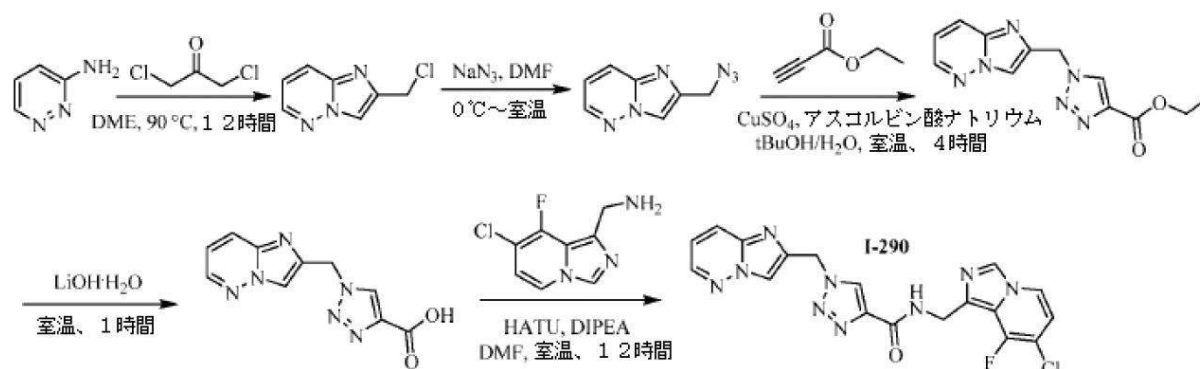
0-0.96 (m, 2H)。

【1391】

実施例290

スキーム289

【化335】



10

2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。ピリダジン-3-アミン(5g、52.6mmol)のDME(50mL)中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン(8g、63.2mmol)を添加した。90°Cで12時間攪拌後、混合物を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/3)により精製して、生成物を白色固体として得た(6g、収率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:168.6。

20

【1392】

2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(300mg、1.8mmol)の0°CのDMF(5mL)中混合物に、NaN₃(175mg、2.7mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/3)により精製して、生成物を黄色油として得た(240mg、収率:77%)。ESI-MS[M+H]⁺:175.2。

30

【1393】

1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(240mg、1.38mmol)のt-BuOH/H₂O(10mL/1mL)中溶液に、アスコルビン酸ナトリウム(55mg、0.28mmol)、CuSO₄(45mg、0.28mmol)、及びプロピオール酸エチル(162mg、1.66mmol)を添加した。室温で3時間攪拌した後、H₂O(10mL)を添加し、混合物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/10)により精製して、生成物を白色固体として得た(353mg、収率:94%)。ESI-MS[M+H]⁺:273.1。

40

【1394】

1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(353mg、1.3mmol)のTHF/EtOH/H₂O(6mL/6mL/2mL)中溶液に、LiOH·H₂O(266mg、6.5mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水(5mL)を添加し、混合物をCHCl₃/i-PrOH(3/1、10mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄により乾

50

乾燥し、濃縮して、粗生成物を白色固体として得た（190mg、収率：60%）。この物質を次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$ ：245.1。

【1395】

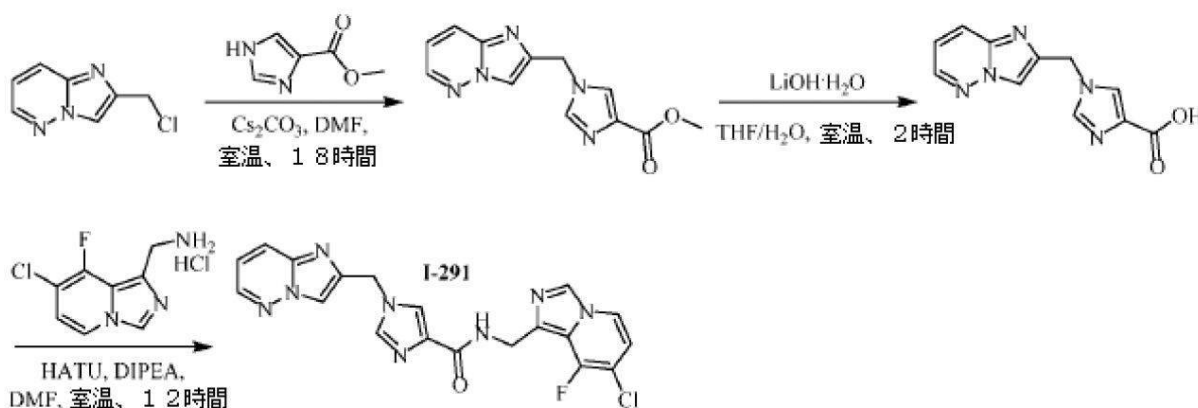
N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（70mg、0.29mmol）、HATU（163mg、0.43mmol）、DIPEA（111mg、0.86mmol）、及び(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩（80mg、0.34mmol）のDMF（3mL）中混合物を、室温で12時間攪拌した。水（30mL）を添加し、混合物をEtOAc（30mL×6）で抽出した。合わせた有機層を水（20mL×3）及びブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC（MeOH/DCM=1/10）により精製して、生成物を白色固体として得た（50mg、収率：41%）。ESI-MS $[M+H]^+$ ：426.1。純度：100%（214nm）、100%（254nm）。¹H NMR（400MHz, DMSO）：δ 8.71（t, J = 5.4 Hz, 1H）, 8.60（s, 1H）, 8.52（d, J = 4.4 Hz, 1H）, 8.44（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.36（s, 1H）, 8.21（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 8.09（d, J = 8.7 Hz, 1H）, 7.28-7.21（m, 1H）, 6.76（t, J = 6.9 Hz, 1H）, 5.81（s, 2H）, 4.70（d, J = 5.5 Hz, 2H）。

【1396】

実施例291

スキーム290

【化336】



1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの合成。2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン（1.0g、5.98mmol）のDMF（10mL）中溶液に、Cs₂CO₃（2.92g、8.98mmol）及び1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル（904mg、7.18mmol）をN₂雰囲気下で添加した。室温で18時間攪拌後、H₂O（100mL）を添加した。混合物をEtOAc（100mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して、粗製物を得、これを分取TLC（MeOH/DCM=1/10）により精製して、1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルを白色固体として得た（600mg、収率：39%）。ESI-MS $[M+H]^+$ ：258.3。

【1397】

1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成。1-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル)-

1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル（257mg、1.0mmol）のTHF/H₂O（10mL/10mL）中溶液に、LiOH・H₂O（253mg、6.0mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮して、THFを除去し、塩酸（1M）を使用して残留物をpH3に調整した。得られた沈殿物を濾過により集めて、生成物を白色固体として得た（130mg、収率：53.4%）。ESI-MS [M+H]⁺: 244.1。

【1398】

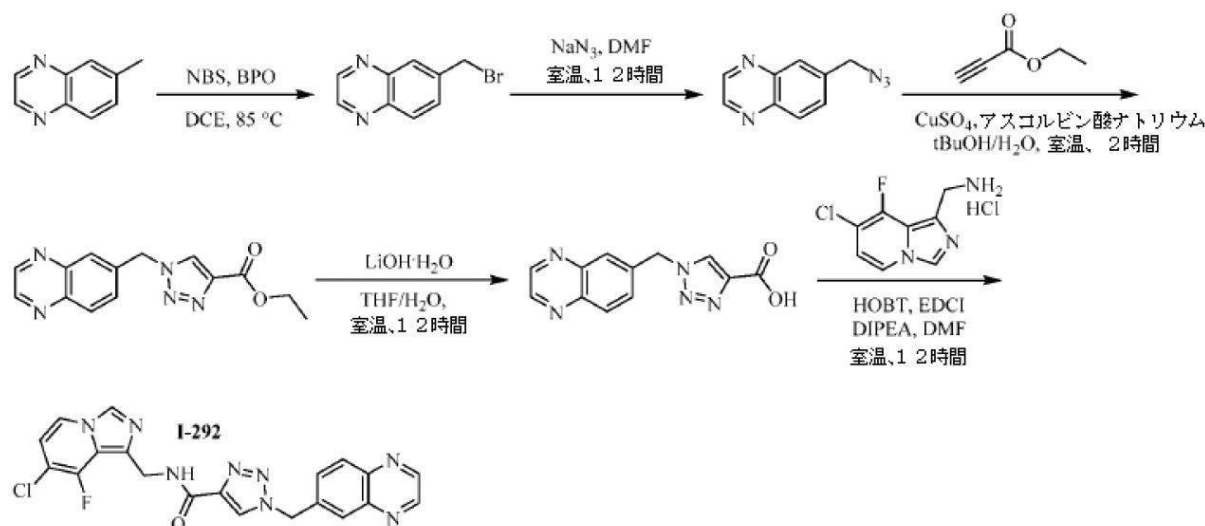
N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル）-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成。1-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（70mg 0.29mmol）、HATU（164mg、0.43mmol）、及びDIPEA（111mg、0.86mmol）のDMF（3mL）中混合物を、室温で20分間攪拌し、次いで、（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（82mg、0.35mmol）の2mL溶液を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O（50mL）を添加し、混合物をEtOAc（30mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC（MeOH/DCM=1/10）により精製して、N-（（7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル）メチル）-1-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルメチル）-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た（50mg、収率：41%）。ESI-MS [M+H]⁺: 425.1。純度：95.85%（214nm）、96.36%（254nm）。¹H NMR（400 MHz, DMSO）: δ 8.53-8.48（m, 1H）, 8.44（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 8.28（s, 1H）, 8.20（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 8.08（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 8.01（t, J = 5.5 Hz, 1H）, 7.82（d, J = 1.0 Hz, 1H）, 7.73（d, J = 1.0 Hz, 1H）, 7.27-7.20（m, 1H）, 6.80-6.71（m, 1H）, 5.39（s, 2H）, 4.67（d, J = 5.5 Hz, 2H）。

【1399】

実施例292

スキーム291

【化337】



6-（プロモメチル）キノキサリンの合成。6-メチルキノキサリン（5g、34.7mmol）のDCE（100mL）中溶液に、NBS（7.12g、40mmol）及び過酸化ベンゾイル（840mg、3.47mmol）を添加した。反応混合物を窒素下、

85℃で16時間撹拌した。H₂O (100 mL) を添加し、混合物をDCM (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、6- (ブロモメチル) キノキサリンを黄色固体として得た (5.5 g、71%)。ESI-MS [M+H]⁺: 224.1。

【1400】

6- (ブロモメチル) キノキサリンの合成。6- (ブロモメチル) キノキサリン (3 g、13.5 mmol) 及びNaN₃ (1.2 g、18.5 mmol) のDMF (50 mL) 中混合物を、室温で12時間撹拌した。反応物をH₂O (500 mL) で希釈し、EtOAc (70 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、6- (アジドメチル) キノキサリンを黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した (2.5 gの粗製物)。ESI-MS [M+H]⁺: 186.2。

【1401】

1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6- (アジドメチル) キノキサリン (前のステップの2.5 g粗製物) 及びプロピオン酸エチル (1.58 g、16.2 mmol) のt-BuOH/H₂O (15 mL/15 mL) 中溶液に、CuSO₄ (427 mg、2.7 mmol) 及びアスコルビン酸ナトリウム (537 mg、2.7 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応物をH₂O (70 mL) で希釈し、DCM/MeOH (10/1、70 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 15/1) により精製して、1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (1.5 g、2ステップで39%)。ESI-MS [M+H]⁺: 284.2。

【1402】

1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、3.53 mmol) 及びLiOH·H₂O (444 mg、10.56 mmol) のTHF/H₂O (10 mL/5 mL) 中混合物を、室温で12時間撹拌した。反応物を濃縮して、THFを除去した。塩酸を使用して残留物のpHを約3に調整すると、白色固体が析出した。懸濁液を濾過して、1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した (650 mg、72%)。ESI-MS [M+H]⁺: 256.2。

【1403】

N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.39 mmol) 及び (7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (110.5 mg、0.47 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液に、HOBT (81 mg、0.6 mmol)、EDCI (115 mg、0.6 mmol)、及びDIPEA (151 mg、1.17 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。反応物をH₂O (25 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC (DCM/MeOH = 8/1) により精製して、N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (35 mg、20.6%)。ESI-MS [M+H]⁺: 436.8。純度: 100

10

20

30

40

50

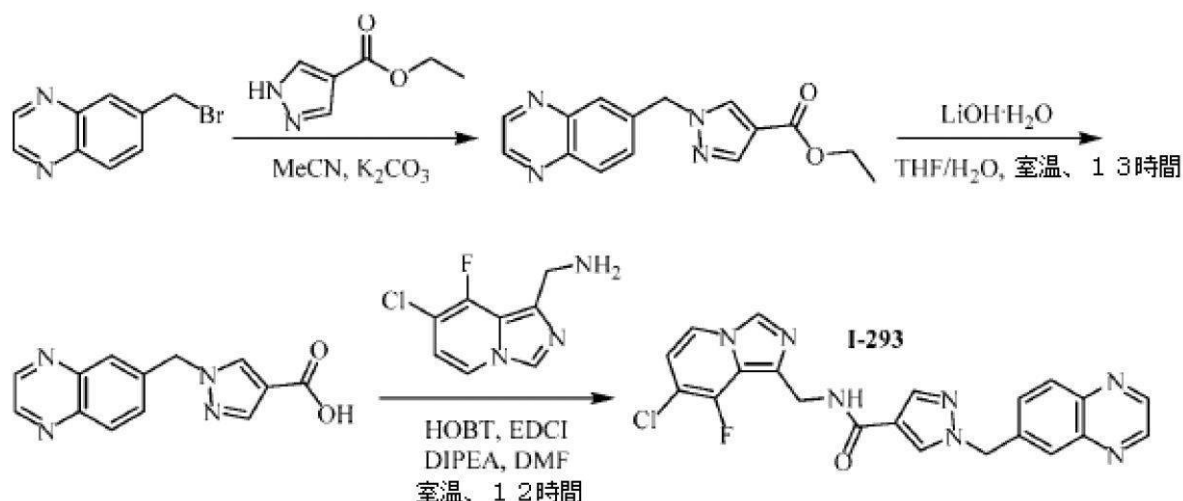
% (214 nm) 99.16% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.97 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.3, 1H), 8.21 (d, J = 7.4, 1H), 8.12 (d, J = 8.6, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.8, 1H), 6.77 (t, J = 6.9, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.4, 2H)。

