

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501767
(P2025-501767A)

(43)公表日 令和7年1月23日(2025.1.23)

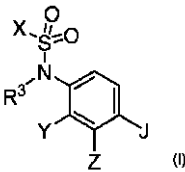
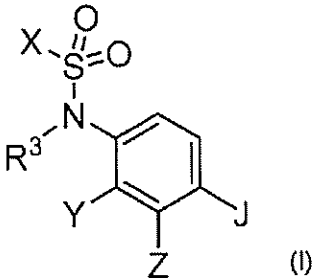
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		1 4 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 19/10			
A 6 1 P 19/08 (2006.01)		A 6 1 P 19/08			
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02			
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全265頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-538383(P2024-538383)	(71)出願人	522489783		
(86)(22)出願日	令和4年12月22日(2022.12.22)		アナシス・ファルマ・プロプライエタリ		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月19日(2024.8.19)		ー・リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/051568		オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2		
(87)国際公開番号	WO2023/115142		, パークビル, フレミントン・ロード		
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		3 0, バイオ21・インスティテュート		
(31)優先権主張番号	2021904206	(74)代理人	100118902		
(32)優先日	令和3年12月22日(2021.12.22)		弁理士 山本 修		
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(74)代理人	100106208		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 宮前 徹		
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),	(74)代理人	100196508		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		弁理士 松尾 淳一		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(74)代理人	100196243		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 運 敬太		
	最終頁に続く	(72)発明者	ブジョゾフスキ, マーティン		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 アリールスルホンアミド化合物

(57)【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、並びにそれらの塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、多形体及び／又はプロドラッグに関する。ネクロトシスを治療し、かつ／又はMLKLを阻害するための式 (I) の化合物の使用も開示される。

【選択図】 なし

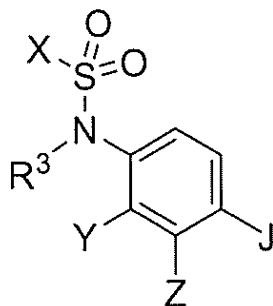


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物であって、

【化 1】



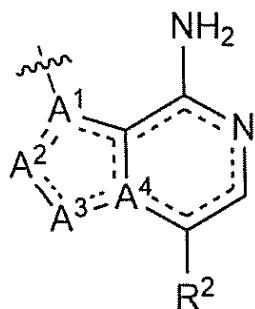
(I)

10

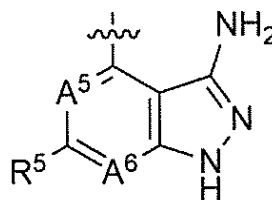
式中、

J が、以下の部分 J 1 及び J 2 から選択され、

【化 2】



J 1



J 2

20

A¹ 及び A⁴ が、独立して、N 及び C から選択され、

30

A² 及び A³ が、独立して、N、NR¹、CH、O、及び S から選択され、

A¹、A²、A³、及び A⁴ のうちの少なくとも 1 つが、N、NR¹、O、及び S から選択され、

A⁵ が、CH 又は N であり、

A⁶ が、N 又は CR² であり、

R¹ 及び R³ が、独立して、H 及び任意選択的に置換された C₁~6-アルキルから選択され、

R² が、

(i) H、

(ii) 任意選択的に置換された C₁~4-アルキルアミド、

40

(iii) 任意選択的に置換された C₁~4-アルキルアリール、

(iv) 任意選択的に置換された C₂~4-アルキニル、

(v) 任意選択的に置換されたアリール、

(vi) 任意選択的に置換された 5 又は 6 員ヘテロシクリル、

(vii) シアノから選択され、

X が、任意選択的に置換された C₁~6-アルキル、任意選択的に置換されたハロ C₁~6-アルキル、任意選択的に置換された C₂~6-アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換された C₁~6-アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、

50

Y 及び Z が、独立して、H、 R^4 、及び $-OR^4$ から選択され、

Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つが、H であり、Y 及び Z のうちの残りの 1 つが、 R^4 及び $-OR^4$ から選択され、

R^4 が、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、任意選択的に置換された 3 ～ 6 員非芳香族ヘテロシクリル-アリール、任意選択的に置換された 3 ～ 6 員非芳香族ヘテロシクリル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換された 3 ～ 6 員非芳香族ヘテロシクリル-3 ～ 10 員ヘテロシクリルから選択され、

10

R^5 が、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される、

化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項 2】

Y が、 $-OR^4$ であり、Z が、H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

20

【請求項 3】

X が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ シクロアルキル、及び $-N(R^7)R^8$ から選択され、

n が、1 又は 2 であり、

各アルキル及びアルキニルが、ハロ、ニトリル、 $-OR^6$ 、 $-N(R^7)R^8$ から選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されており、

R^6 、 R^7 及び R^8 が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

各アリール及びシクロアルキルが、独立して、ハロ、ニトリル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されている、請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

30

【請求項 4】

X が、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ アルキルハロから選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項 5】

R^4 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、及び $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリルから選択され、

40

各アルキルが、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノ、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各アリールが、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び $(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される 1 つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各シクロアルキルが、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキ

50

ルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル） $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各ヘテロシクリルが、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル） $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、並びにアリールから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項6】

R^d が、部分構造（A）を有し、

【化3】



(A)

式中、

R^d が、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルニトリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び任意選択的に置換された（ $C_1 \sim 4$ アルキル） $_2$ アミノ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルシクロアルキルから選択され、

R^e が、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項7】

R^d が、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、 R^d 及び R^e が結合している炭素原子が、（S）立体異性体において富化されている、請求項6に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項8】

R^2 が、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル（isoxazolyl）、ピリミジニル、ペリジニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される5又は6員ヘテロシクリル（heterocyclyl）であり、

前記5又は6員ヘテロシクリルが、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルハロから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項9】

R^2 が、メチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、tert-ブチル、2-ヒドロキシエチル、ジメチルアミノ、シクロペンチル、オキシタニル（oxitanlyl）、テトラヒドロフラニ

10

20

30

40

50

ル、ピペリジニル、N-メチル-ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、及びN-メチル-ピペラジニル-2-エチルから選択される1つ又は2つの基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項10】

R³が、Hである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項11】

Jが、J1である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項12】

A¹、A²、A³、及びA⁴が、以下の実施形態から選択される、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【表1】

番号	A ¹	A ²	A ³	A ⁴
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N ¹ Pr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

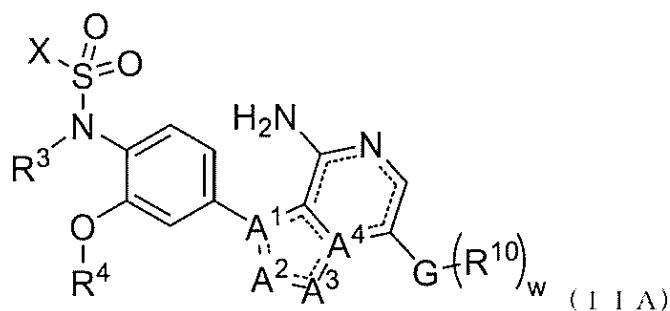
【請求項13】

Jが、J2である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項14】

以下の式（IIA）によって提供され、

【化4】



式中、

Gが、

(i) C₁～4アルキルアミド、

(ii) C₁～4アルキルアリアル、

(i i i) $C_2 \sim 4$ アルキニル、

(i v) アリール、

(v) 5 又は 6 員ヘテロシクリルから選択され、

各 R^{10} が、独立して、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択され、

w が、0 ～ 3 の整数である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

10

【請求項 15】

前記化合物が、以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物番号	化学名
1	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
2	N-(4-アミノ-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド
3	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
4	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
5	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
6	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
7	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
8	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
9	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
10	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
11	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド
12	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
13	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
14	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

15	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
16	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
17	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
18	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
19	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
20	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
21	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
22	(S)-N-(4-(4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
23	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
24	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-メチルピリジン-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
25	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
26	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
27	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
28	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

29	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
30	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
31	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	10
32	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
33	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
34	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ベンジル-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
35	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	20
36	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
37	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
38	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
39	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(ピリジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	30
40	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
41	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
42	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	40

【表 2 - 4】

43	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
44	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド
45	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
46	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
47	(S)-N-(4-アミノ-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド
48	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(tert-ブチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
49	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
50	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
51	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
52	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
53	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
54	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
55	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
56	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(プロパ-1-イン-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

57	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
58	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
59	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
60	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
61	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
62	N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
63	N-(4-(8-アミノイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
64	N-(4-(4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド
65	N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド
66	N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
67	N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド
68	N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
69	N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
70	N-(4-(3-アミノ-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
71	N-(4-(3-アミノ-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

72	(S)-N-(4-(3-アミノ-III-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
73	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
74	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(アゼパン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
75	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
76	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
77	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
79	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ビペリジン-4-イルエチニル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
80	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-((1-メチルビペリジン-4-イル)エチニル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
81	2-(4-(4-アミノ-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-III-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド
82	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
83	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(5-シアノ-1-メチル-III-ピロール-3-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

84	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
85	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
86	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
87	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
88	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
89	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
90	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
91	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
92	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
93	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
94	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
95	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((3R,5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

96	rac-(R)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-シアノシクロプロピル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
97	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
98	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(3-(シアノメチル)オキシタン-3-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
99	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
100	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
101	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-2-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
102	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾロ-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
103	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
104	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,6,6-トリメチルピペリジン-3-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
105	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
106	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
107	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

108	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
109	(S)-N-(4-(7-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
110	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
111	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
112	(R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
113	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
114	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
115	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
116	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
117	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
118	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
119	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2-10】

120	N-(4-{4-アミノ-7-[1-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
121	(R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
122	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(3-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
123	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
124	3-{4-[(ジメチルスルファモイル)アミノ]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1-メチル-7-[1-(オキサリ-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン
125	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド
126	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
127	(S)-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド
128	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
129	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-メトキシフェニル)エトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド
130	N-(2-((3-クロロベンジル)オキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
131	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

132	N-(2-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
133	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-シアノ-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
134	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(トリフルオロメチル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
135	1,1-ジフルオロ-N-(3-((3-フルオロベンジル)オキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
136	N-(2-((5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
137	(S)-N-(2-(1-(4-クロロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
138	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(2-(メチルイミノ)-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
139	1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
140	1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
141	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-モルホリノ-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
142	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
143	1,1-ジフルオロ-N-(4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

144	1,1-ジフルオロ-N-(4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシフェニル)メタンスルホンアミド	
145	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	
146	(S)-N-(4-(7-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	10
147	N-(4-(7-(1-(1,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
148	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	
149	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	20
150	N-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	
151	1,1-ジフルオロ-N-(4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド	
152	N-(4-(7-(1-(2,2-ジメチル-1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド	30
153	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	
154	1,1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-((R)-1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	40

【表 2 - 1 3】

155	1, 1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-((S)-1, 2, 2-トリメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
156	1, 1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(3-メチル-1-(1, 2, 2-トリメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
157	1, 1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(5-メチル-1-(1, 2, 2-トリメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
158	N-(4-(7-(1-(2-(ジフルオロメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド
159	N-(2-((S)-1-(4-クロロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(1, 2, 2-トリメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド
160	(S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(7-(2-ヒドロキシ-1-メチル-III-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-イミノ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
161	(S)-N-(4-(7-(1, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-III-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-イミノ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド
162	(S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
163	1, 1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-((3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
164	1, 1-ジフルオロ-N-(2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-((3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
165	(S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)-4, 5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

166	(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-メチル-III-インダゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
167	N-(4-(7-(1-(2,2-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ビペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
168	N-(4-(7-(1-(3-(ジメチルアミノ)シクロペンチル)-III-ピラゾール-4-イル)-4-イミノ-1-メチル-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
169	N-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)メトキシ)-4-(4-イミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
170	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((S*)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
171	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((R*)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
172	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-[1-(1,3,5-トリメチルビペリジン-4-イル)-III-ピラゾール-4-イル]-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
173	4-(4-(4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-III-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸

10

20

30

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、薬剤。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

40

【請求項 1 8】

ネクロトーシスを治療する方法であって、治療を必要とする対象に、有効量の請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ、請求項 1 6 に記載の薬剤、又は請求項 1 7 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 9】

前記対象が、骨、関節、結合組織及び軟骨の疾患、筋疾患、皮膚疾患、心血管疾患、循環器疾患、血液及び血管疾患、肺の疾患、胃腸管の疾患、肝臓の疾患、脾臓の疾患、代謝性疾患、腎臓の疾患、ウイルス及び細菌感染症、重度中毒症、後天性免疫不全症候群（A

50

I D S) に関連する変性疾患、加齢に関連する障害、炎症性疾患、自己免疫疾患、歯科障害、眼疾患又は障害、耳管の疾患、ミトコンドリアに関連する疾患、ニューロン脱落、虚血再灌流傷害、がん及び転移性がん、並びに中枢神経系の疾患からなる群から選択される疾患を有する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

ネクロトーシスを治療するための薬剤の製造における請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用。

【請求項 21】

ネクロトーシスの治療に使用するための請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項 22】

混合系統キナーゼドメイン様タンパク質 (M L K L) を阻害する方法であって、細胞を請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、方法。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、M L K L 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、2021年12月22日に提出されたオーストラリア特許仮出願第2021904206号の優先権を主張する。

【0002】

本開示は、ネクロトーシスを治療し、かつ／又はM L K Lを阻害する化合物、及びそれらの使用のための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

多くの疾患において、細胞死は、アポトーシス及び／又はネクローシス経路を通して媒介される。アポトーシスを制御する作用機序についてはよく知られているが、ネクローシスの制御はそれほどよく理解されていない。神経変性疾患、脳卒中、冠動脈心疾患、腎疾患、肝疾患、A I D S、及びA I D Sに関連する状態などの状態を治療することができるには、細胞におけるネクローシスとアポトーシスの両方に関する機序を理解することが必要である。

【0004】

細胞死は、従来的に、形態学的特性に基づいてアポトーシス又はネクローシスのいずれかに分類されている (W y l l i e e t a l . , I n t . R e v . C y t o l . 6 8 : 2 5 1 (1 9 8 0)) 。細胞死のこれら2つの様式は最初、それぞれ、調節された (カスパーゼ依存的) プロセス及び調節されていないプロセスを介して生じるとも考えられた。しかしながら、より最近の研究から、これら2つの表現型をもたらす基本的な細胞死の機序ははるかに複雑であり、ある状況下では相関していることが実証されている。更に、ネクローシスに至る状態は、調節されたカスパーゼ非依存的プロセス又は調節されていないプロセスによって生じ得る。

【0005】

ネクロトーシスと呼ばれる、形態学的特徴がネクローシスに似ている1つの調節された

10

20

30

40

50

カパーゼ非依存的細胞死経路が記載されている (Degterev et al., Nat. Chem. Biol. 1:112, 2005)。この細胞死モダリティは、様々な刺激 (例えば、TNF- α [アルファ] 及び Fas リガンド) によって、一連の細胞型 (例えば、単球、線維芽細胞、リンパ球、マクロファージ、上皮細胞、及びニューロン) において開始され得る。ネクロトーシスは、高度にエネルギー依存的なアポトーシスプロセスが実行可能でない、過度の細胞ストレス、急速なエネルギー損失、及び大量の酸素種発生を伴う病態の下における細胞死 (cellular demise) への大きな一因、及び場合によっては細胞死の主な様式を表し得る。

【0006】

WO2015/172203において、本発明者らは、US2005/0085637に記載されている特定の化合物がネクロトーシスを阻害するために好適であると見出されたことを報告した。本発明者らは、WO2016/127213においてネクロトーシスを阻害するための特に好適な化合物も考察した。

10

【0007】

本明細書で引用され得る全ての刊行物、特許、及び特許出願は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0008】

文献、行為、材料、デバイス、物品などについて本明細書に含まれているいずれの考察も、これらの事項のいずれか若しくは全てが先行技術基準の一部分を形成するか、又は本出願の各請求項の優先日より前に存在していた本開示に関連している分野における共通一般知識であったと認めたものとみなされるべきでない。

20

【発明の概要】

【0009】

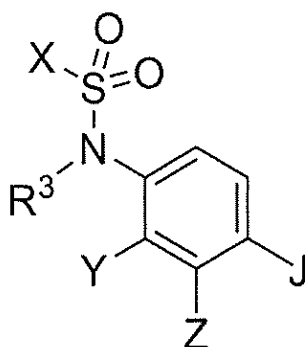
上記で考察されるように、WO2016/127213、US2005/0085637及びWO2015/172203に記載されているある特定の化合物は、ネクロトーシスを阻害するために好適であると見出されている。驚くべきことに、本発明の発明者らは、今回、他のタイプの化合物もネクロトーシスを阻害するために好適であることを発見した。更に、同等に驚くべきことに、本発明に記載される化合物は、ネクロトーシス経路の重要なエフェクター、すなわち、混合系統キナーゼドメイン様タンパク質 (MLKL) を標的とする。加えて、本明細書に記載される化合物は、ヒトMLKL及びマウスMLKLを含む、異なるMLKL相同体の強力な阻害剤である。クロスホモログMLKL効力は、有用な前臨床安全性及び有効性データを提供し得る。

30

【0010】

一態様では、式 (I) による化合物が提供され、

【化1】



(I)

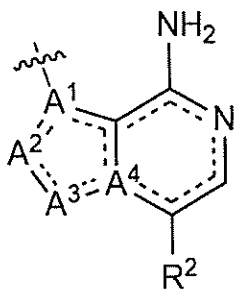
40

式中、

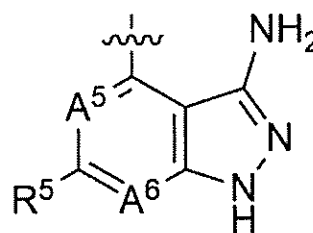
Jは、以下の部分J1及びJ2から選択され、

50

【化 2】



J 1



J 2

10

A^1 及び A^4 は、独立して、N 及び C から選択され、
 A^2 及び A^3 は、独立して、N、 NR^1 、CH、O、及び S から選択され、
 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 のうちの少なくとも 1 つは、N、 NR^1 、O、及び S から選択され、
 A^5 は、CH 又は N であり、
 A^6 は、N 又は CR^2 であり、
 R^1 及び R^3 は、独立して、H 及び任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ - アルキルから選択され、
 R^2 は、

20

- (i) H、
- (ii) 任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルアミド、
- (iii) 任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルアリール、
- (iv) 任意選択的に置換された $C_{2\sim4}$ アルキニル、
- (v) 任意選択的に置換されたアリール、
- (vi) 任意選択的に置換された 5 又は 6 員ヘテロシクリル、
- (vii) シアノから選択され、

X は、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{2\sim6}$ アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、
 Y 及び Z は、独立して、H、 R^4 、及び $-OR^4$ から選択され、
 Y 及び Z のうちの少なくとも 1 つは、H であり、 Y 及び Z のうちの残りの 1 つは、 R^4 及び $-OR^4$ から選択され、

30

R^4 は、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_{3\sim10}$ シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された $C_{3\sim10}$ シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_{3\sim10}$ シクロアルキル $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、任意選択的に置換された 3～6 員非芳香族ヘテロシクリルアリール、任意選択的に置換された 3～6 員非芳香族ヘテロシクリル $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換された 3～6 員非芳香族ヘテロシクリル-3～10 員ヘテロシクリルから選択され、

40

R^5 は、H、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【0011】

本明細書に記載される任意の態様又は実施形態では、本発明の化合物は、その薬学的に

50

許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／又はプロドラッグの形態で提供され得る。

【0012】

本発明者らは、式(I)の化合物がMLKLの選択的阻害剤であることを見出した。

【0013】

いくつかの実施形態では、Yが $-OR^4$ である場合、Zは、Hである。

【0014】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

(i) H、

(ii) 任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルアミド、

(iii) 任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルアリアル、

(iv) 任意選択的に置換された $C_{2\sim4}$ アルキニル、

(v) 任意選択的に置換されたアリアル、

(vi) 任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルから選択される。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に記載される化合物1~173のうちのいずれかから選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物7、9、12、13、14、15、16、18、19、20、及び72のうちのいずれかから選択される。

20

【0017】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物1、7、9、12~16、18~21、23~32、35~46、48、50~52、55~62、72~89、92~109、111、113、115~117、及び119~123のうちのいずれか、好ましくは、化合物19、29~31、36、38、40~41、75~77、81、100~101、103~104、109、120、及び123のうちのいずれかから選択される。

【0018】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物1、5、7~9、11~16、18~21、23~32、35~46、48、50~52、55~62、66、69、70、72~89、92~109、111、113、115~117、及び119~123のうちのいずれか、好ましくは、化合物5、7~9、11~13、15、18~20、60、61、66、69、70、及び72のうちのいずれかから選択される。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物3、11、13、19、29、30、46、79、80、81、97、98、99、103、104、109、113、116、120、121、及び122のうちのいずれかから選択される。

【0020】

別の態様では、本発明の化合物を含む薬剤が提供される。

【0021】

別の態様では、本発明の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

40

【0022】

別の態様では、ネクロトーシスを治療する方法であって、治療を必要とする対象に有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法が提供される。

【0023】

別の態様では、MLKLを阻害する方法であって、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0024】

本明細書におけるいずれの実施形態も、特段の記載がない限り、いずれか他の実施形態

50

に必要な修正を加えて準用するようにみなされるものとする。

【0025】

本開示は、例示の目的のためのみに意図されている、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲が限定されるものではない。機能的に同等の生成物、組成物、及び方法は、本明細書に記載されるように明確に本発明の範囲内である。

【0026】

本明細書全体にわたって、特段の記載がない限り、又は文脈上異なる解釈を必要としない限り、単一のステップ、組成物、ステップ群、又は組成物群への言及は、それらのステップ、組成物、ステップ群、又は組成物群のうちの1つ及び複数（すなわち、1つ以上）を包含するとみなされるものとする。

10

【0027】

定義

本明細書に別段の定義がない限り、以下の用語は、以下の一般的な意味を有すると理解される。

【0028】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（Pr）、イソプロピル（i-Pr）、ブチル（Bu）、イソブチル（i-Bu）、sec-ブチル（s-Bu）、tert-ブチル（t-Bu）、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「 $C_1 \sim 6$ アルキル」はまた、基が2つの位置を介して結合されている、すなわち、2価であるように、1個少ない水素原子を含むアルキル基も包含する。メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルを含む、「 $C_1 \sim 4$ アルキル」及び「 $C_1 \sim 3$ アルキル」が好ましく、メチルが特に好ましい。

20

【0029】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」は、適用可能な場合、E又はZ立体化学の少なくとも1つの二重結合及び2～6個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、ビニル、1-プロペニル、1-及び2-ブテニル、並びに2-メチル-2-プロペニルが挙げられる。文脈上異なる解釈を必要としない限り、用語「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」はまた、基が2つの位置を介して結合されている、すなわち、2価であるように、1個少ない水素原子を含むアルケニル基も包含する。エテニル、プロペニル、及びブテニルを含む、「 $C_2 \sim 4$ アルケニル」及び「 $C_2 \sim 3$ アルケニル」が好ましく、エテニルが特に好ましい。

30

【0030】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合及び2～6個の炭素原子を有する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。例としては、エチニル、1-プロピニル、1-及び2-ブチニル、2-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、並びに5-ヘキシニルなどが挙げられる。文脈上別段の指示がない限り、用語「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」はまた、基が2つの位置を介して結合されている、すなわち、2価であるように、1個少ない水素原子を含むアルキニル基も包含する。 $C_2 \sim 4$ アルキニル又は $C_2 \sim 3$ アルキニルが好ましい。

40

【0031】

用語「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルを含む、3～10個の炭素原子を有する非芳香族環式基を指す。シクロアルキル基は、シクロヘキシルなどの飽和基、又はシクロヘキセニルなどの不飽和基であり得ることが理解されるであろう。シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなどの $C_3 \sim 6$ シクロアルキルが好ましい。シクロアルキル基は、多環式炭素環も含み、縮合、架橋、及びスピロ環式系を含む。

50

【0032】

用語「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0033】

用語「オキソ」は、 $=O$ 基を指す。

【0034】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロキシ (isopropoxy)、ブトキシ、tert-ブトキシ、及びペントキシなどの1~6個の炭素原子を含む、 O 結合を介して共有結合している上記に定義されるアルキル基を指す。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む、「 $C_1 \sim 4$ アルコキシ」及び「 $C_1 \sim 3$ アルコキシ」が好ましく、メトキシが特に好ましい。

10

【0035】

用語「ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル」及び「 $C_1 \sim 6$ アルキルハロ」は、1つ以上のハロゲンで置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルを指す。例えば、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CF_3$ などのハロ $C_1 \sim 3$ アルキル基が好ましい。

【0036】

用語「ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ」及び「 $C_1 \sim 6$ アルコキシハロ」は、1つ以上のハロゲンで置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシを指す。例えば、 $-OCF_3$ などの $C_1 \sim 3$ アルコキシハロ基が好ましい。

【0037】

用語「カルボキシレート」又は「カルボキシル」は、 $-COO-$ 基又は $-COOH$ 基を指す。

20

【0038】

用語「エステル」は、水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「カルボキシル $C_1 \sim 6$ アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール基又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられている、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル (CO_2Me)、エチルエステル (CO_2Et)、及びプロピルエステル (CO_2Pr) などの $CO_2C_1 \sim 3$ アルキル基が好ましく、それらのリバーズエステル（例えば、 $-OC(O)Me$ 、 $-OC(O)Et$ 、及び $-OC(O)Pr$ ）を含む。

【0039】

30

用語「シアノ」及び「ニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0040】

用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0041】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0042】

用語「置換アミノ」は、少なくとも1個の水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ」）、アリール基又はアラルキル基（「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」）などで置き換えられている、アミノ基を指す。置換アミノ基としては、単一の水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、アリール基又はアラルキル基などで置き換えられている、アミノ基を指す、「一置換アミノ」（又は「二級アミノ」）基が挙げられる。好ましい二級アミノ基としては、例えば、メチルアミノ ($NHMe$)、エチルアミノ ($NHEt$)、及びプロピルアミノ ($NHPr$) などの $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ基が挙げられる。置換アミノ基としては、両方の水素が、例えば、同じであるか、又は異なり得る、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「ジアルキルアミノ」）、アリール基及びアルキル基（「アリール（アルキル）アミノ」）などで置き換えられている、アミノ基を指す、「二置換アミノ」（又は「三級アミノ」）基も挙げられる。好ましい三級アミノ基としては、例えば、ジメチルアミノ (NMe_2)、ジエチルアミノ (NEt_2)、ジプロピルアミノ (NPr_2)、及びそれらのバリエーション（例えば、 $N(Me)(Et)$ など）などのジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ基が挙げられる。

40

50

【0043】

用語「アルデヒド」は、 $-C(=O)H$ 基を指す。

【0044】

用語「アシル」及び「アセチル」は、 $-C(O)CH_3$ 基を指す。

【0045】

用語「ケトン」は、 $-C(O)-$ によって表され得るカルボニル基を指す。

【0046】

用語「置換ケトン」は、少なくとも1個の更なる基、例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル基（「 $C_1\sim 6$ アルキルアシル」又は「アルキルケトン」若しくは「ケトアルキル」）、アリール基（「アリールケトン」）、アラルキル基（「アラルキルケトン」）などに共有結合しているケトン基を指す。 $C_1\sim 3$ アルキルアシル基が好ましい。

10

【0047】

用語「アミド (amido)」又は「アミド (amide)」は、 $-C(O)NH_2$ 基を指す。

【0048】

用語「置換アミド (substituted amido)」又は「置換アミド (substituted amide)」は、水素が、例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル基（「 $C_1\sim 6$ アルキルアミド」又は「 $C_1\sim 6$ アルキルアミド」）、アリール（「アリールアミド」）基、アラルキル基（「アラルキルアミド」）などで置き換えられている、アミド基を指す。例えば、メチルアミド（ $-C(O)NHMe$ ）、エチルアミド（ $-C(O)NH Et$ ）、及びプロピルアミド（ $-C(O)NH Pr$ ）などの $C_1\sim 3$ アルキルアミド基が好ましく、それらのリバーサミド（例えば、 $-NHMeC(O)-$ 、 $-NH EtC(O)-$ 、及び $-NH PrC(O)-$ ）を含む。

20

【0049】

用語「二置換アミド (disubstituted amido)」又は「二置換アミド (disubstituted amide)」は、2個の水素が、例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル基（「ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミド」又は「ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミド」）、アラルキル基及びアルキル基（「アルキル(アラルキル)アミド」）などで置き換えられている、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド（ $-C(O)NMe_2$ ）、ジエチルアミド（ $-C(O)NEt_2$ ）、ジプロピルアミド（ $-C(O)NPr_2$ ）、及びそれらのバリエーション（例えば、 $-C(O)N(Me)Et$ など）などのジ($C_1\sim 3$ アルキル)アミド基が好ましく、それらのリバーサミドを含む。

30

【0050】

用語「チオール」は、 $-SH$ 基を指す。

【0051】

用語「 $C_1\sim 6$ アルキルチオ」は、水素が $C_1\sim 6$ アルキル基で置き換えられているチオール基を指す。例えば、チオールメチル、チオールエチル、及びチオールプロピルなどの $C_1\sim 3$ アルキルチオ基が好ましい。

【0052】

用語「チオキソ」は、 $=S$ 基を指す。

40

【0053】

用語「スルフィニル」は、 $-S(=O)H$ 基を指す。

【0054】

用語「置換スルフィニル」又は「スルホキシド」は、水素が、例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル基（「 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル」又は「 $C_1\sim 6$ アルキルスルホキシド」）、アリール（「アリールスルフィニル」）、アラルキル（「アラルキルスルフィニル」）などで置き換えられている、スルフィニル基を指す。例えば、 $-SO$ メチル、 $-SO$ エチル、及び $-SO$ プロピルなどの $C_1\sim 3$ アルキルスルフィニル基が好ましい。

【0055】

用語「スルホニル」は、 $-SO_2H$ 基を指す。

50

【0056】

用語「置換スルホニル」は、水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「スルホニル $C_1 \sim 6$ アルキル」）、アリール（「アリールスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などで置き換えられている、スルホニル基を指す。例えば、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2Et$ 、及び $-SO_2Pr$ などのスルホニル $C_1 \sim 3$ アルキル基が好ましい。

【0057】

用語「スルホニル」は、 $-SO_2NH_2$ 基を指す。

【0058】

用語「置換スルホンアミド (substituted sulfonamido)」又は「置換スルホンアミド (substituted sulphonamide)」は、水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（例えば「スルホニルアミド $C_1 \sim 6$ アルキル」）、アリール（「アリールスルホンアミド」）、アラルキル（「アラルキルスルホンアミド」）などで置き換えられている、スルホンアミド基を指す。例えば、 $-SO_2NHMe$ 、 $-SO_2NHEt$ 、及び $-SO_2NHPr$ などのスルホンアミド $C_1 \sim 3$ アルキル基が好ましく、それらのリバーススルホンアミド（例えば、 $-NH SO_2Me$ 、 $-NH SO_2Et$ 、及び $-NH SO_2Pr$ ）を含む。

10

【0059】

用語「二置換スルホンアミド (disubstituted sulfonamido)」又は「二置換スルホンアミド (disubstituted sulphonamide)」は、2個の水素が、例えば、同じであるか、又は異なり得る、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「スルホニルアミドジ ($C_1 \sim 6$ アルキル)」）、アラルキル基及びアルキル基（「スルホンアミド (アラルキル) アルキル」）などで置き換えられている、スルホンアミド基を指す。例えば、 $-SO_2NMe_2$ 、 $-SO_2NEt_2$ 、 $-SO_2NPr_2$ 、及びそれらのバリエーション（例えば、 $-SO_2N(Me)Et$ など）などのスルホンアミドジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) 基が好ましく、それらのリザーブ (reserve) スルホンアミド（例えば、 $-N(Me)SO_2Me$ など）を含む。

20

【0060】

用語「スルフェート」は $OS(O)_2OH$ 基を指し、水素が例えば $C_1 \sim 6$ アルキル基（「アルキルスルフェート」）、アリール（「アリールスルフェート」）、アラルキル（「アラルキルスルフェート」）などで置き換えられている基を含む。例えば、 $OS(O)_2OMe$ 、 $OS(O)_2OEt$ 、及び $OS(O)_2OPr$ などの $C_1 \sim 3$ スルフェートが好ましい。

30

【0061】

用語「スルホネート」は、 SO_3H 基を指し、水素が、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「アルキルスルホネート」）、アリール（「アリールスルホネート」）、アラルキル（「アラルキルスルホネート」）などで置き換えられている、基を含む。例えば、 SO_3Me 、 SO_3Et 及び SO_3Pr などの $C_1 \sim 3$ スルホネートが好ましい。

【0062】

用語「アリール」は、炭素環式（非複素環式）芳香族環系、又は単環式、二環式、若しくは三環式環系を指す。多環式環系は、系内の環のうちの少なくとも1つが芳香族であるという条件で「アリール」と称され得る。芳香族環又は環系は、一般に、6～10個の炭素原子から構成される。アリール基の例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。フェニルなどの6員アリールが好ましい。用語「アルキルアリール」は、ベンジルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルアリールを指す。

40

【0063】

用語「アルコキシアリール」は、ベンジルオキシなどの $C_1 \sim 6$ アルキルオキシアリールを指す。

【0064】

用語「ヘテロシクリル」は、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによ

50

って得られる部分を指し、その部分は、（別段の指定がない限り）3～10個の環原子を有し、そのうちの1、2、3又は4個は、環ヘテロ原子であり、各ヘテロ原子は、独立して、O、S、及びNから選択される。ヘテロシクリル基は、環系の環のうちの少なくとも1つが少なくとも1個のヘテロ原子を含むという条件で、単環式環系、並びに縮合、架橋、及びスピロ環系などの多環式（二環式など）環系を含む。

【0065】

この文脈では、3、4、5、6、7、8、9、及び10員という接頭辞は、炭素原子であろうとヘテロ原子であろうと、環原子の数又は環原子の範囲を表す。例えば、本明細書で使用される場合の用語「3～10員ヘテロシクリル（heterocyclyl）」は、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の環原子を有するヘテロシクリル基に関係する。ヘテロシクリル（heterocyclyl）基の例としては、5～6員単環式ヘテロシクリル及び9～10員縮合二環式ヘテロシクリルが挙げられる。

10

【0066】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、1個の窒素原子を含むもの、例えば、アジリジン（3員環）、アゼチジン（4員環）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール）、2H-ピロール若しくは3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）又はピロリジノン（5員環）、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン（6員環）、及びアゼピン（7員環）；2個の窒素原子を含むもの、例えば、イミダゾリン、ピラゾリジン（ジアゾリジン）、イミダゾリン、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（5員環）、ピペラジン（6員環）；1個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラン（3員環）、オキセタン（4員環）、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）（5員環）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、ピラン（6員環）、オキセピン（7員環）；2個の酸素原子を含むもの、例えば、ジオキソラン（5員環）、ジオキサン（6員環）、及びジオキセパン（7員環）；3個の酸素原子を含むもの、例えば、トリオキサン（6員環）；1個の硫黄原子を含むもの、例えば、チイラン（3員環）、チエタン（4員環）、チオラン（テトラヒドロチオフエン）（5員環）、チアン（テトラヒドロチオピラン）（6員環）、チエパン（7員環）；1個の窒素原子及び1個の酸素原子を含むもの、例えば、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール（5員環）、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン（6員環）；1個の窒素原子及び1個の硫黄原子を含むもの、例えば、チアゾリン、チアゾリジン（5員環）、チオモルホリン（6員環）；2個の窒素原子及び1個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサジアジン（6員環）；1個の酸素原子及び1個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチオール（5員環）及びオキサチアン（チオキサン）（6員環）；並びに1個の窒素原子、1個の酸素原子及び1個の硫黄原子を含むもの、例えば、オキサチアジン（6員環）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0067】

ヘテロシクリルは、芳香族ヘテロシクリル及び非芳香族ヘテロシクリルを包含する。そのような基は、置換又は非置換であり得る。

【0068】

用語「芳香族ヘテロシクリル」は、用語「ヘテロ芳香族」又は用語「ヘテロアリアル」若しくは「ヘタリアル」と同義に使用され得る。芳香族ヘテロシクリル基中のヘテロ原子は、独立して、N、S、及びOから選択され得る。芳香族ヘテロシクリル基は、1、2、3、4個、又はそれ以上の環ヘテロ原子を含み得る。縮合芳香族ヘテロシクリル基の場合、環のうちの1つのみがヘテロ原子を含む場合があり、全ての環が芳香族でなければならないわけではない。

40

【0069】

「ヘテロアリアル」は、芳香族性を有するヘテロ環式基を表すために本明細書で使用され、1つ以上の芳香族環を含む芳香族の単環式環系及び多環式（例えば、二環式）環系を包含する。芳香族ヘテロシクリルという用語は、疑似芳香族ヘテロシクリルも包含する。

50

用語「疑似芳香族」は、厳密には芳香族ではないが、電子の非局在化によって安定化され、芳香族環と同様に挙動する環系を指す。したがって、芳香族ヘテロシクリルという用語は、縮合環の全てが芳香族である多環式環系、及び少なくとも1つの環が芳香族であるという条件で1つ以上の環が非芳香族である環系を包含する。芳香族環及び非芳香族環の両方が縮合している多環式系において、基は、芳香族環又は非芳香族環によって別の部分に結合していてもよい。

【0070】

ヘテロアリール基の例は、5～10環員を含む単環式基及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員若しくは6員単環式環、又は縮合5員及び6員環あるいは2つの縮合6員環若しくは2つの縮合5員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には、窒素、硫黄、及び酸素から選択されるヘテロ原子を約4個まで含み得る。ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、更に典型的には3個までのヘテロ原子、更に通常は2個まで、例えば、単一のヘテロ原子を含む。一実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含む。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾール若しくはピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5未満であろう。

10

【0071】

芳香族ヘテロシクリル基は、5又は6員単環式芳香族環系であり得る。

【0072】

5員単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（1，2，3及び1，2，4-オキサジアゾリル及びフラザニル、すなわち、1，2，5-オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（1，2，3、1，2，4及び1，3，4-トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル（1，2，3及び1，3，4-チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0073】

6員単環式ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。窒素を含む6員芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピリジル（1個の窒素）、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニル（2個の窒素）が挙げられる。

30

【0074】

芳香族ヘテロシクリル基はまた、二環式若しくは多環式ヘテロ芳香族環系、例えば、縮合環系（プリン、プテリジニル、ナフチリジニル（naphthyridinyl）、1H-チエノ〔2，3-c〕ピラゾリル、チエノ〔2，3-b〕フリルなどを含む）、又は連結した環系（オリゴチオフエン、ポリピロールなど）であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した5又は6員芳香族ヘテロシクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含む5員芳香族ヘテロシクリル、フェニル環に縮合した1個又は2個の窒素を含む5員芳香族ヘテロシクリルも挙げられ得る。