【1404】

実施例293

スキーム292

【化338】



1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの合成。6- (ブロモメチル) キノキサリン (3 g、13.5 mmol) のMeCN (50 mL) 中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.84 g、20.3 mmol) 及びK₂CO₃ (5.6 g、40.5 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O (100 mL) を添加し、混合物をEtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DMC/MeOH = 20/1) により精製して、1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、収率：26%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 283.2。

【1405】

1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成。1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1 g、3.5 mmol) のTHF (30 mL) 及び水 (30 mL) 中溶液に、LiOH·H₂O (441 mg、10.5 mmol) を添加した。混合物を室温で13時間攪拌した。有機層を蒸発させ、1NのHClにより水相をpH約4に酸性化した。得られた沈殿物を濾過により集めて、1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色固体として得、これを次のステップに直接使用した (400 mg、収率：45%)。ESI-MS [M+H]⁺ : 255.2。

【1406】

N- ((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの合成。1- (キノキサリン-6-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.39 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (139 mg、0.59 mmol)、EDCI (114 mg、0.59 mmol)、及びHOBT (80 mg、0.59 mmol) のD

10

20

30

40

50

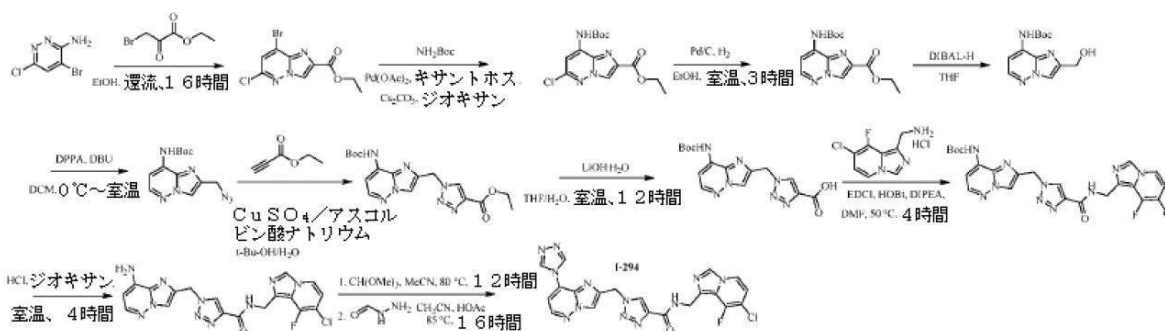
MF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (151 mg、1.17 mmol) を添加した。得られた反応物を室温で12時間攪拌した。H₂O (50 mL) を添加し、混合物をEtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC (DMC/MeOH = 10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-(キノキサリン-6-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (50 mg、収率：29%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 435.8。純度：97.58 (214 nm)、97.29 (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (s, 2H), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。

【1407】

実施例294

スキーム293

【化339】



8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチルの合成。4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (25 g、121 mmol) 及び3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (47 g、242.0 mmol) のEtOH (300 mL) 中混合物を、N₂下、80°Cで16時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液 (500 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチルを黄色固体として得た (6.5 g、収率：18%)。ESI-MS [M+H]⁺: 304.1。

【1408】

8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチルの合成。8-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチル (6.0 g、19.8 mmol)、NH₂Boc (2.9 g、24.8 mmol)、Pd(OAc)₂ (224 mg、1.0 mmol)、キサントホス (579 mg、1.0 mmol)、及びCs₂CO₃ (19.4 g、59.4 mmol) のジオキサン (150 mL) 中混合物を、N₂下、95°Cで16時間攪拌した。混合物を冷却し、水 (200 mL) を添加し、混合物をEtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチル (3.0 g、収率：44%) を

淡黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 341.1。

【1409】

8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチルの合成。8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチル(2.8g、8.24mmol)のEtOH/DCM(30mL/30mL)中溶液に、Pd/C(280mg)を添加した。混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、固体をDCM/MeOH(10/1、60mL)で洗浄した。次いで、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=0~10%)により精製して、8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチル(2.2g、収率:87%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 307.1。

【1410】

(2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸エチル(2.0g、6.54mmol)の無水THF(30mL)中混合物に、DIBAL-H(16.3mL、16.3mmol)を0℃で添加した。混合物をN₂下、0℃で2時間攪拌し、次いで、水(100mL)でクエンチした。混合物を濾過し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=30:1)により精製して、(2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.25g、収率:72%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 265.2。

【1411】

(2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。(2-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0g、3.78mmol)及びDP-PA(2.7g、9.85mmol)のDCM(15mL)中混合物に、DBU(1.50g、9.85mmol)をN₂下、0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、DCM(30mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1)により精製して、(2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(500mg、収率:46%)を無色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 290.2。

【1412】

1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。(2-(アジドメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(500mg、1.73mmol)、プロピオール酸エチル(254mg、2.60mmol)、CuSO₄(138mg、0.87mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム(172mg、0.87mmol)のt-BuOH/H₂O(10mL/5mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(350mg、収率:52%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 388.2。

【1413】

1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(251mg、0.65mmol)及びLiOH・H₂O(40mg、0.97mmol)のTHF/水(5mL/5mL)中溶液を、室温で3時間攪拌した。塩酸(1M)を使用して反応混合物をpH5に調整し、減圧下で20℃にて濃縮して、5-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸リチウムを黄色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した(290mg、収率：100%)。ESI-MS [M+H]⁺：360.1。

10

【1414】

(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。1-((8-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(前のステップの80mg粗製物)、(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(63mg、0.27mmol)、EDCI(63mg、0.33mmol)、HOBt(44mg、0.33mmol)、及びDIPEA(85mg、0.66mmol)のDMF(10mL)中混合物を、50℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して、DMFを除去し、DCM/MeOH(300mL、10/1)で希釈し、水(100mL×2)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(80mg、収率：67%)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：541.2。

20

30

【1415】

1-((8-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。(2-((4-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル)カルバミン酸tert-ブチル(80mg、0.15mmol)のHCl/ジオキサン(4.0M、5mL)中混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-((8-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(100mg、粗製物)を淡黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：441.2。

40

【1416】

1-((8-((4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((8-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(88mg、0.20mmol、前のステップの粗製物)及びトリメトキシメタン(2.0mL)のCH₃CN

50

(8.0 mL) 中混合物を、 N_2 下で還流させながら 6 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、ホルモヒドラジド (120 mg、2.0 mmol) 及び HOAc (0.5 mL) を添加した。得られた反応物を N_2 下、85℃で更に 16 時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、1-((8-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (13.5 mg、収率：14%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 493.1。純度：100.0% (214 nm)、98.2% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.66 (s, 2H), 8.73 (s, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

【1417】

実施例 295

スキーム 294

【化340】



N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(クロロメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (50 mg、0.097 mmol)、ピロリジン (8.5 mg、0.117 mmol)、及び Cs_2CO_3 (126 mg、0.388 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、25℃で 16 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (12 mg、収率：22.6%) を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 548.2。純度：5.14% (214 nm)、95.15% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (t, J = 5.5, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.81-6.70 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.68 (t, J = 9.1, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.49 (d, J = 1.6, 4H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.70 (d, J = 3.2, 4H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H)。

【1418】

実施例 296

スキーム 295

10

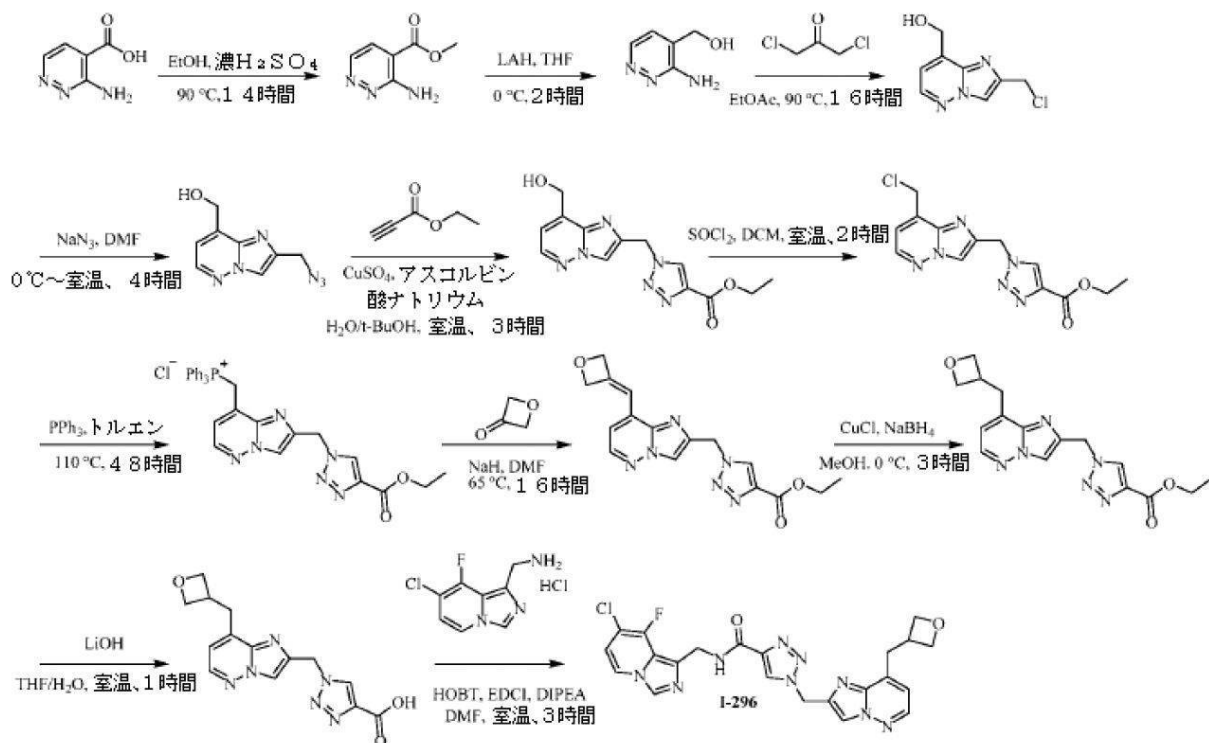
20

30

40

50

【化 3 4 1】



3-アミノピリダジン-4-カルボン酸メチルの合成。3-アミノピリダジン-4-カルボン酸（5.0 g、36.0 mmol）のメタノール（50 mL）中混合物に、 H_2SO_4 （5 mL）をゆっくりと添加した。反応物を加熱還流し、90℃まで14時間撹拌した。混合物を濃縮した。残留物をEtOAc（200 mL）と飽和 Na_2CO_3 水溶液（200 mL）との間で分配した。水層をEtOAc（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、3-アミノピリダジン-4-カルボン酸メチルを黄色固体として得た（4.0 g、収率：73%）。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：154.2。

【1419】

（3-アミノピリダジン-4-イル）メタノールの合成。3-アミノピリダジン-4-カルボン酸メチル（4 g、26.0 mmol）の無水THF（50 mL）中溶液に、 LiAlH_4 （60 mL、THF中の1 M溶液、60 mmol）を0℃で滴加した。反応物を0℃で2時間撹拌した。反応物を $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ でクエンチし、濾過し、EtOAc（100 mL×3）で洗浄した。濾液を濃縮して、（3-アミノピリダジン-4-イル）メタノール（1.2 g、収率：37%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：126.2。

【1420】

（2-（クロロメチル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル）メタノールの合成。（3-アミノピリダジン-4-イル）メタノール（1.2 g、9.6 mmol）のEtOAc（50 mL）中溶液に、1,3-ジクロロプロパン-2-オン（1.45 g、11.5 mmol）を添加した。反応物を90℃で16時間撹拌した。反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液（70 mL）でクエンチし、EtOAc（70 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EtOAc=1/2）により精製して、（3-アミノピリダジン-4-イル）メタノール（1.0 g、収率：53%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：198.1。

【1421】

（2-（アジドメチル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-イル）メタノールの合成。（3-アミノピリダジン-4-イル）メタノール（1.0 g、5.04 mmol）

10

20

30

40

50

のDMF (10 mL) 中溶液に、NaN₃ (689 mg、10.6 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をEtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) により精製して、(2-(アジドメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) メタノール (400 mg、収率：38.6%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺ : 205.2。

【1422】

1-(8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。(2-(アジドメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) メタノール (400 mg、1.96 mmol) のt-BuOH (15 mL) 及び水 (5 mL) 中溶液に、プロピオン酸エチル (254 mg、2.6 mmol)、CuSO₄ (63 mg、0.4 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (79 mg、0.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をH₂O (50 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、1-(8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (590 mg、収率：100%) を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺ : 303.1。

【1423】

1-(8-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-(8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (604 mg、2 mmol) の無水DCM (30 mL) 中溶液に、SOCl₂ (8 mL) を添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物をNaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して、1-(8-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (450 mg、収率：70%) を黄色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺ : 321.1。

【1424】

((2-(4-(エトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) メチル) トリフェニルホスホニウムの合成。1-(8-(クロロメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル (450 mg、1.4 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.1 g、4.2 mmol) の無水トルエン (25 mL) 中溶液を、110℃で48時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをPE (100 mL) と共にトリチュレートし、次いで、濾過して、((2-(4-(エトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) メチル) トリフェニルホスホニウム (540 mg、収率：66%) を黒色固体として得、これを次のステップで直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺ : 547.2。

【1425】

1-(8-(オキセタン-3-イリデンメチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル) メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。((2-(4-(エトキシカルボニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) メチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-イル) メチル) トリフェニルホスホニウム (582 mg、1 mmol) の無水DMF (15 mL) 中溶液に、NaH (60

10

20

30

40

50

mg、油中60%、1.5 mmol)を添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、オキセタン-3-オン(720 mg、10 mmol)を添加した。反応物を60℃で更に16時間攪拌した。反応物をNH₄Cl溶液(50 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((8-(オキセタン-3-イリデンメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(300 mg、収率:88%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 341.2。

【1426】

1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの合成。1-((8-(オキセタン-3-イリデンメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(150 mg、0.44 mmol)の無水MeOH(8 mL)中溶液に、CuCl(65 mg、0.66 mmol)及びNaBH₄(94 mg、2.46 mmol)を0℃で添加した。室温で3時間攪拌した後、反応物を飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(25 mg、収率:16.6%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 343.1。

【1427】

1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-(2-(クロロメチル)-3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1H-テトラゾール(25 mg、0.07 mmol)及びLiOH·H₂O(5.7 mg、0.14 mmol)のTHF/H₂O(5 mL/5 mL)中溶液を、室温で1時間攪拌した。塩酸(0.5 M)で反応混合物をpH6に調整し、減圧下で濃縮して、1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(30 mg、粗製物、収率:100%)を白色固体として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 315.1。

【1428】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(30 mg、前のステップの粗製物)の無水DMF(2 mL)中溶液に、(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)メタンアミン塩酸塩(9.4 mg、0.04 mmol)、HOBt(5.4 mg、0.04 mmol)、EDCI(7.6 mg、0.04 mmol)、及びDIPEA(11.61 mg、0.09 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(30 mL)を添加し、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((8-(オキセタン-3-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カル

10

20

30

40

50

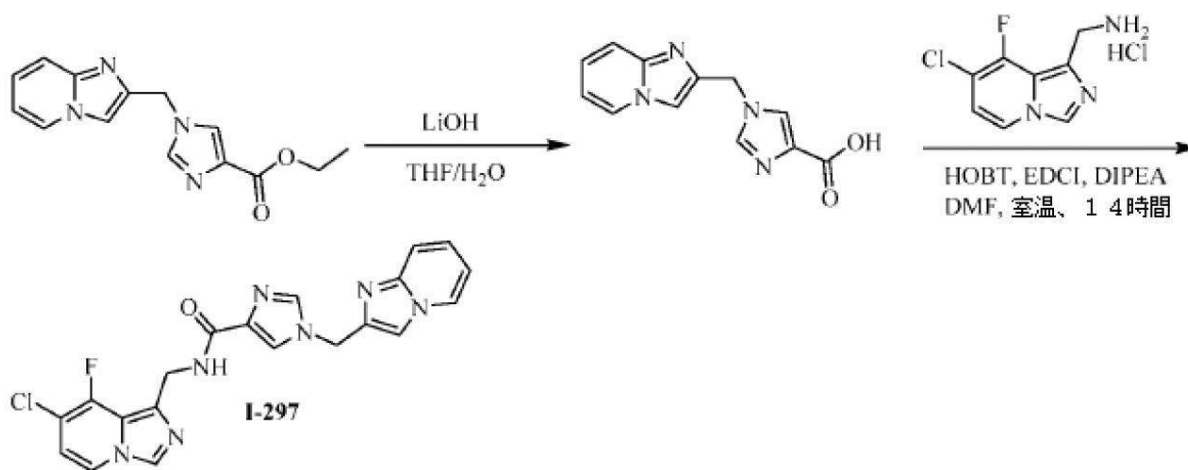
ボキサミド (6 mg、収率：30.3%) を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 496.1。純度：88.73% (214 nm)、89.50% (254 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.78–6.75 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.67–4.64 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.48–3.41 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H)。

【1429】

実施例 297

スキーム 296

【化342】



1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成。1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (120 mg、0.44 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、LiOH $\cdot$ H₂O (54 mg、1.33 mmol) を添加した。混合物を室温で10時間攪拌した。塩酸 (1M) で反応混合物を pH 3~4 に調整し、次いで、減圧下で濃縮して、1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (177 mg の粗製物) を得、これを次のステップで直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 243.2。

【1430】

N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成。1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (85 mg、前のステップの粗製物、0.21 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (73 mg、0.31 mmol)、HOBT (57 mg、0.42 mmol)、EDCI (81 mg、0.42 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、DIPEA (136 mg、1.05 mmol) を添加した。得られた混合物を N₂ 下、室温で12時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを DCM (25 mL) と共にトリチュレートして、N-(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)メチル)-1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (20 mg、23%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 4

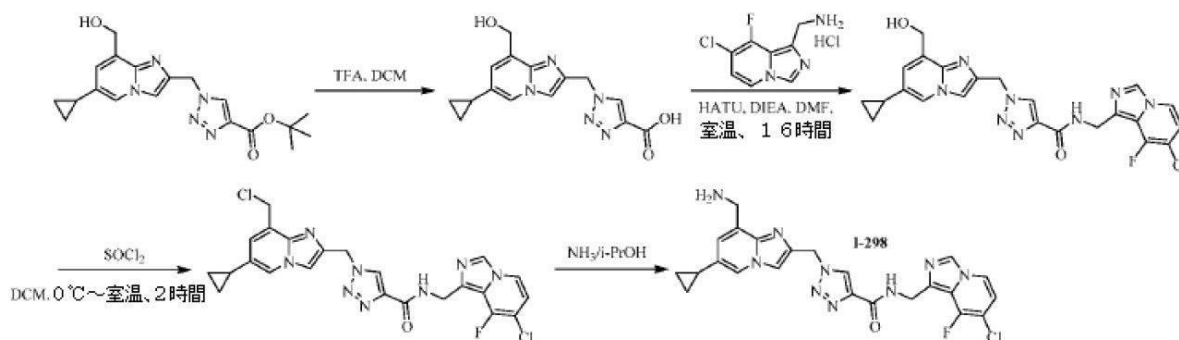
24. 1. 純度：96.72% (214 nm)、98.28% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO)：δ 8.56–8.47 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 1H), 7.30–7.17 (m, 1H), 6.95–6.81 (m, 1H), 6.81–6.68 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H)。

【1431】

実施例 298

スキーム 297

【化343】



1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (1 g、2.71 mmol) の DCM/TFA (20 mL/4 mL) 中溶液を、25°C で 3 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (800 mg) を褐色固体として得、これを次のステップに直接使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 314.1。

【1432】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (800 mg、前のステップの粗製物)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (897 mg、3.82 mmol)、及び HATU (1.45 g、3.82 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、DIPEA (2.3 g、17.85 mmol) を添加した。得られた混合物を 25°C で 16 時間撹拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/50) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (700 mg、収率：52%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 495.1。

【1433】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

ル) - 1 - ((8 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの合成。N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((6 - シクロプロピル - 8 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (700 mg、1.42 mmol) の無水 DCM (10 mL) 中溶液に、SOCl₂ (3 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 3 時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 1 / 50) により精製して、N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((8 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (500 mg、収率 : 68.7%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 514.1。

【 1434 】

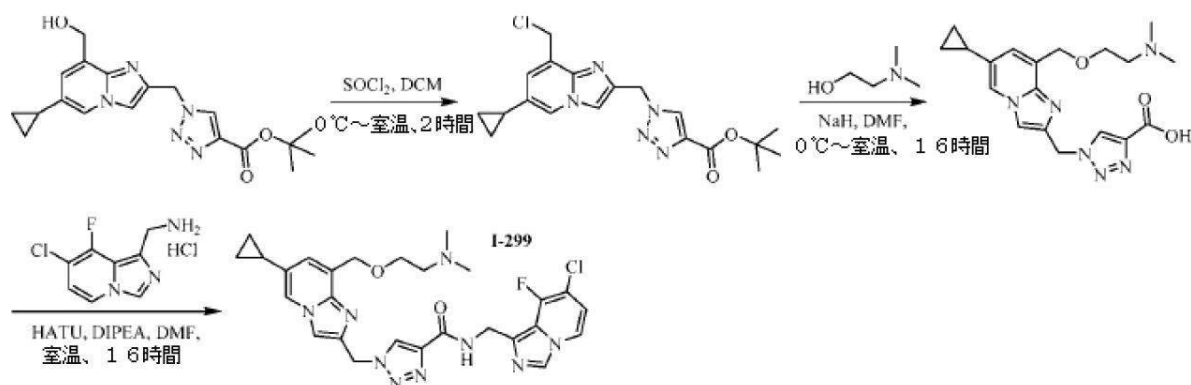
1 - ((8 - (アミノメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミドの合成。シールドチューブ中の N - ((7 - クロロ - 8 - フルオロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((8 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (50 mg、0.097 mmol) の NH₃ (5 mL、i-PrOH 中の 2 M 溶液) 中溶液を、70℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、1 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (20 mg、収率 : 41.7%) を白色固体として得た。ESI-MS [M + H]⁺ : 494.1。純度 : 98.52% (214 nm)、99.24% (254 nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.70 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 - 6.73 (m, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 1.94 - 1.89 (m, 1 H), 0.95 - 0.90 (m, 2 H), 0.71 - 0.65 (m, 2 H)。

【 1435 】

実施例 299

スキーム 298

【 化 344 】



1 - ((8 - (クロロメチル) - 6 - シクロプロピルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン

－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 *tert*－ブチルの合成。1－((6－シクロプロピル－8－(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 *tert*－ブチル (500mg、1.355mmol) の無水DCM (10mL) 中溶液に、SOCl₂ (320mg、2.7mmol) を0℃で添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/50) により精製して、1－((8－(クロロメチル)－6－シクロプロピルイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 *tert*－ブチル (420mg、収率：81%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。

10

【1436】

1－((6－シクロプロピル－8－((2－(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸の合成。NaH (320mg、パラフィン油中の60%懸濁液、8.0mmol) のDMF (5mL) 中懸濁液に、2－(ジメチルアミノ)エタン－1－オール (144mg、1.61mmol) を0℃で添加した。得られた反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、1－((8－(クロロメチル)－6－シクロプロピルイミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 *tert*－ブチル (418mg、1.08mmol) の溶液を添加した。反応混合物を25℃で更に16時間攪拌した。反応物を水 (20mL) でクエンチし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/4) により精製して、1－((6－シクロプロピル－8－((2－(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 (300mg、収率：72%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 385.1。

20

【1437】

N－((7－クロロ－8－フルオロイミダゾ[1, 5－a]ピリジン－1－イル)メチル)－1－((6－シクロプロピル－8－((2－(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボキサミドの合成。1－((6－シクロプロピル－8－((2－(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボン酸 (30mg、0.078mmol)、(7－クロロ－8－フルオロイミダゾ[1, 5－a]ピリジン－1－イル)メタンアミン塩酸塩 (22mg、0.094mmol)、HATU (44.4mg、0.117mmol)、DIPEA (70mg、0.54mmol) のDMF (5mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応物を水 (20mL) で希釈し、EtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、N－((7－クロロ－8－フルオロイミダゾ[1, 5－a]ピリジン－1－イル)メチル)－1－((6－シクロプロピル－8－((2－(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)イミダゾ[1, 2－a]ピリジン－2－イル)メチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－カルボキサミド (2.5mg、収率：56%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 567.1。純度：97.44% (214nm)、97.03% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.81–6.65 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.79–4.61 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.99–1.89 (m, 1

30

40

50

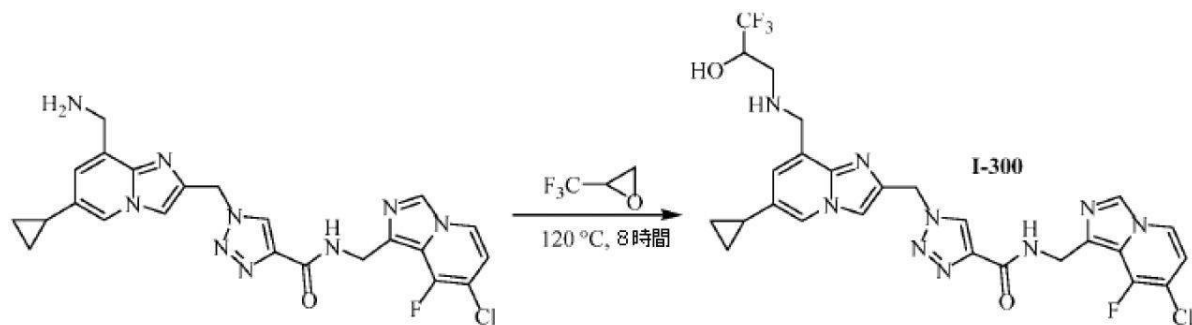
H), 0.97–0.87 (m, 2H), 0.70–0.59 (m, 2H)。

【1438】

実施例300

スキーム299

【化345】



10

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。シールドチューブ中の1-((8-(アミノメチル)-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(200mg、0.405mmol)及び2-(トリフルオロメチル)オキシラン(20ml)の混合物を、120℃で8時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(20mg、収率：8.1%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 606.1。純度：97.60%(214nm)、96.73%(254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.69–8.74 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.4, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.76 (t, J = 6.9, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.70 (d, J = 5.4, 2H), 4.02–4.06 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 2H), 2.72–2.78 (m, 1H), 2.62–2.67 (m, 1H), 1.86–1.97 (m, 1H), 0.88–0.95 (m, 2H), 0.64–0.70 (m, 2H)。

20

30

【1439】

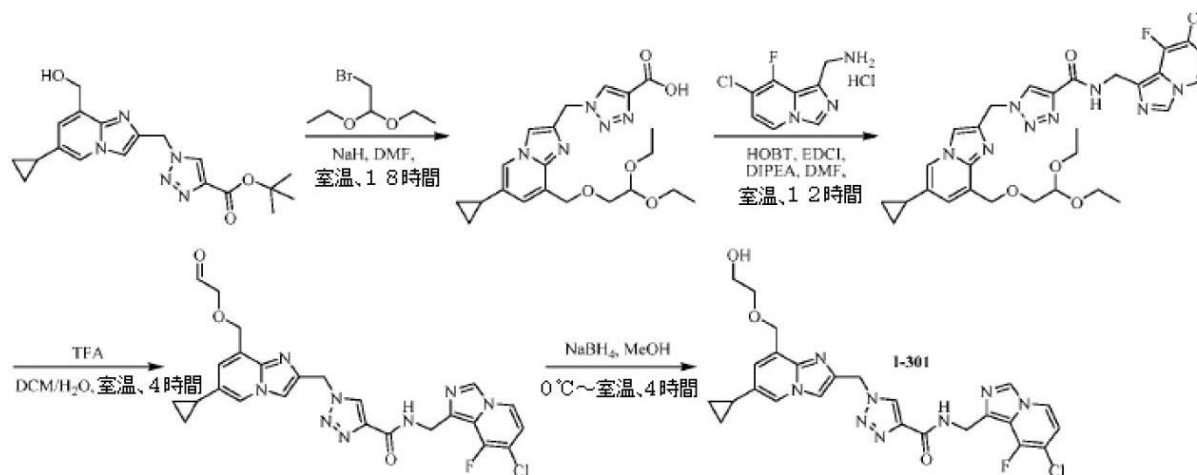
実施例301

スキーム300

40

50

【化 3 4 6】



10

1-((6-シクロプロピル-8-((2,2-ジエトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の合成。1-((6-シクロプロピル-8-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (740 mg、2.0 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物に、NaH (400 mg、60%、10.0 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、2-ブromo-1,1-ジエトキシエタン (1.57 g、8.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、DCM/MeOH (10/1、50 mL×5) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=5/1) により精製して、1-((6-シクロプロピル-8-((2,2-ジエトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (300 mg、収率：35%) を黄色油として得た。ESI-MS [M+H]⁺：430.1。