40

【0075】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、a) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したベンゼン環；b) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したピリジン環；c) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したピリミジン環；d) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したピロール環；e) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したピラゾール環；f) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したイミダゾール環；g) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したオキサゾール環；h) 1個又は2個

50

の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したイソオキサゾール環；i) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したチアゾール環；j) 1個又は2個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したイソチアゾール環；k) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したチオフエン環；l) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したフラン環；m) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したシクロヘキシル環；及びn) 1、2又は3個の環ヘテロ原子を含む5又は6員環に縮合したシクロペンチル環から選択される基であり得る。

【0076】

別の5員環に縮合した5員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ〔2，1-b〕チアゾール）及びイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ〔1，2-a〕イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0077】

5員環に縮合した6員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ〔1，5-a〕ピリミジン）、ベンゾジオキサソール及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されない。5員環に縮合した6員環の更なる例は、ピロロ〔2，3-b〕ピリジン基などのピロロピリジン基である。

20

【0078】

2つの縮合6員環を含む二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

芳香族環及び非芳香族環を含むヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロベンゾフラン、2，3-ジヒドロベンゾ〔1，4〕ジオキシン、ベンゾ〔1，3〕ジオキサソール、4，5，6，7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン、イソインドリン、及びインダン基が挙げられる。

30

【0080】

したがって、炭素環式芳香族環に縮合した芳香族ヘテロシクリルの例としては、ベンゾチオフエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾオキサゾリル（isobenzoxazolyl）、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニルなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。

40

【0081】

用語「非芳香族ヘテロシクリル」は、N、S、及びOからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む任意選択的に置換された飽和及び不飽和環を包含する。環は、1、2、又は3個のヘテロ原子を含み得る。環は、単環式環又は多環式環系の一部であり得る。多環式環系には、縮合環及びスピロ環が含まれる。非芳香族ヘテロ環式多環式環系においては、少なくとも1つの環が1つ以上のヘテロ原子を含むという条件で、全ての環がヘテロ原子を含まなければならないというわけではない。

【0082】

50

非芳香族ヘテロシクリルは、3～7員単環式環であり得る。

【0083】

5員非芳香族ヘテロシクリル環の例としては、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、3-ジオキサニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、2-イミダゾリニルなどが挙げられる。

【0084】

6員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペリジノイル、ピラニル、ジヒドロピラニル (dihydropyrany l)、テトラヒドロピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、チアニル、チアニルオキシド、チアニルジオキシド、ピペラジニル、ジオザニル、1, 4-ジオキシニル、1, 4-ジチアニル、1, 3, 5-トリオザニル、1, 3, 5-トリチアニル、1, 4-モルホリニル、チオモルホリニル、1, 4-オキサチアニル、トリアジニル、1, 4-チアジニルなどが挙げられる。

【0085】

7員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。

【0086】

非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結した環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル (naphthyl)、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した5、6又は7員非芳香族ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環式芳香族環に縮合した5員、6員、又は7員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。

【0087】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを指す。

【0088】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される場合の用語「任意選択的に置換された」又は「任意選択的な置換基」は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアリール、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルハロ (CF_3 など)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシハロ (OCF_3 など)、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、置換ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、スルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、 $arC_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4個、又はそれ以上の基、好ましくは1、2、又は3個、より好ましくは1個又は2個の基で更に置換される場合もそうではない場合もある基を指し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル、並びにそれらを含む基は、更に任意選択的に置換され得る。Nを含むヘテロ環の場合における任意選択的な置換基としては、 $C_1 \sim 6$ アルキル、すなわち $N-C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくはメチル、特にN-メチルも挙げることができるが、これらに限定されない。

【0089】

任意選択的に置換された「 $C_1 \sim 6$ アルキル」、「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」、及び「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」については、1つ又は複数の任意選択的な置換基は、好ましくはハロ、アリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシル、オキソ、アリールオキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、及びカ

ルボキシルから選択される。これらの任意選択的な置換基の各々は、上記に言及した任意選択的な置換基のうちのいずれかで任意選択的に置換され得、ニトロ、アミノ、置換アミノ、シアノ、ヘテロシクリル（非芳香族ヘテロシクリル及びヘテロアリールを含む）、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル（a k e n y l）、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、及びカルボキシルが好ましい。

【0090】

窒素を含む芳香族ヘテロシクリルの好適な誘導体としては、それらのN-オキシドが挙げられることが理解されるであろう。

【0091】

アルキルアミノ及びアルキルアリールなど、両方ともラジカルを化合物の残りに結合させる結合を形成し得る2つの部分を述べる置換基ラジカルハイブリッド命名の場合に、基の順序の方向は意図されておらず、したがって、結合点は、ハイブリッドラジカルに含まれる部分のうちのいずれかに対するものであり得る。例えば、用語「アルキルアリール」及び「アリールアルキル」は、同じ基を指すことを意図しており、結合点は、アルキル又はアリール部分（又はジラジカル種の場合には両方）を介し得る。そのようなハイブリッドラジカル結合の方向は、結合を含むことによって表すことができ、例えば、「-アルキルアリール」又は「アリールアルキル-」は、ラジカル化合物の残りへの結合点がアルキル部分を介することを表し、「アルキルアリール-」又は「-アリールアルキル」は、結合点がアリール部分を介することを表す。

【0092】

【化3】

は、必要な原子価に応じて、単結合又は二重結合を示すことが理解されるであろう。特段の記載がない限り、環内の全ての結合が

【化4】

によって示される場合、環は、芳香族であることを意図している。

【0093】

本明細書で使用される場合、文脈上異なる解釈を必要とする場合を除いて、用語「含む（comprise）」及びその用語の変形、例えば、「含む（comprising）」、「含む（comprises）」、及び「含む（comprised）」は、別の添加物、成分、整数、又はステップを排除することを意図していない。

【0094】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈が別様に明確に指示しない限り、複数の指示物を含むことに留意しなければならない。したがって、例えば、「塩」への言及は、複数の塩を含み得、「少なくとも1個のヘテロ原子」への言及は、1つ以上のヘテロ原子を含み得るなどである。

【0095】

用語「及び／又は」は、「及び」又は「又は」を意味することができる。

【0096】

名詞に続く用語「(s)」は、単数形若しくは複数形、又は両方を企図する。

【0097】

本発明の様々な特徴は、ある値又は値の範囲を参照して記載される。これらの値は、様々な適切な測定技法の結果に関することを意図しており、したがって、任意の特定の測定技法に固有の誤差の範囲を含むものとして解釈されるべきである。本明細書で言及される値のうちのいくつかは、この変動性を少なくとも部分的に説明するための用語「約」によ

10

20

30

40

50

って表される。用語「約」は、値を記載するために使用されるとき、その値の±10%、±5%、±1%、又は±0.1%以内の量を意味し得る。

【0098】

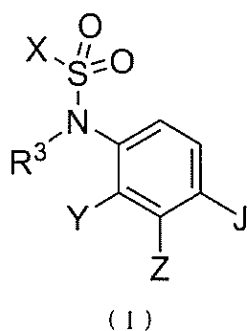
本発明の更なる態様、及び先行段落に記載されている態様の更なる実施形態は、一例として挙げられる以下の説明から、添付図面を参照して明らかになる。

【0099】

実施形態の詳細な説明

本発明は、式(I)の化合物を提供し、

【化5】



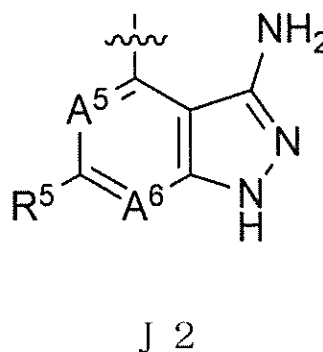
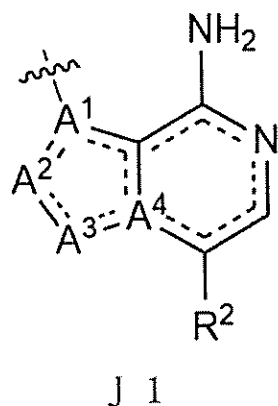
10

式中、

20

Jは、以下の部分J1及びJ2から選択され、

【化6】



30

A¹及びA⁴は、独立して、N及びCから選択され、

A²及びA³は、独立して、N、NR¹、CH、O、及びSから選択され、

A¹、A²、A³、及びA⁴のうちの少なくとも1つは、N、NR¹、O、及びSから選択され、

A⁵は、CH又はNであり、

40

A⁶は、N又はCR²であり、

R¹及びR³は、独立して、H及び任意選択的に置換されたC₁~6-アルキルから選択され、

R²は、

(i) H、

(ii) 任意選択的に置換されたC₁~4アルキルアミド、

(iii) 任意選択的に置換されたC₁~4アルキルアリール、

(iv) 任意選択的に置換されたC₂~4アルキニル、

(v) 任意選択的に置換されたアリール、

(vi) 任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリル、

50

(v i i) シアノから選択され、

Xは、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたハロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアルキルアリール、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアミノから選択され、

Y及びZは、独立して、H、 R^4 、及び $-OR^4$ から選択され、

Y及びZのうちの少なくとも1つは、Hであり、Y及びZのうちの残りの1つは、 R^4 及び $-OR^4$ から選択され、

R^4 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルアリール、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリルアリール、任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換された3～6員非芳香族ヘテロシクリル-3～10員ヘテロシクリルから選択され、

R^5 は、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【0100】

X

いくつかの実施形態では、Xは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、アリール、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ シクロアルキル、及び $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ から選択され、

式中、

nは、1又は2であり、

各アルキル及びアルキニルは、ハロ、ニトリル、 $-OR^6$ 、 $-N(R^7)R^8$ から選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されており、

R^6 、 R^7 及び R^8 は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

各アリール及びシクロアルキルは、独立して、ハロ、ニトリル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【0101】

いくつかの実施形態では、Xは、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_2 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルニトリル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択的に置換された C_1 アルキル $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたハロアリール、任意選択的に置換された C_1 アルキルアリール、任意選択的に置換されたハロ C_1 アルキルアリール、任意選択的に置換されたハロ C_1 アルコキシアリール、任意選択的に置換されたベンジル、任意選択的に置換されたハロベンジル、任意選択的に置換された C_1 アルキルベンジル、任意選択的に置換された C_1 アルコキシベンジル (alkoxybenzyl)、及び任意選択的に置換されたハロ C_1 アルコキシベンジル (alkoxybenzyl) から選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、Xは、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択される。

【0103】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、Xは、任意選択的に置換されたC₁~2アルキル、任意選択的に置換されたハロC₁~2アルキル、及びC₃シクロアルキルから選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、Xは、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、及び-CH₂CH₂CF₃から選択される任意選択的に置換されたハロC₁~4アルキルである。

【0105】

いくつかの実施形態では、Xは、任意選択的に置換されたハロC₁~2アルキルである。

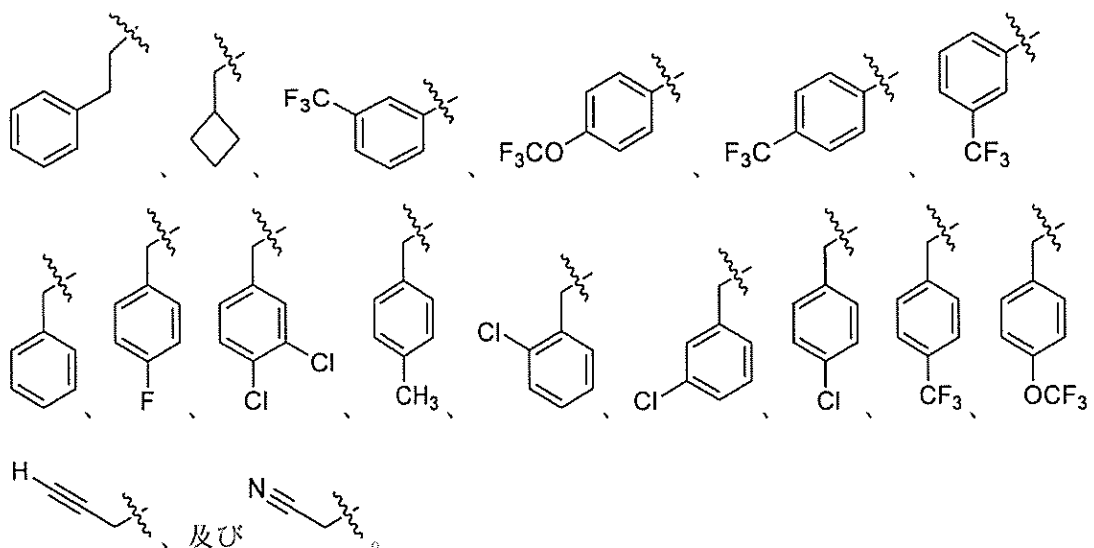
【0106】

いくつかの実施形態では、Xは、任意選択的に置換されたアミノ、好ましくは、-N(C₁~4アルキル)₂などの二置換アミノである。いくつかの実施形態では、Xは、-N(CH₃)₂である。

【0107】

いくつかの実施形態では、Xは、以下の基のうちのいずれか1つから選択される：メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、シクロヘキシル、シクロプロピル、-N(CH₃)₂、

【化7】



【0108】

いくつかの実施形態では、Xは、以下の基：エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、及びシクロプロピルのうちのいずれか1つから選択される。

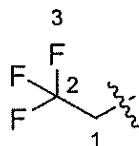
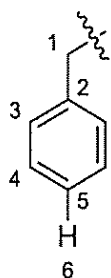
【0109】

いくつかの実施形態では、Xは、ジフルオロメチルである。

【0110】

いくつかの実施形態では、Xは、式(I)に描写される硫黄原子から6、5、4、3、又は2個以下の原子、好ましくは3~6個の原子だけ伸びる最長直鎖を有する基である。「最長直鎖」は、いずれの分枝又は環も含まない、結合点からの原子の数を意味する。例えば、Xがベンジルである場合、最長直鎖は、メチレン炭素原子、4個の環原子、及びベンジルの4位の炭素に結合している水素原子を含む6個の原子であり、Xが-CH₂CF₃であるとき、最長直鎖は3個である。これらの例示的なX-置換基の各々における最長直鎖は、以下に示される部分式において番号付けされる。

【化 8】

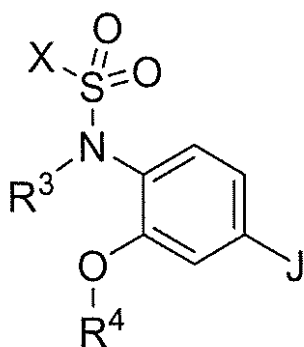


10

Y 及び Z

いくつかの実施形態では、Y が $-OR^4$ である場合、Z は、H である。これらの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I a) の化合物として提供され得、

【化 9】



(I a)

20

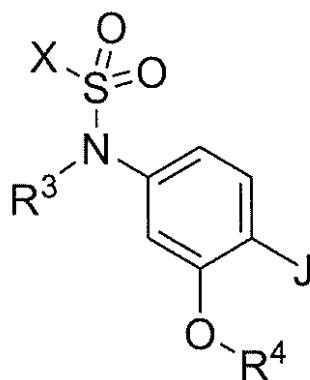
式中、J、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X は、式 (I) 又はその任意の実施形態について定義される通りである。

【0111】

いくつかの実施形態では、Z が $-OR^4$ である場合、Y は、H である。これらの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I b) の化合物として提供され得、

30

【化 10】



(I b)

40

式中、J、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び X は、式 (I) 又はその任意の実施形態について定義される通りである。

【0112】

いくつかの実施形態では、Y が $-R^4$ である場合、Z は、H である。

【0113】

50

いくつかの実施形態では、Zが $-R^4$ である場合、Yは、Hである。

【0114】

R^4

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、及び $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリルから選択され、

各アルキル（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、（ $C_1 \sim 4$ アルキル）₂アミノ、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各アリールは（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル）₂アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各シクロアルキルは（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル）₂アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アリール、シクロアルキル、並びにヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されており、

各ヘテロシクリルは（任意選択的な置換基として存在する場合を含む）は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル）₂アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、並びにヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキルシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルヘテロシクリル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～6員非芳香族ヘテロシクリル-アリール、3～6員非芳香族ヘテロシクリル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び3～6員非芳香族ヘテロシクリル-3～10員ヘテロシクリルから選択され、各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び（ $C_1 \sim 4$ アルキル）₂アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル並びにハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び $-(CH_2)_m R^9$ から選択され、

R^9 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルから選択され、

mは、1～6から選択される整数であり、

各シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル及びハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換されている。

【0117】

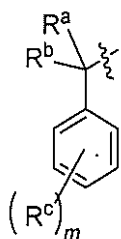
いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、シクロアルキル、ハロアリール、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアリール、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアリールハロ、 $-C_1 \sim 2$ アルキル $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 2$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアリール C_1 アルキルハロ、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアリールハロ C_1 アルキル、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアラキルハロ、 $-C_1 \sim 2$ アルキルアリールハロアルコキシ、シクロアルキルアリール、

シクロアルキルヘテロシクリル、シクロアルキルシクロアルキル、3～6員非芳香族ヘテロシクリル-アリール、3～6員非芳香族ヘテロシクリルシクロアルキル、及び3～6員非芳香族ヘテロシクリル-3～10員ヘテロシクリルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、及びアルコキシは、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、並びにアシルから選択される基で任意選択的に置換されている。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、任意選択的に置換された C_1 アルキル C_6 アリールである。いくつかの実施形態では、 C_1 アルキル部分は、置換されている。いくつかの実施形態では、アリール部分は、置換されている。いくつかの実施形態では、 C_1 アルキル C_6 アリール部分は、以下の部分式によって表され得、

【化11】



式中、

R^a 及び R^b は、独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルニトリル、任意選択的に置換されたアミノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノから選択されるか、又は

R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル若しくは3～6員非芳香族ヘテロシクリルを形成し、

R^c は、ハロ及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

m は、0、1、又は2である。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルニトリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、及び任意選択的に置換された($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノから選択される。 R^a 及び/又は R^b が任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミノであるとき、 $C_1 \sim 4$ アルキル又はアミノ部分は、任意選択的に置換され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されたシクロプロピル、任意選択的に置換されたシクロブチル、任意選択的に置換されたシクロペンチル、任意選択的に置換されたシクロヘキシル、任意選択的に置換されたオキセタン、及び任意選択的に置換されたアゼチジンから選択される任意選択的に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は3～6員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒に、好ましくはO及びNから選択される、1個又は2個、好ましくは1個のヘテロ原子を含む、3～6員非芳香族ヘテロシクリルを形成する。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及びアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、H及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、H及び任意選択的に置換されたアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、任意選択的に置換されたメチル及び任意選択的に置換されたフェニルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Hである。

【0123】

いくつかの実施形態では、 m は、0又は1である。

【0124】

いくつかの実施形態では、 m は、1又は2である。

【0125】

いくつかの実施形態では、少なくとも1個の R^c は、ベンジル炭素原子に対してパラ位にある。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^c は、メチル、フルオロ、及びクロロから選択される。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^a は、H及びメチルから選択され、 R^b は、Hである。

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、部分構造(A)を有し、

【化12】



(A)

式中、

R^d は、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヒドロキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルニトリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ及び任意選択的に置換された($C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ アミノ、任意選択的に置換されたシクロアルキル、並びに任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルシクロアルキルから選択され、

R^e は、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 5$ アルキル $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから選択される。

【0130】

これらの実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV)の化合物として提供され得、

10

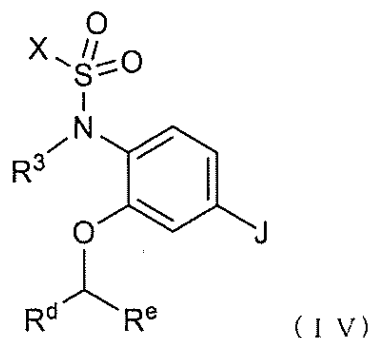
20

30

40

50

【化 1 3】



10

式中、X、R³、R^d、R^e、及びJは、本明細書の任意の化合物について定義される通りである。

【0131】

いくつかの実施形態では、R^dは、メチルである。

【0132】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたC₁~₅アルキルアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたC₁~₄アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたC₁~₄アルキルC₃~₁₀シクロアルキルから選択される。

20

【0133】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、R^eは、任意選択的に置換されたアリール及び任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、R^dは、任意選択的に置換されたC₁~₄アルキル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、及び任意選択的に置換されたC₁~₄アルキルシクロアルキルから選択される。これらの実施形態では、R^d及びR^eが同じ基ではない場合、部分構造(A)は、R^d及びR^eが結合している炭素にキラル中心を含み得る。したがって、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、鏡像異性的に富化され得る。いくつかの実施形態では、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、例えば、R^eが、立体化学帰属のカーン-インゴルド-プレログ規則においてR^dより高いランキングを有するとき、(S)立体異性体として富化されている。いくつかの実施形態では、R^d及びR^eが結合している炭素原子は、例えば、R^eが、立体化学帰属のカーン-インゴルド-プレログ規則においてR^dより低いランキングを有するとき、(R)立体異性体として富化されている。いくつかの実施形態では、R^dは、任意選択的に置換されたC₁~₄アルキルから選

30

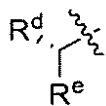
40

【0136】

いくつかの実施形態では、部分構造(A)は、部分構造(A1)によって示される立体化学的配置を有し得、

50

【化 1 4】



(A 1)

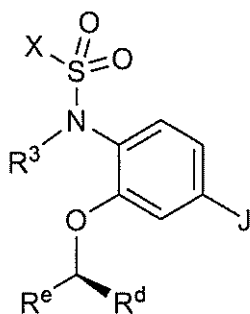
式中、 R^e は、立体化学帰属のカーン-インゴルド-プレローグ規則において R^d より高いランキングを有する。本発明者らは、驚くべきことに、この位置にこの配置を有する化合物が、他の配置を有する化合物より高いMLKL活性を保有することを見出した。場合によっては、 R^e が立体化学帰属のカーン-インゴルド-プレローグ規則において R^d より高いランキングを有する場合、MLKL活性は、他の対応する立体異性体よりも2倍以上活性であり得、いくつかの実施形態では、MLKL阻害のための他の対応する立体異性体よりも少なくとも約5倍又は約10倍活性であり得る。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(S)の化合物として提供され、

【化 1 5】



(S)

20

式中、X、J、及び R^3 は、式(I)について定義される通りであり、 R^e 及び R^d は、部分式(A)について定義される通りである。

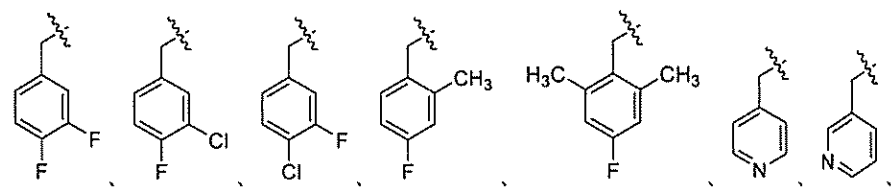
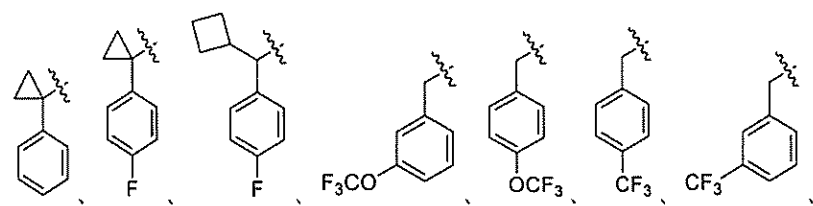
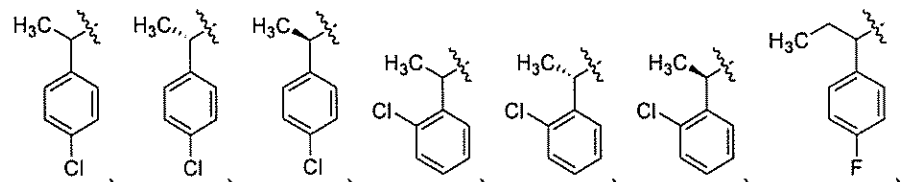
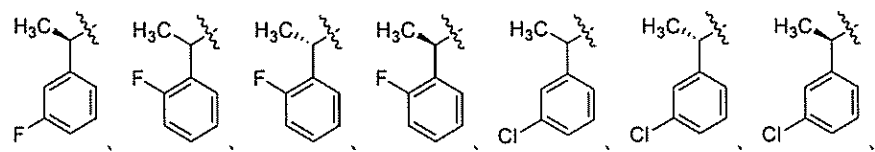
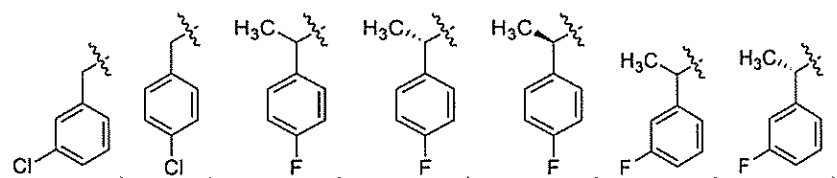
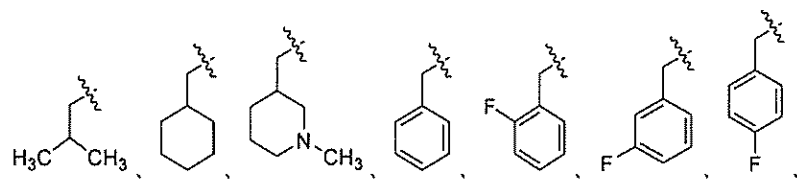
30

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下の基のうちのいずれか1つから選択される：

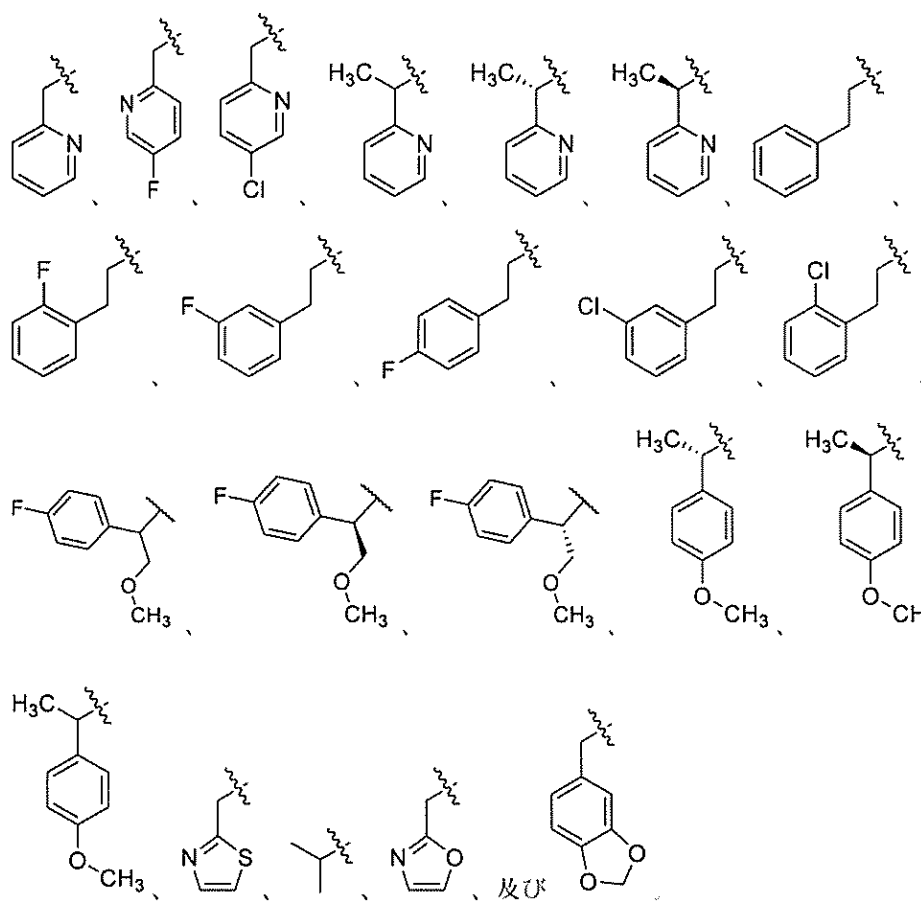
40

50



50

【化 1 6 - 2】



10

20

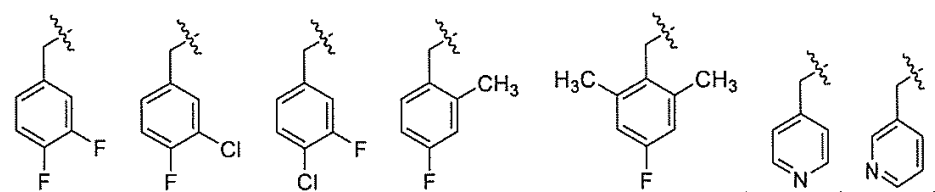
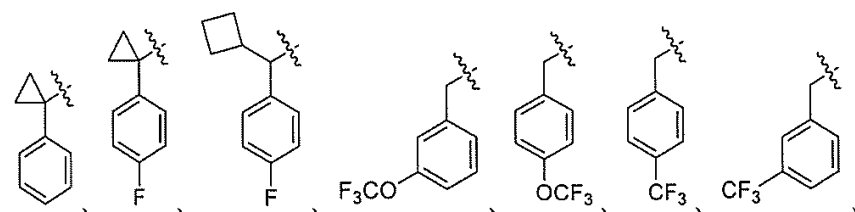
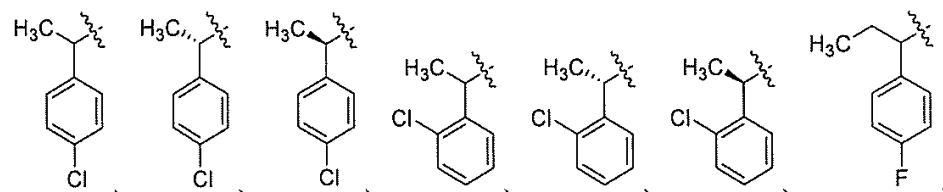
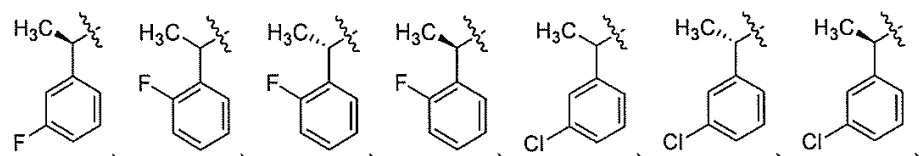
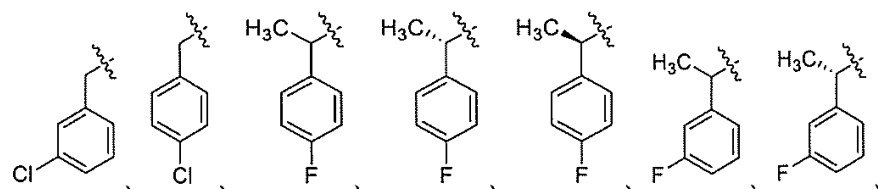
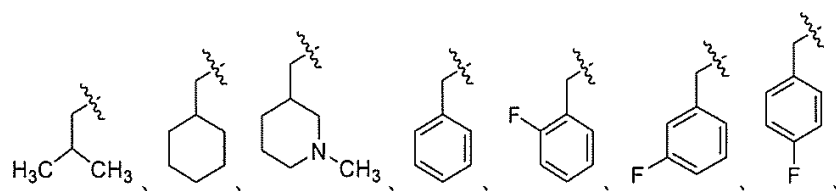
【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下の基のうちのいずれか 1 つから選択される：

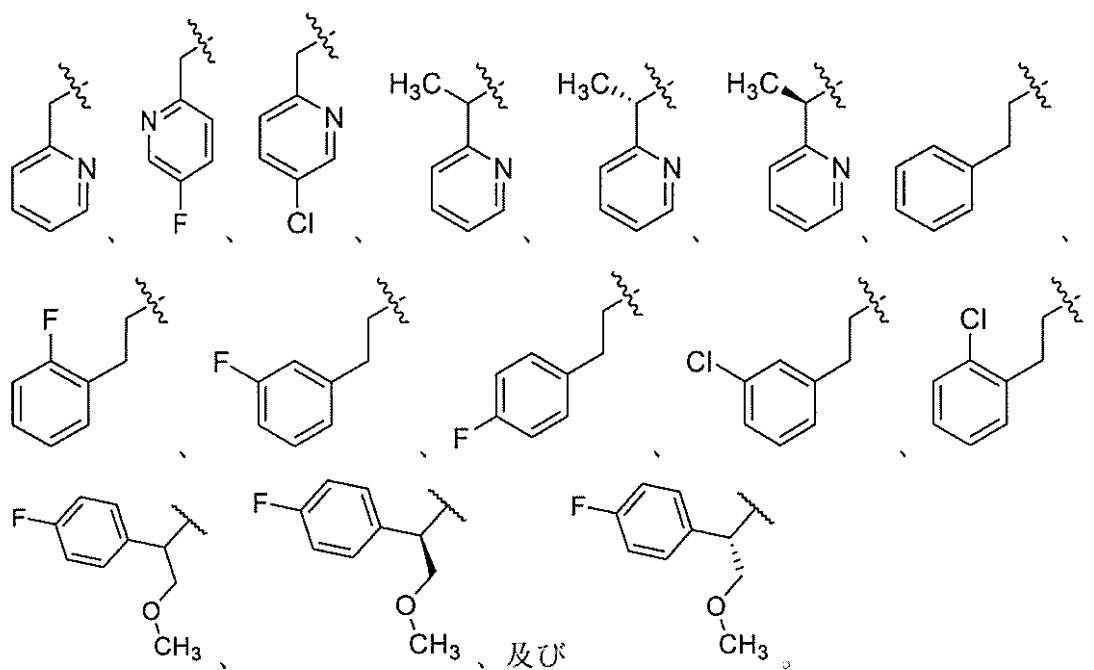
30

40

50



【化 17-2】



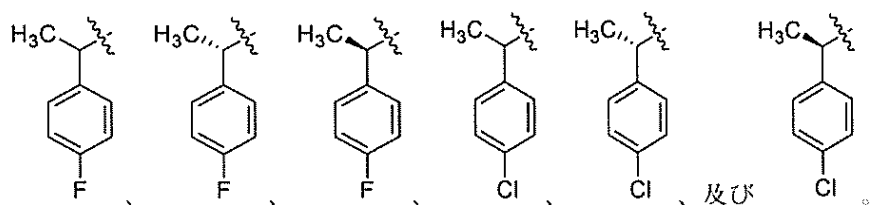
10

20

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下の基のうちのいずれか1つから選択される：

【化 18】

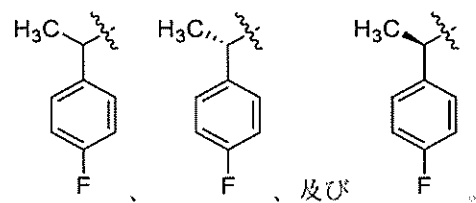


30

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下の基のうちのいずれか1つから選択される：

【化 19】

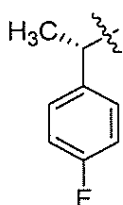


40

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化 20】



50

である。

【0143】

R¹ 及び R³

いくつかの実施形態では、R¹ 及び R³ は、H である。いくつかの実施形態では、R³ は、H であり、R¹ は、H、メチル、及びイソプロピル、好ましくはメチルから選択される。

【0144】

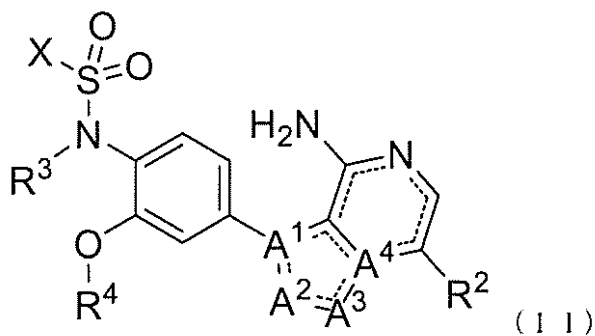
いくつかの実施形態では、R¹ は、H、メチル、及びイソプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、R¹ は、メチルである。

【0145】

J 1

いくつかの実施形態では、J は、J 1 である。これらの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II) の化合物として提供され得、

【化 2 1】

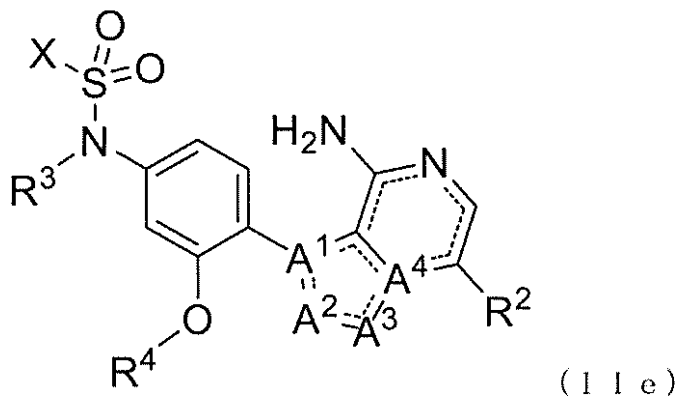


式中、X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³、及び A⁴ は、式 (I) 又はその任意の実施形態について定義される通りである。

【0146】

J が J 1 である実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II e) の化合物としても提供され得、

【化 2 2】



式中、X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³、及び A⁴ は、式 (I) 又はその任意の実施形態について定義される通りである。

【0147】

以下に示される J 1 構造（及び他の式内の同等の構造）は、共役縮合芳香環系を示す。

10

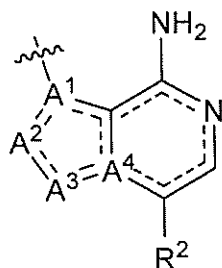
20

30

40

50

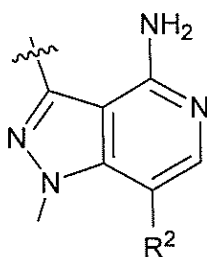
【化 2 3】



10

例えば、いくつかの実施形態では、J 1 は、以下の置換パターンを有し得る。

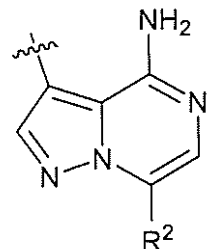
【化 2 4】



20

同様に、他の実施形態では、J 1 は、以下の置換パターンを有し得る。

【化 2 5】



30

J が J 1 である化合物では、A¹、A²、A³、及び A⁴ のうちの少なくとも 1 つは、N、NR¹、O、及び S から選択される。いくつかの実施形態では、A³ は、N、NR¹、O、及び S から選択される。