20

【1440】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((2,2-ジエトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピル-8-((2,2-ジエトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (120 mg、0.28 mmol)、(7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩 (99 mg、0.42 mmol)、HOBT (57 mg、0.42 mmol)、EDCI (80 mg、0.42 mmol)、及び DIPEA (108 mg、0.84 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、30°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を (50 mL) で希釈し、EtOAc (45 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=15/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((2,2-ジエトキシエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (150 mg、収率：88%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺：612.1。

30

40

【1441】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピル-8-((2-オキソエトキシ)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。

50

1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-((2, 2-ジエトキシエトキシ) メチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (150mg、0.245mmol) の TFA/H₂O/DCM (0.5mL/0.5mL/4mL) 中混合物を、室温で5時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (10mL) でクエンチし、DCM (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-((2-オキソエトキシ) メチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (120mg、収率: 91.6%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 537.1。

【1442】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-((2-ヒドロキシエトキシ) メチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-((2-オキソエトキシ) メチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (120mg、0.22mmol) の MeOH (10mL) 中混合物に、NaBH₄ (42mg、1.10mmol) をゆっくりと0℃で添加した。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (20mL) でクエンチし、DCM/MeOH (10/1、50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル) -1-((6-シクロプロピル-8-((2-ヒドロキシエトキシ) メチル) イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-2-イル) メチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド (12mg、収率: 10%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 539.2。純度: 98.97% (214nm)、99.65% (254nm)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H)。

【1443】

実施例 302

スキーム 301

10

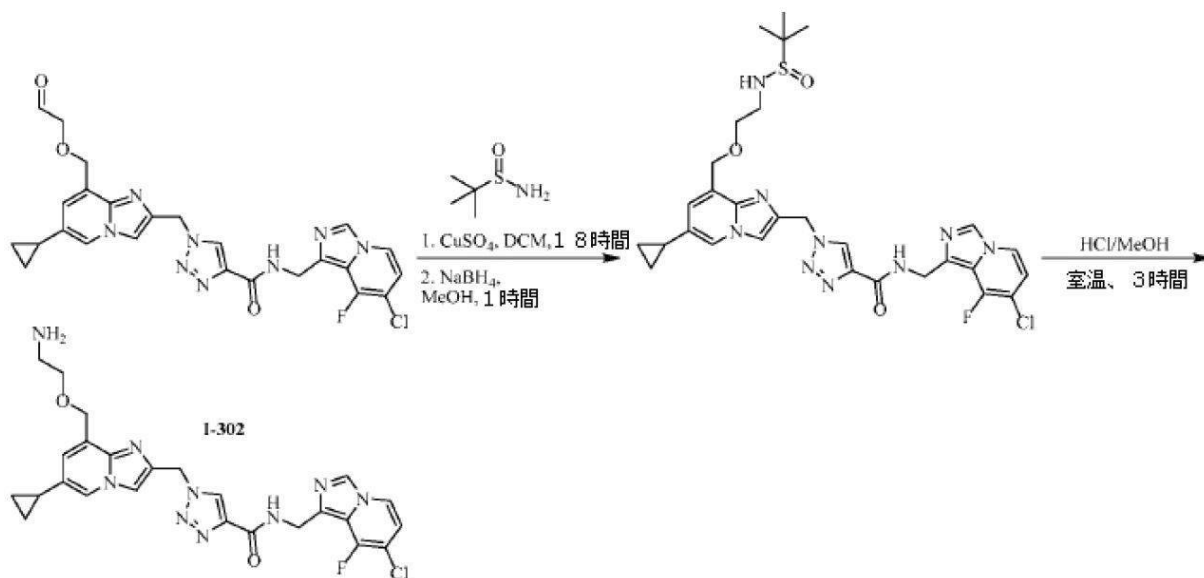
20

30

40

50

【化 3 4 7】



10

1-((8-((2-((tert-butylsulfonil)amino)ethoxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamideの合成。N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1-((6-cyclopropyl-8-((2-ethoxycarbonyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamide (110 mg、0.21 mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (38 mg、0.31 mmol)、及びCuSO₄ (66 mg、0.41 mmol)のMeOH (3 mL)中混合物を、室温で18時間攪拌した。NaBH₄ (23 mg、0.61 mmol)を添加し、反応混合物を室温で更に1時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液 (50 mL)でクエンチし、DCM/MeOH (10/1、50 mL×5)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1)により精製して、1-((8-((2-((tert-butylsulfonil)amino)ethoxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamide (100 mg、収率：74%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 643.1。

20

30

【1444】

1-((8-((2-aminoethoxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamideの合成。1-((8-((2-((tert-butylsulfonil)amino)ethoxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamide (100 mg、0.16 mmol)のHCl/MeOH (4 mL、MeOH中の4 M溶液、16 mmol)中混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を分取HPLCにより精製して、1-((8-((2-aminoethoxy)methyl)-6-cyclopropylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)-N-((7-chloro-8-fluorimidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-

40

50

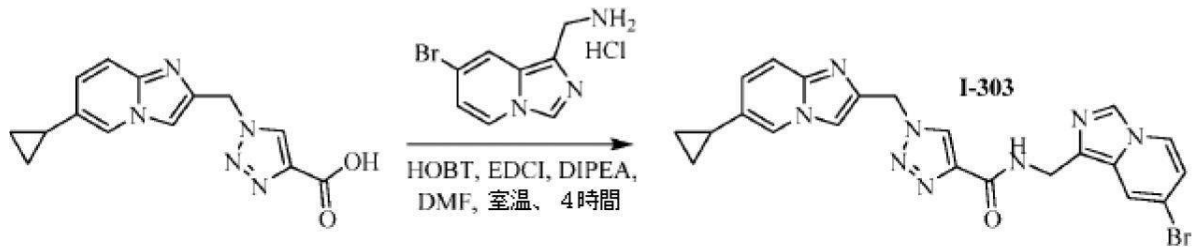
ールー４－カルボキサミド（１６ｍｇ、収率：１９％）を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：５３８．２。純度：９９．０２％（２１４ｎｍ）、１００．００％（２５４ｎｍ）。 ^1H NMR（４００MHz，DMSO）： δ ８．７２（t， J ＝５．２ Hz，１H），８．５６（s，１H），８．４４（d， J ＝１．９ Hz，１H），８．３１（s，１H），８．２１（d， J ＝７．４ Hz，１H），７．８６（s，１H），７．０８（s，１H），６．７６（t， J ＝６．９ Hz，１H），５．７４（s，２H），４．８３－４．６２（m，４H），３．６５（s，２H），２．９５（s，２H），２．００－１．８７（m，１H），０．９８－０．８８（m，２H），０．７３－０．６４（m，２H）。

【１４４５】

実施例３０３

スキーム３０２

【化３４８】



N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成。1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（７-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩（１１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、HOBT（６７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びEDCI（９４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のDMF（５ｍＬ）中溶液に、DIPEA（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で４時間攪拌した。反応物をH₂O（５０ｍＬ）中に注ぎ込むと、白色固体が析出した。混合物を濾過し、濾過ケーキをH₂O（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-1-((6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド（３０ｍｇ、収率：１７．５％）を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：４９１．０。純度：９７．５７％（２１４ｎｍ）、９８．５７（２５４ｎｍ）。 ^1H NMR（４００ MHz，DMSO）： δ ８．９１（t， J ＝５．８ Hz，１H），８．５６（s，１H），８．３４（s，１H），８．３１（s，１H），８．２４（d， J ＝７．４ Hz，１H），８．０１（s，１H），７．８２（s，１H），７．４０（d， J ＝９．３ Hz，１H），７．００（dd， J ＝９．４，１．５ Hz，１H），６．７２（dd， J ＝７．４，１．８ Hz，１H），５．７２（s，２H），４．６１（d， J ＝５．９ Hz，２H），１．９５－１．８９（m， J ＝１３．４，８．４，５．１ Hz，１H），０．９４－０．８９（m，２H），０．６９－０．６５（m，２H）。

【１４４６】

実施例３０４

例示的な化合物の血漿カリクレインに対する阻害活性。例示的な化合物を、ヒト活性型カリクレイン酵素の阻害について、発蛍光性ペプチド基質を用いる２つのアッセイフォーマットで評価した。一方のアッセイフォーマットでは、試薬の濃度は、以下の通りであった：２０ｍＭのトリス（pH ７．５）、１ｍＭのEDTA、１５０ｍＭの塩化ナトリウム、０．１％のPEG-400、０．１％のTriton X-100、５００ pMの活性

型カリクレイン酵素、300 μ MのPro-Phe-Arg-7-アミド-4-メチルクマリン基質。基質による反応開始の前に、酵素及びインヒビターを、室温にて30分間プレインキュベートした。基質による開始後に、反応物を室温にて10分間インキュベートし、380 nmでの励起による460 nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーにより測定した。もう一方のアッセイフォーマットでは、試薬の濃度は、以下の通りであった：20 mMのトリス (pH 7.5)、1 mMのEDTA、150 mMの塩化ナトリウム、0.1%のPEG-400、0.1%のTriton X-100、5 pMの活性型カリクレイン酵素、300 μ MのPro-Phe-Arg-7-アミド-4-メチルクマリン基質。基質による反応開始の前に、酵素及びインヒビターを、室温にて30分間プレインキュベートした。基質による開始後に、反応物を室温にて18時間インキュベートし、380 nmでの励起による460 nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーにより測定した。

10

【1447】

表1は、500 pMの活性型カリクレインを用いるフォーマットでのアッセイの結果を提供する。表1に列挙される化合物について、EC₅₀値を以下の範囲に従って報告する： $A \leq 1.0 \text{ nM}$ ； $1.0 \text{ nM} < B \leq 10 \text{ nM}$ ； $10 \text{ nM} < C \leq 100 \text{ nM}$ ； $100 \text{ nM} < D \leq 2000 \text{ nM}$ ； $2000 \text{ nM} < E$ 。

表1

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	主要用量 応答性ア ッセイ： 平均 E C 5 0	化合物	主要用量 応答性ア ッセイ： 平均 E C 5 0	化合物	主要用量 応答性ア ッセイ： 平均 E C 5 0	化合物	主要用量 応答性ア ッセイ： 平均 E C 5 0
I - 1	C	I - 8 1	A	I - 1 5 7 b	A	I - 2 3 0	A
I - 2	A	I - 8 2	C	I - 1 5 8	A	I - 2 3 1	A
I - 3	C	I - 8 3	C	I - 1 5 9	A	I - 2 3 2	C
I - 4	B	I - 8 4	C	I - 1 6 0	B	I - 2 3 3	B
I - 5	A	I - 8 5	A	I - 1 6 1	B	I - 2 3 4	C
I - 6	B	I - 8 6	A	I - 1 6 2	A	I - 2 3 5	D
I - 7	B	I - 8 7	A	I - 1 6 3 a	A	I - 2 3 6	C
I - 8	A	I - 8 8	B	I - 1 6 3 b	A	I - 2 3 7	A
I - 9	C	I - 8 9	D	I - 1 6 4	A	I - 2 3 8	A
I - 1 0	A	I - 9 0	A	I - 1 6 5	A	I - 2 3 9	B
I - 1 1	B	I - 9 1	C	I - 1 6 6 a	A	I - 2 4 0	A
I - 1 2	C	I - 9 2	A	I - 1 6 6 b	A	I - 2 4 1 a	A
I - 1 3	A	I - 9 3	A	I - 1 6 7	A	I - 2 4 1 b	A
I - 1 4	A	I - 9 4	C	I - 1 6 8	A	I - 2 4 2	A
I - 1 5	A	I - 9 5	B	I - 1 6 9	A	I - 2 4 3	B
I - 1 6	B	I - 9 6	E	I - 1 7 0	A	I - 2 4 4	C
I - 1 7	B	I - 9 7	A	I - 1 7 1	A	I - 2 4 5 a	A
I - 1 8	B	I - 9 8	A	I - 1 7 2	A	I - 2 4 5 b	A
I - 1 9	B	I - 9 9	A	I - 1 7 3	A	I - 2 4 6	A
I - 2 0	B	I - 1 0 0 a	A	I - 1 7 4	A	I - 2 4 7	A
I - 2 1	B	I - 1 0 0 b	A	I - 1 7 5	A	I - 2 4 8	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

I - 2 2	D	I - 1 0 0 c	A	I - 1 7 6	B	I - 2 4 9	A
I - 2 3	A	I - 1 0 1	A	I - 1 7 7	B	I - 2 5 0	A
I - 2 4	B	I - 1 0 2	A	I - 1 7 8	C	I - 2 5 1 a	B
I - 2 5	B	I - 1 0 3	A	I - 1 7 9	A	I - 2 5 1 b	A
I - 2 6	B	I - 1 0 4 a	A	I - 1 8 0	A	I - 2 5 2	C
I - 2 7	B	I - 1 0 4 b	A	I - 1 8 1	A	I - 2 5 3	A
I - 2 8	B	I - 1 0 5	A	I - 1 8 2	A	I - 2 5 4	B
I - 2 9	C	I - 1 0 6	A	I - 1 8 3	A	I - 2 5 5	A
I - 3 0	B	I - 1 0 7	A	I - 1 8 4	A	I - 2 5 6	B
I - 3 1	A	I - 1 0 8	A	I - 1 8 5	A	I - 2 5 7	A
I - 3 2	C	I - 1 0 9	A	I - 1 8 6	A	I - 2 5 8	A
I - 3 3	C	I - 1 1 0	A	I - 1 8 7	A	I - 2 5 9	B
I - 3 4	C	I - 1 1 1	A	I - 1 8 8	B	I - 2 6 0	A
I - 3 5	D	I - 1 1 2	A	I - 1 8 9	A	I - 2 6 1	A
I - 3 6	C	I - 1 1 3	B	I - 1 9 0	A	I - 2 6 2	A
I - 3 7	C	I - 1 1 4	A	I - 1 9 1	B	I - 2 6 3	A
I - 3 8	B	I - 1 1 5	A	I - 1 9 2	A	I - 2 6 4	A
I - 3 9	B	I - 1 1 6	B	I - 1 9 3	A	I - 2 6 5 a	A
I - 4 0	A	I - 1 1 7	A	I - 1 9 4	A	I - 2 6 5 b	A
I - 4 1	C	I - 1 1 8	B	I - 1 9 5	D	I - 2 6 6	A
I - 4 2	C	I - 1 1 9	A	I - 1 9 6	B	I - 2 6 7	A
I - 4 3	A	I - 1 2 0	A	I - 1 9 7	D	I - 2 6 8	B
I - 4 4	A	I - 1 2 1	A	I - 1 9 8	A	I - 2 6 9	B
I - 4 5	B	I - 1 2 2	A	I - 1 9 9	A	I - 2 7 0 a	B

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

I - 4 6	C	I - 1 2 3	B	I - 2 0 0	A	I - 2 7 0 b	A
I - 4 7	B	I - 1 2 4	B	I - 2 0 1	A	I - 2 7 1	A
I - 4 8	D	I - 1 2 5	A	I - 2 0 2	A	I - 2 7 2	A
I - 4 9	C	I - 1 2 6	A	I - 2 0 3	A	I - 2 7 3	B
I - 5 0	A	I - 1 2 7	A	I - 2 0 4	A	I - 2 7 4	D
I - 5 1	A	I - 1 2 8	A	I - 2 0 5	A	I - 2 7 5	C
I - 5 2	A	I - 1 2 9	A	I - 2 0 6	A	I - 2 7 6	A
I - 5 3	D	I - 1 3 0	C	I - 2 0 7	A	I - 2 7 7	C
I - 5 4	C	I - 1 3 1	A	I - 2 0 8	A	I - 2 7 8	D
I - 5 5	C	I - 1 3 2	A	I - 2 0 9	B	I - 2 7 9	A
I - 5 6	B	I - 1 3 3	A	I - 2 1 0 a	A	I - 2 8 0	C
I - 5 7	A	I - 1 3 4	A	I - 2 1 0 b	A	I - 2 8 1	A
I - 5 8	B	I - 1 3 5	A	I - 2 1 1	C	I - 2 8 2	D
I - 5 9	A	I - 1 3 6	A	I - 2 1 2	A	I - 2 8 3	A
I - 6 0	A	I - 1 3 7	A	I - 2 1 3	A	I - 2 8 4	C
I - 6 1	B	I - 1 3 8	A	I - 2 1 4	A	I - 2 8 5	C
I - 6 2	D	I - 1 3 9	A	I - 2 1 5	A	I - 2 8 6	C
I - 6 3	C	I - 1 4 0	A	I - 2 1 6	A	I - 2 8 7	D
I - 6 4	B	I - 1 4 1	A	I - 2 1 7	B	I - 2 8 8	A
I - 6 5	A	I - 1 4 2	B	I - 2 1 8	B	I - 2 8 9	A
I - 6 6	A	I - 1 4 3	A	I - 2 1 9	C	I - 2 9 0	C
I - 6 7	C	I - 1 4 4	A	I - 2 2 0	A	I - 2 9 1	C
I - 6 8	A	I - 1 4 5	A	I - 2 2 1 a	A	I - 2 9 2	C
I - 6 9	D	I - 1 4 6	A	I - 2 2 1 b	A	I - 2 9 3	C

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

I - 7 0	C		I - 1 4 7	A		I - 2 2 1 c	C		I - 2 9 4	C
I - 7 1	A		I - 1 4 8	A		I - 2 2 2	D		I - 2 9 5	A
I - 7 2	B		I - 1 4 9	A		I - 2 2 3	A		I - 2 9 6	C
I - 7 3	A		I - 1 5 0	A		I - 2 2 4 a	A		I - 2 9 7	C
I - 7 4	B		I - 1 5 1	C		I - 2 2 4 b	A		I - 2 9 8	A
I - 7 5	A		I - 1 5 2	A		I - 2 2 5	A		I - 2 9 9	A
I - 7 6	A		I - 1 5 3	A		I - 2 2 6	A		I - 3 0 0	A
I - 7 7	C		I - 1 5 4	A		I - 2 2 7 a	C		I - 3 0 1	A
I - 7 8	A		I - 1 5 5	A		I - 2 2 7 b	D		I - 3 0 2	A
I - 7 9	B		I - 1 5 6	A		I - 2 2 8	A		I - 3 0 3	A
I - 8 0	A		I - 1 5 7 a	A		I - 2 2 9	C			

10

20

【1 4 4 8】

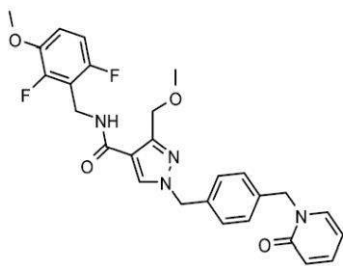
実施例 3 0 5

様々な化合物の血漿カリクレインに対する阻害活性の比較。表 2 は、5 0 0 p M の活性型カリクレインを用いるアッセイフォーマット（前述の実施例に詳細に記載される）での血漿カリクレイン阻害効力の比較を提供する。表 1 に列挙される化合物について、E C 5 0 値を以下の範囲に従って報告する：A ≤ 1 . 0 n M ； 1 . 0 n M < B ≤ 1 0 n M ； 1 0 n M < C ≤ 1 0 0 n M ； 1 0 0 n M < D ≤ 2 0 0 0 n M ； 2 0 0 0 n M < E 。

30

表 I I

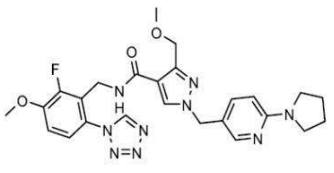
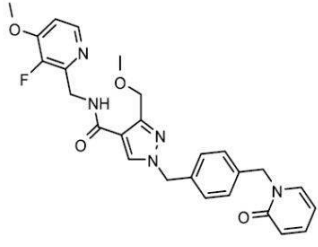
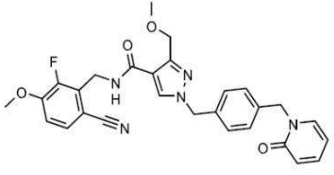
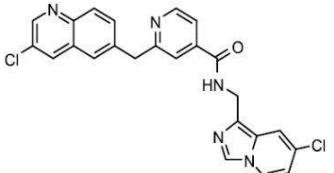
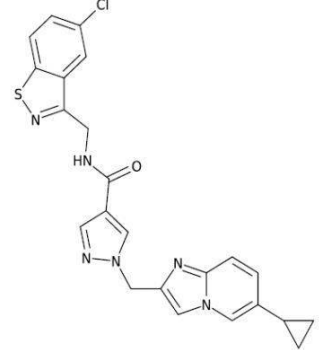
【表 2 - 1】

化合物	主要用量応答性アッセイ； 平均 E C 5 0
	C

40

50

【表 2 - 2】

	B
	C
	B
	C
	C

10

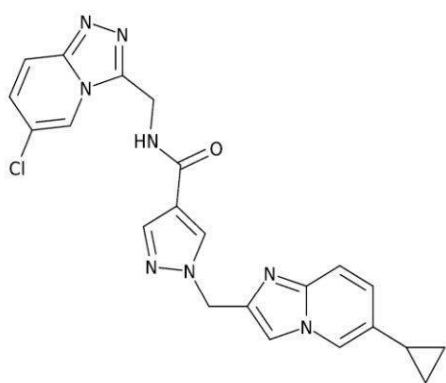
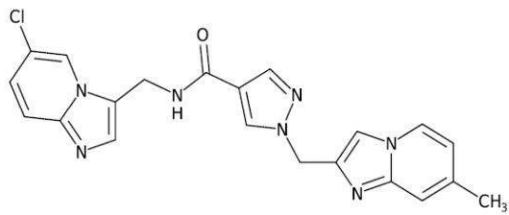
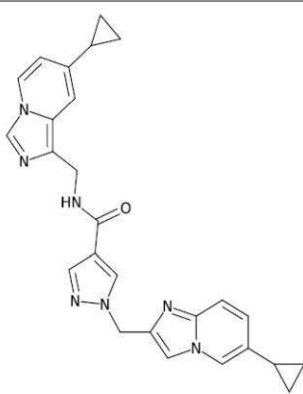
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	D	10
	D	20
	D	30

【1 4 4 9】

実施例 3 0 6

スキーム 3 0 3

10

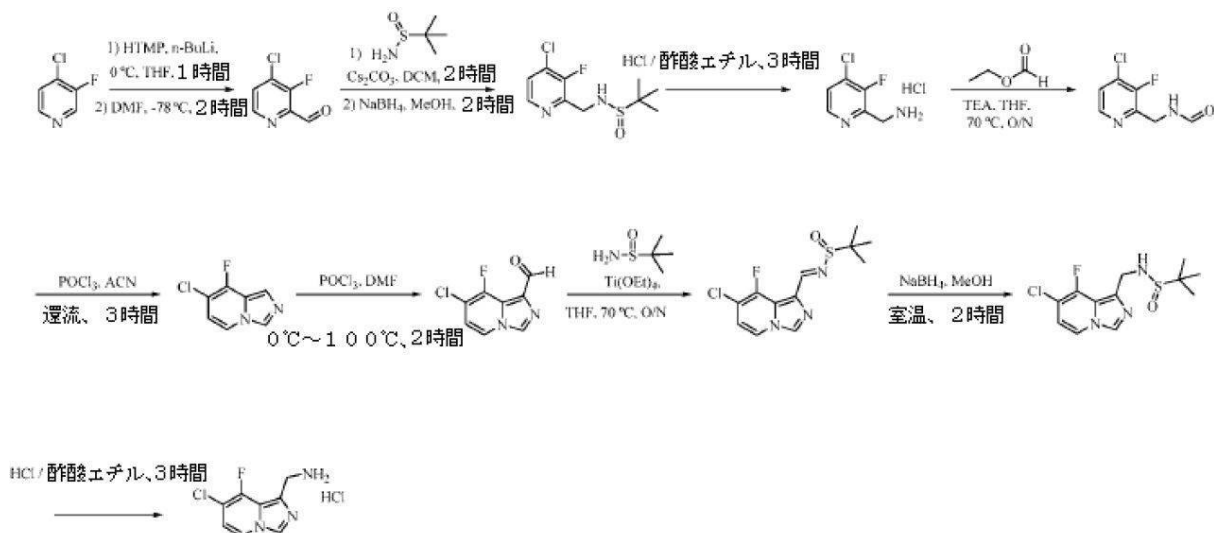
20

30

40

50

【化 3 4 9】



10

4-クロロ-3-フルオロピコリンアルデヒドの合成。2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (35.4 g、250.88 mmol) の200 mLのTHF中溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.4 M、100 mL、240 mmol) を0°Cで滴加した。0°Cで1時間攪拌した後、反応混合物を-78°Cまで冷却し、4-クロロ-3-フルオロピリジン (30.0 g、228.08 mmol) のTHF (100 mL) 中溶液を滴加した。得られた反応混合物を-78°Cで2時間攪拌し、DMF (17.5 g、239.48 mmol) のTHF (50 mL) 中溶液を滴加し、得られた反応混合物を-78°Cで更に1時間攪拌した。反応物をH₂O (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3/1) により精製して、4-クロロ-3-フルオロピコリンアルデヒド (26.0 g、収率: 71%) を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 160.1。

20

【1450】

N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミドの合成。4-クロロ-3-フルオロピコリンアルデヒド (26.0 g、混合物、163.0 mmol) のDCM (100 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (96.0 g、293.3 mmol) 及び2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (19.8 g、163.0 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、DCMで3回洗浄した。合わせた混合物にMeOH (40 mL) を添加し、次いで、得られた混合物を氷水浴により0°Cまで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (15.5 g、409.0 mmol) をゆっくりと少しずつ添加した。反応混合物を室温に暖め、この温度で2時間攪拌した。反応物をH₂Oで慎重にクエンチした。得られた混合物をDCM (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機溶媒を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製のN-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (43.3 g、粗製物) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 265.1。

30

【1451】

(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の合成。N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (約162.4 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 中溶液に、塩酸の酢酸エチル中溶液 (3 M、200 mL) を添加した。得られた反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空中で乾燥して、(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (25.0 g、78%、混合物) を淡紅色固体として得た。¹H NMR

40

50

(400 MHz, DMSO) δ 8.75 (br, 3H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28 – 4.26 (m, 2H)。

【1452】

N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。
(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(25.0 g、混合物、127.0 mmol)のTHF(200 mL)中溶液に、トリエチルアミン(38.5 g、380.6 mmol)及びギ酸エチル(100 mL)を室温で添加した。得られた反応混合物を70℃で一晩攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、固体をDCMで3回洗浄した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過し、濃縮して、N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(粗製物)を得、これを精製することなく次のステップに直接使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 189.1。

10

【1453】

7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(粗製物、約126.89 mmol)の無水アセトニトリル(200 mL)中溶液に、三塩化ホスホリル(18 mL、1.5当量)を添加し、得られた反応混合物を還流させながら3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、次いで、H₂O(200 mL)中に慎重に注ぎ込んだ。飽和重炭酸ナトリウムでpHを8に調整し、次いで、得られた混合物を酢酸エチル(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(12.0 g、収率: 56%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 171.1。