【0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、A¹ は、C 又は N である。

【0 1 4 9】

いくつかの実施形態では、A¹ は、C である。

【0 1 5 0】

いくつかの実施形態では、A² は、N 及び CH から選択される。

40

【0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、A⁴ は、C 及び N から選択される。

【0 1 5 2】

いくつかの実施形態では、A¹、A²、A³、及び A⁴ は、以下の実施形態から選択される：

50

【表 1】

番号	Λ^1	Λ^2	Λ^3	Λ^4
1	C	CH	O	C
2	C	N	NMe	C
3	C	CH	N	N
4	C	N	N ⁺ Pr	C
5	C	N	CH	N
6	C	N	S	C
7	C	CH	S	C
8	N	CH	N	C

10

【0153】

いくつかの実施形態では、実施形態番号 1～4 のうちのいずれか 1 つが好ましい。

【0154】

いくつかの実施形態では、実施形態番号 2 が好ましい。

【0155】

R²

いくつかの実施形態では、R² は、

- (i) H、
- (ii) 任意選択的に置換された C₁～4 アルキルアミド、
- (iii) 任意選択的に置換された C₁～4 アルキルアリアル、
- (iv) 任意選択的に置換された C₂～4 アルキニル、
- (v) 任意選択的に置換されたアリアル、
- (vi) 任意選択的に置換された 5 又は 6 員ヘテロシクリルから選択される。

20

【0156】

いくつかの実施形態では、R² は、

- (i) 任意選択的に置換された C₁～4 アルキルアミド、
- (ii) 任意選択的に置換された C₁～4 アルキルアリアル、
- (iii) 任意選択的に置換された C₂～4 アルキニル、
- (iv) 任意選択的に置換されたアリアル、
- (v) 任意選択的に置換された 5 又は 6 員ヘテロシクリルから選択される。

30

【0157】

いくつかの実施形態では、R² は、ハロ、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、任意選択的に置換された C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル-N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)₂、任意選択的に置換された (C₁～6 アルキル)₂ アミノ、任意選択的に置換されたアリアル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換された C₁～6 アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロ C₁～6 アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された C₁～4 アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換された C₁～4 アルコキシ、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル-OH、任意選択的に置換された C₁～4 アルキルハロ、任意選択的に置換された C₁～4 アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された C₁～4 アルキルアリアルから選択される 1 つ以上の基（好ましくは 1～3 個の基）で任意選択的に置換され、各 R¹¹ は、独立して、H、任意選択的に置換された C₁～4 アルキル、及び任意選択的に置換された C₁～4 アルキルハロから選択されるか、又は 2 つの R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3～8 員ヘテロシクリルを形成する。

40

【0158】

いくつかの実施形態では、R² は、ハロ、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、任意選択的に置換された C₃～8 シクロアルキル、任意選択的に置換された C₁～6 アル

50

キル-N (R^{11})₂、-N (R^{11})₂、任意選択的に置換された ($C_1 \sim 6$ アルキル)₂ アミノ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルであり、各 R^{11} は、独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロから選択されるか、又は2つの R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～8員ヘテロシクリルを形成する。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。

20

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、シアノである。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H又はシアノである。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアミド又は任意選択的に置換された $C_2 \sim 4$ アルキニルである。

30

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリール、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルから選択される。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

(i) 任意選択的に置換されたアリール、

(ii) ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルから選択される。

40

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル (isoxazolyl)、ピリミジニル、ピペリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択される5又は6員ヘテロシクリル (heterocyclyl) であり、

5又は6員ヘテロシクリルは、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選

50

択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、任意選択的に置換された $(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミノ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアシルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換され、各 R^{11} は、独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロから選択されるか、又は2つの R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～8員ヘテロシクリルを形成する。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルアミド、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルハロから選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルアミドは、 $-C_1 \sim 6 \text{ アルキル } C(O)NR'R''$ によって提供され、式中、 R' 及び R'' は、独立して、H 及び任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、これらの任意選択的な置換基の任意のヘテロシクリル基は、4～7員ヘテロシクリル（非芳香族ヘテロシクリル基及びヘテロアリール基を含む）であり得る。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載される R^2 の任意選択的な置換基のうちのいずれか1、2、又は3個で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。

30

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、メチル、メトキシ、メトキシエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、イソプロピル、tert-ブチル、2-ヒドロキシエチル、ジメチルアミノ、シクロペンチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、N-メチル-ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、及びN-メチル-ピペラジニル-2-エチルから選択される1、2、又は3個の基、好ましくは1個又は2個の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、4-ピリジル、3-ピリジル、4-ピペリジニル、1,4-ピペラジニル、4-テトラヒドロピラニル、2H, 4H, 5H-3-ピペリジニル、3,4-ピラゾリル、3H, 5H, 6H-4-テトラヒドロピラニル、2,4-ピリミジニル、及び3,4-イソキサゾリルから選択される任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。

40

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたピラゾリル、好ましくは置換ピラゾリル、より好ましくは一置換ピラゾリルである。好ましくは、一置換ピラゾリルは、Nにおいて置換される。

【0172】

50

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、5又は6員ヘテロシクリルは、好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル (i s o z a z o l y l)、ピリミジニル、ピペリジニル、及びテトラヒドロピラニル、より好ましくはピラゾリル、最も好ましくはN置換ピラゾリルから選択される。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリルから選択される1つ以上の基で任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルであり、

10

任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリル、及び任意選択的に置換されたハロ $C_1 \sim 6$ アルキルヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換される。これらの実施形態では、5又は6員ヘテロシクリルは、好ましくは、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、イソザゾリル (i s o z a z o l y l)、ピリミジニル、ピペリジニル、及びテトラヒドロピラニル、より好ましくはピラゾリル、最も好ましくはN置換ピラゾリルから選択される。

20

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された6員非芳香族ヘテロシクリルである。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、少なくとも1個の窒素ヘテロ原子を含む、5又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、少なくとも1個の酸素ヘテロ原子を含む、5又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、少なくとも1個の窒素及び少なくとも1個の酸素ヘテロ原子を含む、5又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、2個の窒素ヘテロ原子を含む、5又は6員ヘテロシクリルである。

30

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された5又は6員ヘテロアリアルである。

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたピリジルである。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたイソオキサゾリルである。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたモルホリニルである。

【0181】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたピリミジニルである。

【0182】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換されたピロリルである。

【0183】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、好ましくはメチル置換を含む、任意選択的に置換された1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンである。

50

【0184】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された1-メチルインドリニル-2-オンである。

【0185】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された1-メチル-1H-インダゾリルである。

【0186】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、以下の微量同位体のうちの1つ以上で富化される： 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び／又は ^{17}O 、好ましくは 2H 。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_2 \sim 4$ アルキニルである。 $C_2 \sim 4$ アルキニルは、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された($C_1 \sim 6$ アルキル) $_1 \sim 3$ $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、任意選択的に置換された($C_1 \sim 6$ アルキル) $_1 \sim 3$ ヘテロシクリル、及び任意選択的に置換された($C_1 \sim 6$ アルキルハロ) $_1 \sim 3$ ヘテロシクリルから選択される1つ以上の基(好ましくは1つの基)で任意選択的に置換され得る。

10

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、任意選択的に置換された $C_2 \sim 4$ アルキニルである。 $C_2 \sim 4$ アルキニルは、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたハロ $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された($C_1 \sim 6$ アルキル) $_1 \sim 3$ $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたハロヘテロシクリル、及び任意選択的に置換された($C_1 \sim 6$ アルキル) $_1 \sim 3$ ヘテロシクリルから選択される1つ以上の基(好ましくは1つの基)で任意選択的に置換され得る。

20

【0189】

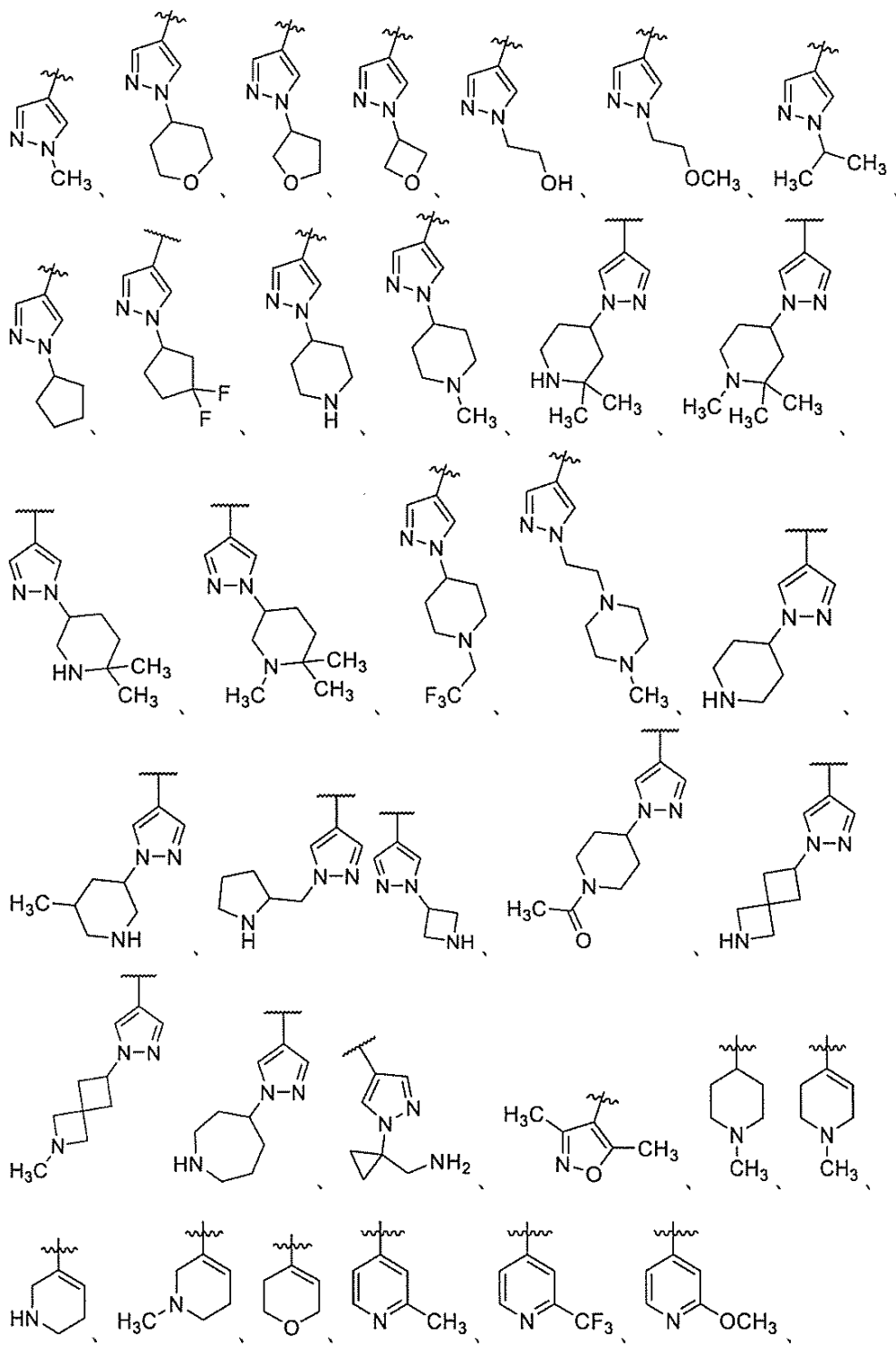
いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、シアノ、メチル、3-ピリジル、4-ピリジル、ベンジル、

30

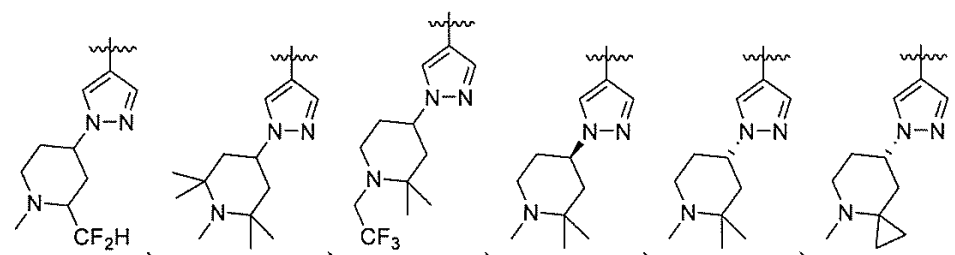
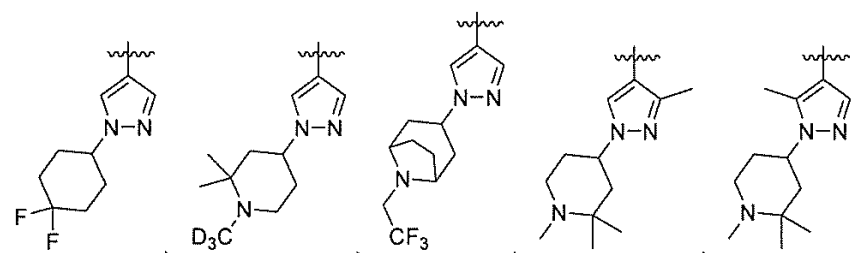
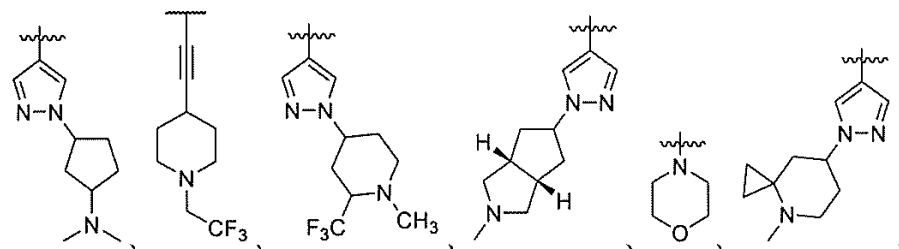
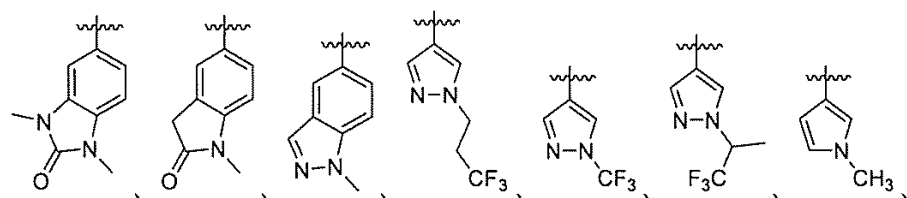
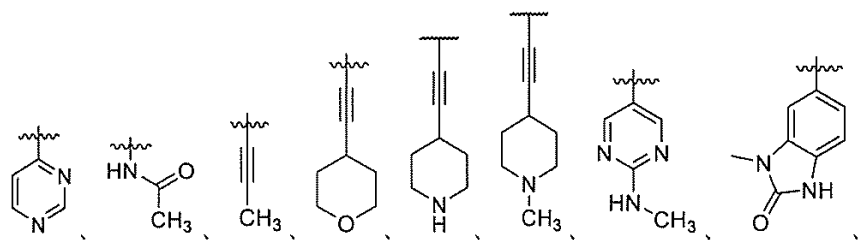
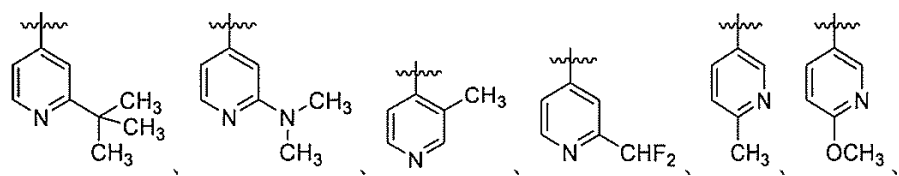
40

50

【化 26 - 1】



【化 26 - 2】



10

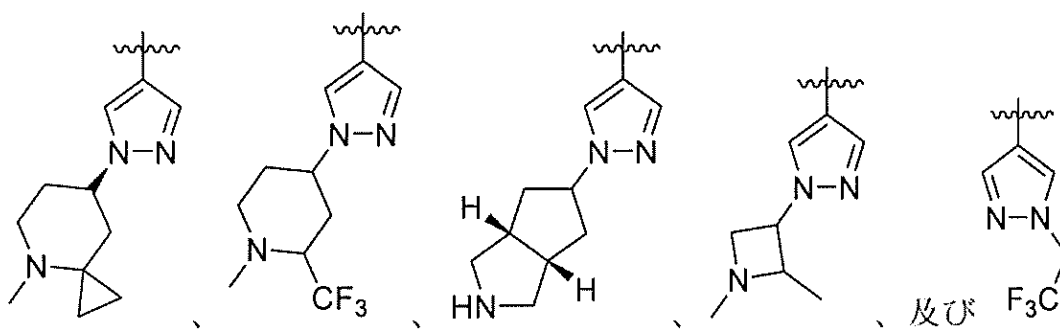
20

30

40

50

【化 2 6 - 3】



10

から選択される。

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、メチル、3-ピリジル、4-ピリジル、ベンジル、

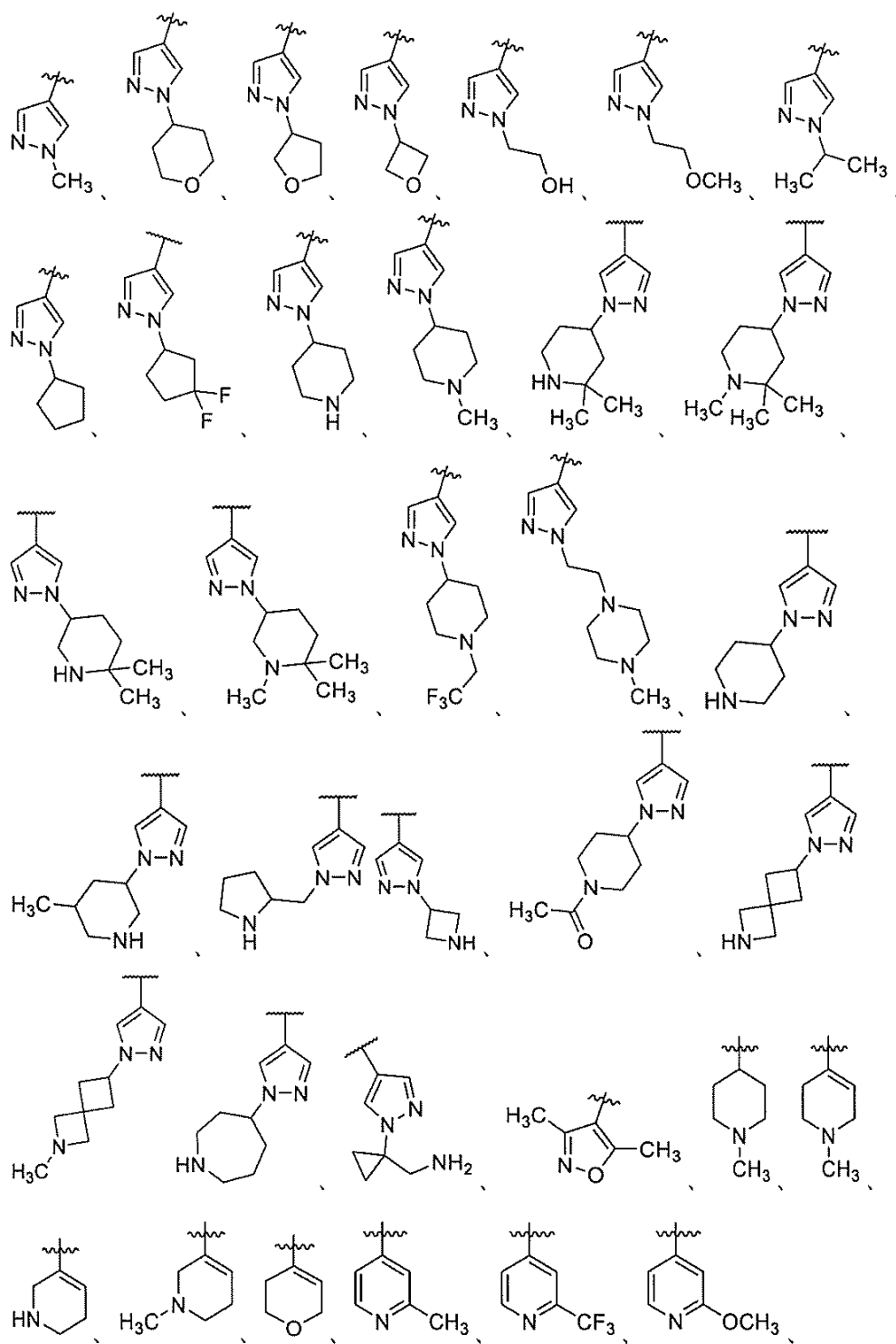
20

30

40

50

【化 27-1】



10

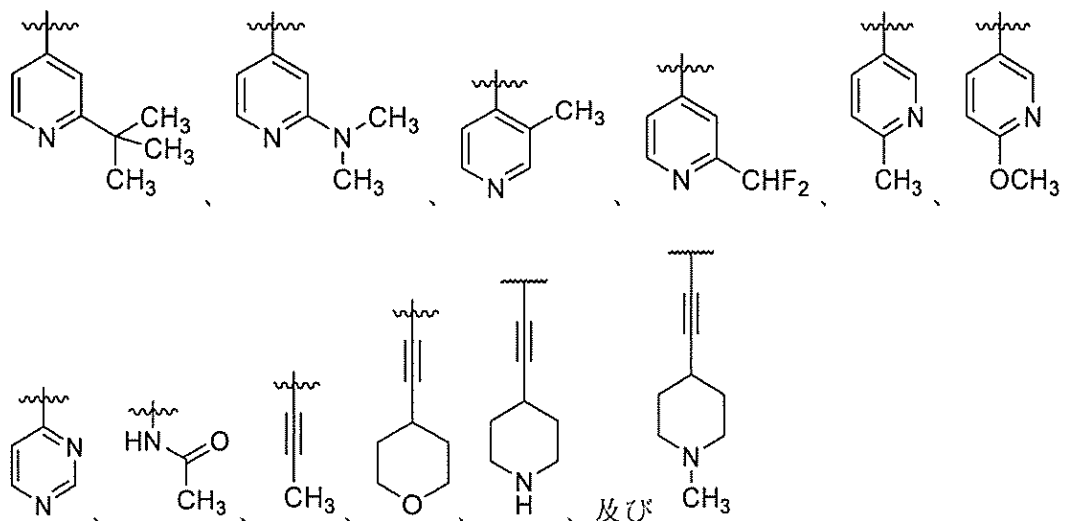
20

30

40

50

【化 27-2】



10

から選択される。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、塩基性部分（任意選択的に置換された環状アミンを含む任意選択的に置換されたアミンなど）を含む。

20

【0192】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、窒素含有ヘテロシクリルを含み、これらの環状アミンの窒素原子は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び置換ケトン（アシルなど）から選択される基で任意選択的に置換され得る。

【0193】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、以下の部分式によって表され、



式中、

Gは、

- (i) $C_1 \sim 4$ アルキルアミド、
- (ii) $C_1 \sim 4$ アルキルアリール、
- (iii) $C_2 \sim 4$ アルキニル、
- (iv) アリール、
- (v) 5又は6員ヘテロシクリルから選択され、

30

各 R^{10} は、独立して、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルヘテロシクリル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルアリールから選択され、

40

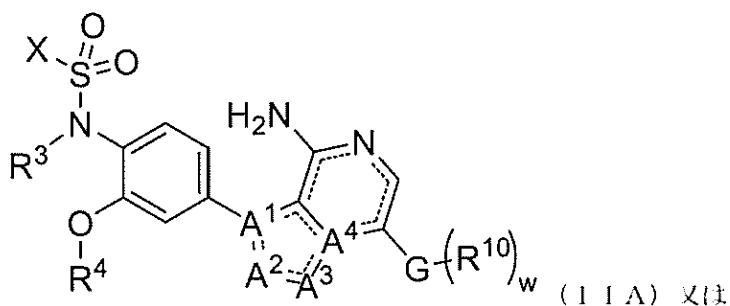
wは、0～3の整数である。

【0194】

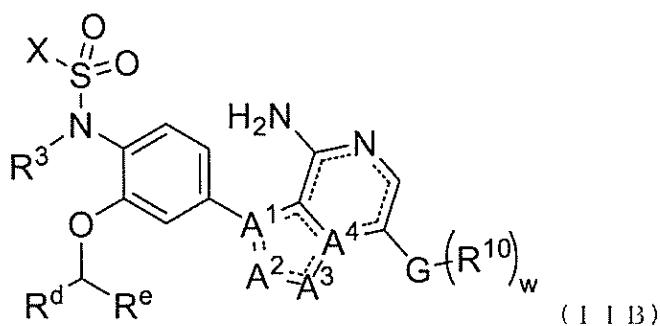
いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIA)又は(II B)の化合物として提供され、

50

【化 2 8】



10



20

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 、 R^d 、 R^e 、 G 、 w 、及び R^{10} は、本明細書で定義される通りである。

【0195】

いくつかの実施形態では、 G は、 $C_2 \sim 4$ アルキニルである。いくつかの実施形態では、 G は、エチニルであり、 w は、1 である。

【0196】

いくつかの実施形態では、 G は、6 員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、 G は、6 員非芳香族ヘテロシクリル又は 6 員ヘテロアリールであり得る。これらの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、ハロ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルハロ、及び任意選択的に置換された $(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ アミンから選択され得る。典型的には、これらの実施形態では、 w は、1 である。

30

【0197】

いくつかの実施形態では、 G は、 N 及び O から選択されるヘテロ原子を含む 6 員非芳香族ヘテロシクリルである。ヘテロ原子が N である場合、 R^{10} は、好ましくは N 環原子に結合される。

【0198】

いくつかの実施形態では、 G は、5 員ヘテロシクリルである。これらの実施形態では、 G は、5 員非芳香族ヘテロシクリル又は 5 員ヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態では、5 員ヘテロシクリルは、 N 及び O から選択されるヘテロ原子を含み得る。

40

【0199】

いくつかの実施形態では、 G は、少なくとも 1 個の酸素ヘテロ原子を含む、5 又は 6 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 G は、少なくとも 1 個の窒素及び少なくとも 1 個の酸素ヘテロ原子を含む、5 又は 6 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 G は、2 個の窒素ヘテロ原子を含む、5 又は 6 員ヘテロシクリルである。

【0200】

いくつかの実施形態では、 G は、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリルである。

【0201】

いくつかの実施形態では、 G は、モルホリニル、ピリミジニル、ピロリル、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、1-メチルインドリニル-2-オ

50

ン、１－メチル－１Ｈ－インダゾリル、ピラゾリル、及びイソオキサゾリルから選択される。

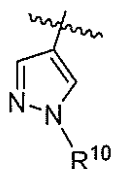
【０２０２】

いくつかの実施形態では、Ｇは、ピラゾリル及びイソオキサゾリルから選択される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、Ｇは、ピラゾリルである。これらの実施形態では、 R^{10} は、窒素環原子に結合され得る。これらの実施形態では、 R^2 は、以下の部分式によって表され得る。

【化２９】

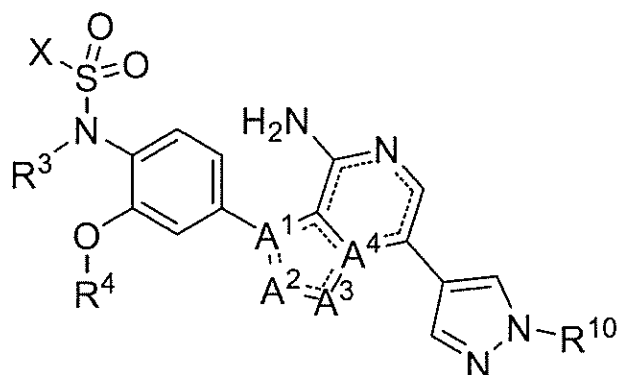


10

【０２０４】

これらの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＣ）又は（ＩＩＤ）の化合物として提供され得、

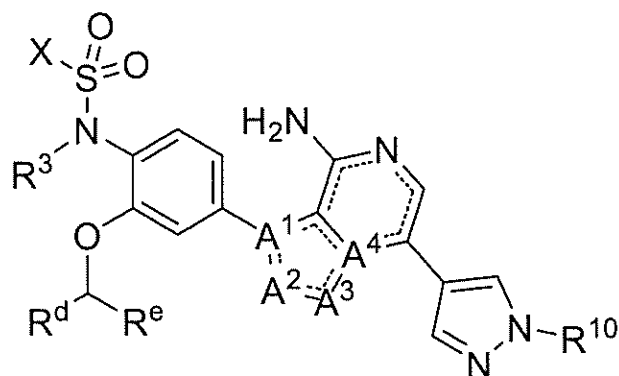
【化３０】



（ＩＩＣ）又は

20

30



（ＩＩＤ）

40

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 、 R^d 、 R^e 、及び R^{10} は、本明細書で定義される通りである。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1\sim6}$ アルキル－OH、 $C_{1\sim6}$ アルキル－NH₂、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキルから選択され、ヘテロシクリル及び $C_{3\sim8}$ シクロアルキルは、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキル－OH、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル－NH₂、 $C_{1\sim6}$ アルキルケト

50

ン（例えば、アシル）、及び $-NH_2$ から選択される1個以上の基（好ましくは、1～3個の基、最も好ましくは1個の基）で更に置換され得る。

【0206】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキル- OH 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル- NH_2 、 $C_{1\sim6}$ アルキルケトン（例えば、アシル）、及び $-NH_2$ から選択される1個以上の基（好ましくは1～3個の基、最も好ましくは1個の基）で任意選択的に置換されたヘテロシクリル又はアルキルヘテロシクリルである。

【0207】

R^{10} がヘテロシクリル部分を含む基である場合、ヘテロシクリルは、好ましくは、N及びOから選択される1つのヘテロ原子、好ましくはNを含む、好ましくは4～8員ヘテロシクリルであり得る。

10

【0208】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意選択的に置換されたスピロ環式ヘテロシクリル、任意選択的に置換された縮合ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された架橋ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意選択的に置換されたスピロ環式ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された架橋ヘテロシクリルから選択される任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。スピロ環式、縮合、及び架橋ヘテロシクリル基の好ましい任意選択的な置換基としては、 $C_{1\sim6}$ アルキル及びハロ $C_{1\sim6}$ アルキルが挙げられる。

20

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、以下の微量同位体のうちの1つ以上で富化される： 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び／又は ^{17}O 、好ましくは 2H 。

【0210】

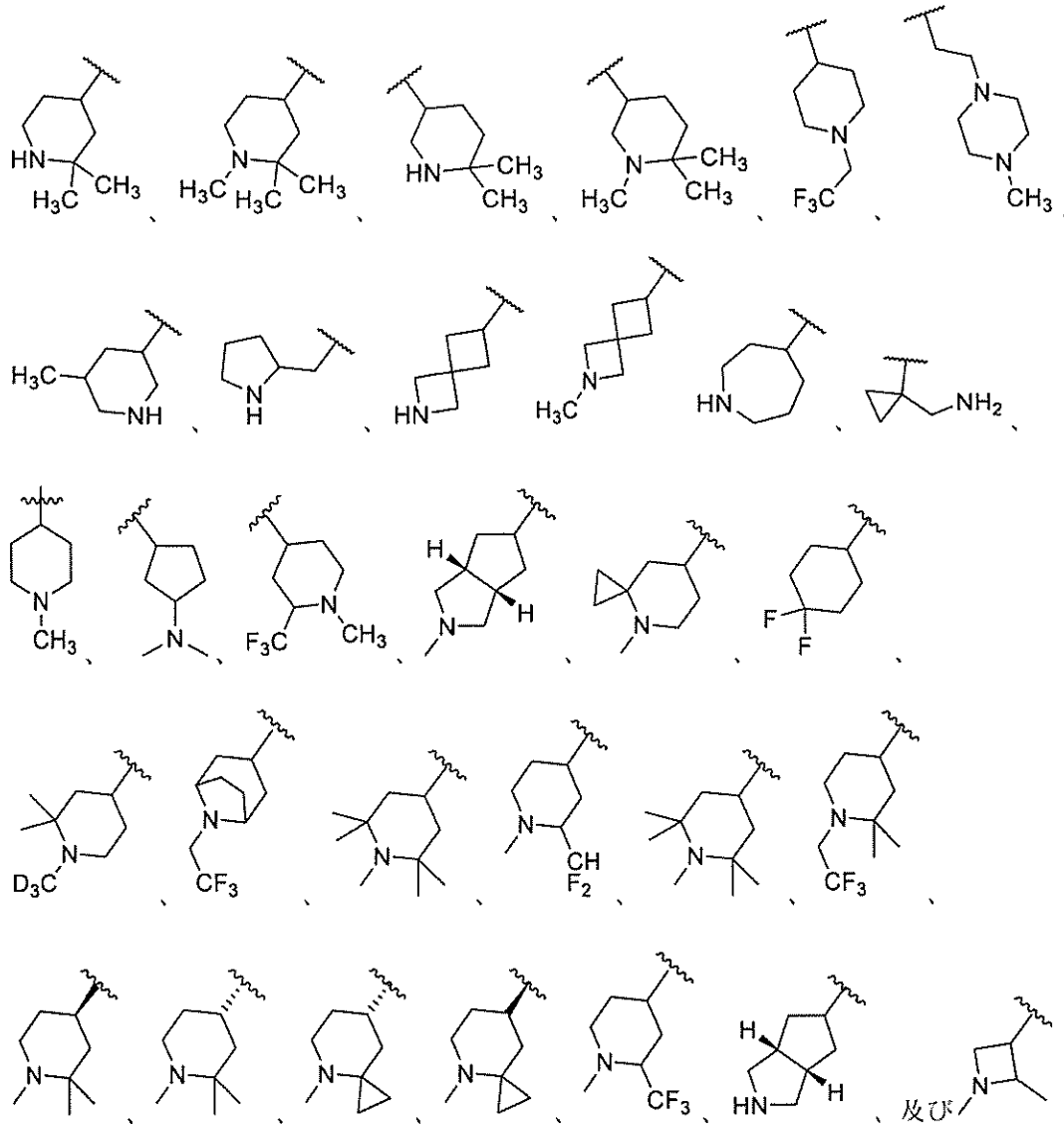
いくつかの実施形態では、 R^{10} は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、*tert*-ブチル、フェニル、アシル、ジメチルアミノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、イソプロピル、シクロペンチル、ジフルオロシクロペニル、ピペリジニル、*N*-メチルピペリジニル、*N*-アセチルピペリジン、アゼチジニル、

30

40

50

【化 3 1】



10

20

30

から選択される。

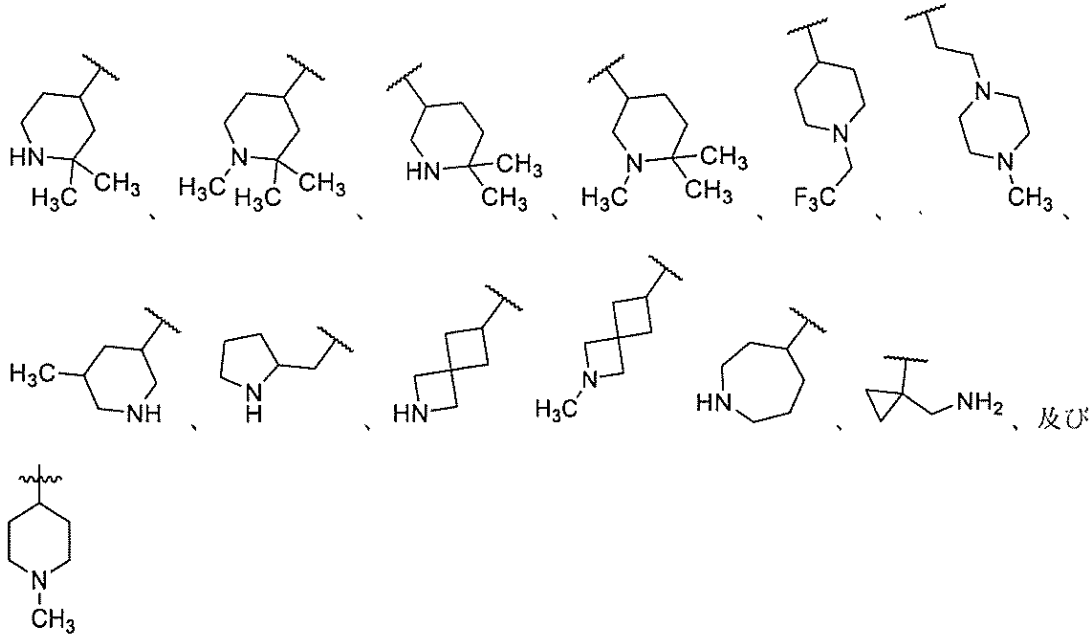
【0211】

いくつかの実施形態では、R¹⁰は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、tert-ブチル、フェニル、アシル、ジメチルアミノ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサタニル、ヒドロキシエチル、メトキシエチル、イソプロピル、シクロペンチル、ジフルオロシクロペンチル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、N-アセチルピペリジン、アゼチジニル、

40

50

【化 3 2】



10

20

から選択される。

【0212】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリール、及び4～8員ヘテロシクリルから選択され、その各々は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル-NR'R'から選択される1～3個の基で任意選択的に置換され得、R'及びR'は、独立して、H及び $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、並びに $C_1 \sim 4$ アルコキシ $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【0213】

いくつかの実施形態では、wは、0又は1である。

【0214】

いくつかの実施形態では、wは、0、1、及び3から選択される。

30

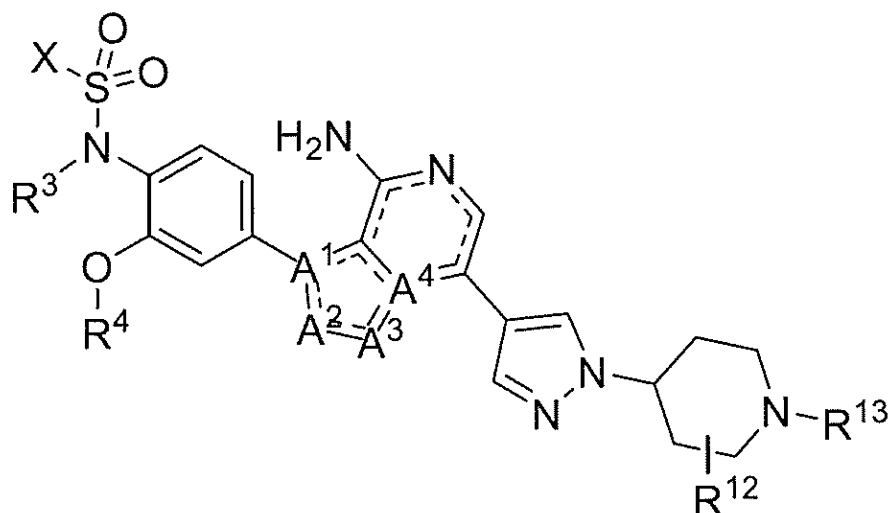
【0215】

これらの実施形態では、化合物は、式(IIF)又は(IIIG)の化合物として提供され得、

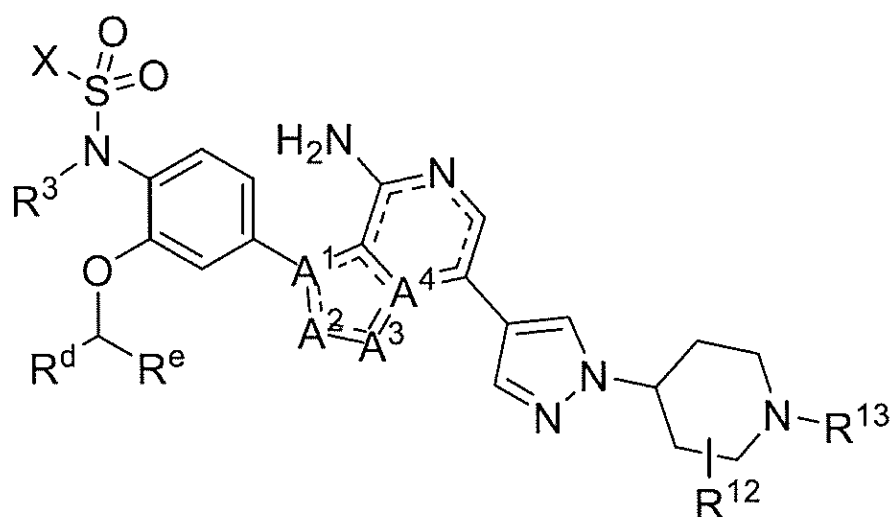
40

50

【化 3 3】



(11F) 又は



(11G)

30

式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 、 R^d 、及び R^e は、本明細書で定義される通りであり、

R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコシアリール、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシハロ、及びアミノから選択される1つ以上の基であり、

R^{13} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0216】

いくつかの実施形態では、 R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 8$ シクロアルキルから選択される1つ以上の基である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、好ましくは、 C_1 アルキル及び C_3 シクロアルキルから選択される1つ以上の基である。

40

【0217】

いくつかの実施形態では、 R^{12} は、炭素アルファをピペリジル窒素に置換する。

【0218】

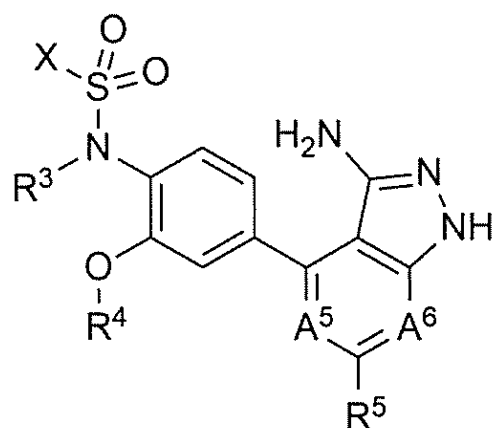
いくつかの実施形態では、 R^{13} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくは C_1 アルキルから選択される。

【0219】

J 2

50

いくつかの実施形態では、Jは、J2である。これらの実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)の化合物として提供され得、
【化34】



(III)

式中、X、R³、R⁴、R⁵、及びA⁵、及びA⁶は、式(I)又は本明細書に記載されるその任意の実施形態について定義される通りである。

【0220】

いくつかの実施形態では、A⁵は、CHである。

【0221】

いくつかの実施形態では、A⁵は、Nである。

【0222】

いくつかの実施形態では、A⁶は、Nである。

【0223】

いくつかの実施形態では、A⁶は、CR²である。

【0224】

いくつかの実施形態では、A⁵は、Nであり、A⁶は、Nである。

【0225】

いくつかの実施形態では、A⁵は、CHであり、A⁶は、Nである。

【0226】

いくつかの実施形態では、A⁵は、Nであり、A⁶は、CR²である。

【0227】

いくつかの実施形態では、A⁵及びA⁶のうちの少なくとも1つは、Nである。

【0228】

いくつかの実施形態では、R⁵は、Hである。

【0229】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される化合物1～173から選択される。

【0230】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される化合物1～125から選択される。

【0231】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される化合物113、116、145、154、155、170、及び171から選択される。

【0232】

典型的には、本発明の化合物は、当技術分野で公知である技法によって調製され得る。

【0233】

別の態様では、式(I)の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを調製するためのプロセスも提供される。い

10

20

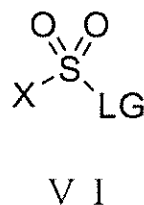
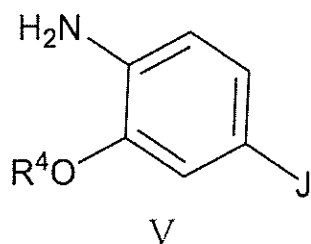
30

40

50

くつかの実施形態では、プロセスは、以下の４つのステップのうちのいずれかを含み得る：

- 式（Ⅴ）の化合物を式（ⅤⅠ）の化合物と反応させるステップであって、
【化３５】

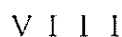
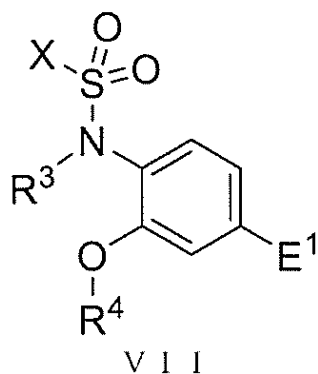


10

式中、J及びR⁴が、式（Ⅰ）について定義される通りであり、

LGが、ハロなどの脱離基である、ステップ。脱離基は、適切な条件下で式（Ⅴ）の化合物の遊離アニリン窒素と反応することが可能な求電子試薬として、式（ⅤⅠ）の化合物のスルホニル部分を活性化することが可能である、任意の脱離基であり得る。

- 式（ⅤⅠⅠ）の化合物を式（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物と反応させるステップであって、
【化３６】



20

式中、X、R³、R⁴、及びJが、式（Ⅰ）又はその任意の実施形態について定義される通りであり、

E¹及びE²が、パラジウム触媒クロスカップリング反応を誘導するために好適な求電子対である、ステップ。いくつかの実施形態では、E¹及びE²は、ハロ、ボロン酸、ボロン酸エステル及びトリフラート、又はこれらの部分のうちのいずれかへの変換が可能な基、例えば、ヒドロキシル、混合無水物、テトラフルオロフェニルエーテルなどから選択される。いくつかの実施形態では、E¹は、ハロであり、E²は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。いくつかの実施形態では、E²は、ハロであり、E¹は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。

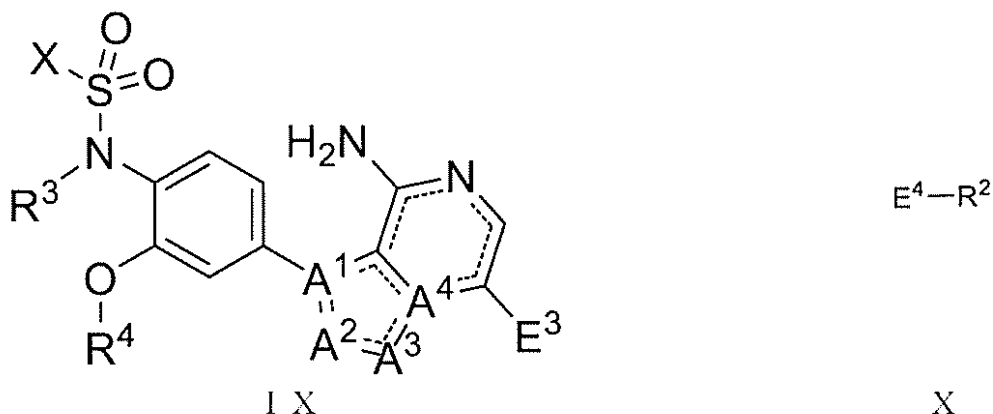
- 式（ⅠⅩ）の化合物を式（Ⅹ）の化合物と反応させるステップであって、

30

40

50

【化 3 7】



10

式中、X、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A³、及びA⁴が、式(I)又はその任意の実施形態について定義される通りであり、

E³及びE⁴が、パラジウム触媒クロスカップリング反応を誘導するために好適な求電子対である、ステップ。いくつかの実施形態では、E³及びE⁴は、ハロ、ボロン酸、ボロン酸エステル及びトリフラート、又はこれらの部分のうちのいずれかへの変換が可能な基、例えば、ヒドロキシル、混合無水物、テトラフルオロフェニルエーテルなどから選択される。いくつかの実施形態では、E³は、ハロであり、E⁴は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。いくつかの実施形態では、E⁴は、ハロであり、E³は、ボロン酸、ボロン酸エステル、及びトリフラートから選択される。

20

●式(I)の化合物をその塩のうちの1つに変換するステップ。

【0234】

上記のプロセスのいくつかの実施形態では、式(V)～(X)の化合物中の反応性部分は、適切な保護基で官能化される。

【0235】

これらのステップの実施形態が、以下の一般的スキームに示される。

【0236】

これらのステップの各々をもたらすための具体的な試薬及び条件は、各反応パートナーのために選択される具体的な置換基に依存する。当業者であれば、これらの試薬及び条件を決定及び／又は最適化するための方法を理解するであろう。同様に、出発物質が市販品でない場合、当業者であれば、以前に記載された技法及び反応に基づいてその調製を設計及び実行することができるであろう。これらのステップの実施形態は、本明細書に記載される具体的な化合物に関して実施例に記載されている。

30

【0237】

方法

別の態様では、ネクロトーシスの阻害を必要とする対象においてネクロトーシスを阻害するための方法であって、治療有効量の式(I)による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

40

【0238】

特定の理論に拘泥することを望むものではないが、本発明の化合物は、混合系統キナーゼドメイン様(MLK L)タンパク質の疑似キナーゼドメインのATP-結合部位に結合することによってネクロトーシスを治療すると考えられる。

【0239】

本明細書では、用語「有効量」は、例えば、研究者又は臨床医によって求められている組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発する薬物又は薬剤の量を意味する。更に、用語「治療有効量」は、そのような量を受けてこいない対応する対象と比較

50

して、疾患、障害、若しくは副作用の改善された治療、治癒、予防、若しくは回復、又は疾患若しくは障害の進行速度の減少をもたらす、任意の量を意味する。この用語は、その範囲内に正常な生理機能を向上させるのに効果的な量も包含する。

【0240】

本開示の一実施形態では、式(I)による化合物の投与は、MLKLの立体構造変化を阻害する。別の実施形態では、MLKLの立体構造変化は、MLKLの4ヘリックスバンドル(4HB)ドメインの遊離を伴う。別の実施形態では、化合物の投与は、MLKLのオリゴマー化を阻害する。更に別の実施形態では、化合物の投与は、MLKLの細胞膜への移行を阻害する。別の実施形態では、化合物の投与は、MLKLの立体構造変化を阻害し、MLKLのオリゴマー化を阻害し、MLKLの細胞膜への移行を阻害する。

10

【0241】

本開示のいくつかの化合物は、様々な種においてMLKLに結合し、ネクロトーシスを阻害し得ることが想定される。

【0242】

本明細書では、用語「疑似キナーゼドメイン」は、当業者によって理解されているように、触媒的に不活性な又は触媒として欠陥のあるキナーゼドメインを含むタンパク質を意味する。「疑似キナーゼドメイン」は、これらのドメインがホスホリル転移を触媒することが知られている保存残基を欠くため、「タンパク質キナーゼ様ドメイン」と呼ばれることが多い。疑似キナーゼドメインは、主として触媒作用非依存的なタンパク質相互作用モジュールとして機能することが予想されるが、いくつかの疑似キナーゼドメインが予想外の触媒機能の原因であるとされていることが、当業者によって理解されるであろう。したがって、本開示では、用語「疑似キナーゼドメイン」は、キナーゼ活性を欠く「疑似キナーゼドメイン」及び弱いキナーゼ活性を保有する「疑似キナーゼドメイン」を含む。

20

【0243】

本明細書では、用語「ATP-結合部位」は、当業者によって理解されるように、ATPの標的タンパク質への結合を促進するタンパク質サブユニットの特異的配列を意味する。ATP結合部位は、ATPが捕捉され、ADPに加水分解され、それにより、タンパク質の形状を変えること、及び／又は酵素を触媒活性にすることによって働くためにタンパク質によって利用されるエネルギーを放出する、タンパク質の微小環境である。疑似キナーゼドメインにおいて、「ATP-結合部位」は、「疑似活性部位」と称されることが多い。用語「ATP-結合部位」は、この部位における結合がATP以外のヌクレオチドの結合を含むため、「ヌクレオチド-結合部位」とも称され得る。用語「ヌクレオチド」は任意のヌクレオチドも含むことが、当業者によって理解されるであろう。例示的なヌクレオチドとしては、AMP、ADP、ATP、AMPPNP、GTP、CTP、及びUTPが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0244】

本明細書に記載されるように、ネクロトーシスの治療及び／又は阻害は、ネクロトーシスの完全阻害及び部分阻害の両方を含む。一実施形態では、ネクロトーシスの阻害は、完全阻害である。別の実施形態では、ネクロトーシスの阻害は、部分阻害である。

【0245】

40

MLKLの疑似キナーゼドメインのATP-結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるMLKLのリン酸化を阻害し得るか、又はMLKLの疑似キナーゼドメインのATP-結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるMLKLのリン酸化を阻害しない場合がある。本開示から、本明細書に記載されるMLKLタンパク質の疑似キナーゼドメインのATP-結合部位に結合する化合物は、エフェクターキナーゼによるMLKLのリン酸化を阻害することなくネクロトーシスを阻害し得ることが実証される。一実施形態において、MLKLの疑似キナーゼドメインのATP-結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるMLKLのリン酸化を阻害しない。別の実施形態では、MLKLの疑似キナーゼドメインのATP-結合部位への化合物の結合は、エフェクターキナーゼによるMLKLのリン酸化を阻害する。

50

【0246】

RIP1、RIP3、及びMLKLは、ネクローシス経路に關与する3つのタンパク質である。(例えば、TNF、SMACミメティック、及びQVD-OPhの組み合わせを好適な細胞株に使用する)ネクローシスの刺激時に、RIP1は、自己リン酸化され、RIP3との会合に至り、これが順に、それ自体を自己リン酸化する。活性化したRIP3は、MLKLをリン酸化し、そのネクローシス活性を誘起する推定立体構造変化に至る(Murphy, Immunity, 39, pp 443-453, 2013)。MLKLは、RIP1及びRIP3の下流で作用し、したがって、ネクローシスの重要なエフェクターであると理解される。本発明の化合物は、MLKLに結合し、この立体構造変化又はその活性化における任意位の他の重要な事象を遮断し得る。

10

【0247】

本発明の化合物は、MLKLに対して選択的であり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、RIP1よりMLKLに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、RIP3よりMLKLに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、RIP1及びRIP3よりMLKLに対して選択的である。選択的化合物は、RIP1及び／又はRIP3と比較して、MLKLに対して5倍、10倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、又はそれ以上高い選択性を有し得る。典型的には、相対的選択性は、關連するタンパク質(すなわち、MLKL並びにRIP1及びRIP3のいずれか一方又は両方)に結合する各それぞれの化合物のK_D値を比較することによって、評価され得る。好適なアッセイ条件が、以下の実施例に記載されている。MLKLに対して選択的な化合物は、RIP1及び／又はRIP3機能喪失に關連する望ましくない副作用を回避し得る。

20

【0248】

別の態様では、対象におけるネクローシスの阻害のための薬剤の調製における式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用が提供される。

【0249】

別の態様では、対象におけるネクローシスの阻害のための式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む、組成物の使用が提供される。

30

【0250】

別の態様では、ネクローシスを阻害するための式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグの使用が提供される。

【0251】

別の態様では、ネクローシスを阻害するための式(I)の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む組成物の使用が提供される。

【0252】

更に別の態様では、ネクローシスの阻害における使用のための式(I)による化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

40

【0253】

更に別の態様では、ネクローシスの阻害における使用のための式(I)による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物である。

【0254】

更に別の態様では、ネクローシスを阻害するために使用されるとき式の(I)による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異

50

性体、及び／若しくはプロドラッグが提供される。

【0255】

更に別の態様では、ネクロトーシスを阻害するために使用されるとき式（I）による化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを含む組成物が提供される。

【0256】

別の態様では、細胞を有効量の式（I）の化合物、又はその塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグと接触させることを含む、MLKLを阻害する方法が提供される。

【0257】

式（I）の化合物の塩は、好ましくは薬学的に許容される塩であるが、例えば、薬学的に許容されない塩が、薬学的に許容される塩の調製又は対象への投与を必要としない方法における中間体として有用であり得るため、これらの薬学的に許容されない塩も本開示の範囲内に入ることが認識されるであろう。

【0258】

用語「薬学的に許容される」は、対象に投与すると、式（I）の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を（直接的又は間接的に）提供することが可能であり、典型的には対象にとって有害ではない、任意の塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグ、又は他の任意の化合物を記載するために使用され得る。

【0259】

好適な薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、及び臭化水素酸の塩、又は薬学的に許容される有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸、及び吉草酸などの薬学的に許容される無機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0260】

塩基の塩としては、薬学的に許容されるカチオンと形成される塩、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウム、トリエチルアミンから形成される塩などのアルキルアンモニウム、エタノールアミンと形成される塩などのアルコキシアンモニウム、及びエチレンジアミン、コリン、又はアルギニン、リシン若しくはヒスチジンなどのアミノ酸から形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩のタイプ及びそれらの形成に関する一般的情報は、当業者に公知であり、“Handbook of Pharmaceutical salts” P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCHなどの総合的教科書に記載されている通りである。

【0261】

固体である化合物の場合、本発明の化合物、作用剤、及び塩は、異なる結晶質又は結晶多形で存在し得、それらの全ては、本発明及び指定式の範囲内であることを意図していることが、当業者によって理解されるであろう。

【0262】

本発明は、無水結晶形態、水和物、溶媒和物、及び混合溶媒和物を含む、式（I）の化合物の全ての結晶形態を含む。これらの結晶形態のうちのいずれかが結晶多形を示す場合、全ての多形体は本発明の範囲内である。

【0263】

式（I）は、適用可能な場合、化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態を含むことを意図している。したがって、式（I）は、水和形態又は溶媒和形態、並びに非水和形態及び非溶媒和形態を含む、示された構造を有する化合物を含む。

10

20

30

40

50

【0264】

式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、N-オキシド、多形体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、結晶化のプロセス中に水、メタノール、エタノール、又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、DMSO、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸などの薬学的に許容される溶媒と形成され得、溶媒和物は、非共有結合又は結晶格子における正孔を占拠することのいずれかによって、結晶格子の部分を形成する。溶媒が水であるときに水和物が形成され、溶媒がアルコールであるときにアルコール和物が形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に便宜的に調製又は形成され得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的のために非溶媒和形態と同等とみなされる。

10

【0265】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及び塩化ブチル、ブロミド、及びヨージドなどのC₁~6ハロゲン化アルキル、硫酸ジメチル及びジエチルのような硫酸時アルキル、並びにその他などの作用物質で四級化され得る。

【0266】

窒素含有基はまた、N-オキシドを形成するように酸化され得る。

【0267】

結晶性固体を形成する式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、多形性を示し得る。化合物、塩、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての多形形態が、本発明の範囲内である。

20

【0268】

式(I)の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性体は、典型的に平衡状態内に存在する分子の2つの互換性形態である。式(I)の化合物の任意の互変異性体は、本発明の範囲内であると理解されるものである。

【0269】

式(I)の化合物は、1つ以上の立体中心を含み得る。式(I)の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内である。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体(E及びZオレフィン形態並びにシス及びトランス置換パターン)、及びアトロプ異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物は、任意の立体中心における式(I)の化合物の立体異性的に富化された形態である。化合物は、ある立体異性体において別の立体異性体より少なくとも約60、70、80、90、95、98、又は99%富化され得る。

30

【0270】

式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、N-オキシド、及び／若しくは立体異性体は、化合物中に存在する原子の同位体のうちの1つ以上で同位体的に富化され得る。例えば、化合物は、以下の微量同位体のうちの1つ以上で富化され得る：²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、及び／又は¹⁷O、好ましくは²H。同位体は、その存在量がその天然存在量より高いときに富化されているとみなされ得る。

40

【0271】

「プロドラッグ」は、本明細書に記載される化合物の構造要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与に続いて、インビボで改変されて、本明細書に記載される式(I)の化合物を生成する化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書に記載される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグとしては、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が任意の基に結合している、化合物であって、哺乳類の対象に投与されると、開裂して、それぞれ、遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基を形成する、化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。本明

50

細書に記載される化合物のプロドラッグは、改変体がインビボで開裂されて親化合物を生成するように、化合物に存在する官能基を改変することによって、調製され得る。

【0272】

プロドラッグとしては、アミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2、3若しくは4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式（I）の化合物の遊離アミノ及びアミド基に共有結合している、化合物が挙げられる。アミノ酸残基は、一般的に3文字の符号で指名される20個の天然アミノ酸を含み、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン（demosine）、イソデスモシン（isodemosine）、3-メチルヒスチジン、ノルブリン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも挙げられる。プロドラッグとしては、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を通して式（I）の上記の置換基に共有結合している、化合物も挙げられる。

10

【0273】

医薬組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、腔内、局所（経皮、口腔、眼及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内及び腹腔内注射、嚢内注射、並びに他のいずれか同様の注射又は点滴技法を含む）、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液）を含む、任意の適切な投与経路のために式（I）による化合物から製剤化され得る。

20

【0274】

いくつかの実施形態では、経口使用又は非経口使用に好適な形態の組成物が好ましい。好適な経口用の形態としては、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁液、硬若しくは軟カプセル、又はシロップ又はエリキシルが挙げられる。静脈内、筋肉内、皮下、又は腹腔内投与のために、1つ以上の化合物が、好ましくはレシピエントの血液と等張である無菌水性溶液と組み併せられ得る。そのような製剤は、固体活性成分を塩化ナトリウム又はグリシンなどの生理学的適合性物質を含み、生理的条件と適合性がある緩衝pHを有する水に溶解して、水性溶液を生成し、当該溶液を無菌にすることによって、調製され得る。製剤は、封止アンプル又はバイアルなどのユニット又は多回用量容器中に存在し得る。成分の例については、Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkinsに記載されている。全ての方法は、活性成分、例えば、式（I）によって定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、1つ以上の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、医薬組成物は、活性成分、例えば、式（I）によって定義される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、液体担体若しくは微細化固体担体又は両方と均一及び緊密に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤に造形することによって調製される。医薬組成物において、活性対象化合物は、所望の効果を生じるために十分な量で含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤とを含む、薬剤を投与することを含む。

30

40

【0275】

本明細書の文脈では、用語「投与すること」及び「投与する」及び「投与」を含むその用語の変形には、任意の適切な手段によって、本発明の化合物又は組成物を生物又は表面に接触させること、適用すること、送達すること、又は提供することが含まれる。

【0276】

ネクロトシスの阻害のために、本発明による生物学的活性化合物の用量は、広い限度内で変化し得、個々の要件に調整され得る。本発明による活性化合物は、一般に治療有効

50

量で投与される。1日用量は、単回用量又は複数の用量として投与され得る。担体材料と組み合わせられて単一剤形を生成し得る活性成分の量は、治療される対象及び特定の投与様式に応じて変化する。

【0277】

しかしながら、任意の特定の対象のための具体的な用量レベルは、採用される具体的な化合物の活性、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与時期、投与経路、及び排泄速度、薬物の組み合わせ（すなわち、対象を治療するために使用されている他の薬物）、並びに治療を受けている特定の障害の重症度を含む、様々な因子に依存することが理解される。そのような治療は、必要に応じて何度でも、治療医師によって必要と判断される期間にわたって投与され得る。当業者は、投与される式（I）の化合物の投薬計画又は治療有効量が各個体のために最適化される必要があり得ることを理解する。

10

【0278】

異なる投与量が異なる障害を治療するために必要とされ得ることも認識される。有効量の作用剤は、ネクロトーシスの統計学的に有意な減少を引き起こす量である。

【0279】

インビトロ分析については、ネクロトーシス阻害は、本明細書に定義される生物学的試験に記載されるように、TSQ誘導ネクロトーシスを測定するために使用されるアッセイによって決定され得る。

【0280】

用語「治療すること」、「治療」、及び「治療法」は、治癒的治療法、予防治療法、及び予防治療法を指すために本明細書で使用される。したがって、本開示の文脈では、用語「治療すること」は、ネクロトーシス及び／若しくは関連疾患若しくはそれらの症状を治癒すること、改善すること、又はそれらの重症度を和らげることを包含する。

20

【0281】

「予防すること」又は「予防」は、ネクロトーシスの発生を予防すること、又は本発明の化合物若しくは医薬組成物の投与の後にネクロトーシスが発症した場合のその重症度を和らげることを意味する。

【0282】

「対象」としては、任意のヒト又は非ヒト動物が挙げられる。したがって、ヒトの治療のために有用であることに加えて、本発明の化合物は、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、及びブタなどであるがこれらに限定されない、コンパニオン動物及び家畜を含む、哺乳動物の獣医学的治療のためにも有用であり得る。

30

【0283】

用語「阻害する」は、完全及び部分阻害を含む、ネクロトーシス及び／又はMLKL機能の予防、低減、又は別様に改善をもたらす、任意の形態の阻害を記載するために使用される。

【0284】

本発明の化合物は、上記に記載される医薬用担体、希釈剤、及び／又は賦形剤とともに投与され得る。

【0285】

本開示の方法は、対象における以下の疾患、状態、及び／又は障害を予防又は治療するために使用することができる：

40

●骨粗鬆症、慢性再発性多発性骨髄炎を含めて骨髄炎、例えば変形性関節症、関節リウマチ及び乾癬性関節炎を含む関節炎、無血管性壊死、進行性骨化性線維異形成症、くる病、クッシング症候群などの骨、関節、結合組織、及び軟骨の疾患、

●筋ジストロフィー、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、ミオパシー、及び筋無力症などの筋疾患、

●皮膚炎、湿疹、乾癬、加齢、又は更には瘢痕の変化などの皮膚の疾患、

●心及び／又は血管虚血、心筋梗塞、虚血性心疾患、慢性又は急性うっ血性心不全、不整脈（cardiac dysrhythmia）、心房細動、心室性細動、発作性頻脈、

50

うっ血性心不全、肥大性心疾患、無酸素症、低酸素症、抗がん剤療法による二次効果などの心血管疾患、

●アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症及び末梢血管疾患、脳血管発作を含む発作、動脈瘤などの循環器疾患、

●貧血、再生不良性貧血、血管アミロイドーシス、出血、鎌状赤血球症、赤血球破碎症候群、好中球減少症、白血球減少症、髄質形成不全、汎血球減少症（pan cytopenia）、血小板減少症、血友病などの血液学的及び血管疾患、

●肺炎、喘息を含む、肺疾患、肺の閉塞性慢性疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、及び肺気腫など、

●潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患（IBD）などの胃腸管の疾患、

●例えば、肝炎、特に、ウイルス起源の肝炎又は病原因子として他の感染病原体を有する肝炎、自己免疫性肝炎、劇症性肝炎、炎症性肝炎、ある特定の遺伝性代謝障害、ウィルソン病、肝硬変、非アルコール性脂肪肝及び／又は非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、薬物誘発性肝傷害などの毒素及び薬物に起因する肝臓の疾患、エタノール（又はアルコール）誘発性肝疾患などの肝臓の疾患、

●例えば、急性又は慢性膵炎などの膵臓の疾患、

●真性糖尿病、糖尿病前症及び尿崩症を含む、糖尿病、甲状腺炎などの代謝性疾患、

●急性腎障害（虚血再灌流傷害（IRI）を含む、急性腎傷害（AKI）など）、又は糸球体腎炎などの腎臓の疾患、

●敗血症などのウイルス及び細菌感染症、

●化学薬品、毒素、又は薬物による重度中毒症、

●後天性免疫不全症候群（AIDS）に関連する変性疾患、

●促進加齢の症候群などの加齢に関連する障害、

●クローン病、リウマチ性多発性関節炎、TNF誘導性全身性炎症症候群を含む、終末回腸炎などの炎症性疾患、

●紅斑性狼瘡（全身性エリテマトーデスを含む）、切断抵抗性RIPK1誘導性自己炎症（CRI A）症候群などの自己免疫疾患、

●例えば、歯周炎など組織の分解をもたらすものなどの歯科障害、

●糖尿病性網膜症、緑内障、黄斑変性症、網膜の退行変性、色素性網膜炎、網膜円孔又は裂孔、網膜剥離、網膜虚血、外傷に関連する急性網膜症、炎症性変性、術後合併症、薬剤による網膜症、白内障、錐体細胞変性を含む、眼疾患又は障害、

●抗生物質によって誘発された耳硬化症及び聴覚消失などの耳管の障害、

●網膜虚血再灌流傷害を含む、虚血再灌流傷害、

●アルツハイマー病及び筋萎縮性側索硬化症（ALS、運動ニューロン疾患（MND）及びシャルコー病とも称される）などの神経変性疾患を含む、ニューロン脱落、

●フリードライヒ運動失調症、構造的ミトコンドリア異常を伴う先天性筋ジストロフィー、ある特定の筋障害（MELAS症候群、MERFF症候群、ピアソン症候群）、MIDD（ミトコンドリア糖尿病及び聴覚消失）症候群、ウォルフラム症候群、ジストニアなどのミトコンドリアに関連している疾患（ミトコンドリア病）、

●非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮肺癌、細気管支肺胞上皮がん（brochioloalveolar carcinoma）（BAC）、肺腺がん、及び小細胞肺癌（SCLC）を含む、肺及び気管支のがん；アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む前立腺がん；転移性乳がんを含む乳がん；膵がん；結腸及び直腸のがん；甲状腺がん；肝臓及び肝内胆管のがん；肝細胞がん；胃がん；子宮内膜がん；メラノーマ；腎臓、腎盂、膀胱、子宮体部及び子宮頸部のがん；進行性上皮又は原発性腹膜がんを含む卵巣がん；多発性骨髄腫；食道の扁平上皮がん及び腺がんを含む食道がん；急性骨髄性白血病（AML）；加速期CML及びCML急性転化期（CML-BP）を含む、慢性骨髄性白血病（CML）；リンパ球性白血病；骨髄性白血病；急性リンパ芽球性

10

20

30

40

50

白血病（ALL）；慢性リンパ性白血病（CLL）；ホジキン病（HD）；濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含めて、非ホジキンリンパ腫（NHL）；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を含めて、B細胞リンパ腫；T細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（MM）；アミロイドーシス；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；不応性貧血（RA）、環状鉄芽球（ringed sideroblasts）を伴う不応性貧血（RARS）、（芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）、及び移行期の芽球増加を伴うRAEB（RAEB-T）を含む、骨髄異形成症候群（MDS）；及び骨髄増殖性症候群；神経膠腫／神経膠芽腫、退形成乏突起膠腫、及び成人未分化星細胞腫を含む、脳のがん；転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん；例えば、頭頸部の扁平上皮がん及び鼻咽腔がんを含む、頭頸部のがん；口腔、咽頭及び小腸のがん；骨がん；軟部組織肉腫；及び結腸絨毛腺腫を含むが、これらに限定されない、がん及び転移；並びに

10

●多発性硬化症（MS）などの中枢神経系の疾患（CNS）。

【0286】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、本明細書に開示される疾患、状態、及び／又は障害のいずれか1つ以上を治療及び／又は予防するためのものであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、網膜虚血再灌流傷害、慢性再発性多発性骨髄炎、再生不良性貧血、CRIA、エタノール誘発性肝疾患、NASH、炎症性肝炎、急性腎傷害、IRI、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、発作、全身性エリテマトーデス、心筋梗塞、糖尿病、クローン病、炎症性腸疾患及びCOPDのいずれか1つ以上を治療及び／又は予防するための方法であって、治療及び／又は予防を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-オキシド、立体異性体、及び／若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

20

【0287】

本方法はまた、移植の前、間（除去、移送及び／又は再埋め込み）、又は後にかかわらず、細胞、組織、及び／又は移植器官を保護するためにも使用することができる。

【0288】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、別の医薬品活性成分（API）と組み合わせて投与され得る。APIは、本明細書に記載されるものなどのネクロトーシスに関連する疾患、状態及び／又は障害のうちのいずれかを治療するために好適である任意のものであり得る。本発明の化合物は、本明細書に記載される医薬組成物のうちのいずれかにおいて更なるAPIと共製剤化され得るか、又は本発明の化合物は、同時、逐次、若しくは別個の様式で投与され得る。同時投与としては、共製剤化されたか、又は同じ若しくは異なる経路を通して投与される別個の剤形であるかにかかわらず、本発明の化合物を他のAPIと同時に投与することが挙げられる。逐次投与としては、同じ又は異なる経路により、本発明の化合物及び他のAPIを、他方の約0.5、1、2、3、4、5、又は6時間以内などの決定された投薬計画に従って投与することが挙げられる。逐次投与するとき、本発明の化合物は、他のAPIの投与の前又は後に投与され得る。別個の投与としては、本発明の化合物及び他のAPIを、互いから独立しているレジメンに従って、同じであるか、又は異なり得る、どちらの活性物にも好適な任意の経路によって投与することが挙げられる。

30

40

【0289】

本方法は、式（I）の化合物を任意の薬学的に許容される形態で投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、N-オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグの形態で、又は任意の比におけるこれらの形態の組み合わせで提供される。

【0290】

本方法はまた、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、N-オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグを含む、医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み得る。医薬組成物は、本明細書に記載される任意の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含み得る。

50

【0291】

式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、本明細書に定義されるように、任意の好適な手段によって、例えば、経口的に、直腸に、経鼻的に、経膣的に、局所的に（口腔及び舌下を含む）、非経口的に、例えば、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、又は嚢内注射、吸入、吹送、点滴又は埋め込み技法（例えば、無菌水性又は非水性注射溶液又は懸濁液として）などによって、投与され得る。

【0292】

本発明の化合物は、経口、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、非経口投与（筋肉内、腹腔内、皮下、及び静脈内を含む）のためのものを含む、医薬組成物として、又は吸入若しくは吹送による投与に好適な形態で提供され得る。したがって、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグは、従来のアジュバント、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及びその単位投与量の形態中に配置され得、そのような形態で、錠剤若しくは充填されたカプセルなどの固体として、又は溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル、若しくはそれらで充填されたカプセルなどの液体として、全て経口使用のために採用され、あるいは無菌注射液の形態で経口（皮下を含む）使用のために採用され得る。

10

【0293】

また、別個のパーツに、

●式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、N-オキシド、多形体、互変異性体、若しくはプロドラッグと、

20

●本発明の方法のうちのいずれかにおけるその使用のための指示書と、を含む、パーツのキットも提供される。

【実施例】

【0294】

本明細書に記載される化合物、組成物、キット及び方法は、以下の例証的及び非限定的な実施例によって説明される。

【0295】

化学
合成

その塩を含む、本発明の化合物は、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

30

【0296】

本発明の化合物を調製するための反応は、好適な溶媒中で実行することができ、有機合成の技術の当業者によって容易に選択することができる。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までに及び得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応を、1つの溶媒又は1つより多くの溶媒の混合物中で実行することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択することができる。

【0297】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴うことができる。保護及び脱保護の必要性、並びに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)で見出すことができ、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0298】

反応物は、当該技術分野で公知である任意の好適な方法に従って監視することができる。例えば、生成物の形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H 又は ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、又は質量分析、又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）若しくは薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグ

50

ラフィーによって監視することができる。

【0299】

本明細書で使用される場合の「周囲温度」、「室温」、及び「RT」という表現は、当該技術分野で理解され、一般に、温度、例えば、反応温度、すなわち、反応が実行される部屋の温度、例えば、約20℃～約30℃の温度を指す。

【0300】

本発明の化合物は、文献に公知の多数の調製経路に従って調製することができる。本発明の化合物を調製するための例示的な合成方法が、以下のスキームで提供される。

【0301】

一般化学方法

定義：

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

AcCl	(塩化アセチル)、	
Ac ₂ O	(無水酢酸)、	
AcOH	(酢酸)、	
atm	(雰囲気)、	
B ₂ pin ₂	(ビス (ピナコラート) ジボロン)、	
BINAP	(2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフチル)、	
BnBr	(臭化ベンジル)、	
Boc ₂ O	(二炭酸ジ-tert-ブチル)、	
c-Hex	(シクロヘキサン)、	10
CDCl ₃	(重水素化クロロホルム)、	
CD ₃ OD	(重水素化メタノール)、	
CHCl ₃	(クロロホルム)、	
CS ₂ CO ₃	(炭酸セシウム)、	
CSF	(フッ化セシウム)、	
conc.	(濃縮)、	
d	(日)、	
DAST	(ニフッ化ジエチルアミノ硫黄)、	
dba	(ジベンジリデンアセトン)、	
DCM	(ジクロロメタン)、	
DEAD	(アゾジカルボン酸ジエチル)、	
DIAD	(アゾジカルボン酸ジイソプロピル)、	
DIPEA	(N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、	20
DMAp	(4-ジメチルアミノピリジン)、	
DME	(1, 2-ジメトキシエタン)、	
DMF	(N, N-ジメチルホルムアミド)、	
DMSO	(ジメチルスルホキシド)、	
DMSO-d ₆	(重水素化ジメチルスルホキシド)、	
EDCI	(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル ボジイミド)、	
eq	(当量)、	
Et ₃ N	(トリエチルアミン)、	
Et ₂ O	(ジエチルエーテル)、	
EtOAc	(酢酸エチル)、	
EtOH	(エタノール)、	
EtSO ₂ Cl	(塩化エタンスルホニル)、	30
g	(グラム)、	
h	(時間)、	
H ₂	(水素)、	
HATU	(1-[ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-酸化 ヘキサフルオロホスフェート)、	
HCl	(塩酸/塩化水素)、	
HOBT	(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、	
¹ H-NMR	(陽子核磁気共鳴)、	
Hz	(ヘルツ)、	
i-PrOH	(イソプロパノール)、	
KF	(フッ化カリウム)、	40

【表 2 - 2】

L	(リットル)、	
LCMS	(液体クロマトグラフィー質量分析)、	
LiHMDS	(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、	
M	(モルの)、	
MeCN	(アセトニトリル)、	
Me ₂ NH	(ジメチルアミン)、	
MeOH	(メタノール)、	
MeOD-d ₄	(重水素化メタノール)、	
mg	(ミリグラム)、	
MHz	(メガヘルツ)、	
min	(分)、	10
mL	(ミリリットル)、	
mmol	(ミリモル)、	
MsCl	(塩化メタンシルホニル)、	
n-BuLi	(n-ブチルリチウム)、	
NaH	(水素化ナトリウム)、	
NaHCO ₃	(重炭酸ナトリウム)、	
NaOEt	(ナトリウムエトキシド)、	
NaOH	(水素化ナトリウム)、	
NaOMe	(ナトリウムメトキシド)、	
Na ₂ SO ₄	(硫酸ナトリウム)、	
NBS	(N-ブロモスクシンイミド)、	
NIS	(N-ヨードスクシンイミド)、	20
NH ₄ Cl	(塩化アンモニウム)、	
NMP	(N-メチル-2-ピロリドン)、	
Pd/C	(パラジウム活性炭)、	
Pd ₂ (dba) ₃	(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、	
Pd(dppf)Cl ₂	([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))、	
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	([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)とDCMとの錯体)、	
Pd(OH) ₂	(水酸化パラジウム(II)炭素-パールマン触媒)、	
PE	(石油エーテル)、	
prep-HPLC	(分取高速液体クロマトグラフィー)、	
prep-TLC	(分取薄層クロマトグラフィー)、	30
ppm	(百万分率)、	
psi	(ポンド/平方インチ)、	
p-TSA	(p-トルエンシルホン酸)、	
quant.	(定量収率)、	
RT	(室温)、	
SEMC1	(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド)、	
SPhos	(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)、	
TBAF	(フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム)、	
t-BuNHNH ₂ ·HCl	(tert-ブチルヒドラジン塩酸塩)、	
l		
TFA	(トリフルオロ酢酸)、	40