20

【1454】

7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン(9.0 g、52.6 mmol)の無水DMF(12 mL)中溶液を、氷水浴で0~5℃まで冷却した。オキシ塩化リン(7.4 g、78.9 mmol、1.5当量)を滴加し、次いで、反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200 mL)中に慎重に注ぎ込んだ。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を再結晶化(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(5.2 g、収率: 47%)を褐色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 181.1。

30

【1455】

(Z)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(5.2 g、26.19 mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.2 g、26.71 mmol)のTHF(200 mL)中溶液に、テトラエトキシチタン(15.0 g、65.5 mmol)を添加した。反応混合物を還流させながら一晩攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、(E)-N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(7.77 g、98%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 302.1。

40

【1456】

N-((7-クロロ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。(E)-N-((7-クロロ

50

－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチレン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．７７ｇ、２５．７５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．４４ｇ、６４．３７ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。得られた反応混合物を、室温で３時間攪拌した。反応が完了した後、反応物をＨ₂O（５０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．７７ｇ、９９％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ〔Ｍ＋Ｈ〕⁺：３０４．１。

【１４５７】

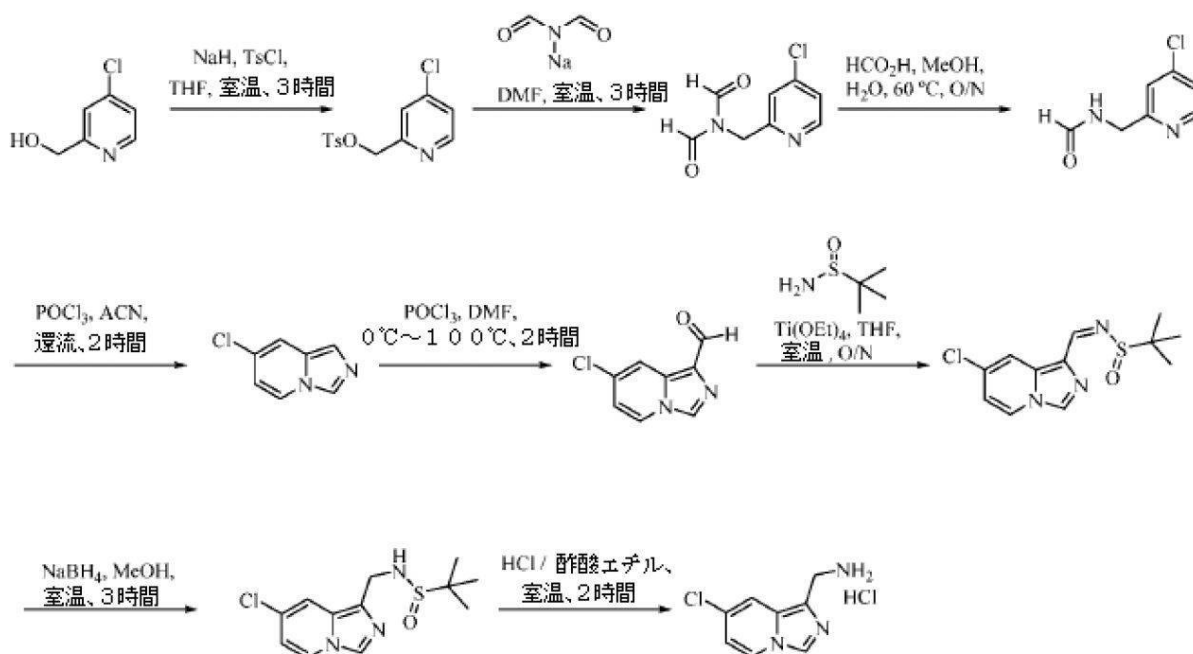
（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミン塩酸塩の合成。Ｎ－（（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７．７７ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）及び酢酸エチル（３Ｍ、１００ｍＬ）中の塩酸の混合物を、室温で２時間攪拌し、次いで、反応混合物を濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、（７－クロロ－８－フルオロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミン塩酸塩（６．０３ｇ、定量的）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ〔Ｍ－ＮＨ₂〕⁺：１８２．９。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ，３Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，２Ｈ）。

【１４５８】

実施例３０７

スキーム３０４

【化３５０】



４－メチルベンゼンスルホン酸（４－クロロピリジン－２－イル）メチルの合成。（４－クロロピリジン－２－イル）メタノール（８０ｇ、５４８ｍｍｏｌ）の冷却した（０℃）ＴＨＦ（１５００ｍＬ）中溶液に、水素化ナトリウム（４４ｇ、６０％、１．０９６ｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間攪拌し、トシルクロリド（１０４ｇ、５４８ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で更に３時間攪拌した後、混合物をＨ₂O（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗

浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、4-メチルベンゼンスルホン酸（4-クロロピリジン-2-イル）メチル（162 g、粗製物）を褐色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 296.1。

【1459】

N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミドの合成。4-メチルベンゼンスルホン酸（4-ブromoピリジン-2-イル）メチル（粗製物、162 g、548 mmol）のDMF（500 mL）中溶液に、ナトリウムジホルムアミド（52 g、548 mmol）を室温で添加した。混合物を3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=1／1）により精製して、N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミド（100 g、収率：83%）を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 198.1。

10

【1460】

N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミドの合成。N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミド（100 g、465 mmol）のMeOH（100 mL）中溶液に、H₂O（8.4 g、465 mol）及びギ酸（55.7 g、929 mmol）を室温で添加した。混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで、濃縮して、N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミド（粗製物）を得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 171.1。

20

【1461】

7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジンの合成。N-（（4-クロロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミド（粗製物、約465 mmol）の無水アセトニトリル（300 mL）中溶液に、オキシ臭化リン（100 mL、1.5当量）を添加し、反応混合物を還流させながら2時間攪拌した。冷却後、混合物をH₂O（200 mL）中に注ぎ込んだ。飽和重炭酸ナトリウムで混合物のpHを8に調整し、次いで、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製して、7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン（59 g、収率：71%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 153.1。

30

【1462】

7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン（47 g、307 mmol）の無水DMF（26.9 g、368 mmol）中溶液を、0～5℃まで氷浴中で冷却した。オキシ塩化リン（56.4 g、368 mmol、1.2当量）を0～5℃で滴加し、その後に反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（200 mL）中に注ぎ込み、更に2時間攪拌し続け、酢酸エチル（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=1／1）により精製して、7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（32 g、収率：58%）を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 181.1。

40

【1463】

(Z)-N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（22 g、121 mmol）及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（14.7 g、121 mmol）のTHF（500 mL）中溶液に、テトラエトキシチタン（Ti(OEt)₄）（55 g、243 mol）を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製して、(Z)-N-（（7-クロロイミダゾ [1, 5-a]

50

ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(32g、定量的)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 284.1。

【1464】

N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。(Z)-N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(32g、121.67mmol)のMeOH(200mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(13.5g、365mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、濃縮した。残留物を50mLのH₂Oで希釈し、酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。ブラインで洗浄した後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(32.3g、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 286.1。

【1465】

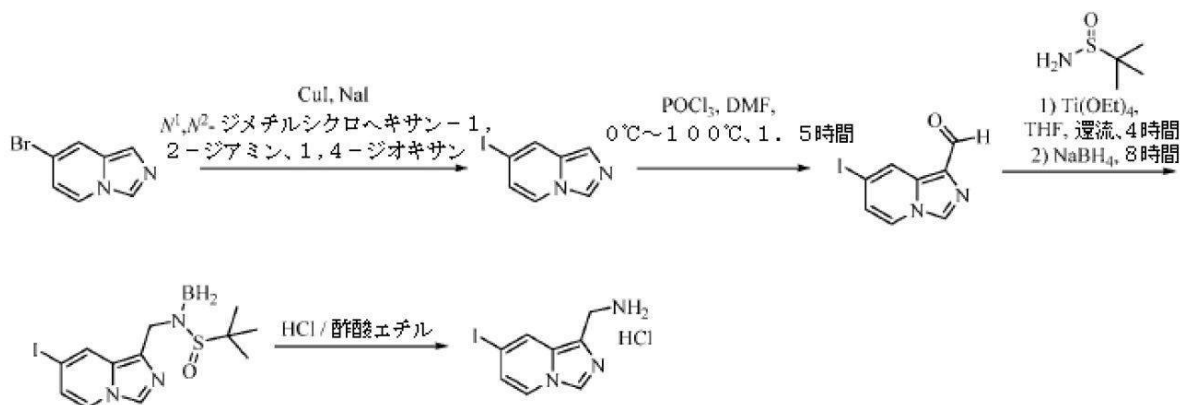
(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩の合成。N-(7-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(33.73g、117.6mmol)及び酢酸エチル中の塩酸(3M、100mL)の混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(27.33g、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS $[M-NH_2]^+$: 164.9。純度: 98.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.58 (br, 3H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 0.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

【1466】

実施例308

スキーム305

【化351】



7-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。チューブ中の7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン(2.8g、14.2mmol)の溶液に、ヨウ化銅(I)(270mg、1.42mmol)、ヨウ化ナトリウム(10.7g、71.1mmol)、N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(404mg、2.84mmol)、及び1,4-ジオキサン(15mL)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-ヨードイミダゾ[1,5-a]ピリジン(2.7g、収率: 77%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 245.0。

【1467】

10

20

30

40

50

7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン (2.45 g、10 mmol) の無水DMF (3 mL) 中溶液を、0℃まで氷浴中で冷却した。オキシ塩化リン (2.3 g、15 mmol、1.5 当量) を0℃で滴加し、その後、反応混合物を100℃で1.5時間かけて攪拌した。冷却後、溶媒を除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で混合物のpHを8に調整し、次いで、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/1) により精製して、7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (1.1 g、収率：40%) を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 273.0。

10

【1468】

N-ボリル-N-((7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (1.1 g、4.04 mmol) のTHF (50 mL) 中混合物に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (592 mg、4.85 mmol) 及びテトラエトキシチタン (Ti(OEt)₄, 1.84 g、8.09 mmol) を添加した。混合物を還流させながら4時間攪拌した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (615 mg、16.18 mmol) をゆっくりと添加し、混合物を室温で8時間攪拌した。30 mLのH₂Oを混合物に添加し、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=1：1) により精製して、N-ボリル-N-((7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (950 mg、収率：60%) を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 390.0。

20

【1469】

(7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩の合成。N-ボリル-N-((7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (950 mg、2.44 mmol) 及び酢酸エチル中の塩酸 (3 M、20 mL) の混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(7-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) メタンアミン塩酸塩 (757 mg、定量的) を白色固体として得た。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 256.9。純度：97.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.45 (br, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

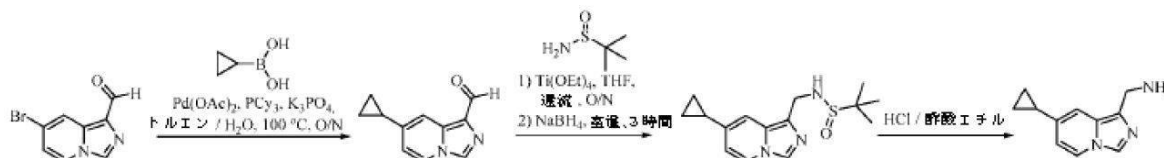
30

【1470】

実施例309

スキーム306

【化352】



40

7-シクロプロピルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (1.4 g、6.22 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (5.4 g、62.2 mmol)、二酢酸パラジウム (100 mg、0.6 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (200 mg、0.6 mmol)、及びリン酸カリウム (2.7 g、12.4 mmol) のトルエン/H₂O (30 mL、10/1) 中混合物を、還流させながら一晩攪拌した。混合物を濃縮して、粗生

50

成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製して、７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－カルバルデヒド（７５０ｍｇ、収率：６４％）を褐色固体として得た。ESI－MS〔M＋H〕⁺：１８７．１。

【１４７１】

N－（（７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドの合成。７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－カルバルデヒド（７２０ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１０ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ）のTHF（１０ｍＬ）中溶液に、チタンエトキシド（２．７ｇ、１１．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌した。反応が完了した後、水素化ホウ素ナトリウム（５８０ｍｇ １１．５ｍｍｏｌ）を添加し、更に３時間攪拌した。次いで、混合物をH₂O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）により精製して、N－（（７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７００ｍｇ、収率：６２％）を黄色固体として得た。

【１４７２】

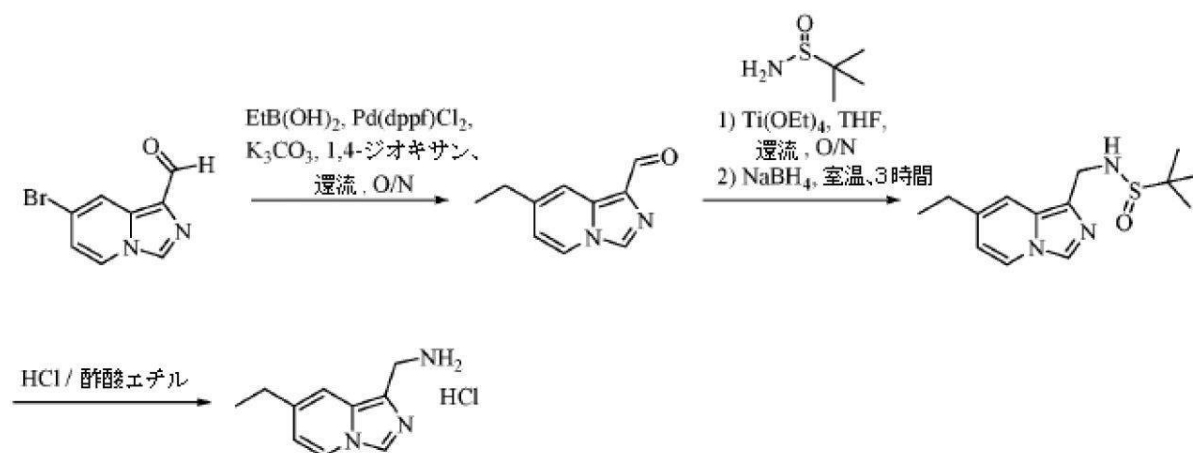
（７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミンの合成。N－（（７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６５０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）中溶液に、酢酸エチル中の塩酸（３Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、（７－シクロプロピルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－イル）メタンアミン（５００ｍｇ、定量的）を白色固体として得た。ESI－MS〔M－NH₂〕⁺：１７１．１。純度：９２．４％。¹H NMR（４００ MHz，DMSO）δ ９．３６（s，１H），８．８１（br，３H），８．４８（d，J＝７．２ Hz，１H），７．８１（s，１H），６．８７（dd，J＝７．２，１．６ Hz，１H），４．４２（q，J＝５．６ Hz，２H），２．００－１．９４（m，１H），１．０５－１．００（m，２H），０．８７－０．８５（m，２H）。