【表 2 - 3】

THF	(テトラヒドロフラン)、
TLC	(薄層クロマトグラフィー)、
v/v	(容量/容量)、
Xantphos	(9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジーtert-ブチルホスフィノ)キサントフェン)、

LCMS方法論

エレクトロスプレー質量分析 (MS) を、以下の方法を使用して実行した。

【0303】

方法A (5分) : LCモデル: 方法A 1200 (ポンプタイプ: バイナリポンプ、検出器タイプ: DAD) MSモデル: 方法A G6110A 四重極。カラム: Xbridge-C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30mm。カラム温度: 30°C。波長の取得: 214 nm、254 nm。移動相: A: 0.07% の HCOOH 水溶液、B: MeOH。実行時間: 5分。MS: イオン源: ES+ (又はES-)。MS範囲: 50~900 m/z。フラグメンター: 60。乾燥ガス流: 10 L/分。ネブライザー圧力: 35 psi。乾燥ガス温度: 350°C。Vcap: 3.5 kV。

10

【0304】

方法B (3.5分) : LCモデル: 方法A 1200 (ポンプタイプ: バイナリポンプ、検出器タイプ: DAD) MSモデル: 方法A G6110A 四重極。カラム: Xbridge-C18、2.5 μ m、2.1 $\times$ 30mm。カラム温度: 30°C。波長の取得: 214 nm、254 nm。移動相: A: 0.07% の HCOOH 水溶液、B: MeOH。実行時間: 5分。MS: イオン源: ES+ (又はES-)。MS範囲: 50~900 m/z。フラグメンター: 60。乾燥ガス流: 10 L/分。ネブライザー圧力: 35 psi。乾燥ガス温度: 350°C。Vcap: 3.5 kV。

【0305】

方法C: (8分) LCモデル: Waters 2695 alliance (ポンプ: クォータリポンプ、検出器: 2996 フォトダイオードアレイ検出器) MSモデル: Micromass ZQ LC: カラム: Xbridge-C18、3.5 μ m、2.1 $\times$ 50mm カラム温度: 20°C。波長の取得: 214 nm、254 nm 移動相: A: 0.05% の HCOOH 水溶液、B: CAN 実行時間: 8分間のMS: イオン源: ES+ (又はES-) MS範囲: 100~1000 m/z キャピラリー: 3 kV コーン: 40 V 抽出器: 3 V 乾燥ガス流量: 800 L/時間 コーン: 50 L/時間 脱溶媒和温度: 500°C ソース温度: 120°C

20

【0306】

方法D: 質量検出器: Agilent G6120B MSD ポンプ: 1260 Infinity G1312B バイナリポンプオートサンプラー: 1260 Infinity G1367E HiPALS 検出器: 1260 Infinity G4212B DAD カラム: Poroshell 120 EC-C18、2.1 $\times$ 30mm 2.7ミクロンカラム 温度: 30°C 注入量: 2 μ L 流量: 1.0 ml/分 溶媒A: 水0.1%ギ酸 溶媒B: アセトニトリル0.1%ギ酸 勾配: 3.8分間にわたって5~100%のB 取得時間: 4.1分 検出: 254 nm及び254 nm イオン源: 単一四重極 イオンモード: API-ES 乾燥ガス温度: 350°C キャピラリー電圧 (V): 4000 (正) キャピラリー電圧 (V): 4000 (負) スキャン範囲: 100~1000 ステップサイズ: 0.1秒

30

【0307】

方法E: 質量検出器: Agilent G6120B MSD ポンプ: 1260 Infinity G1312B バイナリポンプオートサンプラー: 1260 Infinity G1367E HiPALS 検出器: 1260 Infinity G4212B DAD カラム: Atlantis T3、3 μ M、100Å、3.0 $\times$ 50mm カラム温度: 30°C 注入量: 1 μ L 流量: 1.0 ml/分 溶媒A: 水0.1%ギ酸 溶媒B: アセトニトリル0.1%ギ酸 勾配: 3.0分間にわたって5~50%のB 取得時間: 4.1分 検出: 214 nm及び254 nm イオン源: 単一四重極 イオンモード: API-ES 乾燥ガス温度: 350°C キャピラリー電圧 (V): 4000 (正) キャピラリー電圧 (V): 4000 (負) スキャン範囲: 100~1000 ステップサイズ: 0.1秒

40

【0308】

50

分取HPLC

方法A：機器タイプ：VARIAN 940 LC。ポンプタイプ：バイナリポンプ。検出器タイプ：PDA。LC条件：カラム：Waters SunFire分取C18 OBD、5 μ m、19×100mm。取得波長：214nm、254nm。移動相：A：0.07%のTFA水溶液（又は0.1%のHCOOH水溶液）、B：MeOH（又はCH₃CN）。

【0309】

方法B：Waters ZQ 3100－質量検出器、Waters 2545－ポンプ、Waters SFOシステム流体オーガナイザー、Waters 2996ダイオードアレイ検出器、Waters 2767サンプルマネージャー。LC条件：カラム：Xbridge（商標）分取C18 OBD 5 μ m 19×100mm、溶媒A：水0.1%ギ酸、溶媒B：アセトニトリル0.1%ギ酸、勾配：可変、流量：20ml/分、検出：100～600nm MS条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ES正、ソース温度：150℃、脱溶媒和温度：350℃、検出：イオン計数、キャピラリー（KV）－3.00、コーン（V）：30、抽出器（V）：3、RFレンズ（V）：0.1、スキャン範囲：100～1000Amu、スキャン時間：0.5秒、取得時間：20分 ガス流量：脱溶媒和L/時間－650、コーンL/時間－100

10

【0310】

方法C：Waters ZQ 3100－質量検出器、Waters 2545－ポンプ、Waters SFOシステム流体オーガナイザー、Waters 2996ダイオードアレイ検出器、Waters 2767サンプルマネージャー。LC条件：カラム：Xbridge（商標）分取C18 OBD 5 μ m 19×100mm、溶媒A：水、溶媒B：アセトニトリル、勾配：可変、流量：20ml/分、検出：100～600nm MS条件：イオン源：単一四重極、イオンモード：ES正、ソース温度：150℃、脱溶媒和温度：350℃、検出：イオン計数、キャピラリー（KV）－3.00、コーン（V）：30、抽出器（V）：3、RFレンズ（V）：0.1、スキャン範囲：100～1000Amu、スキャン時間：0.5秒、取得時間：20分 ガス流量：脱溶媒和L/時間－650、コーンL/時間－100。

20

【0311】

NMR

核磁気共鳴スペクトルを、指定される¹H核についてBruker 400MHz又は300MHzで記録した。試料を、指定される重水素化溶媒中で記録し、データを25℃で取得した。化学シフトは、 δ スケールでppm単位で報告され、適切な溶媒ピークを参照する。スペクトルデータの報告では、以下の略語が使用されている：s、シングレット；bs、ブロードシングレット；d、ダブルット；t、トリプレット；q、カルテット；m、マルチプレット。

30

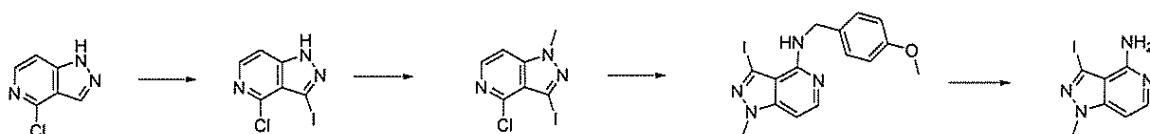
【0312】

中間体Aの合成

中間体A1：3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

40

【化38】



ステップ1：4-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

DMF（200mL）中の4-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（25g、162mmol）の溶液に、NIS（43.6g、194mmol）を添加し、混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を水（2,500mL）で希釈し、固体を濾過して、

50

表題生成物 (43.0 g、94%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 2.99分、 m/z : 279.9 $[M+H]^+$ 。

【0313】

ステップ2 : 4-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

0℃のDMF (200 mL) 中の4-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (43 g、153 mmol) の予冷溶液に、NaH (油中60%、18.4 g、765 mmol) を添加した。混合物をN₂下にて0℃で10分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (32.5 g、229 mmol) をゆっくりと添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水 (2,000 mL) を添加し、生成物をEtOAc (2×1000 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/PE = 4/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (23.5 g、52%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 3.42分、 m/z : 293.8 $[M+H]^+$ 。

10

【0314】

ステップ3 : 3-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

1-ブタノール (200 mL) 中の4-クロロ-3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (23.5 g、80.0 mmol) の溶液に、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (44.0 g、320 mmol) を添加し、混合物を110℃で一晩攪拌した。水 (2,000 mL) の添加の前に、混合物を減圧下で濃縮した。沈殿物を濾別して、表題生成物 (33.0 g) を白色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 2.58分、 m/z : 395.0 $[M+H]^+$ 。

20

【0315】

ステップ4 : 3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

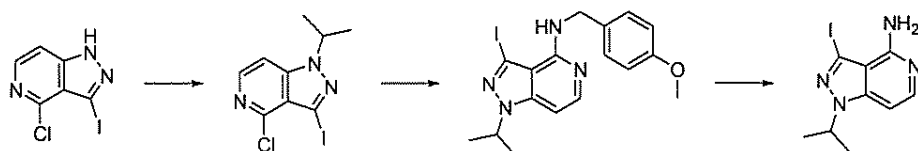
TFA (60 mL) 中の3-ヨード-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン (33 g、83.7 mmol) の溶液を、70℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNa₂CO₃の水溶液 (250 mL) とDCM (250 mL) との間で分配した。有機物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (16.4 g、2つのステップにわたって71%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 0.91分、 m/z : 275.0 $[M+H]^+$ 。

30

【0316】

中間体A2 : 3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

【化39】



40

ステップ1 : 4-クロロ-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

アセトニトリル (200 mL) 中の4-クロロ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (6 g、21.4 mmol) 及びCs₂CO₃ (20.8 g、64.1 mmol) の混合物に、2-ブロモプロパン (5.26 g、42.8 mmol) を添加し、反応混合物を70℃で一晩攪拌した。水 (200 mL) を添加し、生成物をEtOAc (2×1000 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で

50

濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=4/1~1/4、v/v）によって精製して、表題生成物（4 g、58%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：2.60分、 m/z ：322.0 [M+H]⁺。

【0317】

ステップ2：3-ヨード-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

1-ブタノール（40 mL）中の4-クロロ-3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（4 g、12.4 mmol）の溶液に、（4-メトキシフェニル）メタンアミン（8.50 g、62.0 mmol）を添加し、混合物を110℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（200 mL）とEtOAc（200 mL）との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc（100 mL）で更に抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物（2 g、38%）を褐色の油として生じた。LCMS（方法A）：2.95分、 m/z ：423.1 [M+H]⁺。

10

【0318】

ステップ3：3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

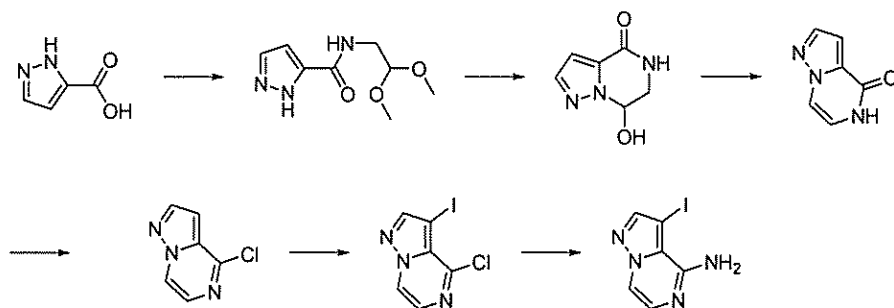
TFA（20 mL）中の3-ヨード-1-イソプロピル-N-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン（3.7 g、8.76 mmol）の溶液を、70℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をNa₂CO₃の水溶液（250 mL）とDCM（250 mL）との間で分配した。有機物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（500 mg、19%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：1.83分、 m/z ：303.0 [M+H]⁺。

20

【0319】

中間体A3：3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-アミン

【化40】



30

ステップ1：N-(2,2-ジメトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

2,2-ジメトキシエタン-1-アミン（10.3 g、98.1 mmol）の添加の前に、1,4-ジオキサン（100 mL）中の1H-ピラゾール-5-カルボン酸（10 g、89.2 mmol）及びカルボニルジイミダゾール（15.9 g、98.1 mmol）の混合物を、N₂下にて50℃で1時間攪拌したし、反応混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（500 mL）に注いだ。水溶液を1 MのHClでpH=5に調整し、有機物をEtOAc（2×250 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（15 g、84%）を白色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.32分、 m/z ：222.1 [M+H]⁺。

40

【0320】

ステップ2：7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-

50

5 H) - オン

DCM (100 mL) 及び TFA (100 mL) 中の N-(2, 2-ジメトキシエチル)-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド (15 g、75.2 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物 (12 g、100%) を褐色の油として生じた。

【0321】

ステップ3：ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5 H) - オン

ポリリン酸 (50 mL) 中の 7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5 H) - オン (12 g、78.3 mmol) の溶液を、145 °C で5時間攪拌した。反応混合物を NaOH 水溶液で pH=10 に調整した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (6.1 g、58%) を褐色の固体として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, J=11.5 Hz, 1H)。

10

【0322】

ステップ4：4-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン

POCl₃ (50 mL) 及び DMF (4 滴) 中のピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5 H) - オン (6.1 g、45.1 mmol) の溶液を、130 °C で一晩攪拌した。反応混合物を氷水 (300 mL) にゆっくりと注ぎ、次いで、NaOH 水溶液で pH=10 に調整した。有機物を EtOAc (2×100 mL) で抽出し、組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=10/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (3.6 g、85%) を白色の固体として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H)。

20

【0323】

ステップ5：4-クロロ-3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピラジン

DMF (100 mL) 中の 4-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (3.6 g、23.4 mmol) の溶液に、NIS (10.5 g、46.8 mmol) を添加し、反応物を 85 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物 (4.9 g、75%) を白色の固体として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (d, J=4.7 Hz, 1H)。

30

【0324】

ステップ6：3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-アミン

MeOH (50 mL) 中の 4-クロロ-3-ヨードピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (4.9 g、17.5 mmol) の溶液に、MeOH 中のアンモニアの溶液 (7 M、100 mL) を添加し、混合物を密封したチューブ内で 110 °C で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (3.00 g、11.5 mmol) を白色の固体として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J=4.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J=37.2 Hz, 2H)。

40

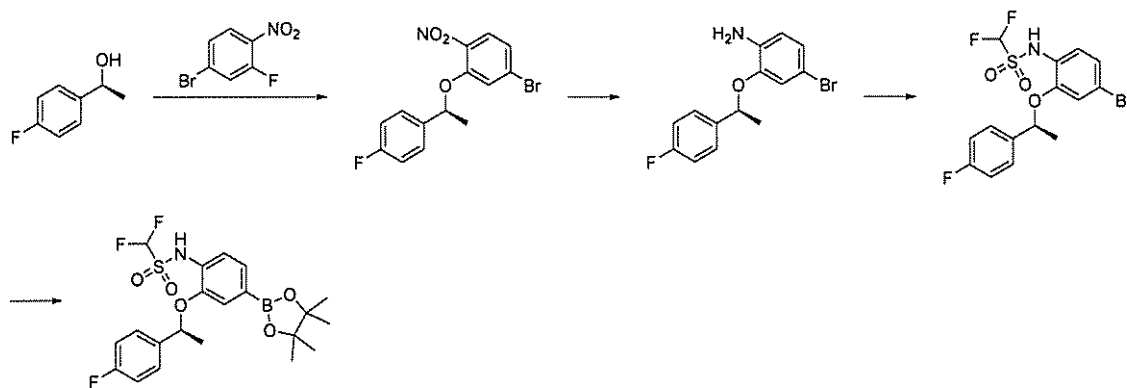
【0325】

中間体 B の合成

中間体 B1: (S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミド

50

【化 4 1】



10

ステップ1：(S)－4－ブromo－2－(1－(4－フルオロフェニル)エトキシ)－1－ニトロベンゼン

THF (600 mL) 中の (1S)－1－(4－フルオロフェニル)エタン－1－オール (40 g、285 mmol) の溶液に、NaH (油中60%、57.1 g、1425 mmol) を添加し、混合物を N₂ 下にて 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、4－ブromo－2－フルオロ－1－ニトロベンゼン (62.6 g、285 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、粗生成物 (70 g、72%) を黄色の油として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.48 (q, J=4.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.0 Hz, 3H).

20

【0326】

ステップ2：4－ブromo－2－[(1S)－1－(4－フルオロフェニル)エトキシ]アニリン

MeOH (500 mL) 中の 4－ブromo－2－[(1S)－1－(4－フルオロフェニル)エトキシ]－1－ニトロベンゼン (70 g、205 mmol) の溶液に、Zn 粉末 (67.0 g、1025 mmol) を添加し、続いて、飽和含水 NH₄Cl (170 mL) を添加した。混合物を 60℃ で 6 時間攪拌し、次いで、水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=100/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (40 g、63%) を褐色の油として生じた。LCMS (方法A): 4.13 分、m/z: 311.0、312.0 [M+H]⁺.

30

【0327】

ステップ3：N－{4－ブromo－2－[(1S)－1－(4－フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}－1,1－ジフルオロメタンスルホンアミド

DCM (200 mL) 及びピリジン (40.5 g、512 mmol) 中の 4－ブromo－2－[(1S)－1－(4－フルオロフェニル)エトキシ]アニリン (40 g、128 mmol) の溶液に、塩化ジフルオロメタンスルホン (24.9 g、166 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、残渣を水 (500 mL) で希釈し、DCM (3×500 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc=100/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (39 g、72%) を褐色の油として生じた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H), 7.57 (q, J=4.8 Hz, 2H), 7.21–7.15 (m, 3H), 7.07–7.

40

50

0.4 (m, 2H), 6.98 (t, $J=52.4$ Hz, 1H), 5.65 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

【0328】

ステップ4: (S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミド

ジオキサン(300 mL)中のN-{4-ブromo-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド(39 g、91.9 mmol)の溶液に、KOAc(26.9 g、275 mmol)、B₂pin₂(34.7 g、137 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(2.01 g、2.75 mmol)を添加した。混合物をN₂下にて100℃で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水(500 mL)で希釈し、EtOAc(3×500 mL)で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=50/1、v/v)によって精製して、所望の生成物(41 g、94%)を黄色の油として生じた。

10

【0329】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.41 (s, 1H), 7.58 (q, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, $J=52.4$ Hz, 1H), 5.63 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=4.8$ Hz, 12H).

20

【0330】

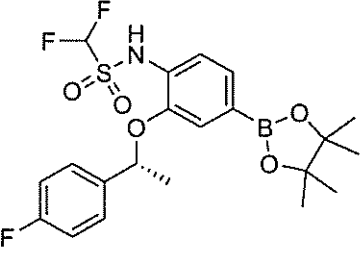
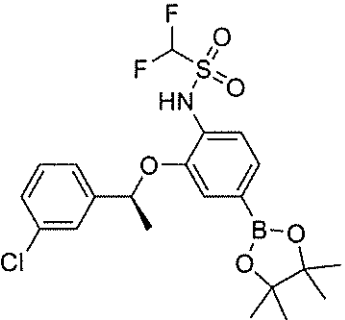
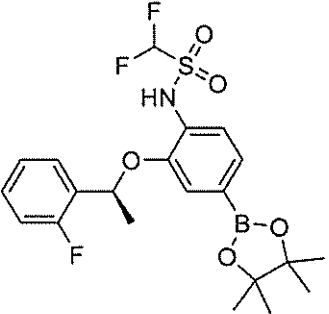
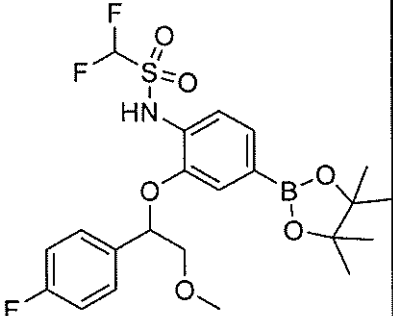
以下の中間体Bを、(S)-1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(中間体B1)の調製に従って、適切なアリール又はヘテロアリールアルコール(ステップ1)から同様に調製した。

30

40

50

【表 3 - 1】

化合物番号	名称	構造	SM
中間体 B 2	(R) - 1, 1 - ジフルオロ - N - (2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) - 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) フェニル) メタンスルホンアミド		(1 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール
中間体 B 3	(S) - N - (2 - (1 - (3 - クロロフェニル) エトキシ) - 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) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド		(S) - 1 - (3 - クロロフェニル) エタン - 1 - オール
中間体 B 4	(S) - 1, 1 - ジフルオロ - N - (2 - (1 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ) - 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) フェニル) メタンスルホンアミド		(1 S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール
中間体 B 5	1, 1 - ジフルオロ - N - (2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエトキシ) - 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) フェニル) メタンスルホンアミド		1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエタン - 1 - オール

10

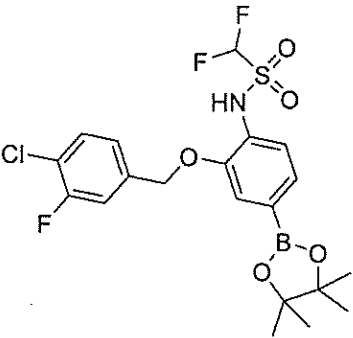
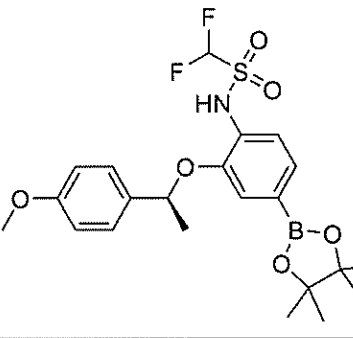
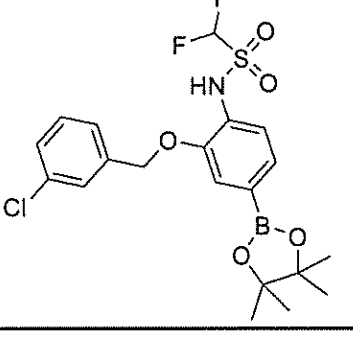
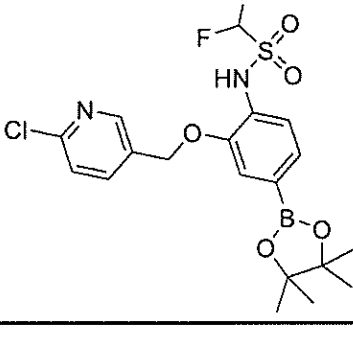
20

30

40

50

【表 3 - 2】

中間体 B 6	N - (2 - ((4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) オキシ) - 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) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタン - スルホンアミド		(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メタノール
中間体 B 7	(S) - 1, 1 - ジフルオロ - N - (2 - ((1 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ) - 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) フェニル) メタン - スルホンアミド		(S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノール
中間体 B 8	N - (2 - ((3 - クロロベンジル) オキシ) - 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) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタン - スルホンアミド		(3 - クロロフェニル) メタノール
中間体 B 9	N - (2 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 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) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタン - スルホンアミド		(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メタノール

10

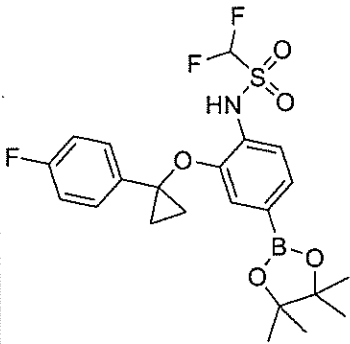
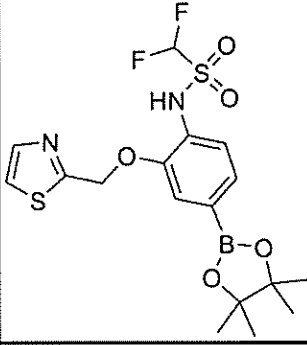
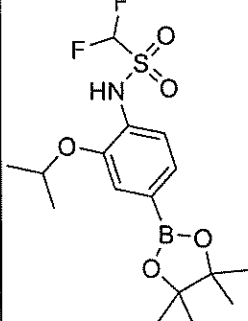
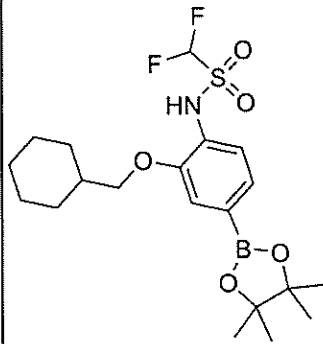
20

30

40

50

【表 3 - 3】

中間体B10	1, 1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミド		1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-オール
中間体B11	1, 1-ジフルオロ-N-(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)-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)メタンスルホンアミド		チアゾール-2-イルメタノール
中間体B12	1, 1-ジフルオロ-N-(2-イソプロポキシ-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)フェニル)メタンスルホンアミド		イソプロパノール
中間体B13	N-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-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)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド		シクロヘキシルメタノール

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

中間体 B 1 4	1, 1-ジフルオロ-N-(2-(オキサゾール-2-イルメトキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミド		オキサゾール-2-イルメタノール
中間体 B 1 5	(S)-N-(2-(1-(4-クロロフェニル)エトキシ)-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)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(S)-1-(4-クロロフェニル)エタン-1-オール
中間体 B 1 6	N-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-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)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド		ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメタノール

10

20

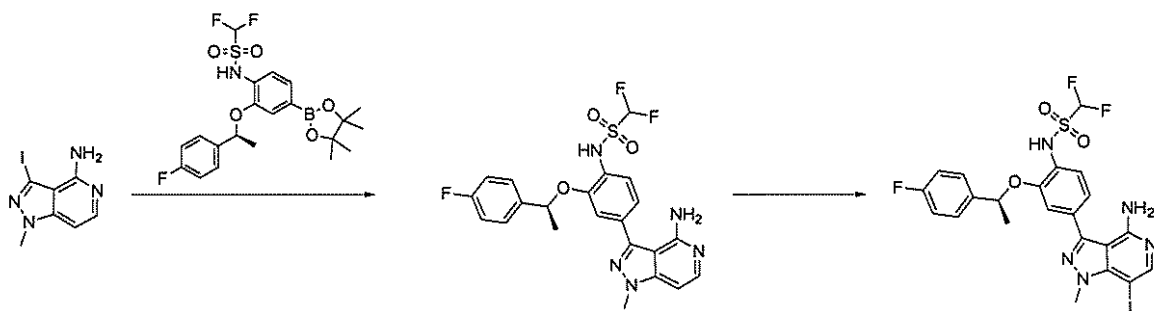
30

【0331】

中間体 A B の合成

中間体 A 1 B 1 : N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化 4 2】



40

ステップ 1 : N-(4-{4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (化合物 17)

脱気した 1, 4-ジオキササン及び H₂O (4 / 1、150 mL) 中の 3-ヨード-1-

50

メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン(8g、29.1mmol)の溶液に、1,1-ジフルオロ-N-{2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-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)フェニル}メタンスルホンアミド(15.0g、32.0mmol)、 Na_2CO_3 (6.16g、58.2mmol)、及びPd(dppf) Cl_2 (1.18g、1.45mmol)を添加し、混合物を100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=40/1、v/v)によって精製して、表題生成物(12.0g、84%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):2.92分、m/z:492.2[M+H]⁺。

【0332】

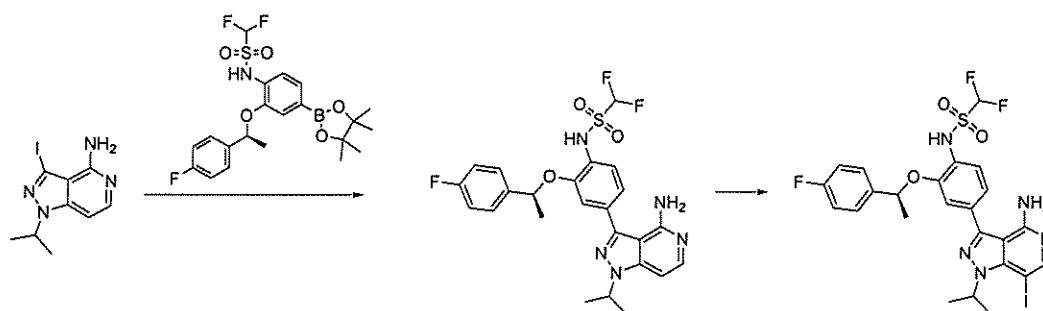
ステップ2:N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DMF(150mL)中のN-(4-{4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(12g、24.4mmol)の溶液に、NIS(6.57g、29.2mmol)を添加し、混合物を85℃で一晩攪拌した。水(1500mL)を添加し、固体を濾別し、水(200mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させた。固体をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/1、v/v)によって更に精製し、表題生成物(8.00g、53%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.35分、m/z:618.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.00(s, 1H), 7.56(q, J=4.8Hz, 2H), 7.40(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.18-7.10(m, 4H), 7.02(t, J=52.4Hz, 1H), 5.85(s, 2H), 5.64(q, J=6.4Hz, 1H), 4.24(s, 3H), 1.58(d, J=6.4Hz, 3H)。

【0333】

中間体A2B1:(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化43】



ステップ1:(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(化合物53)

脱気した1,4-ジオキサン/水(4/1、20mL)中の3-ヨード-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン(500mg、1.65mmol)の溶液に、1,1-ジフルオロ-N-{2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-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)フェニル}メタンスルホンアミド(1.16g、1.82mmol)、 Na_2CO_3 (98.9mg、0.9334mmol)、及びPd(dppf)

Cl_2 (38.1 mg、0.04667 mmol) を添加し、混合物を 100°C で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 40/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (950 mg、 $>100\%$) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 3.17 分、 m/z : 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.32 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20–7.09 (m, 5H), 7.00 (t, $J = 52.4$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.64 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.95–4.89 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.45 (q, $J = 4.8$ Hz, 6H)。

10

【0334】

ステップ2 : (S)-N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

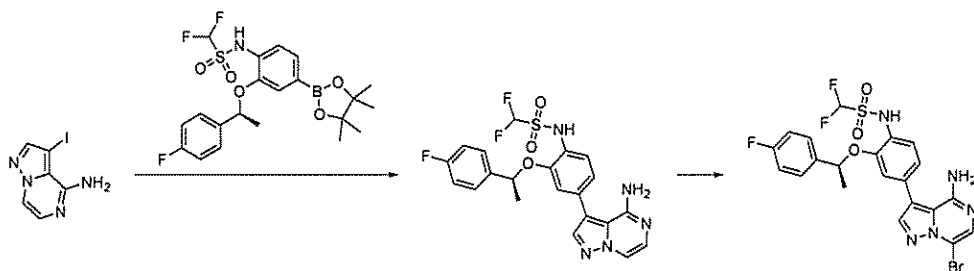
DMF (30 mL) 中の N-{4-[4-アミノ-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (980 mg、1.88 mmol) の溶液に、NIS (1.05 g、4.70 mmol) を添加し、混合物を 85°C で一晩撹拌した。水 (300 mL) を添加し、固体を濾過し、水 (200 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させた。固体をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 200/1、v/v) によって更に精製し、表題生成物 (450 mg、37%) を褐色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 3.65 分、 m/z : 646.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0335】

中間体 A3B1 : (S)-N-(4-(4-アミノ-7-ブromopirazo[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化44】



30

ステップ1 : (S)-N-(4-(4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (化合物22)

脱気した 1,4-ジオキサン/ H_2O (4/1、100 mL) 中の 3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-アミン (2.3 g、8.84 mmol)、1,1-ジフルオロ-N-{2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-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)フェニル}メタンスルホンアミド (4.16 g、8.84 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (1.43 g、1.76 mmol)、及び Na_2CO_3 (1.86 g、17.6 mmol) の混合物を、 N_2 下にて 100°C で一晩撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 70 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 80/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (3 g、71%) を褐色の固体として生じた。LCMS (方

40

50

法A) : 4.62分、 m/z : 478.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.45 (s, 1H), 8.02 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8.7, 5.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.05–6.88 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 5.68 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

【0336】

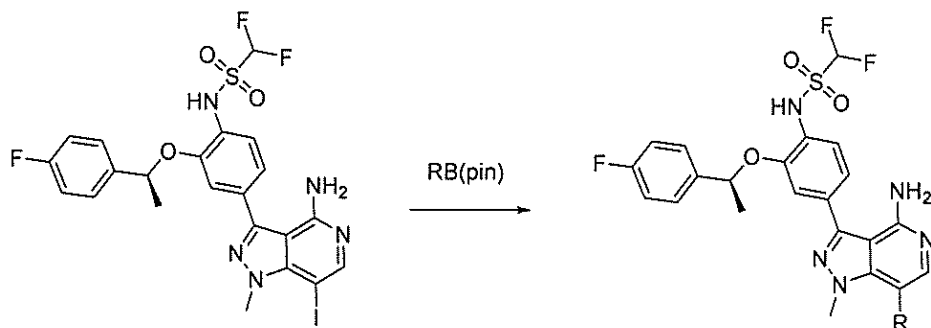
ステップ2 : (S)-N-(4-(4-アミノ-7-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DMF (10 mL) 中の (S)-N-(4-(4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (300 mg、628 μ mol) の溶液に、NBS (122 mg、690 μ mol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (4×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=50/1、v/v) によって精製して、表題生成物 (100 mg、28%) を褐色の固体として生じた。

【0337】

中間体 A 1 B 1 とボロン酸エステルとの鈴木反応の一般手順 A

【化45】



脱気した1,4-ジオキサン/ H_2O (4/1、0.2 M) 中の N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1当量)、ボロン酸エステル (1.1当量)、 Na_2CO_3 (3当量)、及び Pd(dppf) Cl_2 (0.1当量) の混合物を、 N_2 下にて80~100℃で一晩 (又はMW照射下にて80℃で2時間若しくは4時間) 攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した (3回)。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) 又は分取TLC (DCM/MeOH) によって精製し、表題生成物を生じた。

【0338】

以下の化合物を、中間体 A 1 B 1 及び対応するボロン酸エステルを用いて一般手順 A に従って調製した。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 24	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		42%	(方法 B): 2.92 分、m/z: 583.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.59(s, 1H), 8.50(d, J=5.1Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.30(d, J=5.1Hz, 1H), 7.22-5.86(m, 5H), 5.91(s, 2H), 5.68(a, J=6.5Hz, 1H), 3.95(s, 1H), 3.72-3.58(m, 3H), 2.53(s, 3H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H)。	2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
化合物 30	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-シクロペンチル)-1H-ピラゾノール-4-イル)-1-メチル-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		39%	(方法 A): 3.14 分、m/z: 626.3[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.97(s, 1H), 7.63-7.52(m, 4H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15(ddd, J=17.7, 9.7, 2.2Hz, 4H), 5.82(s, 2H), 5.65(d, J=6.4Hz, 1H), 4.75(p, J=6.9Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 2.10(dt, J=12.3, 6.2Hz, 2H), 1.97(dqd, J=12.9, 6.2, 3.2Hz, 2H), 1.87-1.76(m, 2H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.58(d, J=6.3Hz, 3H)。	1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾノール

10

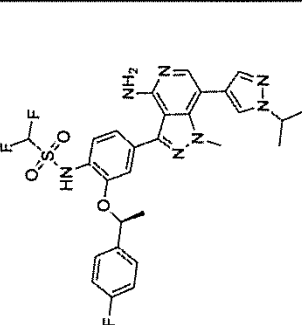
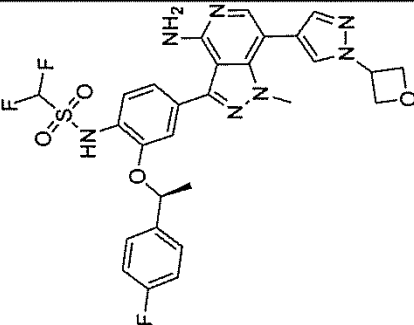
20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物 31	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)アエニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		16%	(方法) A) : 3.22 分、 m/z : 600.3 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 10.64 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.94 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.55 (p, J=6.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.7 Hz, 6H).	1-(プロパン-2-イル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 38	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1-オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)アエニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		68%	(方法) A) : 2.94 分、 m/z : 614.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.8 Hz, 3H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 3H), 7.12 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.68 (d, J=6.8 Hz, 2H), 4.96 (d, J=6.8 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H).	1-(オキセタン-3-イル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物 19	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		19%	(方法) A): 3.08 分、 m/z: 642.2[M+H] ⁺ ;	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J=52.4 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.49-4.24 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.01-2.00 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 41	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		30%	(方法) A): 2.97 分、 m/z: 628.2[M+H] ⁺ ;	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.61 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.21-6.90 (m, 6H), 5.11 (ddt, J=9.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.85 (td, J=8.3, 5.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.33 (dddd, J=13.1, 8.1, 5.3, 3.6 Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.2 Hz, 3H)	1-(オキソラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

化合物 46	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1- ラソール-4-イル)-1H-ピラゾ c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオ ロフェニル)エトキシ)フェニル)- 1,1-ジフルオロメタンホルミアミ ド		36%	(方法 A): 2.53 分、 m/z: 655. 3[M +H] ⁺ ;	(400MHz, DMSO- d ₆): 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58- 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.05 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J=5.3, 2Hz, 1H), 5.6 7 (s, 2H), 5.64 (q, J=6 Hz, 1H , 4.40- 4.32 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3 23-3.20 (m, 2H), 2.75- 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2 22- 2.17 (m, 4H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H)	1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサボ ロラン-2-イル)-1H-ピラ ゾール-1-イル)ピペリジン
化合物 21	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1- メチル-1,2,3,6-テトラピロソ ン-4-イル)-1H-ピラゾ[4,3-c]ピリ ジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェ ニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフ ルオロメタンホルミアミド		56%	(方法 A): 2.60 分、 m/z: 587. 2[M +H] ⁺ ;	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.56- 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7 37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6. 77 (t, J=5.3, 3Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.65- 5.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3 47 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2. 62 (s, 3H), 2.52 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J=6.3 Hz, 3H)	1-メチル-4-(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)-1,2,3,6-テ トラピロソピリジン

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

化合物 43	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナール		90%	(方法) A) : 3.14 分、 m/z : 574.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 7.57 (dd, J=8.7, 5.6Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.95 (d, J=52.6Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.65 (q, J=6.2Hz, 1H), 4.23 (d, J=2.5Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.57 (d, J=6.3Hz, 3H).	2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-1-イル)-1,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
化合物 28	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナール		89%	(方法) A) : 3.24 分、 m/z : 599.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 10.98 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.80 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.23 (td, J=11.6, 2.1Hz, 2H), 2.13 (ddp, J=11.4, 7.9, 3.7Hz, 1H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.29 (td, J=12.3, 4.4Hz, 2H).	2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

化合物 26	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンホルホンアミド		50%	(方法) A): 2.80 分、 m/z: 583.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆): 8.53 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=7.9, 2.4Hz, 1H), 7.57 (q, J=5.6, 5.0Hz, 3H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.66 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H)。	2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
化合物 25	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンホルホンアミド		49%	(方法) A): 2.94 分、 m/z: 569.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆): 8.68 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.63 (dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H), 7.93 (dt, J=7.8, 2.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-6.89 (m, 5H), 5.99 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.2Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.3Hz, 3H)。	3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

化合物 32	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロプロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロプロモタンズルホンアミド		25%	(方法) A) : 3.01 分、 m/z : 583.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, MeOD- d ₄) : 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=5.8 Hz, 2.3Hz, 3H), 7.39 (dd, J=5.8 Hz, 1H), 7.11- 7.03 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 5.57 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (d, J=6.4Hz, 3H).	3-メチルピリジン-4-イルボ ロン酸
化合物 27	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロプロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロプロモタンズルホンアミド		83%	(方法) A) : 3.25 分、 m/z : 599.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 8.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (s, J=52 Hz, 1H), 5.57 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.69 (d, J=5.6Hz, 1H)	2-メチルピリジン-4-(4,4,5,5-テ トラメチル-1,3,2-ジオキサ ボロラン-2-イル)ピリジン

10

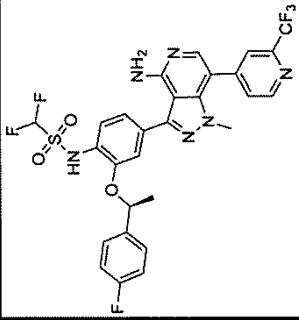
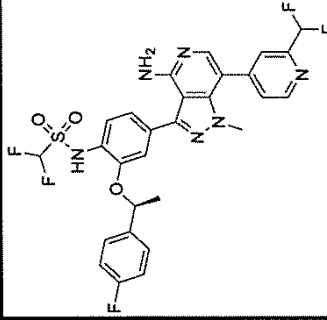
20

30

40

50

【表 4 - 8】

化合物 23	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		50%	(方法 A): 3.28 分、 m/z: 637.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.58 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.6, 5.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.12-6.89 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.65 (d, J=6.3Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.3Hz, 3H)。	1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン
化合物 57	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		34%	(方法 A): 3.28 分、 m/z: 619.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.57 (q, J=4.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.01 (t, J=52.8Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.66 (q, J=6.0Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.4Hz, 3H)。	2-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

10

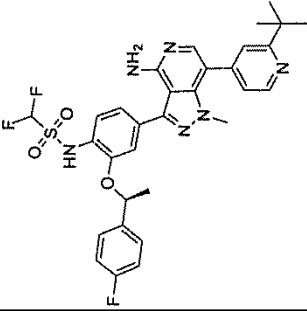
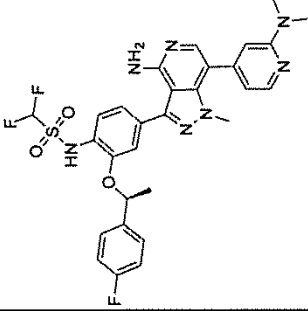
20

30

40

50

【表 4 - 9】

化合物 48	(S)-N-(4-(4-アミノノ-7-(2-(tert-ブチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		22%	(方法) A) : 3.42 分、 m/z: 625. 6[M +H] ⁺ 。	(400MHz, MeOH- d ₄) : 8.58 (dd, J=5.0, 0.8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.5, 5.4Hz, 2H), 7.33 (dd, J=5.1, 1.7Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.57 (q, J=6.3Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.70 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。	2-(tert-ブチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササポロラン-2-イル)ピリジン
化合物 49	(S)-N-(4-(4-アミノノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		57%	(方法) A) : 2.75 分、 m/z: 612. 2[M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) : 8.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 4H), 7.03 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.0Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 1.59 (d, J=6.0Hz, 3H)。	N,N-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササポロラン-2-イル)ピリジン

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

化合物 29	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		60%	(方法) A) : 2.99 分、 m/z : 616.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) : 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.02 (t, J=52.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.58 (t, J=6.0 Hz, 3H)。	1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 33	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		21%	(方法) A) : 3.15 分、 m/z : 587.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, MeOD-d ₄) : δ 10.82 (s, 1H), 7.58 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.8 Hz, 4H), 7.14 (s, 3H), 6.06 (s, 2H), 5.68 (q, J=6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.0 Hz, 3H)。	3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2-オキサゾール

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

化合物 15	(S)-N-(4-(4-アミノノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		51%	(方法) A): 3.23 分、 m/z: 602.2 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.90 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-6.88 (m, 5H), 5.81 (s, 2H), 5.63 (m, 1H), 4.94 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H).	2-[1-(1,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾノール-1-イル]エタン-1-オール
化合物 20	(S)-N-(4-(4-アミノノ-7-(1-(2-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		35%	(方法) A): 3.04 分、 m/z: 572.2 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.88 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20-6.84 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.63 (q, J=6.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.2 Hz, 3H).	1-メチル-1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾノール

10

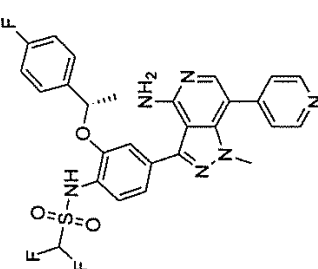
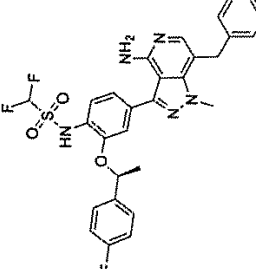
20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

化合物 18	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		42%	(方法) A): 2.95 分、 m/z: 569.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆): 8.64 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.6 Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.94 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.3 Hz, 3H).	1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン
化合物 34	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ベンジル-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		21%	(方法) A): 3.35 分、 m/z: 582.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆): 11.35 (s, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 8H), 6.98 (t, J=52.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H).	2-ベンジル-1,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

10

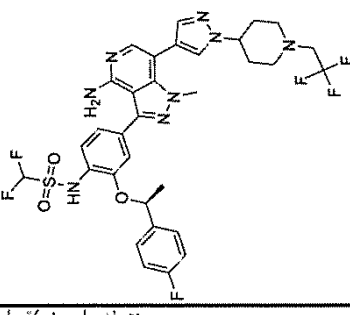
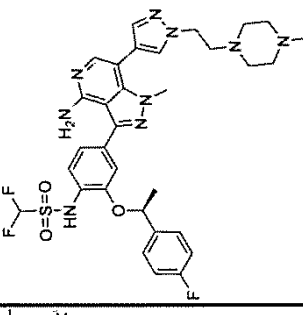
20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

化合物 61	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾノール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		51%	(方法) A) : 2.95 分、 m/z: 723.2 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) : 10.62 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 5.73 (bs, 2H), 5.65 (q, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 5H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)。	中間体 E1
化合物 60	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(4-メチルピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾノール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		17%	(方法) A) : 2.55 分、 m/z: 684.1 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) : 7.92 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (t, J=5.3, 2Hz, 1H), 5.66-5.63 (m, 3H), 4.28 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.79 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.70 (bs, 4H), 2.55 (bs, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.0Hz, 3H)。	中間体 E2

10

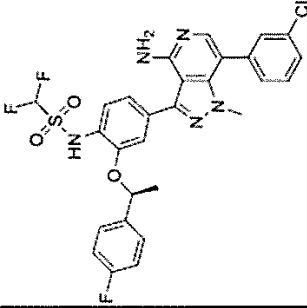
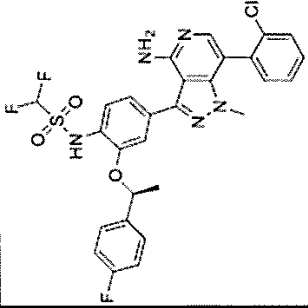
20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

84	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(3-クロロプロキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロパニル)-1,1-ジフルオロエタナール		26%	(方法 A): 2.99 分、m/z: 602.1 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J=2.5, 8.3, 3Hz, 7H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.66 (q, J=6.3Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.1Hz, 3H).	2-(3-クロロプロキシ)-4,4,5,5-アトロメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
85	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-クロロプロキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロパニル)-1,1-ジフルオロエタナール		35%	(方法 A): 2.93 分、m/z: 602.1 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) 7.63 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 7.59 (td, J=5.7, 2.7Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (qd, J=6.4, 5.6, 2.1Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.16-7.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H).	2-(2-クロロプロキシ)-4,4,5,5-アトロメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

86	(S)-N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-フエニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		55%	(方法) A): 2.81 分、 m/z: 568.2 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.80 (s, 1H), 7.60- 7.56 (m, 3H), 7.58- 7.41 (m, 6H), 7.20- 7.15 (m, 4H), 7.03 (t, J=52H z, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.66 (d , J=8Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1 59 (t, J=8Hz, 3H)。	フェニルボロン酸
87	(S)-N-(4-(4-アミノノ-7-(4-クロロフエニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		27%	(方法) A): 2.99 分、 m/z: 602.1 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.60 (s, 1H), 7.53 (dt, J =25.8, 8.3Hz, 7H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.21- 7.08 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 5 66 (q, J=6.3Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.1Hz, 3H)。	2-(4-クロロフェニル)- 4,4,5,5-テトラメチル- 1,3,2-ジオキサボロラン

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

105	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		46%	(方法) A) : 2.65 分、 m/z : 669.0 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.08 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.81 (d, J=1.1Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.50 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.8Hz, 3H)。	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ-2-イル)ピリミジン
107	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		75%	(方法) A) : 2.56 分、 m/z : 667.2 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.55 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.3Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.87 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.2H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.0Hz, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 1.56 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.23 (s, 3H)。	1-メチル-4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ-2-イル)ピペラジン

10

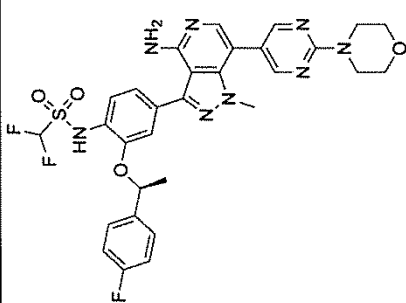
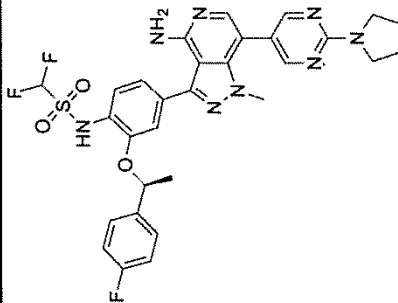
20

30

40

50

【表 4 - 17】

110	(S)-N-(4-(4-アミミノ-1-メチル-7-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		71%	(方法) A) :3.05 分、 m/z:655.0[M+4H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.77 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 0.5H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (s, 0.3H), 6.88 (s, 0.2H), 5.91 (s, 2H), 5.65 (q, J=5.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J=1.8 Hz, 4H), 3.70 (d, J=4.4 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)。	1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]モルホリン
114	(S)-N-(4-(4-アミミノ-1-メチル-7-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-III-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法) A) :3.31 分、 m/z:639.0[M+4H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.45, 7.60 (m, 1H), 7.56 (m), 7.42 (d, J=8.0 Hz), 7.21 (m), 7.11 (m), 6.98 (t, J=52.6 Hz), 6.14, 5.96 (q, J=6.1 Hz), 3.69, 3.54 (t, J=6.5 Hz), 1.39 (d, J=6.3 Hz), 1.95 (m), 1.59 (d, J=6.3 Hz)。	2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン

10

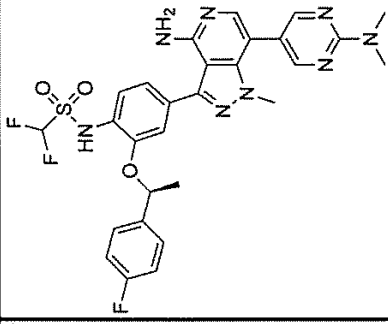
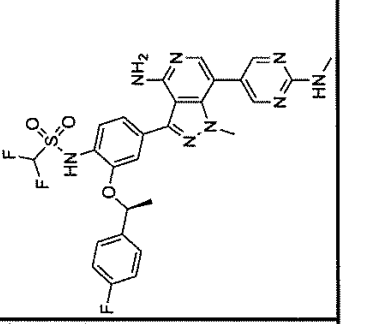
20

30

40

50

【表 4 - 1 8】

106	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		47%	(方法 A): 3.00 分、 m/z: 613.0 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 (q, J=11Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.17 (t, J=10Hz, 2H), 7.10 (d, J=8Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (t, J=8Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.65 (q, J=20Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 1.57 (d, J=8Hz, 3H)。	N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン
138	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		41%	(方法 A)、 2.92 分、 m/z: 665.1 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.95 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.23 (q, J=5.2Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.99 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.65 (q, J=5.2Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85 (d, J=11Hz, 3H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H)。	N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 9】

115	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホスホンアミド		38%	(方法) A): 3.07 分、 m/z: 654.0 [M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.19 (d, J=1.9Hz), 7.68 (dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz), 7.21 (s, 1H), 7.09 (m), 6.93 (d, J=8.8Hz), 5.76, 5.66 (d, J=6.4Hz), 3.76-3.70 (m), 3.62, 3.53-3.49 (m), 1.58 (d, J=6.1Hz)。	4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]モルホリン
117	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホスホンアミド		25%	(方法) A): 3.44 分、 m/z: 637.0 [M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.90 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.65 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.2Hz, 3H)。	5-[4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

10

20

30

40

50

【表 4 - 20】

160	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチル-2-オキシソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロ-1,1-ジフルオロメタン			(方法) A): 2.62 分、 m/z: 638.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.94 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H)	1-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン
161	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1,3-ジメチル-2-オキシソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フルオロ-1,1-ジフルオロメタン			(方法) A): 2.72 分、 m/z: 652.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 7.58-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 7H), 6.99 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H)	1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン

10

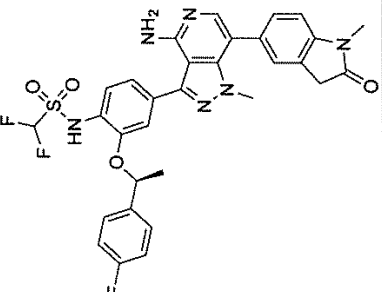
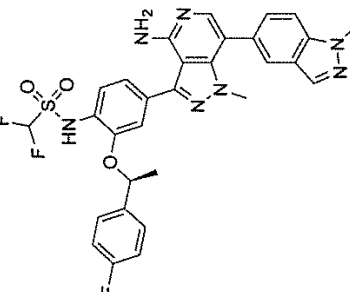
20

30

40

50

【表 4 - 2 1】

165	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-2-オキシインドリン-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A): 2.76 分、 m/z: 637.2[M+H] ⁺	(100MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.34 (d, J=8Hz, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.07 (d, J=8Hz, 1H), 7.01 (t, J=52Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.66 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.58 (d, J=4Hz, 3H)	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン
166	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-インダノール-5-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A): 2.74 分、 m/z: 622.2[M+H] ⁺	(100MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J=12Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, J=8Hz, 1H), 7.42 (d, J=8Hz, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.01 (t, J=52Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.67 (q, J=5.2Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.59 (d, J=4Hz, 3H)	1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダノール

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 2】

116	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2,2-トリフルオロ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタン-1-イル)-1H-ピラゾール-2-イル)-1H-ピラゾール		39%	(方法) A): 3.17 分、 m/z: 640.0 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.07, 7.77, 7.57, 7.41 (d, J=8.0Hz), 7.20-7.10 (m), 6.94 (d, J=52.6Hz), 5.78, 5.66 (d, J=6.3Hz), 5.21 (q, J=9.1Hz), 3.68, 1.58 (d, J=6.2Hz).	1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール
131	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(3,3-トリフルオロ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタン-1-イル)-1H-ピラゾール-2-イル)-1H-ピラゾール			(方法) A): 3.27 分、 m/z: 654.1 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 5.8Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J=19.6, 10.6Hz, 4H), 6.95 (d, J=52.7Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.68 (q, J=6.2Hz, 1H), 4.48 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.02-2.89 (m, 2H), 1.61 (d, J=6.2Hz, 3H).	1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 3】

1134	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナールホニアミド		(方法) A): 3.37分、 m/z: 626.0[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.72(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.64(d, J=1.5Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.21-7.08(m, 4H), 6.96(d, J=52.6Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.65(q, J=6.2Hz, 1H), 3.72(d, J=1.5Hz, 3H), 1.58(d, J=6.2Hz, 3H)	1-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール
1123	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナールホニアミド		30% (方法) A): 3.39分、 m/z: 608.0[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.46(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.79(d, J=59.1Hz, 1H), 7.60(s, 3H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.09(m, 4H), 6.94(d, J=52.7Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 5.65(q, J=6.2Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 1.58(d, J=6.2Hz, 3H)。	1-(ジフルオロメチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【表 4 - 2 4】

142	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-シ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホニアミド			(方法) λ: 3.31 分、 m/z: 651.1 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.10 (t, J=3.2Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.66 (q, J=6.8Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.74 (d, J=8Hz, 3H), 1.58 (d, J=4Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-2-メチル-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール
97	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール)ホニアミド		53%	(方法) λ: 3.07 分、 m/z: 630.3 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.10 (m, 4H), 6.99 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.66 (q, J=8Hz, 1H), 4.97 (t, J=4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (d, J=4Hz, 2H), 1.59 (d, J=4Hz, 3H), 1.52 (s, 6H).	2-メチル-2-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾル-1-イル]プロパン-1-オール

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 5】

75	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(3,3-ジメチルアラセチン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		52%	(方法) A) :2.58分、 m/z:669.2[M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56- 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J=9.2 Hz, 2 H), 7.05 (dd, J=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (t, J =53.6 Hz, 1H), 5.66- 5.63 (m, 3H), 4.18 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.07- 3.04 (m, 2H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H)。	中間体 E3
82	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-(2-(3,3-ジメチルアラセチン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		19%	(方法) A) :2.01分、 m/z:615.3[M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3 H), 7.37- 7.35 (m, 1H), 7.16- 7.11 (m, 2H), 6.96- 6.93 (m, 1H), 6.88- 6.87 (m, 1H), 6.57- 6.30 (m, 1H), 5.68- 5.61 (m, 3H), 4.40- 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3 -29-3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 3 H), 1.53- 1.51 (d, J=6.4 Hz, 2H)。	中間体 E4

10

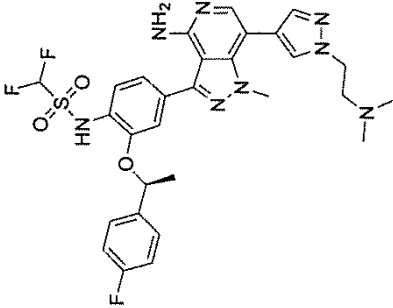
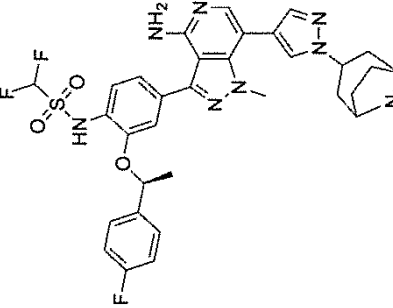
20

30

40

50

【表 4 - 2 6】

100	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		33%	(方法) A) : 1.99 分、 m/z : 629.2 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.96-6.69 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 3H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.57-1.56 (d, J=6.4Hz, 3H)。	中間体 E5
73	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(8-メチル-8-アザビシク[3,2,1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		24%	(方法) A) : 2.80 分、 m/z : 681.5 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J=17.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (dt, J=27.3, 9.1Hz, 4H), 5.65 (q, J=6.2Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.82 (d, J=20.8Hz, 3H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.73 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.57 (d, J=6.2Hz, 3H)。	中間体 E6

10

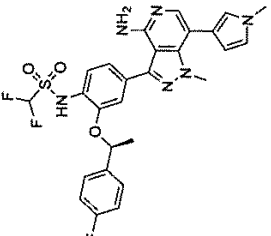
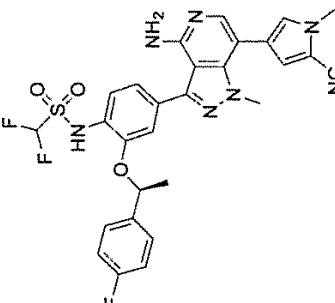
20

30

40

50

【表 4 - 2 7】

126	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピロ-ル-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1,1-トリフルオロエタノールホリンアミド		3%	(方法A): 3.21分、m/z: 571.1[M+H] ⁺	(100MHz, CDCl ₃) 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.65 (dt, J=15.5, 2.2Hz, 2H), 6.33 (t, J=53.8Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.44 (q, J=6.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.4Hz, 3H).	1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロ-ル
33	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホリンアミド		3%	(方法C): 4.08分、m/z: 596.0[M+H] ⁺	(100MHz, DMSO-d ₆) 7.63 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.15 (td, J=15.5, 1.3, 5.6, 9Hz, 5H), 6.95 (d, J=52.6Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.66 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H).	中間体 E7

10

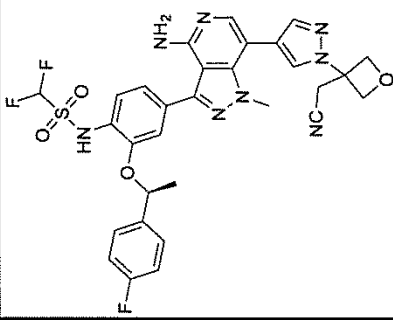
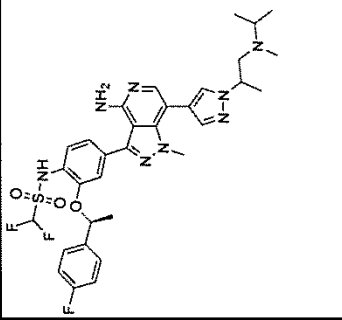
20

30

40

50

【表 4 - 2 8】

98	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(3-(シア ノメチル)オキセタン-3-イル)-1H-ピ ラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラ ゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェ ニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホ ンアミド		9%	(方法 A): 3.04 分、 m/z: 653.0[M +H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8 .6, 5.7Hz, 2H), 7.41 (d, J=8 .0Hz, 1H), 7.19- 7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J=5.2Hz 2, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.66 (q , J=6.3Hz, 1H), 5.08 (d, J=7 .2Hz, 2H), 4.82 (d, J=7.2Hz , 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 1.59 (d, J=6.2Hz, 3H).	中間体 E8
101	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(イソプロ ピル(メチル)アミノ)プロパン-2-イ ル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチ ル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3- イル)-2-(S)-1-(4-フルオロフェニ ル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフル オロメタンスルホンアミド		16%	(方法 C): 2.16 分、 m/z: 671.3[M +H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 7.93 (s, 1H), 7.61- 7.53 (m, 4H), 7.40- 7.38 (m, 1H), 7.18- 7.06 (m, 3 H), 7.02- 6.56 (m, 1H), 5.67- 5.63 (m, 3H), 4.54- 4.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3 H), 2.83-2.67 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.58- 1.56 (d, J=6.4Hz, 3 H), 1.46- 1.44 (d, J=6.8Hz, 3 H), 0.95-0.84 (m, 6 H).	中間体 E9

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 9】

96	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-シアノシクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)アセニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		13%	(方法) C) : 2.94 分、 m/z: 623.3[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.59 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.88 (m, 5H), 5.77 (brs, 2H), 5.66 (q, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.0 Hz, 3H)。	中間体 E10
103	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(メチル-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)アセニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法) A) : 2.54 分、 m/z: 658.1[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.70 (t, J=5.3 Hz, 1H), 5.67 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 5H), 1.54 (d, J=5.6 Hz, 3H)。	中間体 E11

10

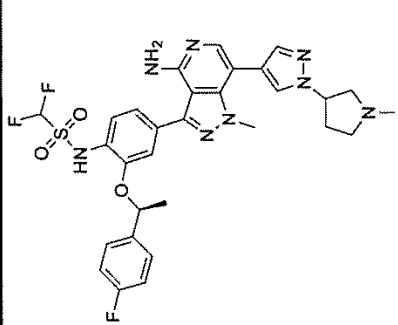
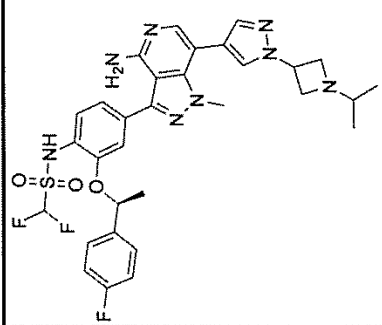
20

30

40

50

【表 4 - 3 0】

93	N-(4-(4-アミミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フエニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		25%	(方法) A) : 2.79 分、 m/z: 641.3[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.03(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.57-7.52(m, 3H), 7.39(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16(t, J=8.9Hz, 2H), 7.07(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.03(d, J=1.5Hz, 1H), 5.84(t, J=5.3, 2H, 1H), 5.71(s, 2H), 5.65(q, J=6.2Hz, 1H), 5.10(t, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 3.69(s, 4H), 3.33-3.27(m, 3H), 3.20(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.14(d, J=16.4Hz, 3H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.56(d, J=6.3Hz, 3H).	中間体 E16
76	(S)-N-(4-(4-アミミノ-7-(1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フエニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		21%	(方法) A) : 3.10 分、 m/z: 655.1[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.13(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.58-7.51(m, 3H), 7.40(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-6.82(m, 5H), 5.74(s, 2H), 5.67-5.63(m, 1H), 5.26-5.19(m, 1H), 4.27-4.22(br, 2H), 4.06(br, 2H), 3.72(s, 3H), 3.19-3.13(m, 1H), 1.58(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.11(d, J=6.4Hz, 6H).	中間体 E17

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 1】

22	(S)-N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナンスルホンアミド		18%	(方法) A): 3.05 分、 m/z: 627.0 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, MeOD- d ₄) 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54- 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08- 6.99 (m, 3H), 6.90 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.36 (t, J=5.4, 8Hz, 1H), 5.51 (q, J=6.3Hz, 1H), 5.09 (p, J=7.2Hz, 1H), 3.90 (td, J=7.3, 1.8Hz, 2H), 3.7 2 (s, 3H), 3.67 (dd, J=8.9, 7 .0Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.6 5 (d, J=6.4Hz, 3H)。	中間体 E18
77	(S)-N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾノ-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタナンスルホンアミド		33%	(方法) C): 3.00 分、 m/z: 695.1 [M +H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.59- 7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 4 H), 7.00- 6.87 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5 .67-5.63 (m, 1H), 5.17- 5.09 (m, 1H), 3.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.74- 3.71 (m, 5H), 3.40- 3.35 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.4 Hz, 3H)。	中間体 E19

10

20

30

40

50

【表 4-32】

181	2-(4-(4-アミノ-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホニル)ミド)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピルピル-8-メチルアロハンアミド		36%	(方法) A) 2.66分、 m/z: 685.3[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 4.2 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.19-6.86 (m, 5H), 5.75-5.74 (m, 2H), 5.70-5.63 (m, 1.5H), 5.58-5.53 (m, 0.5H), 4.67-4.60	中間体 E20
168	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(3-(ジメチルアミノ)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンアミド		11%	(方法) A) 2.34分、 m/z: 669.2[M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, J=8Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (dd, J=2.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=2Hz, 1H), 6.62 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.75-5.62 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.32-1.74 (m, 7H), 1.54 (d, J=6Hz, 3H)	中間体 E22

【 0 3 3 9 】

鈴木反応、続いて、中間体 A 1 B 1 と B o c 保護ボロン酸エステルとの間の酸性脱保護の一般手順 B

【表 5 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率(2 つのス テップ にわた る)	LCMS データ	¹ H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 59	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メ チル-7-(1-(ヒペリジン-4-イ イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピ リジン-3-イル)-2-(1-(4- フルオロフェニル)-1-ジフル シ)フェニル)-1,1-ジフル オロメタンズルホンアミド		17%	LCMS (方法 A) : 2.72 分、 m/z: 641.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.91 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 6. .84 (s, 1H), 6.32 (t, J=5.4, 8Hz, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 3H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 4H), 1.51 (d, J=6.4Hz, 3H).	1-[4-(4,4,5,5-テト ラメチル-1,3,2-ジ オキサボロラン-2- イル)-1H-ピラゾー ル-1-イル]ヒペリジ ン-1-カルボン酸 tert-ブチル
35	N-(4-(4-アミノ-1-メチル- 7-(1-(5-メチルヒペリジン- 3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3- 4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3- c]ピリジン-3-イル)-2- ((S)-1-(4-フルオロフェニ ル)エトキシ)フェニル)- 1,1-ジフルオロメタンズル ホンアミド		26%	(方法 A) : 2.67 分、 m/z: 655.2 [M +H] ⁺ .	(400MHz, DMSO- d ₆) : 9.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 0.3H), 6.83 (s, 0.4H), 6.70 (s, 0.3H), 5.74 (s, 1H), 5.64 (q, J=6.0Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (d, J=12.0Hz, 2H), 2.73 (t, J=10.8Hz, 1H), 2. .24 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H).	中間体 E12

10

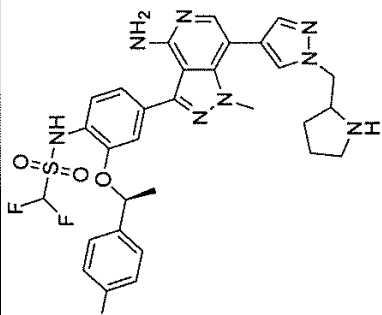
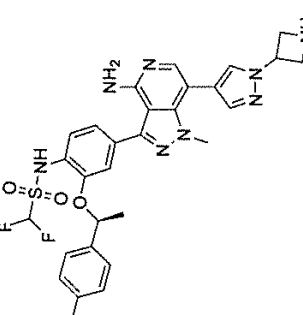
20

30

40

50

【表 5 - 2】

88	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-エトキシ)プロパニル)-1,1-ジフルオロメタンシルホンアミド		17%	(方法) A) : 2.06 分、 m/z: 641.2 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) : 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, J=12.0Hz, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.87-6.86 (brs, 1H), 5.65-5.64 (m, 3H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31-3.09 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H).	中間体 E13
94	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(アゼチン-3-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロパニル)-1,1-ジフルオロメタンシルホンアミド		13%	(方法) A) : 2.94 分、 m/z: 613.0 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆) : 9.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22-6.89 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 5.64 (q, J=6.2Hz, 1H), 5.49 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.3Hz, 3H).	3-[1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-イル]アゼチン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

90	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		14%	(方法) A): 2.74 分、 m/z: 613.2[M+H] ⁺ .	(400MHz, MeOD-d ₄): 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 5.57 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J=6.3 Hz, 3H).	3-プロモモ-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル
78	(S)-N-(4-(7-(1-(2-アザスビロ[3,3']ヘキサゾノール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		26%	(方法) A): 2.75 分、 m/z: 653.2[M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 5.68 (d, J=9.5 Hz, 2H), 5.65 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.83 (p, J=8.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (m, 3H), 1.74 (d, J=5.2 Hz, 3H).	中間体 E14

10

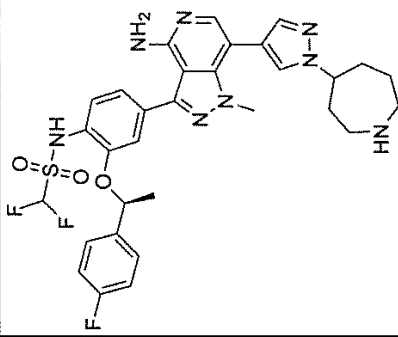
20

30

40

50

【表 5 - 4】

74	N-(4-(4-アミノノ-7-(1-(アゼパン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(8)-(S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロパンスルホンアミド		14%	(方法) C): 3.15 分、 m/z: 655.2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.52 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.11 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.38-6.10 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 3H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 6H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.4Hz, 3H).	中間体 E15
----	--	--	-----	---	---	---------

10

20

30

40

【0342】

以下の化合物を、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び中間体 B 2 ~ B 16 を用いて一般手順 A に従って調製した。

50

【表 6 - 1】

化合物番号	名称	構造	LCMS データ	¹ H NMR データ	中間体 B
121	(R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-1,1-ジエトキシ)フェニル)タンソルホンアミド		(方法) C): 3.10 分、 m/z: 642.0 [M+] H ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.93 (d, J=5.2, 7Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.2Hz, 1H), 4.45 (t, J=10.3, 5.3Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (t, J=11.4, 3.5Hz, 2H), 2.00 (t, J=11.2, 10.3, 4.5Hz, 4H), 1.57 (d, J=6.3Hz, 3H)。	B2
122	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-クロロフェニル)-1,1-ジエトキシ)フェニル)タンソルホンアミド		(方法) A): 3.07 分、 m/z: 658.0 [M+] H ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.71-5.66 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.38 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.4Hz, 3H)。	B3

【表 6 - 2】

118	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		(方法) A) : 2.98 分、 m/z: 642.0 [M+ H] ⁺ 、	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.06 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 0.2H), 6.23 (s, 1.5H), 5.81 (q, J=6.0Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.97 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.63 (d, J=6.4Hz, 3H).	B4
102	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		(方法) A) : 3.11 分、 m/z: 672.1 [M+ H] ⁺ 、	(400MHz, CDCl ₃) 7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.97 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.38 (t, J=5.3, 6Hz, 1H), 5.00 (dd, J=9.4, 2.7Hz, 1H), 4.42 (tt, J=10.7, 4.8Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.81 (t, J=9.9Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, J=6.6Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.15 (qd, J=12.6, 11.8, 4.3Hz, 4H).	B5

10

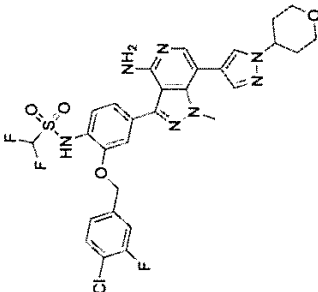
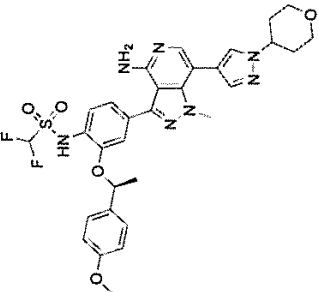
20

30

40

50

【表 6 - 3】

132	N-(4-(4-アミミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ-1-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A) : 3.08 分、 m/z: 662.0[M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.04 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.60 (d, J=12.1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=14.4, 8.3Hz, 2H), 7.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.08-6.76 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (t, J=10.3, 5.5Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (dt, J=10.8, 5.4Hz, 3H), 2.03 (q, J=4.4Hz, 3H).	B6
129	(S)-N-(4-(4-アミミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-メトキシフェニル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A) : 1.70 分、 m/z: 652.2[M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.23 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.08-5.51 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.00 (d, J=10.9Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.03 (d, J=18.1H, z, 5H), 1.60 (d, J=6.2Hz, 1H), 1.38-1.17 (m, 3H).	B7

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

130	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(3-クロロベンジル)オキシ)プロピルホルホンアミド		(方法) A) : 3.17 分、 m/z: 644.1 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.93 (t, J=5.2, 8Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (t, J=10.5, 5.5Hz, 1H), 3.98 (dt, J=12.2, 3.0Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (dd, J=11.2, 3.3Hz, 2H), 2.03 (q, J=4.4Hz, 4H).	88
135	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)プロピルホルホンアミド		(方法) A) : 2.90 分、 m/z: 645.1 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.89 (t, J=5.3, 1Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.99 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (d, J=3.4Hz, 2H), 2.05 (d, J=5.1Hz, 4H).	89

10

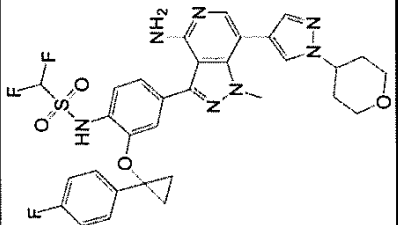
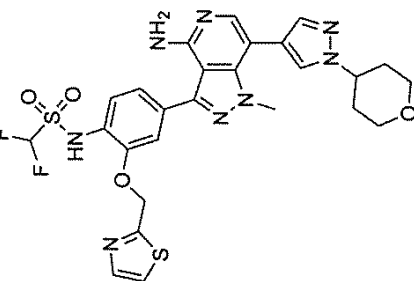
20

30

40

50

【表 6 - 5】

140	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロポキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		(方法) A) 23.10 分、 m/z: 654.1[M+] H ⁺ 。	(400MHz, CDCl ₃) 7.65(d, J=8.2Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.24(d, J=1.9Hz, 1H), 7.18(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.7, 5.1Hz, 2H), 6.98(t, J=8.6Hz, 2H), 6.35(t, J=53.8Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 4.40(ddd, J=15.8, 10.7, 4.5Hz, 1H), 4.18-4.09(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.57(t, d, J=11.6, 2.8Hz, 2H), 2.20-2.02(m, 5H), 1.43(d, J=5.4Hz, 2H), 1.34(d, J=6.1Hz, 3H)。	B10
143	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-アミノフェニル)-2-イラムトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロオロメタンスルホンアミド		(方法) A) 22.77 分、 m/z: 617.1[M+] H ⁺ 。	(400MHz, CDCl ₃) 7.83(d, J=3.2Hz, 1H), 7.72(d, J=8.2Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.43(d, J=3.2Hz, 1H), 7.39(d, J=1.8Hz, 1H), 7.32(d, J=8.2Hz, 1H), 6.33(t, J=53.6Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 5.53(s, 2H), 4.44(dt, J=11.0, 5.8Hz, 1H), 4.15(d, J=11.9Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.65-3.53(m, 2H), 2.22-2.10(m, 4H)。	B11

10

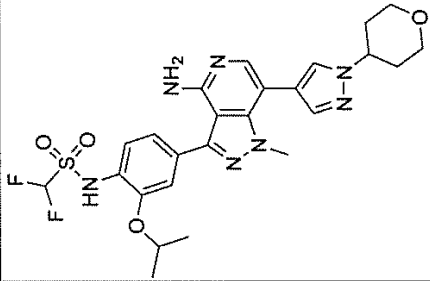
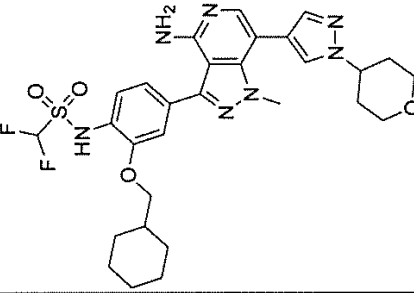
20