【１４７３】

実施例３１０

スキーム３０７

【化３５３】



７－エチルイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－カルバルデヒドの合成。７－ブロモイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン－１－カルバルデヒド（２．５ｇ、１１．１１ｍｍｏｌ）、エチルボロン酸（８．２ｇ、１１１．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．２ｇ、２２

・2 mmol)、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(880 mg、1.2 mmol)の1, 4-ジオキサン(20 mL)中混合物を一晩加熱還流した。混合物をH₂O(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(1.2 g、収率: 62%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 175.2。

【1474】

N-(7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(1.2 g、6.89 mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(880 mg、7.23 mmol)のTHF(10 mL)中溶液に、テトラエトキシチタン(Ti(OEt)₄)(7.9 g、34.4 mmol)を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(1.05 g、27.5 mmol)を添加し、混合物を室温で更に3時間攪拌した。次いで、混合物をH₂O(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、N-(7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.4 g、収率: 73%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 280.1。

【1475】

(7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-(7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.4 g、5.0 mmol)の酢酸エチル(10 mL)中溶液に、酢酸エチル中の塩酸(3 M、10 mL)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(7-エチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(1.0 g、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 159.0。純度: 97.4%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.78 (br, 3H), 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【1476】

実施例311

スキーム308

10

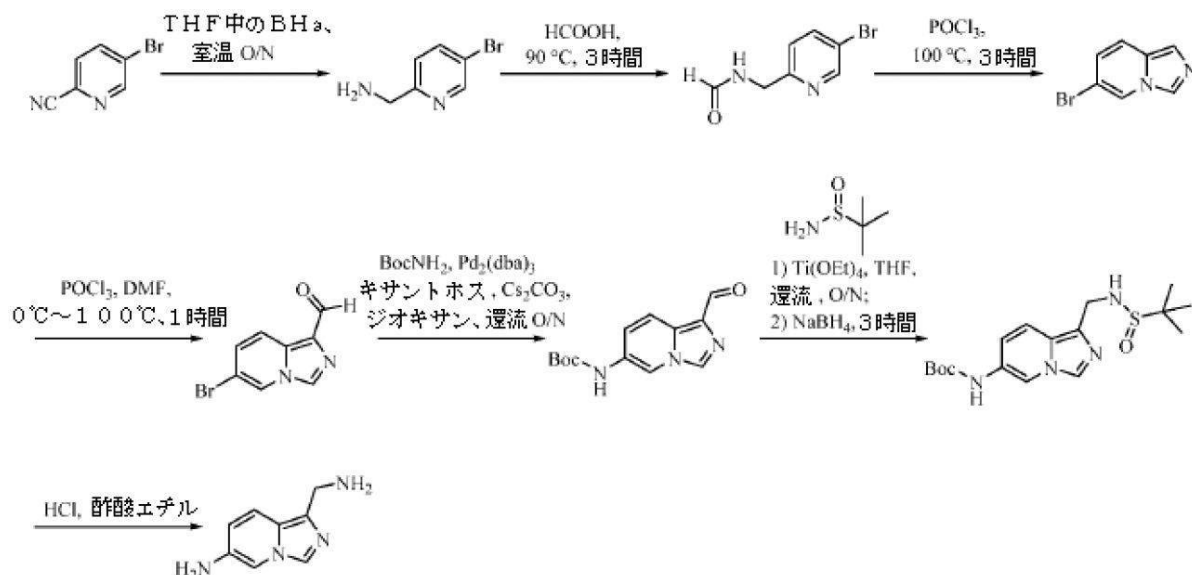
20

30

40

50

【化 3 5 4】



10

(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミンの合成。5-ブロモピコリノニトリル (15 g、81.96 mmol) の溶液に、ボラン・THF 錯体溶液 (107 mL、1 M) を添加した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応物を MeOH (50 mL) でクエンチし、室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮して、(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン (粗製物) を褐色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 188.1。

20

【1477】

N-((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。(5-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン (粗製物) のギ酸 (150 mL) 中溶液を、100 °C で3時間攪拌し、次いで、濃縮して、N-((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (粗製物) を褐色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 216.1。

【1478】

30

6-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジンの合成。N-((5-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (粗製物) のオキシ塩化リン (50 mL) 中溶液を、100 °C まで3時間加熱した。オキシ塩化リンを真空中で除去した。残留物を氷水中に注ぎ込んだ。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で混合物の pH を8に調整し、次いで、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) により精製して、6-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン (1.2 g、収率: 7.4%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 198.1。

【1479】

40

6-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。6-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン (1.7 g、8.63 mmol) の無水 DMF (944 mg、12.9 mmol) 中溶液を、0 ~ 5 °C まで氷浴中で冷却した。オキシ塩化リン (1.98 g、12.9 mmol、1.5 当量) を 0 ~ 5 °C で滴加し、その後、反応混合物を 100 °C で2時間かけて攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) 中に注ぎ込み、更に2時間攪拌し続け、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) により精製して、6-ブロモイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド (500 mg、収率: 26%) を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 2

50

26.0。

【1480】

(1-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。6-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(860mg、3.82mmol)のジオキサン(50mL)中溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、696mg、0.76mmol)、キサントホス(440mg、0.76mmol)、炭酸セシウム(3g、9.51mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(2.22g、9.0mmol)を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、N-(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(800mg、収率：80%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：262.0。

10

【1481】

(1-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。(1-ホルミルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチル(800mg、3mmol)のTHF(50mL)中溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(370mg、3mmol)、テトラエトキシチタン(2.1g、9.2mmol)を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(348mg、9.2mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=100/0~90/10)により精製して、(1-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチル(600mg、収率：54%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}+\text{BH}_2]^+$ ：379.1。

20

【1482】

1-(アミノメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-アミンの合成。(1-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバミン酸tert-ブチル(600mg、1.63mmol)の酢酸エチル(3mL)中溶液に、酢酸エチル中の塩酸(3M、2mL)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、1-(アミノメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-アミン塩酸塩(343g、収率：89%)を白色固体として得た。ESI-MS $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ ：146。純度：99.0%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.78 (br, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=10$ Hz, 1H), 7.70 (br, 3H), 7.79 (dd, $J=10$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J=5.6$ Hz, 2H)。

30

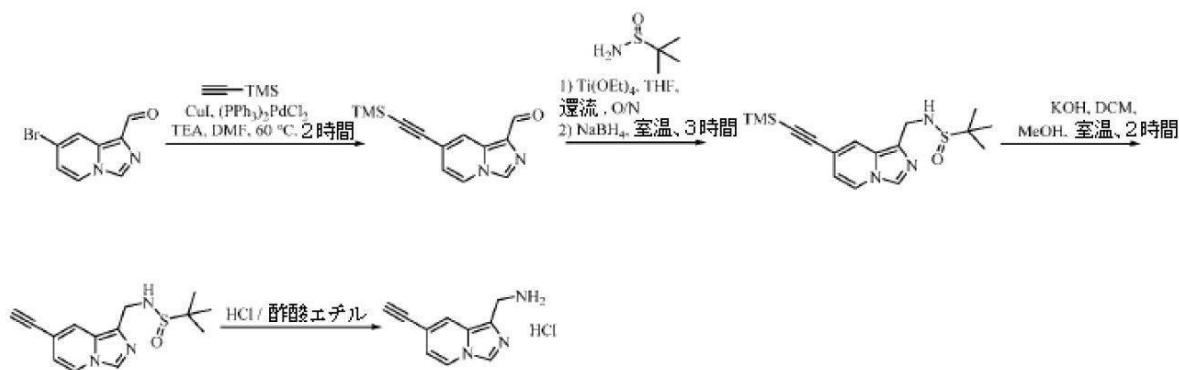
【1483】

実施例312

スキーム309

40

【化 3 5 5】



10

7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(660mg、2.93mmol)、トリメチルシリルアセチレン(350mg、3.52mmol)のDMF(10mL)中溶液に、ヨウ化第一銅(60mg、0.3mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(210mg、0.3mmol)、及びトリエチルアミン(600mg、5.86mmol)を添加した。混合物を100℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をH₂O(20mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(430mg、収率：45%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 243.2。

20

【1484】

2-メチル-N-((7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(430mg、1.77mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(230mg、1.90mmol)のTHF(10mL)中溶液に、チタンエトキシド(800mg、3.54mmol)を添加した。混合物を還流させながら一晩撹拌した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(270mg、7.08mmol)を添加し、混合物を更に3時間撹拌した。反応が完了した後、混合物をH₂O(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濃縮して、2-メチル-N-((7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)プロパン-2-スルフィンアミド(500mg、収率：81%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 348.2。

30

【1485】

N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。2-メチル-N-((7-((トリメチルシリル)エチニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)プロパン-2-スルフィンアミド(500mg、1.44mmol)のDCM/MeOH(5/1、6mL)中溶液に、水酸化カリウム(162mg、2.88mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、H₂O(10mL)で希釈し、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、N-((7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(380mgの粗製物、収率：95%)を得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 276.1。

40

【1486】

(7-エチニルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N

50

10

【化 3 5 6】



30

40

50

【1489】

N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)-N-ホルミルホルムアミドの合成。4-メチルベンゼンスルホン酸(4-ブロモピリジン-2-イル)メチル(44.5 g、粗製物、0.13 mol)のDMF(100 mL)中溶液に、ナトリウムジホルムアミド(14.41 g、0.136 mmol、1.05当量)を室温で添加した。得られた反応混合物を3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(23.7 g、70%)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 244.1。

10

【1490】

N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(17.6 g、72.43 mmol)のMeOH(100 mL)中溶液に、H₂O(1.30 g、72.43 mol)及びギ酸(6.66 g、144.86 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで、濃縮して、N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(14.7 g、粗製物)を得た。ESI-MS [M+H]⁺: 217.0。

【1491】

7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((4-ブロモピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(10.0 g、46.5 mmol)の無水アセトニトリル(200 mL)中溶液に、オキシ臭化リン(20 g、69.75 mmol、1.5当量)を添加し、得られた混合物を還流させながら2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、H₂O(200 mL)中に注ぎ込んだ。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で溶液のpHを8に調整した。溶液を酢酸エチル(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン(7.5 g、82%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 197.0。

20

【1492】

7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン(7.5 g、38.1 mmol)の無水DMF(10 mL)中溶液を氷浴で0~5℃まで冷却した。オキシ塩化リン(8.76 g、57.1 mmol、1.5当量)をこの温度で滴加し、次いで、その後、反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200 mL)中に注ぎ込み、更に2時間攪拌し続けた。溶液を酢酸エチル(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(5.5 g、64%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 224.9。

30

【1493】

(E)-N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(4.3 g、19.1 mmol)及び2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.36 g、19.49 mmol)のTHF(50 mL)中溶液に、チタンエトキシド(8.7 g、38.21 mmol)を添加した。得られた混合物を還流させながら一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製して、(E)-N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.7 g、91%)を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 32

40

50

7. 9.

【1494】

N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.7g、17.26mmol)のMeOH(50mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.97g、51.78mmol)をゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得、これを50mLのH₂Oで希釈し、酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。ブラインで洗浄した後、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.6g、98%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 330.0。

10

【1495】

(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩の合成。N-((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.6g、16.96mmol)の酢酸エチル(30mL)中溶液に、塩酸の酢酸エチル中溶液(3M、20mL)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(3.9g、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 208.8。純度: 98.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (br, 3H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

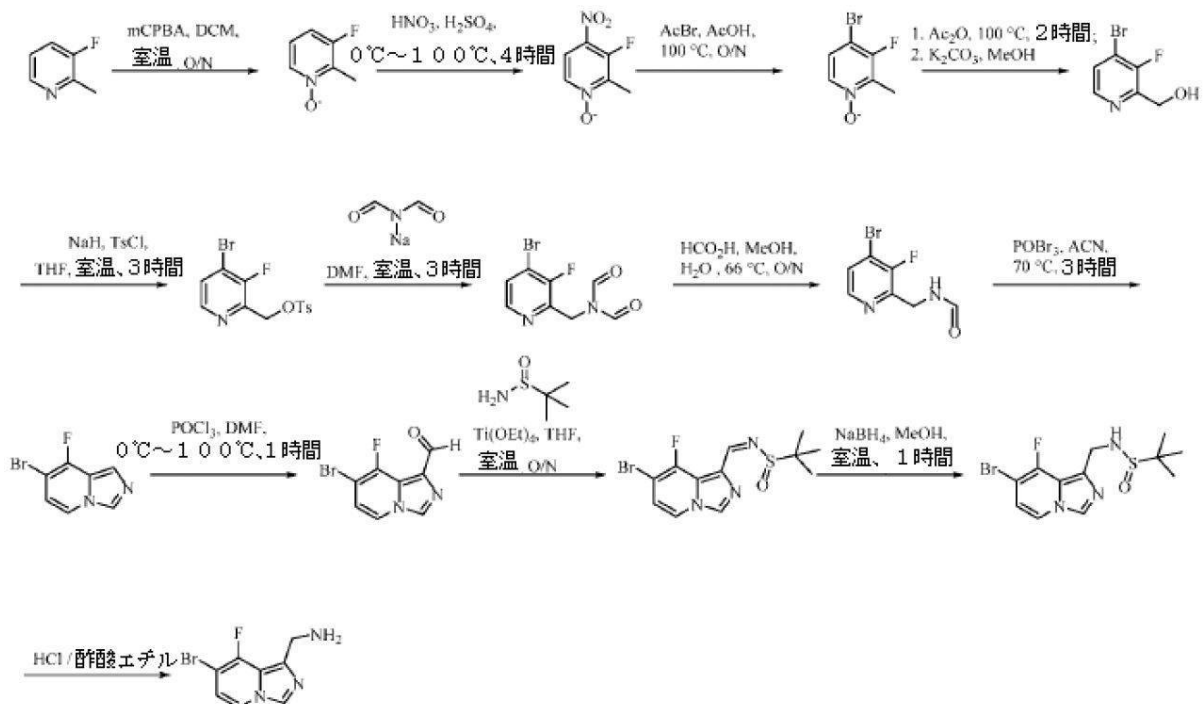
20

【1496】

実施例314

スキーム311

【化357】



30

40

3-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシドの合成。3-フルオロ-2-メチルピリジン(5g、45.05mmol)の無水DCM(150mL)中溶液に、m-クロ