30

40

50

【表 6 - 6】

144	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシフェニル)-1,1-ジフルオロメタン		(方法) A) : 4.25 分、 m/z: 562.2 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 8.03(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.39(dd, J=8.1, 3.0Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.15(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 5.96(s, 2H), 4.73(p, J=6.0Hz, 1H), 4.47(td, J=10.2, 5.0Hz, 1H), 4.01-3.96(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.49(d, J=3.2Hz, 2H), 3.17(s, 1H), 2.02(td, J=10.8, 10.0, 4.0Hz, 4H), 1.33(d, J=5.9Hz, 6H)。	B12
150	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタン		(方法) A) : 2.40 分、 m/z: 616.1 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, MeOD-d ₄) 7.91(d, J=3.7Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.61-7.45(m, 4H), 7.28(d, J=1.8Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.62(t, J=5.3Hz, 1H), 4.50(dd, J=10.4, 5.0Hz, 1H), 4.09(dt, J=11.5, 3.3Hz, 2H), 3.92(d, J=6.2Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.60(td, J=11.3, 3.8Hz, 2H), 3.35(s, 1H), 2.12(q, J=1.0Hz, 3H), 1.95(d, J=12.8Hz, 2H), 1.78(d, J=14.9Hz, 2H), 1.42-1.22(m, 6H), 1.12(td, J=12.1, 11.5, 4.4Hz, 3H)。	B13

10

20

30

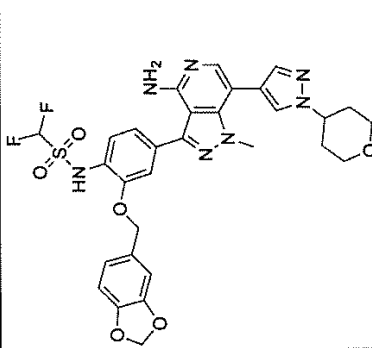
40

50

【表 6 - 7】

151	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタン-スルホンアミド		(方法) A): 2.34 分、 m/z: 601.2 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.98 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, J=12Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=8Hz, 1H), 6.96 (t, J=52Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.51-5.43 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 4H)。	B14
137	(S)-N-(4-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタン-スルホンアミド		(方法) A): 3.08 分、 m/z: 658.1 [M+ H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆) 10.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.4Hz, 3H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.14 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.66 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.46 (dt, J=10.2, 5.6Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.8Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (ddd, J=14.0, 10.8, 3.3Hz, 2H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H)。	B15

【表 6 - 8】

169	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-トトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)プロピル)-1,1-ジフルオロエタン-2-オン		(方法) A): 2.91 分、 m/z: 653.1 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 8.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.4 1 (d, J=8Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J=8Hz, 1 H), 7.17 (s, 1H), 7.01- 6.90 (m, 2H), 6.77 (t, J=52Hz, 1H), 6.02 (s, 2H) 5.87 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.98 (d, J=12Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.05- 1.99 (m, 4H).	816
-----	---	--	--	---	-----

10

20

30

40

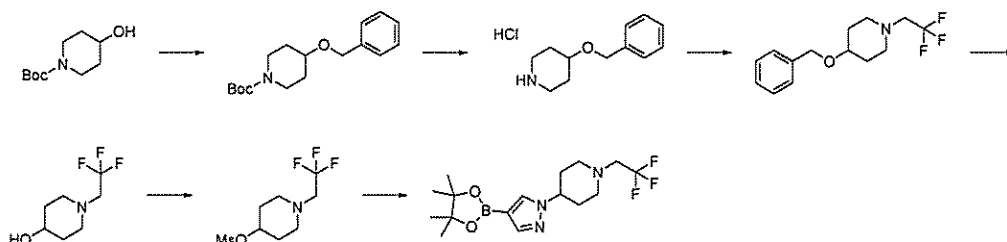
【 0 3 4 3 】

ボロン酸エステル中間体 E の合成

中間体 E 1 : 4 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチ
ル) ピペリジン

50

【化 4 7】



ステップ1：4-（ベンジルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

0℃の乾燥DMF（10mL）中の4-ヒドロシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1g、4.96mmol）の溶液に、NaH（油中60%、238mg、9.92mmol）を添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、（クロロメチル）ベンゼン（755mg、5.95mmol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水（10mL）とEtOAc（10mL）との間で分配した。水層をEtOAc（3×30mL）で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=10/1、v/v）によって精製して、表題生成物（1.30g、92%）を無色の油として生じた。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）：7.27-7.18（m, 5H）, 4.48（s, 2H）, 3.73-3.67（m, 2H）, 3.51-3.46（m, 1H）, 3.06-3.00（m, 2H）, 1.80-1.75（m, 2H）, 1.55-1.48（m, 2H）, 1.38（s, 9H）。

【0344】

ステップ2：4-（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩

ジオキサン（5mL）中の4-（ベンジルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.3g、4.46mmol）の溶液に、ジオキサン中のHCl（4M、10mL）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、表題生成物（2.10g、100%）を白色の固体として生じた。¹H NMR（400MHz, MeOD-d₄）：7.38-7.26（m, 5H）, 4.58（s, 2H）, 3.81-3.76（m, 1H）, 3.37-3.31（m, 2H）, 3.16-3.10（m, 2H）, 2.08-2.01（m, 2H）, 1.97-1.91（m, 2H）。

【0345】

ステップ3：4-（ベンジルオキシ）-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペリジン

DMF（15mL）中の4-（ベンジルオキシ）ピペリジン塩酸塩（2.1g、9.22mmol）の溶液に、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン（5.79g、27.6mmol）及びK₂CO₃（3.81g、27.6mmol）を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下にて130℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を水（10mL）とEtOAc（10mL）との間で分配し、水層をEtOAc（2×20mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=10/1、v/v）によって精製して、表題生成物（896mg、36%）を黄色の油として生じた。¹H NMR（400MHz, MeOD-d₄）：7.36-7.24（m, 5H）, 4.54（s, 2H）, 3.50-3.43（m, 1H）, 3.07-2.99（m, 2H）, 2.92-2.87（m, 2H）, 2.51-2.45（m, 2H）, 1.95-1.89（m, 2H）, 1.70-1.61（m, 2H）。

【0346】

ステップ4：1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペリジン-4-オール

MeOH（10mL）中の4-（ベンジルオキシ）-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペリジン（890mg、3.25mmol）の溶液に、Pd（OH）₂（91

．2 mg) を添加した。混合物を H_2 下にて $55^\circ C$ で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物 (590 mg、98%) を無色の油として生じた。 $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$): 3.72–3.67 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.51–2.44 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 2H)。

【0347】

ステップ5: 4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン

DCM (10 mL) 中の1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-オール (590 mg、3.22 mmol) の溶液に、 Et_3N (1.45 g、14.4 mmol)、続いて、 $MsCl$ (1.10 g、9.66 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水 (10 mL) と DCM (10 mL) との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗メシル酸塩 (880 mg、100%) を黄色の油として生じた。 $^1H NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$): 4.78–4.73 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.01–2.94 (m, 7H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 2H), 2.05–1.99 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H)。

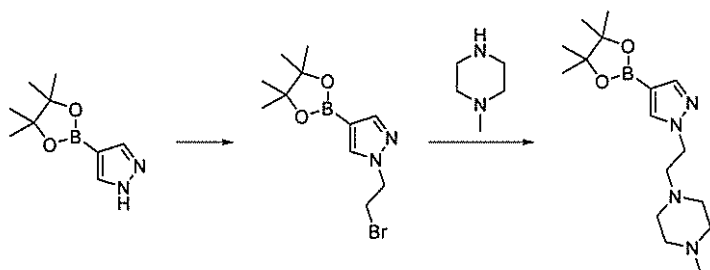
【0348】

粗メシル酸塩を DMF (10 mL) に溶解させ、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (465 mg、2.40 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.30 g、4.00 mmol)、及び KI (44.3 mg、267 μ mol) を添加した。反応混合物を密封したチューブ内で $100^\circ C$ で一晩撹拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を $EtOAc$ (2×40 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC ($PE/EtOAc = 70/30$, v/v) によって精製し、表題生成物 (70.0 mg、7%) を無色の油として生じた。LCMS (方法A): 1.36 分、 m/z : 360.2 $[M+H]^+$ 。

【0349】

中間体 E2: 1-メチル-4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン

【化48】



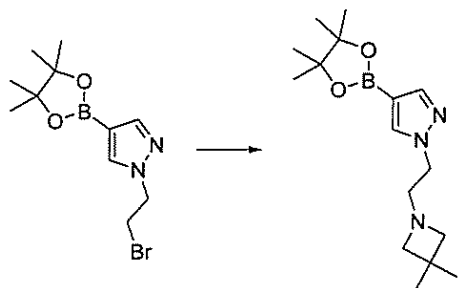
ステップ1: 1-(2-ブロモエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

DMSO (5 mL) 中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (500 mg、2.57 mmol) の溶液に、 KOH (1.43 g、25.6 mmol) を添加した。室温で1時間撹拌した後、1, 2-ジブロモエタン (9.63 g、51.3 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水 (10 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ($PE/EtOAc = 5/1$, v/v) によって精製して、

表題生成物 (320 mg、41%) を無色の油として生じた。LCMS (方法A) : 2.03 分、 m/z 301.1 / 303.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.52 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 12H)。
【0350】

ステップ2 : 1-メチル-4-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン
MeCN (3 mL) 中の1-(2-ブロモエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg、332 μ mol) の溶液に、1-メチルピペラジン (49.8 mg、498 μ mol) 及び Cs₂CO₃ (216 mg、664 μ mol) を添加した。混合物を90℃で6時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、有機物を EtOAc (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (60.0 mg、56%) を薄黄色の油として生じ、これを更に精製することなく直接使用した。LCMS (方法B) : 1.43 分、 m/z : 321.3 $[M+H]^+$ 。
【0351】

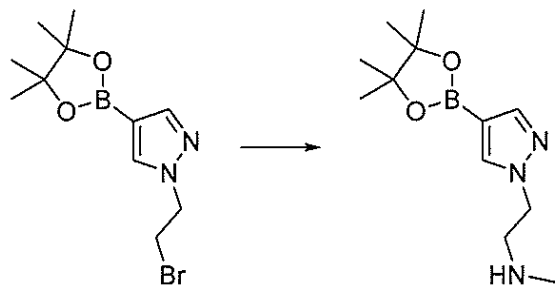
中間体 E3 : 1-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
【化49】



ステップ1 : 1-(2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
MeCN (3 mL) 中の1-(2-ブロモエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg、332 μ mol) の溶液に、炭酸セシウム (540 mg、1.66 mmol) 及び3,3-ジメチルアゼチジン塩酸塩 (60.5 mg、498 μ mol) を添加した。反応混合物を4時間還流した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、残渣をMeCN (2×3 mL) で洗浄した。組み合わせた濾液を減圧下で濃縮し、表題生成物 (105 mg、>100%) を薄黄色の固体として生じた。更に精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS (方法A) : 0.32 分、 m/z : 307.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 4H), 2.72 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.26-1.24 (m, 12H), 1.12 (s, 6H)。
【0352】

中間体 E4 : N-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-アミン

【化50】



10

ステップ1：N-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-アミン

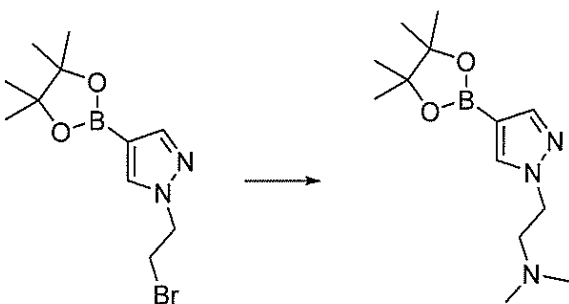
MeCN (3 mL) 中の1-(2-ブロモエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg、332 μmol) の溶液に、塩酸メチルアミン (44.1 mg、664 μmol)、 Cs_2CO_3 (540 mg、1.66 mmol)、及びKI (5.51 mg、33.2 μmol) を室温で添加した。反応混合物を N_2 雰囲気下で4時間還流した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物 (118 mg、>100%) を黄色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。LCMS (方法A)：0.30分、 m/z 169.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0353】

中間体E5：N,N-ジメチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-アミン

【化51】



30

ステップ1：N,N-ジメチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-アミン

MeCN (3 mL) 中の1-(2-ブロモエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (100 mg、0.332 mmol) の溶液に、塩酸メチルアミン (22.4 mg、0.498 mmol)、 Cs_2CO_3 (540 mg、1.66 mmol)、及びKI (5.51 mg、0.033 mmol) を室温で添加した。反応混合物を N_2 下にて90℃で4時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、EtOAc (5 mL) で洗浄し、組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物 (120 mg、>100%) を黒色の油として得た。粗製物として次のステップで直接使用した。LCMS (方法A)：0.45分、 m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

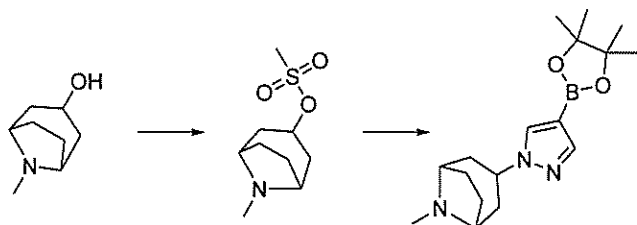
40

【0354】

中間体E6：8-メチル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン

50

【化 5 2】



ステップ 1：メタンスルホン酸 8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル

10

DCM (30 mL) 中の 8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-オール (3 g、21.2 mmol) 及び Et₃N (5.57 g、55.1 mmol) の混合物を 0℃ で撹拌した。MsCl (3.14 g、27.5 mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を水 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題生成物 (2.00 g、9.11 mmol) を橙色の固体として生じた。粗製物として次のステップで使用した。LCMS (方法 A)：0.72 分、m/z 219.9 [M+H]⁺。

【0355】

20

ステップ 2：8-メチル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン

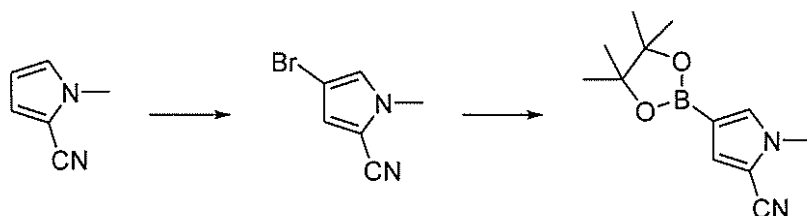
MeCN (10 mL) 中のメタンスルホン酸 8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル (500 mg、2.27 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (440 mg、2.27 mmol) 及び、K₂CO₃ (941 mg、6.81 mmol) の混合物を、80℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc、4/1 ~ 1/4) によって精製し、表題生成物 (200 mg、28%) を褐色の固体として生じた。LCMS (方法 B)：2.58 分、m/z 318.2 [M+H]⁺

30

【0356】

中間体 E7：1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル

【化 5 3】



40

ステップ 1：4-ブromo-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

DMF (5 mL) 中の 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (500 mg、4.71 mmol) の溶液に、NBS (838 mg、4.71 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc、4:1) によって精製し、表題

50

生成物 (700 mg、80%) を白色の固体として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.81 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

【0357】

ステップ2: 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル

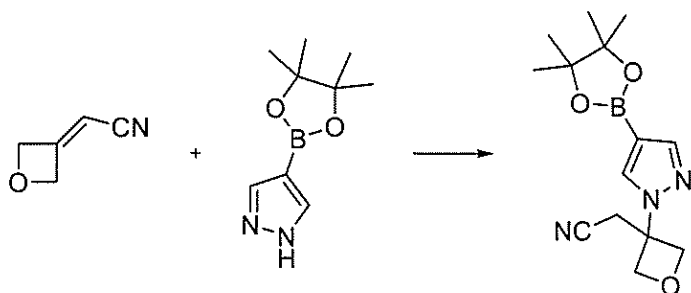
脱気した1,4-ジオキサン (10 mL) 中の4-ブromo-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (300 mg、1.62 mmol)、 B_2pin_2 (431 mg、1.70 mmol)、及び AcOK (476 mg、4.86 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74.1 mg、81.0 μmol) を添加した。混合物を N_2 下に100°Cで一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc、2:1) によって精製して、表題生成物 (200 mg、53%) を白色の固体として生じた。質量イオンなし

10

【0358】

中間体 E8: 2-{3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]オキセタン-3-イル}アセトニトリル

【化54】



20

ステップ1: 2-{3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]オキセタン-3-イル}アセトニトリル

MeCN (15 mL) 中の2-(オキセタン-3-イリデン)アセトニトリル (200 mg、2.10 mmol) 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)-1H-ピラゾール (520 mg、2.68 mmol) の混合物に、 DBU (639 mg、4.20 mmol) を添加し、反応混合物を60°Cで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (20 mL) で希釈し、 EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (PE: EtOAc、4:1) によって精製して、表題生成物 (250 mg、41%) を黄色の油として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.01 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.74 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.27 (s, 12H).

30

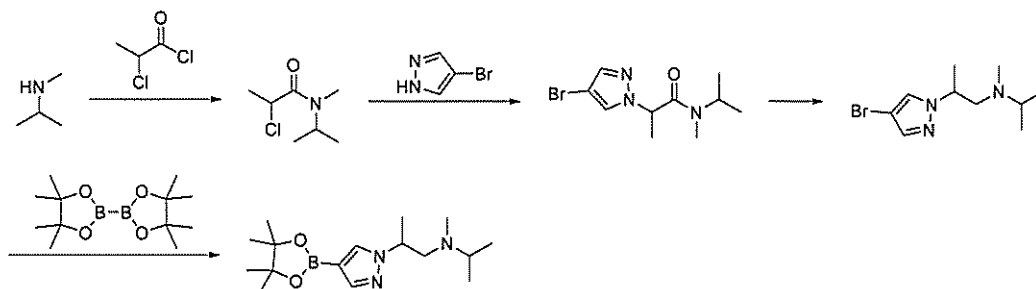
40

【0359】

中間体 E9: N-イソプロピル-N-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-アミン

50

【化 5 5】



10

ステップ 1：2-クロロ-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド

DCM (14 mL) 中のメチル (プロパン-2-イル) アミン (1 g、13.6 mmol) の溶液に、Et₃N (2.28 g、22.6 mmol)、続いて、2-クロロプロパノイルクロリド (1.43 g、11.3 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を N₂ 下にて 0℃ で 1 時間攪拌した。溶液を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (1.70 g、76%) を白色の油として生じた。LCMS (方法 C)：0.74 分、m/z：163.9 [M+H]⁺

20

【0360】

ステップ 2：2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパンアミド

DMF (25 mL) 中の 2-クロロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)プロパンアミド (1.56 g、9.53 mmol) の溶液に、4-ブロモ-1H-ピラゾール (1.16 g、7.94 mmol) 及び K₂CO₃ (3.28 g、23.8 mmol) を室温で添加した。溶液を N₂ 下にて 130℃ で一晩攪拌した。溶液を水 (25 mL) で希釈し、有機物を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE：EtOAc、5：1) によって精製し、表題生成物 (2.00 g、76%) を無色の油として生じた。LCMS (方法 C)：1.20 分、m/z：275.9 [M+H]⁺

30

【0361】

ステップ 3：2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパン-1-アミン

THF (8 mL) 中の 2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)プロパンアミド (500 mg、1.82 mmol) の溶液に、LiAlH₄ (138 mg、3.64 mmol) を室温で添加した。溶液を N₂ 下にて室温で 1 時間攪拌した。溶液を水 (25 mL) で希釈し、有機物を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM：MeOH、100/1) によって精製し、表題生成物 (205 mg、43%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 C)：0.29 分、m/z 259.9 [M+H]⁺

40

【0362】

ステップ 4：メチル (プロパン-2-イル) {2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル} アミン

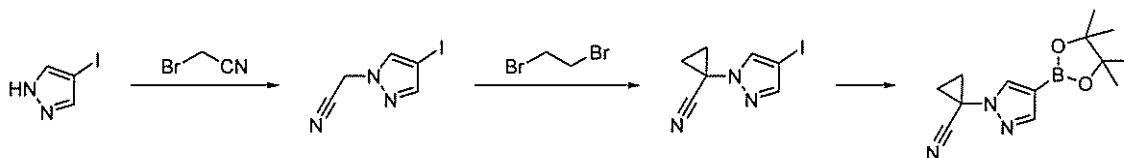
1,4-ジオキサン (4 mL) 中の 2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-イソプロピル-N-メチルプロパン-1-アミン (100 mg、384 μmol) の溶液に、B₂pin₂ (146 mg、576 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (2

50

8.0 mg、38.4 μmol ）、及び AcOK (94.2 mg、960 μmol) を添加した。溶液を N_2 下にて 100°C で8時間攪拌した。溶液を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$) によって精製して、表題化合物 (18.0 mg、15%) を白色の油として生じた。LCMS (方法C) : 0.36分、 m/z : 307.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0363】

中間体 E10 : 1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル
【化56】



ステップ1 : 2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル

DMF (10 mL) 中の4-ヨード-1H-ピラゾール (1 g、5.15 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.42 g、10.3 mmol) 及び2-ブロモアセトニトリル (678 mg、5.66 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 50°C で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc ($2 \times 30\text{ mL}$) で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}:\text{EtOAc}$ 、5:1) によって精製し、表題生成物 (1.10 g、92%) を白色の固体として生じた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.49 (s, 2H)。

【0364】

ステップ2 : 1-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

DMSO (8 mL) 中の2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル (1.1 g、4.72 mmol) の溶液に、 NaH (油中60%、451 mg、18.8 mmol) を 0°C で添加し、混合物を 0°C で30分間攪拌した。 DMSO (2 mL) 中の1,2-ジブロモエタン (2.64 g、14.1 mmol) を滴加し、反応物を室温で8時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) でクエンチし、有機物を EtOAc ($30\text{ mL} \times 2$) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}:\text{EtOAc}$ 、10:1) によって精製して、表題生成物 (274 mg、22%) を黄色の油として生じた。LCMS (方法E) : 0.95分、 m/z : 259.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

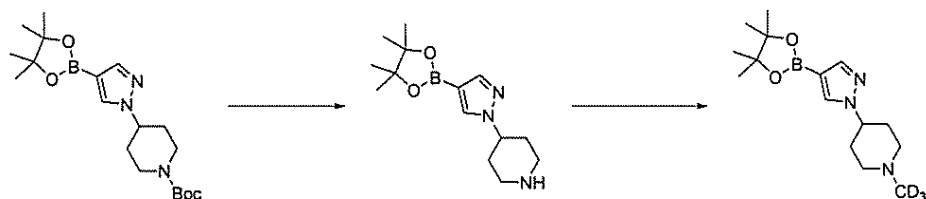
【0365】

ステップ3 : 1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

脱気した DMSO (10 mL) 中の1-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル (255 mg、984 μmol) の溶液に、 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (373 mg、1.47 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71.9 mg、98.3 μmol)、及び AcOK (289 mg、2.95 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 80°C で3時間攪拌した。混合物を H_2O (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配し、層を分離した。水性画分を EtOAc ($30\text{ mL} \times 2$) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}:\text{EtOAc}$ 、20/1~5/1) によって精製して、表題生成物 (150 mg、59%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法E) : 1.03分、 m/z : 259.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0366】

中間体 E 1 1 : 1 - (メチル-d 3) - 4 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン
【化 5 7】



10

ステップ 1 : 4 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン

HCOOH (2 mL) 中の 4 - [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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (377 mg、999 μmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の油としてのギ酸塩 (270 mg、97%) として生じた。LCMS (方法 A) : 2.17 分、m/z 278.1 [M+H]⁺

【0367】

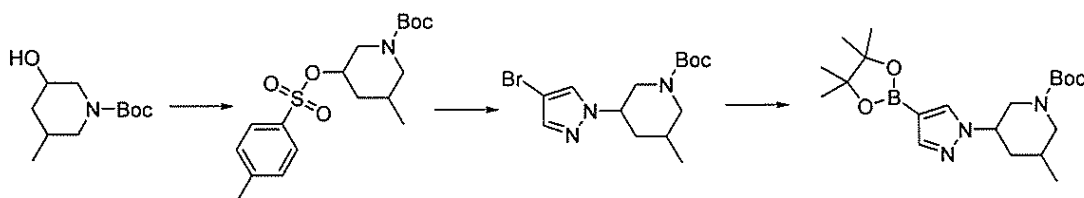
ステップ 2 : 1 - (メチル-d 3) - 4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン

MeCN (5 mL) 中の 4 - [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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ピペリジン (270 mg、974 μmol) の溶液に、K₂CO₃ (134 mg、974 μmol) 及び CD₃I (141 mg、974 μmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (290 mg、>100%) を白色の固体として生じた。粗製物として次のステップで使用した。LCMS (方法 A) : 2.09 分、m/z 295.1 [M+H]⁺

【0368】

中間体 E 1 2 : 3 - メチル - 5 - (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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 5 8】



40

ステップ 1 : 3 - メチル - 5 - (トシルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

DCM (10 mL) 及びピリジン (10 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (575 mg、2.67 mmol) の溶液に、TsCl (610 mg、3.20 mmol) を添加した。室温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc、25 / 1) によって精製し、表題生成物 (800 mg、81%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 4.28 分、392.2 [M+Na]⁺

【0369】

ステップ 2 : 3 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - メチルピペリジン

50

－１－カルボン酸 *tert*-ブチル

DMF (10 mL) 中の 3-メチル-5-(トシルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (500 mg、1.35 mmol) の溶液に、4-ブロモ-1*H*-ピラゾール (257 mg、1.75 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.31 g、4.05 mmol) を添加した。N₂ 下にて 100℃ で攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc、5/1) によって精製し、表題生成物 (230 mg、50%) を無色の油として生じた。LCMS (方法 A) : 4.19 分、*m/z* : 288.0、290.0 [M+H]⁺

【0370】

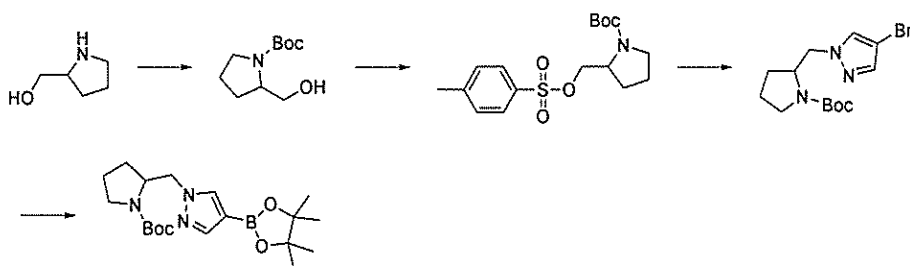
ステップ 3 : 3-メチル-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

DME (10 mL) 中の 3-(4-ブロモ-1*H*-ピラゾール-1-イル)-5-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (200 mg、0.581 mmol) の溶液に、AcOK (113 mg、1.16 mmol)、B₂pin₂ (221 mg、87.1 μmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (42.4 mg、58.0 μmol) を添加した。N₂ 下にて 100℃ で一晩攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (400 mg、>100%) を黒色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。LCMS (方法 A) : 3.50 分、*m/z* : 392.3 [M+H]⁺

【0371】

中間体 E13 : 2-((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)-1*H*-ピラゾール-1-イル)メチル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 59】



ステップ 1 : 2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

DCM (5 mL) 中の (ピロリジン-2-イル) メタノール (500 mg、4.94 mmol) の溶液に、Et₃N (2.49 g、24.7 mmol)、続いて、Boc₂O (1.29 g、5.92 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EA、1:1) によって精製して、表題生成物 (850 mg、85%) を黄色の油として生じた。

【0372】

ステップ 2 : 2-{[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

DCM (5 mL) 中の 2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (850 mg、4.22 mmol) の溶液に、TsCl (2.40 g、12.6 mmol) 及び Et₃N (2.56 g、25.3 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。水 (10 mL) を添加し、有機物を DCM (2×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EA、4:1) によって精製し、表題生成物 (1.40

g、93%)を黄色の油として生じた。

【0373】

ステップ3: 2-[(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DMF(10mL)中の2-{[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.4g、3.93mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(3.80g、11.7mmol)及び4-ブロモ-1H-ピラゾール(692mg、4.71mmol)を添加した。反応混合物を100℃で16時間撹拌した。水(10mL)を添加し、有機物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA、2:1)によって精製し、表題生成物(1.30g、100%)を無色の油として生じた。

10

【0374】

ステップ4: 2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DME(10mL)中の2-[(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.3g、3.93mmol)の溶液に、AcOK(1.14g、11.7mmol)、B₂(pin)₂(1.19g、4.71mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(287mg、393μmol)を添加した。反応混合物をN₂下にて100℃で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc、3:1)によって精製して、表題化合物(1.0g、67%)を無色の油として生じた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 7.82(s, 1H), 7.58(s, 1H), 4.22-4.13(m, 3H), 3.20-3.10(m, 2H), 1.75-1.69(m, 4H), 1.41-1.37(m, 9H), 1.24(s, 12H)

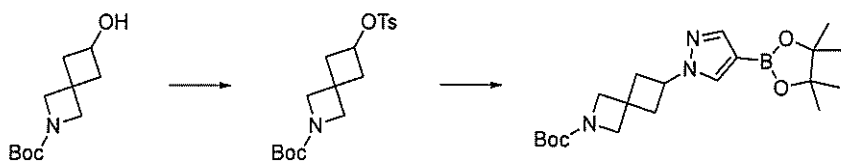
20

【0375】

中間体E14: 6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

30

【化60】



ステップ1: 6-[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

DCM/ピリジン(4/1、100mL)中の6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.0g、14.0mmol)の溶液に、TsCl(2.93g、15.4mmol)を添加した。混合物を室温で12時間撹拌した。水(50mL)を添加し、有機物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。組み合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA、5:1)によって精製し、表題生成物(3.00g、58%)を白色の固体として生じた。

40

【0376】

ステップ2: 6-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

50

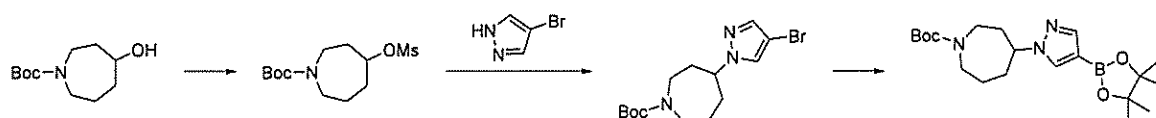
DMF (40 mL) 中の 6-[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.2 g、3.26 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (2.12 g、6.52 mmol) 及び 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール (632 mg、3.26 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA、3:1) によって精製して、表題生成物 (800 mg、63%) を黄色の固体として生じた。

【0377】

中間体 E15: 4-[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)-1*H*-ピラゾール-1-イル]アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

10

【化61】



ステップ1: 4-(メチルスルホニル)オキシアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

DCM (10 mL) 中の 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (860 mg、3.99 mmol) の 0 °C の溶液に、 Et_3N (808 mg、7.98 mmol) 及び MsCl (684 mg、5.98 mmol) を添加した。反応物を N_2 下にて室温で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、有機物を DCM (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.1 g、94%) を黄色の油として生じた。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.36–3.32 (m, 3H), 3.22 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.84–1.77 (m, 4H), 1.64–1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

20

【0378】

ステップ2: 4-(4-ブロモ-1*H*-ピラゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

30

DMF (15 mL) 中の 4-(メタンスルホニルオキシ)アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.1 g、3.74 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (3.64 g、11.2 mmol) 及び 4-ブロモ-1*H*-ピラゾール (549 mg、3.74 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 4 時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc、5:1) によって精製し、表題生成物 (1.0 g、77%) を黄色の油として生じた。LCMS (方法A): 1.20 分、 m/z 287.7、289.7 [$\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$] $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.32–4.26 (m, 1H), 3.60–3.52 (m, 1H), 3.38–3.36 (m, 2H), 3.23–3.17 (m, 1H), 2.03–1.81 (m, 5H), 1.61–1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

40

【0379】

ステップ3: 4-[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)-1*H*-ピラゾール-1-イル]アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

脱気した 1,4-ジオキサン (15 mL) 中の 4-(4-ブロモ-1*H*-ピラゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (700 mg、2.03 mmol)、AcOK (595 mg、6.08 mmol)、 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (771 mg、3.04 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (147 mg、202 μmol) の混合物

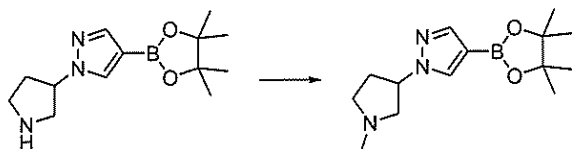
50

を、 N_2 下にて $80^\circ C$ で 8 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た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc、5 : 1) によって精製し、表題化合物 (700 mg、1.78 mmol) を黄色の油として生じた。LCMS (方法 A) : 1.80 分、 m/z 391.9 [M+H]⁺

【0380】

中間体 E16 : 1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化62】



10

ステップ1 : 1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

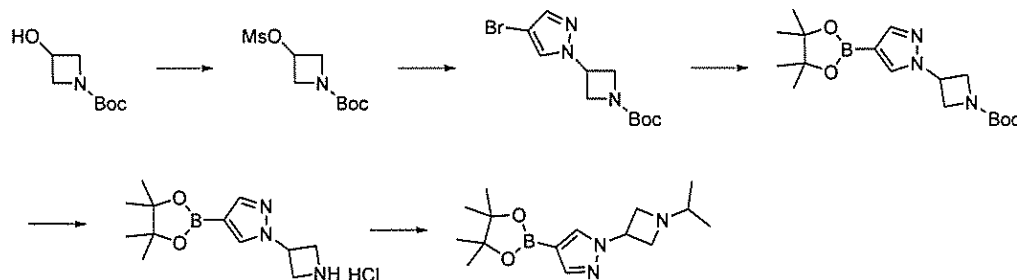
DCM (10 mL) 中の 1-(ピロリジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (200 mg、760 μ mol)、ホルムアルデヒド (184 mg、2.28 mmol)、及び $NaBH(OAc)_3$ (1.28 g、6.07 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA、95 : 5) によって精製し、表題生成物 (140 mg、67%) を黄色の油として生じた。LCMS (方法 A) : 3.04 分、 m/z 278.2 [M+H]⁺

20

【0381】

中間体 E17 : 1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化63】



30

ステップ1 : 3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

$0^\circ C$ の DCM (50 mL) 中の 3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.0 g、28.9 mmol) 及び Et_3N (8.75 g、86.6 mmol) の混合物に、 $MsCl$ (4.94 g、43.3 mmol) を添加し、反応物を $0^\circ C$ で 3 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、有機物を DCM (2 $\times$ 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (7.2 g、>100%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 C) : 1.07 分、 m/z 195.8 [M+H-tbu]⁺

40

【0382】

ステップ2 : 3-(4-プロモ-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMF (200 mL) 中の 3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カル

50

ボン酸 *tert*-ブチル (7.2 g、28.65 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (27.9 g、85.95 mmol) 及び 4-ブロモ-1*H*-ピラゾール (4.63 g、31.51 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。水 (200 mL) を添加し、有機物を *EtOAc* (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : *EtOAc*、5 / 1) によって精製し、表題化合物 (7.7 g) を生じた。LCMS (方法 C) : 0.79 分、 m/z 245.0 [$\text{M} + \text{H} - \text{tBu}$]⁺ [0383]

ステップ 3 : 3-(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)-1*H*-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

10

脱気した 1,4-ジオキサン (500 mL) 中の 3-(4-ブロモ-1*H*-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (7.7 g、25.48 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.86 g、2.55 mmol)、及び *AcOK* (7.49 g、76.44 mmol) の混合物に、 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (9.71 g、38.22 mmol) を添加し、反応物を N_2 下にて 100 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : *EtOAc*、3 : 1) によって精製して、表題化合物 (8.2 g) を無色の油として生じた。LCMS (方法 C) : 1.04 分、 m/z 293.5 [$\text{M} + \text{H} - \text{tBu}$]⁺

20

ステップ 4 : 1-(アゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール塩酸塩

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-(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)-1*H*-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (8.2 g、23.47 mmol) の溶液に、 HCl (1,4-ジオキサン中 4 M、20 mL) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物 (6.7 g) を黄色の油として得た。LCMS (方法 C) : 0.76 分、 m/z 250.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ [0385]

ステップ 5 : 1-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール

30

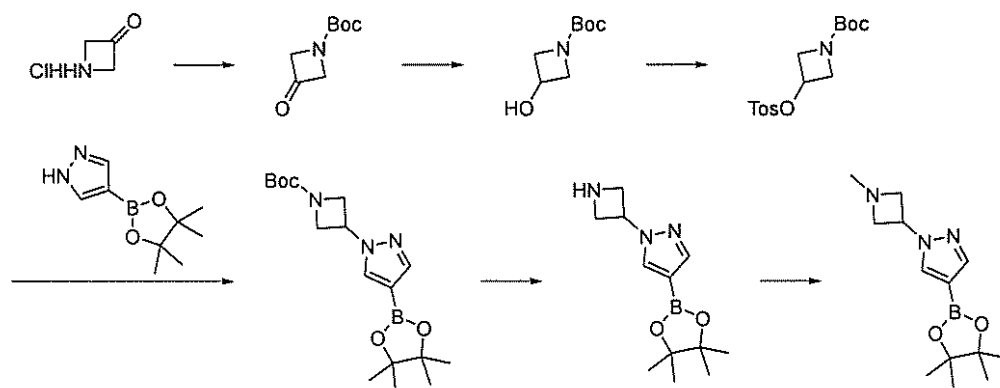
MeCN (10 mL) 中の 1-(アゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール (500 mg、2.00 mmol) の溶液に、2-ヨードプロパン (1.01 g、6.00 mmol) 及び K_2CO_3 (276 mg、2.00 mmol) を添加し、反応物を 45 °C で一晩攪拌した。水 (10 mL) を添加し、有機物を *EtOAc* (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : *MeOH*、50 / 1) によって精製し、表題生成物 (70 mg) を無色の油として生じた。LCMS (方法 C) : 0.44 分、 m/z 292.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

40

[0386]

中間体 E18 : 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール

【化 6 4】



10

ステップ 1 : 3-オキサゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DCM (40 mL) 中のアゼチジン-3-オン塩酸塩 (1 g、9.29 mmol)、 Boc_2O (3.03 g、13.9 mmol)、及び Et_3N (2.81 g、27.8 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物をブライン (2×20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、表題生成物 (1.17 g、73.5%) を黄色の油として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 4.67 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)。

20

【0387】

ステップ 2 : 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

MeOH (80 mL) 中の 3-オキサゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.77 g、39.5 mmol) 及び NaBH_4 (2.98 g、79.0 mmol) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物 (4.30 g、63%) を黄色がかった油として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 5.62 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.36 (qt, $J=6.7, 4.5$ Hz, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.57 (dd, $J=9.2, 4.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

30

【0388】

ステップ 3 : 3-[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DCM (5 mL) 中の 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2 g、11.5 mmol)、 TsCl (2.28 g、12.0 mmol)、及び Et_3N (2.32 g、23.0 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をブライン (50 mL×2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (1.25 g、33%) を無色の油として生じた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.08 (tt, $J=6.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.13–4.00 (m, 2H), 3.81–3.67 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