50

口過安息香酸（9.3 g、54.05 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、沈殿物を濾過して取り除いた。濾液を蒸発乾固して、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、3-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド（4.2 g、73%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 128.1。

【1497】

3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロピリジン=1-オキシドの合成。2-メチル-3-フルオロピリジン-N-オキシド（4.2 g、33.07 mmol）の濃硫酸（30 mL）中溶液に、発煙硝酸（10 mL）を0℃で滴加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、次いで、100℃で2時間攪拌した。冷却後、混合物を氷に注ぎ込み、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。乾燥後、抽出物を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、2-メチル-3-フルオロ-4-ニトロピリジン-N-オキシド（4.6 g、収率：81%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 173.1。

【1498】

4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシドの合成。2-メチル-3-フルオロ-4-ニトロピリジン-N-オキシド（4.4 g、25.58 mmol）の酢酸（50 mL）中溶液に、臭化アセチル（15.7 g、128 mmol）を添加した。混合物を100℃で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残留物をH₂O（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）により精製して、4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド（4.3.6 g、収率：65%）を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0, 208.0。

【1499】

（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メタノールの合成。4-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン=1-オキシド（3.4 g、16.5 mmol）の無水酢酸（50 mL）中溶液を、100℃で2時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をMeOH（100 mL）中に溶解し、炭酸カリウム（4.6 g、33 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1/1）により精製して、（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メタノール（1.6 g、収率：44%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0, 208.0。

【1500】

4-メチルベンゼンスルホン酸（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチルの合成。（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メタノール（1.4 g、6.8 mmol）のTHF（50 mL）中溶液に、水素化ナトリウム（326 mg、8.16 mmol、60%）を0℃で少しずつ添加した。混合物を1時間攪拌し、塩化トシル（1.3 g、6.8 mmol）を添加した。更に室温で3時間攪拌した後、反応物をH₂O（50 mL）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、4-メチルベンゼンスルホン酸（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル（2.4 g、粗製物）を黄色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 360.0。

【1501】

N-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミドの合成。4-メチルベンゼンスルホン酸（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル（2.4 g、粗製物、6.67 mmol）のDMF（30 mL）中溶液

に、ナトリウムジホルムアミド（950mg、10mmol）を室温で添加した。混合物を3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製のN-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミド（1.6gの粗製物、収率：92%）を黄色油として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS [M+H]⁺: 261.0。

【1502】

N-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミドの合成。N-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-N-ホルミルホルムアミド（1.6g、6.15mmol）のMeOH（50mL）中溶液に、H₂O（110mg、6.15mmol）及びギ酸（566mg、12.3mmol）を室温で添加した。混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中の酢酸エチル、0~100%）により精製して、N-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミド（1.1g、収率：77%）をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 233.0。

【1503】

7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジンの合成。N-（（4-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）ホルムアミド（1.1g、4.72mmol）の無水アセトニトリル（50mL）中溶液に、オキシ臭化リン（2.03g、7.08mmol）を添加した。得られた反応混合物を還流させながら2時間攪拌した。冷却後、混合物をH₂O（200mL）中に注ぎ込んだ。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で混合物のpHを8に調整し、次いで、酢酸エチル（30mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製して、7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン（950mg、収率：94%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 215.0。

【1504】

7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン（944mg、4.39mmol）の無水DMF（3mL）中溶液を、氷浴中で0~5℃まで冷却した。オキシ塩化リン（950mg、6.62mmol）を0~5℃で滴加し、その後、反応混合物を100℃で2時間かけて攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50mL）に注ぎ込み、更に2時間攪拌し続け、酢酸エチル（30mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル=0~100%）により精製して、7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（550mg、収率：51%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 245.0。

【1505】

N-（（7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの合成。7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-カルバルデヒド（300mg、1.24mmol）及び2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（182mg、1.49mmol）のTHF（30mL）中溶液に、チタン（IV）エトキシド（565mg、2.48mmol）を添加した。混合物を還流させながら一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製して、N-（（7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル）メチレン）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（380mg、収率：89%）を黄色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 346.0。

【1506】

N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの合成。N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(380mg、1.1mmol)のMeOH(30mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(126mg、3.3mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を50mLのH₂Oで希釈し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(345mg、収率：89%)を白色固体として得た。ESI-MS [M+H]⁺: 348.0。

10

【1507】

(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-((7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(340mg、0.98mmol)の酢酸エチル(20mL)中溶液に、酢酸エチル中の塩酸(3M、20mL)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(7-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(270mg、定量的)を白色固体として得た。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 227.8。純度：95.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.44 (br, 3H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

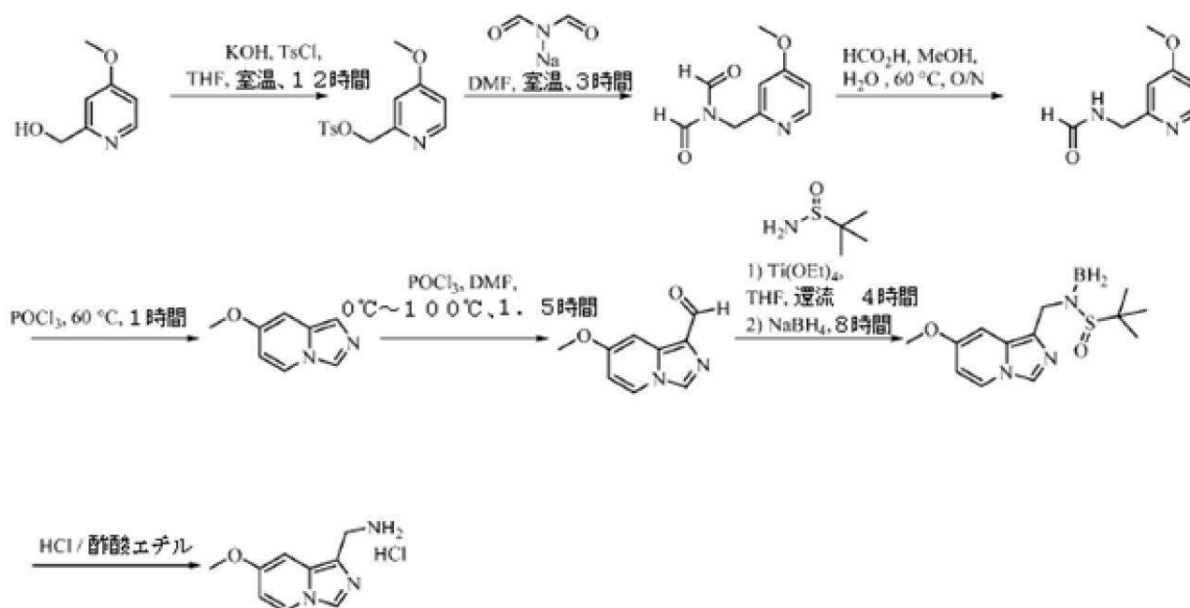
20

【1508】

実施例315

スキーム312

【化358】



30

40

4-メチルベンゼンスルホン酸(4-メトキシピリジン-2-イル)メチルの合成。(4-メトキシピリジン-2-イル)メタノール(10g、71.86mmol)のTHF(300mL)中溶液に、水酸化カリウム(6.05g、107.8mmol)を添加し、続いて、塩化トシル(16.45g、86.24mmol)を0°Cで添加した。反応混合物を攪拌しながら室温まで12時間暖め、セライトにより濾過した。濾液を濃縮して、4-メチルベンゼンスルホン酸(4-メトキシピリジン-2-イル)メチル(21.0g

50

、粗製物)を黄色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 294.0。

【1509】

N-ホルミル-N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。4-メチルベンゼンスルホン酸(4-メトキシピリジン-2-イル)メチル(21.0 g、粗製物、71.86 mmol)のDMF(300 mL)中溶液に、ナトリウムジホルムアミド(8.2 g、86.23 mmol、1.2当量)を室温で添加した。混合物を3時間攪拌し、溶媒を除去し、50 mLのH₂Oを添加し、次いで、酢酸エチル(50 mL×6)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、N-ホルミル-N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(12.0 g、粗製物)を褐色油として得、これを精製することなく次のステップに使用した。ESI-MS $[M+H]^+$: 194.1。

【1510】

N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミドの合成。N-ホルミル-N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(12 g、粗製物、61.85 mmol)のMeOH(150 mL)中溶液に、H₂O(1 mL)及びギ酸(3 mL)を室温で添加した。混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで、濃縮して、N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(10.0 g、粗製物)を得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 167.0。

【1511】

7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成。N-((4-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ホルムアミド(10.0 g、60.2 mmol)及び三塩化ホスホリル(50 mL)の混合物を、60℃で1時間攪拌した。冷却後、溶媒を除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で混合物のpHを8に調整し、次いで、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン(2.37 g、収率: 27%)を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 149.0。

【1512】

7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒドの合成。7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン(2.37 g、16.02 mmol)の無水DMF(10 mL)中溶液を、氷浴中で0℃まで冷却した。オキシ塩化リン(3.68 g、24.02 mmol、1.5当量)を0℃で滴加し、その後、反応混合物を1.5時間かけて100℃で攪拌した。冷却後、溶媒を除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で混合物のpHを8に調整し、次いで、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製して、7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(727 mg、収率: 26%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$: 177.1。

【1513】

N-ボリル-N-((7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルバルデヒド(727 mg、4.13 mmol)のTHF(10 mL)中溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(525 mg、4.34 mmol)及びテトラエトキシチタン(Ti(OEt)₄、2.83 g、12.391 mmol)を添加した。混合物を還流させながら4時間攪拌した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(471 mg、12.39 mmol)をゆっくりと添加し、混合物を室温で8時間攪拌した。30 mLのH₂Oを混合物に添加し、混合物を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によ

10

20

30

40

50

り精製して、N-ボリル-N-((7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.12g、収率：93%)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：294.1。

【1514】

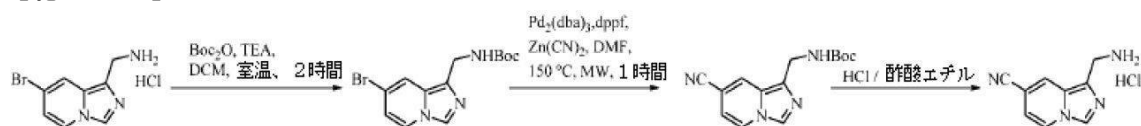
(7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミンの合成。N-ボリル-N-((7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(720mg、2.45mmol)及び酢酸エチル中の塩酸(3M、10mL)の混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エチルで洗浄し、真空下で乾燥して、(7-メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン(500.5mg、収率：95%)を白色固体として得た。ESI-MS $[M-NH_2]^+$ ：161.1。純度：97.4%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.81 (br, 3H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

【1515】

実施例316

スキーム313

【化359】



((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。(7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メタンアミン塩酸塩(2g、7.66mmol)のDCM(30mL)中溶液に、トリエチルアミン(4.3mL、30.6mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(3.5mL、15.3mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。TLCにより反応が完了したことが示された。混合物を濃縮し、酢酸エチル中に溶解し、飽和塩化アンモニウムで洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(2g、収率：80%)を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：326.1。

【1516】

((7-シアノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルの合成。((7-ブロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200mg、0.615mmol)のDMF(3mL)中溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(64mg、0.12mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($Pd_2(dba)_3$ 、55mg、0.06mmol)、及びシアン化亜鉛(144mg、1.23mmol)を添加した。混合物をマイクロ波反応器内で150°Cにて1時間攪拌し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、((7-シアノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(117mg、収率：70%)を黄色油として得た。ESI-MS $[M+H]^+$ ：273.1。

【1517】

1-(アミノメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニトリルの合成。((7-シアノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(270mg、0.99mmol)及び酢酸エチル中の塩酸(3M、20mL)の混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、濾過して、粗生成物を得、これを酢酸エ

チルで洗淨し、真空下で乾燥して、1-(アミノメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-カルボニトリル(201.3 mg、定量的)を黄色固体として得た。ESI-MS $[M-NH_2]^+$: 156.0。純度: 96.3%。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
		A 6 1 K	31/53

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

ロード 7 0

(72)発明者 フィンク, サラ ジョセリン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, ウェブコーウェット ロード 4 0

(72)発明者 ミラー, トーマス アレン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 0, ウェークフィールド, パーク アベニュー 1 8

(72)発明者 シップス, ジェラルド ウェイン, ジュニア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 8 0, ストーンハム, ダニエル ドライブ 5

(72)発明者 トラビンス, ジェレミー マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 2, サウスボロー, フラッグ ロード 5 9

(72)発明者 エーマン, デイビッド エドワード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, タフト アベニュー 1 2

(72)発明者 レイ, アラスデア

イギリス国 シービー10 1エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォード パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスズ リミテッド 気付

(72)発明者 エラード, ジョン マーク

イギリス国 シービー10 1エックスエル エセックス, サフロン ワルデン, チェスターフォード パーク, チャールズ リバー ディスカバリー リサーチ サービスズ リミテッド 気付

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2017/001924 (WO, A1)

特表2017-520597 (JP, A)

国際公開第2018/011628 (WO, A1)

特表2019-529484 (JP, A)

特表2020-529998 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)