40

【0389】

ステップ 4 : 3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMF (40 mL) 中の 3-[(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.45 g、4.42 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.88 g、8.84 mmol)、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)-1H-ピラゾール (1.28 g、6.63 mmol) の混合物を、110℃で一晩攪拌した。混合物を水 (150 mL) に注ぎ、 EtOAc

50

(2×100 mL)で抽出した。組み合わせた有機物をブライン(2×100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc、10:1)によって精製し、表題生成物(750 mg、49%)を黄色の油として生じた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.22 (ddd, J=13.2, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 12H)。

【0390】

ステップ5: 1-(アゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

含水HCl(1 M、2 mL)中の3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500 mg、1.43 mmol)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物(350 mg、1.40 mmol、98.3%)を黄色の油として生じた。LCMS(方法A): 1.03分、m/z 250.0 [M+H]⁺。

【0391】

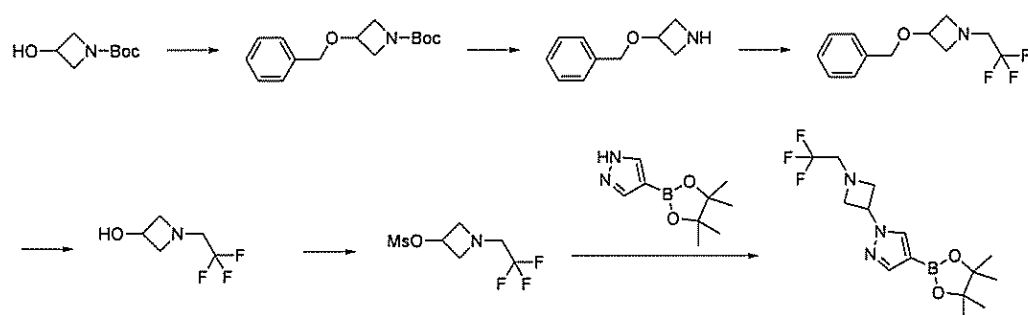
ステップ6: 1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

DCM(30 mL)中の1-(アゼチジン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(500 mg、1.40 mmol)、パラホルムアルデヒド(337 mg、4.19 mmol)、及びNaBH(OAc)₃(2.37 g、11.2 mmol)の混合物を、室温で45分間攪拌した。飽和含水NaHCO₃(30 mL)を添加する前に、溶液をDCM(30 mL)で希釈した。水層をDCM/MeOH混合物(9:1、3×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮して、表題生成物(70 mg、19%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A): 1.39分、m/z 264.1 [M+H]⁺。

【0392】

中間体E19: 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)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール

【化65】



ステップ1: 3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DMF(50 mL)中の3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5 g、28.9 mmol)中の0℃の溶液に、NaH(油中60%、2.3 g、57.8 mmol)を添加した。溶液を0℃で1時間攪拌した。塩化ベンジル(4.4 g、34.7 mmol)を0℃で溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(250 mL)を添加し、有機物をEtOAc(2×300 mL)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物(7.1 g、93%)を白色の固体として得た。LCMS(方法C): 1.5

3分、 m/z 208 $[M+H-tBu]^+$
【0393】

ステップ2：3-（ベンジルオキシ）アゼチジン

DCM（30 mL）中の3-（ベンジルオキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（4.8 g、18.2 mmol）の溶液に、TFA（10 mL）を添加し、溶液を室温で2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をMeOH（3 mL）に溶解させた。pHを飽和含水NaHCO₃の添加によってpH=8に調整した。有機物をDCM（2×50 mL）で抽出し、組み合わせた有機物をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（4.10 g、>100%）を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）：7.36–7.35（m，5H），4.46（s，2H），4.43–4.38（m，1H），4.03–3.98（m，2H），3.77–3.74（m，2H）。

10

【0394】

ステップ3：3-（ベンジルオキシ）-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン

DMF（3 mL）中の3-（ベンジルオキシ）アゼチジン（200 mg、1.22 mmol）及び1，1，1-トリフルオロ-2-ヨードエタン（768 mg、3.66 mmol）の溶液に、K₂CO₃（337 mg、2.44 mmol）を添加し、反応物を130℃で90分間攪拌した。水（20 mL）を添加し、有機物をEtOAc（3×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機物を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc、10：1）によって精製し、表題化合物（80 mg、27%）を薄黄色の油として生じた。LCMS（方法A）：1.82分、 m/z ：246.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）：7.37–7.29（m，5H），4.39（s，2H），4.19–4.15（m，1H），3.60–3.57（m，2H），3.22–3.08（m，4H）。

20

【0395】

ステップ4：1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-オール

MeOH（10 mL）中の3-（ベンジルオキシ）-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン（130 mg、530 μmol）の溶液に、Pd（OH）₂（37.2 mg、265 μmol）を添加し、反応混合物をH₂下で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題生成物（80.0 mg、97%）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）：5.37（s，1H），4.23–4.19（m，1H），3.61–3.58（m，2H），3.17–3.09（m，2H），3.00–2.96（m，2H）。

30

【0396】

ステップ5：メタンスルホン酸1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル

DCM（5 mL）中の1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-オール（80 mg、515 μmol）の0℃の溶液に、Et₃N（103 mg、1.02 mmol）及びMsCl（70.7 mg、618 μmol）を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、水（10 mL）に注ぎ、DCM（2×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（100 mg、83%）を薄黄色の油として生じた。LCMS（方法C）：0.72分、 m/z ：233.8 $[M+H]^+$ 。

40

【0397】

ステップ6：4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1-〔1-（2，2，2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル〕-1H-ピラゾール

50

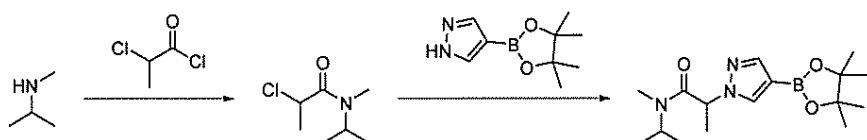
DMF (2 mL) 中のメタンスルホン酸 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル (500 mg、2.14 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (1.04 g、3.21 mmol)、KI (935 mg、0.21 mmol)、及び 4-(4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (372 mg、1.92 mmol) を添加し、反応物を 80 °C で 2 時間撹拌した。水 (10 mL) を添加し、有機物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した (extracted)。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA、5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製し、表題生成物 (130 mg、20%) を無色の油として生じた。LCMS (方法 C) : 1.25 分、m/z : 331.9 [M+H]⁺

10

【0398】

中間体 E20 : N-メチル-N-(プロパン-2-イル)-2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンアミド

【化66】



20

ステップ1 : 2-クロロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)プロパンアミドを生じる

DCM (14 mL) 中のメチル(プロパン-2-イル)アミン (1 g、13.6 mmol) の溶液に、Et₃N (2.28 g、22.6 mmol) 及び 2-クロロプロパノイルクロリド (1.43 g、11.3 mmol) を 0 °C で添加した。溶液を N₂ 下にて 0 °C で 1 時間撹拌した。溶液を水 (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配し、次いで、有機物を収集し、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc、5 / 1) によって精製し、表題生成物 (1.46 g、66%) を白色の油として生じた。

30

【0399】

ステップ2 : N-メチル-N-(プロパン-2-イル)-2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンアミド

DMF (25 mL) 中の 2-クロロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)プロパンアミド (1.45 g、8.86 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (3.05 g、22.1 mmol) 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)-1H-ピラゾール (1.43 g、7.38 mmol) を添加した。溶液を N₂ 下にて 130 °C で一晩撹拌した。水 (20 mL) を添加し、有機物を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc、5 / 1) によって精製し、表題生成物 (1.46 g、51%) を白色の固体として生じた。

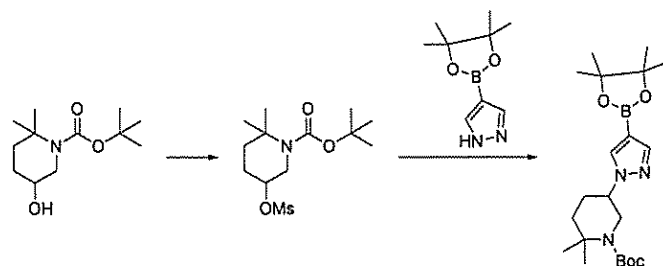
40

【0400】

中間体 E21 : 2, 2-ジメチル-5-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

50

【化 6 7】



10

ステップ1：2，2-ジメチル-5-（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DCM（5mL）中の5-ヒドロキシ-2，2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（50mg、218 μ mol）の混合物に、Et₃N（51.7mg、654 μ mol）及びMsCl（29.8mg、261 μ mol）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水（10mL）に注ぎ、有機物をEtOAc（3 $\times$ 10mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（10mL）で洗浄し、減圧下で濃縮して、表題化合物（60.0mg、89%）を無色の油として生じた。

【0401】

ステップ2：2，2-ジメチル-5-（4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DMF（15mL）中の2，2-ジメチル-5-（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（370mg、1.20mmol）、4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（242mg、1.25mmol）及びCs₂CO₃（779mg、2.40mmol）の混合物を、90℃で一晩攪拌した。混合物を水（20mL）に注ぎ、EtOAc（10mL $\times$ 2）で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC（DCM／MeOH＝99／1）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

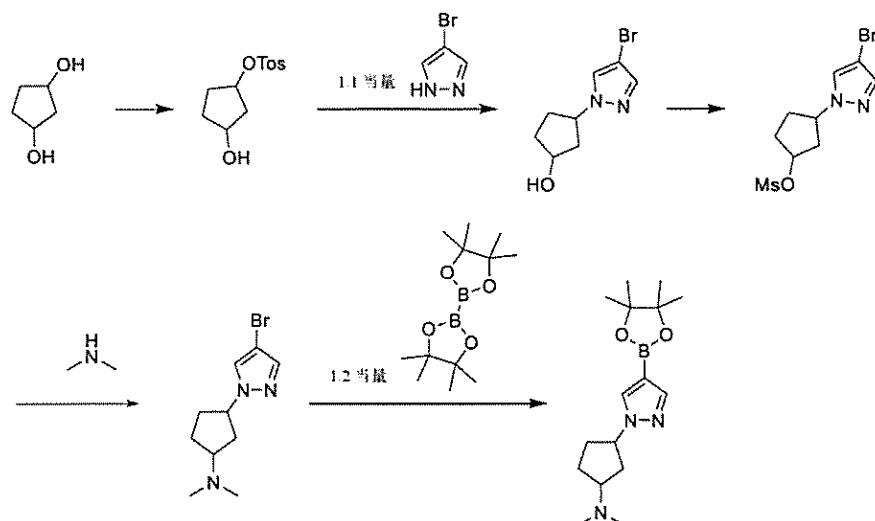
20

30

【0402】

中間体E22：N，N-ジメチル-3-〔4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル〕シクロペンタン-1-アミン

【化 6 8】



40

50

ステップ1：4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-ヒドロキシシクロペンチル

DCM (5 mL) 中のシクロペンタン-1, 3-ジオール (1 g、9.79 mmol)、Et₃N (3.95 g、39.1 mmol) 及び TsCl (1.94 g、10.2 mmol) の混合物を、0℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc、2:1) によって精製し、表題生成物 (1.20 g、48%) を黄色の油として得た。LCMS (方法A) : 2.93分、m/z 279.0 [M+Na]⁺

【0403】

ステップ2：3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタン-1-オール

DMF (30 mL) 中の4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-ヒドロキシシクロペンチル (1.2 g、4.68 mmol)、Cs₂CO₃ (2.77 g、4.68 mmol)、及び4-ブロモ-1H-ピラゾール (687 mg、4.68 mmol) の混合物を、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=20/1) によって精製し、表題生成物 (750 mg、69%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法A) : 4.25分、m/z 231.0 [M+H]⁺

【0404】

ステップ3：4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル

DCM (5 mL) 中の3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンタン-1-オール (750 mg、3.24 mmol)、Et₃N (1.30 g、12.9 mmol)、及びTsCl (739 mg、3.88 mmol) の混合物を、0℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc、2:1) によって精製し、表題生成物 (100 mg、8%) を黄色の油として得た。LCMS (方法A) : 2.93分、m/z 386.0 [M+H]⁺。

【0405】

ステップ4：3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルシクロペンタン-1-アミン

DMF (3 mL) 中の4-メチルベンゼン-1-スルホン酸3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル (100 mg、259 µmol) 及びK₂CO₃ (253 mg、777 µmol) の混合物に、ジメチルアミン (1.2当量) を添加し、混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=20/1) によって精製し、表題生成物 (110 mg、>100%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法B) : 1.00分、m/z 258.0 [M+H]⁺。

【0406】

ステップ5：N,N-ジメチル-3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロペンタン-1-アミン

脱気した1,4-ジオキサン (2 mL) 中の3-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルシクロペンタン-1-アミン (110 mg、426 µmol)、B₂(pin)₂ (129 mg、511 µmol)、Pd(dppf)Cl₂ (31.1 mg、42.6 µmol)、及びAcOK (83.6 mg、852 µmol) の混合物を、N₂下にて100℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取TLC

10

20

30

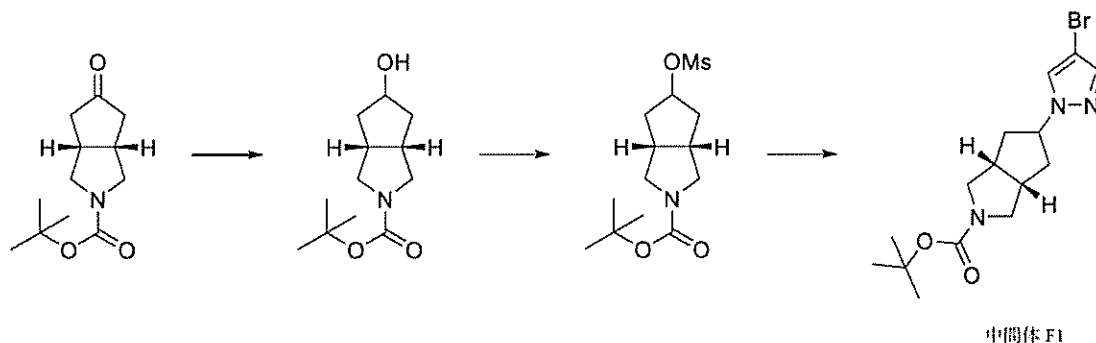
40

50

(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、表題生成物(60mg、46%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法B):3.5分、 m/z 306.0[M+H]⁺[0407]

ハロゲノピラゾール中間体Fの合成

中間体F1:(3aR,6aS)-5-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル【化69】



10

ステップ1:(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル

MeOH(50mL)中の(3aR,6aS)-5-オキソ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル(2.3g、10.2mmol)の溶液に、NaBH₄(1.92g、50.9mmol)を添加し、混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCM(10mL)とH₂O(10mL)との間で分配した。有機相を除去し、水性物をDCM(2×25mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物(2.20g、95%)を黄色の油として生じた。LCMS:(方法A):2.70分、 m/z :228.1[M+H]⁺[0408]

20

ステップ2:(3aR,6aS)-5-(メタンスルホニルオキシ)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル

DCM(50mL)中の(3aR,6aS)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル(2.2g、9.67mmol)及びEt₃N(2.93g、29.0mmol)の溶液に、MsCl(1.65g、14.5mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。有機物をDCM(2×100mL)で抽出し、組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物(3.00g、>100%)を黄色の油として生じた。LCMS:(方法A)、3.22分、 m/z :306.1[M+H]⁺。

30

【0409】

ステップ3:(3aR,6aS)-5-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル

MeCN(60mL)中の(3aR,6aS)-5-(メタンスルホニルオキシ)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸tert-ブチル(3g、9.82mmol)及びCs₂CO₃(6.38g、19.6mmol)の混合物に、4-ブロモ-1H-ピラゾール(2.16g、14.7mmol)を添加し、混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCM(10mL)及びH₂O(10mL)において分配した。有機相を収集し、水性物をDCM(2×25mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)によって精製し、表題生成物(2.17g、62%)を黄色の固体として生じた。LCMS:(方法A)、2.19分、 m/z :378.1、380.1[M+Na]⁺

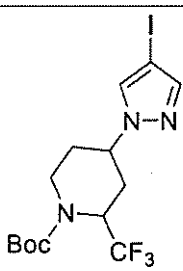
40

50

【0410】

以下の中間体 F 1 3 を、4-ヨード-1H-ピラゾール及び4-オキソ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを用いて中間体 F 1 の合成に従って調製した。

【表 7】

ハロゲンピラゾール	LCMS	中間体 F
	(方法A) : 4.13分、 m/z : 446.1 $[M+H]^+$	中間体 F 1 3

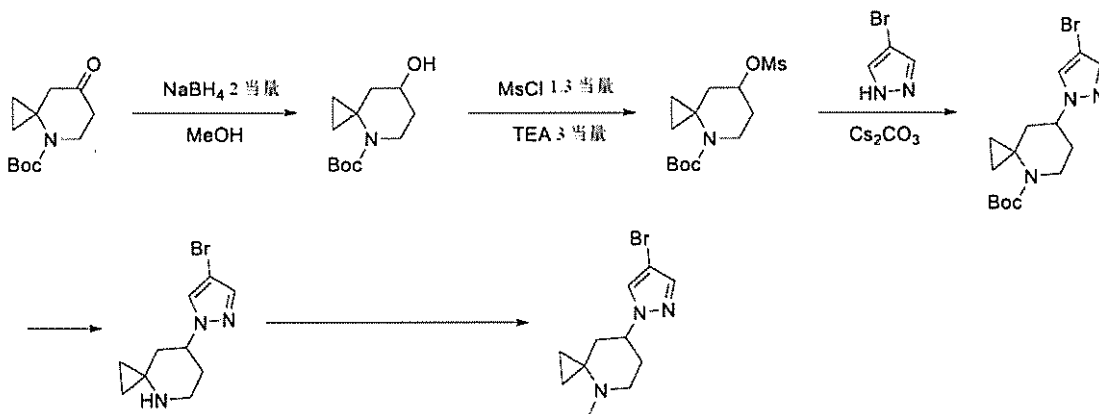
10

【0411】

中間体 F 2 : 7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン

【化 7 0】

20



30

ステップ 1 : 7-ヒドロキシ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル

MeOH (400 mL) 中の 7-オキソ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (25 g、110 mmol) の溶液に、NaBH₄ (12.4 g、330 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機物を水 (3×200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (26.0 g、>100%) を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで利用した。LCMS : (方法 A) : 1.29分、 m/z 250.2 $[M+Na]^+$

40

【0412】

ステップ 2 : 7-(メタンスルホニルオキシ)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル

DCM (300 mL) 中の 7-ヒドロキシ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (26 g、114 mmol) 及び Et₃N (34.5 g、342 mmol) の溶液に、MsCl (15.5 g、136 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水 (3×200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (34.0 g、97%) を黄色の油として生じた。LCMS : (方法 A) : 2.04分、 m/z 328.2 $[M+Na]^+$

50

【0413】

ステップ3：7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチル

MeCN(350mL)中の7-(メタンスルホニルオキシ)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチル(34g、111mmol)、4-ブロモ-1H-ピラゾール(19.5g、133mmol)、及びCs₂CO₃(72.3g、222mmol)の混合物を、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=20/1~1/1)によって精製して、表題生成物(28.0g、71%)を無色の油として生じた。LCMS：(方法A)：1.90分、m/z 378.2、380.2 [M+Na]⁺

10

【0414】

ステップ4：7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン

ジオキサン中のHCl(4M、60mL)中の7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボン酸tert-ブチル(28g、78.5mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、表題生成物を白色の固体としてのHCl塩(26.0g)として生じた。LCMS：(方法A)0.93分、m/z 256.1、258.1 [M+H]⁺

【0415】

ステップ5：7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン

DCM(300mL)中の7-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-アザスピロ[2.5]オクタン(26g、101mmol)及び(CH₂O)_n(15.2g、505mmol)の溶液に、NaBH(OAc)₃(31.9g、151mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。H₂O(100mL)を添加し、有機物を分離した。有機層を水(2×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物(20.0g、73%)を無色の油として生じた。LCMS：(方法A)：0.64分、m/z：270.2、272.2 [M+H]⁺

20

【0416】

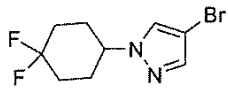
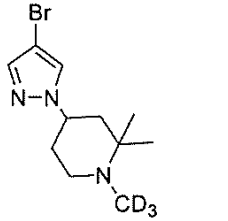
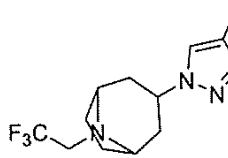
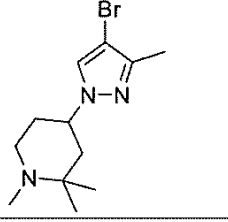
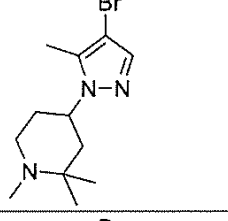
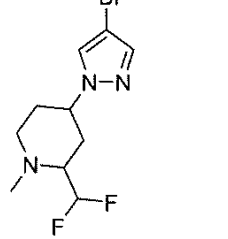
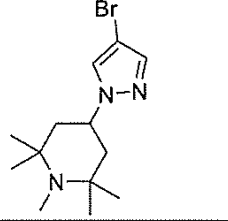
以下の中間体F3~F10を、中間体F2の合成に従って調製した。

30

40

50

【表 8 - 1】

ハロゲンピラゾール	LCMS	中間体F
	(方法A) : 1. 37分、m/z : 270. 1、272. 1 [M+H] ⁺	中間体F 3
	(方法A) : 4. 09分、m/z : 275. 1、277. 1 [M+H] ⁺	中間体F 4
	(方法A) : 3. 65分、m/z : 338. 1、340. 1 [M+H] ⁺	中間体F 5
	(方法A) : 1. 88分、m/z : 286. 1、288. 1 [M+H] ⁺	中間体F 6
	(方法A) : 1. 82分、m/z : 286. 1、288. 1 [M+H] ⁺	中間体F 7
	(方法A) : 1. 26分、m/z : 294. 0、296. 0 [M+H] ⁺	中間体F 8
	(方法A) : 1. 97分、m/z : 300. 1、302. 1 [M+H] ⁺	中間体F 9

10

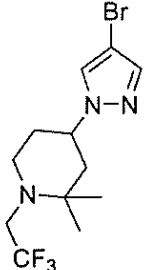
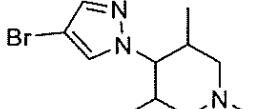
20

30

40

50

【表 8 - 2】

	(方法A) : 3. 86分、m/z : 340. 1、342. 1 [M + H] ⁺	中間体F10
	(方法B) : 1. 49分、m/z : 272. 1、274. 1 [M + H] ⁺	中間体F15

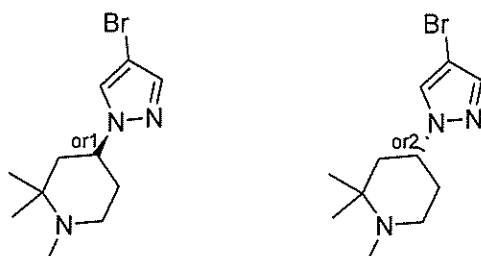
10

【0417】

中間体F11及びF12 : (R) - 4 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2, 2 - トリメチルピペリジン及び (S) - 4 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2, 2 - トリメチルピペリジン

【化71】

20



(R) - 4 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2, 2 - トリメチルピペリジン及び (S) - 4 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1, 2, 2 - トリメチルピペリジンを、ラセミ混合物 (4 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体F2のステップ4及び5の合成に従って、ステップ4、化合物13、4 - (4 - (4 - アミノ - 3 - ((4 - ジフルオロメチル) スルホンアミド) - 3 - ((S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから取得された) のキラルSFC精製によって取得した。機器SFC - 150mgm、カラム : YMCセルロースSC (20 × 250mm、5um)、温度 : 30℃、移動相 : CO₂ / IPA [0.5% NH₃ (MeOH中7M)] = 95 / 5、流量 : 40ml / 分、背圧 : 100バール。ピーク1 = 0.89分、ピーク2 = 1.09分

30

【0418】

40

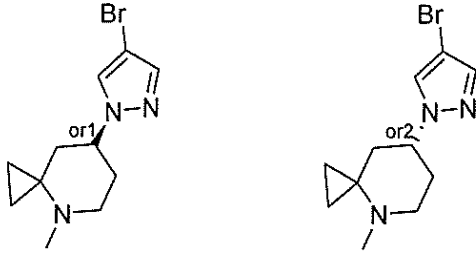
鏡像体過剰率を、UPCC (Waters)、カラム : YMCセルロースSC (4.6 × 100mm 3um)、温度 : 40℃、移動相 : CO₂ / IPA [1.0% NH₃ (MeOH中7M)] = 90 / 10、流量 : 3mL / 分で計算した。両方の鏡像異性体は、> 98% eeの鏡像体過剰率を有する。

【0419】

中間体F13及びF14 : (R) - 7 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン及び (S) - 7 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2.5] オクタン

50

【化 7 2】



10

(R) - 7 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2 . 5] オクタン及び (S) - 7 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2 . 5] オクタンを、ラセミ 7 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 4 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (中間体 F 2) のキラル HPLC 精製によって取得した。カラム: CHIRALCEL (登録商標) AD-H、カラムサイズ: 21.2 × 250 mm、5 μm、移動相: n-ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 70/30/0.1 (v/v/v)、流量: 20 mL/分、温度: 35 °C。

【0 4 2 0】

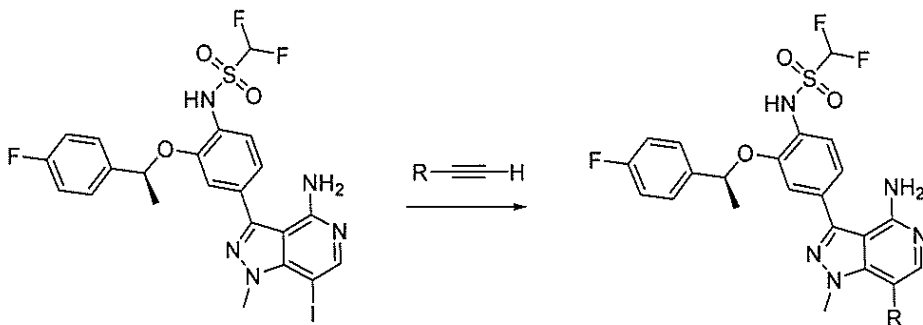
鏡像体過剰率を計算した: CHIRALCEL (登録商標) AD-H、カラムサイズ: 0.46 cm 内径 × 25 cm 長さ × 5 μm、注入: 5 μL、移動相: n-ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 70/30/0.1 (v/v/v)、流量: 1.0 mL/分、試料溶液: MeOH/EtOH = 1/1 (v/v) 中 1.1 mg/mL。ピーク 1 = 4.72 分、ピーク 2 = 9.64 分。両方の鏡像異性体は、> 99% ee の鏡像体過剰率を有する。

20

【0 4 2 1】

中間体 A 1 B 1 とアルキンとの間の菌頭反応の一般手順 A 2

【化 7 3】



30

脱気した DMF (0.2 M) 中の N - (4 - {4 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル} - 2 - [(1 S) - 1 - 4 - フルオロフェニル) エトキシ] フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量)、CuI (1 当量)、Et₃N (3 当量)、及びアルキン (2 当量) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (0.1 当量) を添加し、混合物を MW 下にて 130 °C で 1 時間、又は TLC によってチェックされる反応完了まで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) 又は分取 TLC によって精製して、表題化合物を黄色の固体として生じた。

40

【0 4 2 2】

以下の化合物を、一般手順 A 2 に従って調製した。

50

【表 9 - 1】

化合物 番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	アル キン SM
化合物 56	(S)-N-(4-(4-アミノ -1-メチル-7-(プロ パ-1-イン-1-イル)- III-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-3-イル)- 2-(1-(4-フルオロフ エニル)エトキシ)フ エニル)-1,1-ジフル オロメタンスルホン アミド		35%	(方法A): 3.37分、 m/z: 530.2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.85(s, 1H), 7.64- 7.55(m, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18- 7.12(m, 4H), 7.01(t, J=5.2, 8Hz, 1H), 5.99(s, 2H), 5.66(q, J=6.4Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.58(d, J=6.4Hz, 3H)	プロ ピン (DMF 中 1H)
化合物 58	(S)-N-(4-(4-アミノ -1-メチル-7-((テト ラヒドロ-2H-ピラン -4-イル)エチニル)- III-ピラゾロ[4,3-c] ピリジン-3-イル)- 2-(1-(4-フルオロフ エニル)エトキシ)フ エニル)-1,1-ジフル オロメタンスルホン アミド		62%	(方法A): 3.29分、 m/z: 600.2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.66-7.16(m, 8H), 6.09- 5.74(m, 3H), 4.23(s, 3H), 3.84- 3.80(m, 2H), 3.48-3.42(m, 3H), 3.32- 2.96(m, 1H), 1.89-1.85(m, 3H)	4-エ チニ ルテ トラ ヒド ロ- 2H-ピ ラン

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

128	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		11%	(方法A): 3.54分、 m/z: 681.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) 10.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.14 (q, J=5.2Hz, 2H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.14 (2, 2, 8- 7.11 (m, 4H), 7.01 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.17 (q, J=10.7Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.59 (d, J=4Hz, 3H).	4-エ チニ ル-1- (2,2, 8- トリ フル オ ロエ チル) ピペ リジ ン
-----	---	--	-----	--	--	---

10

20

30

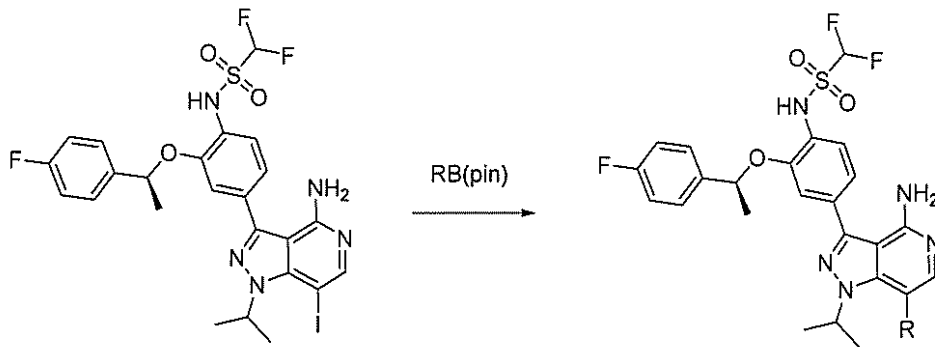
40

【0423】

中間体 A 2 B 1 とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順 A 3

50

【化 7 4】



10

脱気した 1, 4-ジオキサン / H_2O (4 / 1, 0.2 M) 中の (S)-N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量)、ボロン酸エステル (1.1 当量)、 Na_2CO_3 (3 当量)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.1 当量) の混合物を、 N_2 下にて 100 °C で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した (3 回)。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

20

【0 4 2 4】

以下の化合物を、一般手順 A 3 に従って調製した。

30

40

50

【表 10 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	1H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 50	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジプロピルオロメタンスルホンアミド		55%	(方法 A) : 3.07 分、 m/z: 597. 2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 8.68 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.8Hz, 3H), 7.14 (t, J=52.4Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.64 (q, J=6.0Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.60 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.24 (dd, J=2.4, 2.0Hz, 6H).	1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロピリジン
化合物 51	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-イソプロピル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジプロピルオロメタンスルホンアミド		19%	(方法 A) : 3.28 分、 m/z: 670. 2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.6Hz, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (t, J=52.4Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.63 (q, J=5.2Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J=11.2Hz, 2H), 5.22 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.59 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.27 (d, J=5.6Hz, 6H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

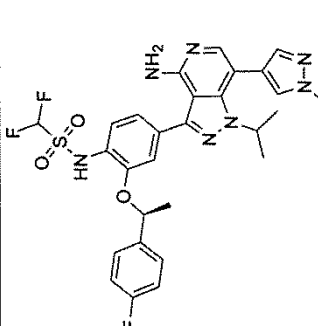
20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

化合物 52	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メ イソプロピロピラゾール-4- チル)-1H-ピラゾロ イル)-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-3-イ ル)-2-(1-(4-フルオロ フェニル)エトキシ)フ エニル)-1,1-ジフルオ ロメタンスルホンアミ ド		16%	LCMS(方法 A):3.19分、 m/z:600.2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆):7.92(s, 1H), 7.64- 7.56(m, 4H), 7.50(s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19- 7.14(m, 4H), 7.12(s, 1H), 7.03(s, 0.4H), 6.90(s, 0.2H), 6.33(s, 2H), 5.62(q, J=6.0Hz, 1H), 4.59- 4.53(m, 1H), 3.92(s, 3H), 1.59(d, J=5.6Hz, 3H), 1.28(t, J=5.6Hz, 6H).	1-メチル-4- (4,4,5,5-テ トラメチル- 1,3,2-ジオ キサボロラ ン-2-イル)- 1H-ピラゾ ール
--------	--	--	-----	---	---	---

10

20

30

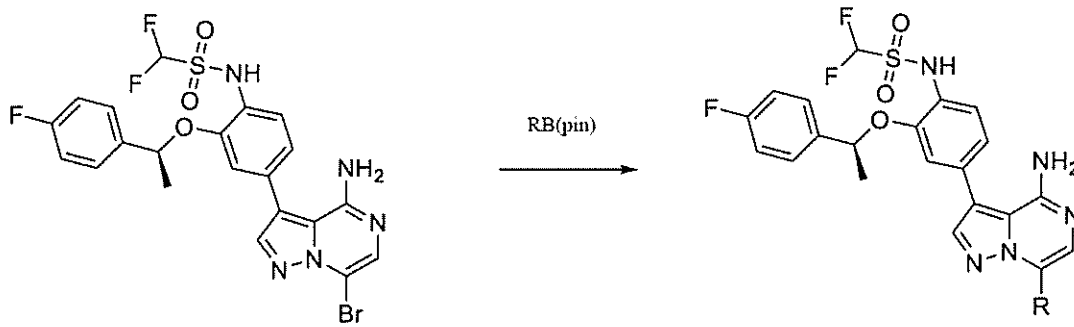
40

【 0 4 2 5】

中間体 A 3 B 1 とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順 A 4

50

【化 7 5】



10

脱気した 1, 4-ジオキサン／H₂O（4／1、0.2 M）中の（S）-N-（4-（4-アミノ-7-ブロモピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-3-イル）-2-（1-（4-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド（1 当量）、ボロン酸エステル（1.1 当量）、Na₂CO₃（3 当量）、及び Pd（dppf）Cl₂（0.1 当量）の混合物を、N₂ 下にて 100℃で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した（3 回）。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH 又は PE／EtOAc）によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

20

【0 4 2 6】

以下の化合物を、一般手順 A 4 に従って調製した。

30

40

50

【表 1 1 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 35	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール		31%	(方法 A): 3.36 分、 m/z: 558.2 [M+H] ⁺ .	(400MHz, CDCl ₃): 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (t, J=5.3, 5.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 36	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール		52%	(方法 A): 3.41 分、 m/z: 628.2 [M+H] ⁺ .	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.61 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.68 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.51 (td, J=10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.50 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.92 (m, 5H), 1.59 (d, J=6.1 Hz, 3H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

化合物 37	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		32%	(方法 A): 3.10 分、 m/z: 588.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.59 (m, 4H), 5.90 (s, 2H), 5.68 (q, J=6.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.78 (q, J=5.3 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.2 Hz, 3H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-イル]エタノール
化合物 39	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(ピリジン-4-イル)ピラジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		33%	(方法 A): 3.15 分、 m/z: 555.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.50 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J=4.2 Hz, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (m, 2H), 5.68 (q, J=6.1 Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.2 Hz, 3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

10

20

30

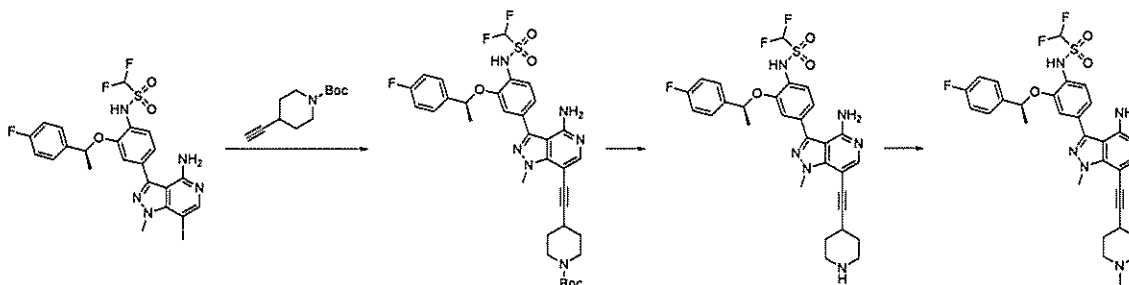
40

【0 4 2 7】

化合物 7 9 及び 8 0

50

【化 7 6】



10

ステップ 1：4-（2- {4-アミノ-3- [4-（ジフルオロメタンスルホンアミド）-3- [（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ] フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-7-イル} エチニル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-エチニルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた一般手順 A 2 に従って、表題化合物（88%）を黄色の固体として取得した。

【0428】

ステップ 2：（S）-N-（4-（4-アミノ-1-メチル-7-（ピペリジン-4-イルエチニル）-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル）-2-（1-（4-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物 79）

20

HCO₂H（2 mL）中の 4-（2- {4-アミノ-3- [4-（ジフルオロメタンスルホンアミド）-3- [（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ] フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-7-イル} エチニル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（300 mg、429 μmol）の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水 Na₂CO₃ で pH = 8 に調整した。残渣を水（5 mL）で希釈し、有機物を EtOAc（3 × 5 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC（DCM/MeOH = 95/5）によって精製し、表題生成物（140 mg、54%）を白色の固体として生じた。LCMS（方法 A）：2.83 分、m/z 599.1 [M]⁺。1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：7.80（s, 1H）, 7.64-7.53（m, 1H）, 7.50（q, J = 4 Hz, 2H）, 7.34（d, J = 8 Hz, 1H）, 7.12（t, J = 8 Hz, 1H）, 6.90（d, J = 8 Hz, 1H）, 7.18-7.10（m, 1H）, 6.84（s, 1H）, 6.33（t, J = 5.2 Hz, 1H）, 6.00（s, 2H）, 5.63（q, J = 8 Hz, 1H）, 4.15（s, 3H）, 3.23（s, 2H）, 3.00（s, 3H）, 2.04（s, 2H）, 1.76（s, 2H）, 1.50（d, J = 6.2 Hz, 3H）

30

【0429】

ステップ 3：（S）-N-（4-（4-アミノ-1-メチル-7-（（1-メチルピペリジン-4-イル）エチニル）-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル）-2-（1-（4-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物 80）

40

DCM（10 mL）中の N-（4- {4-アミノ-1-メチル-7- [2-（ピペリジン-4-イル）エチニル]-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル} -2- [（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ] フェニル）-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド（120 mg、0.2 mmol）の溶液に、パラホルムアルデヒド（11.9 mg、0.4 mmol）及び NaBH（OAc）₃（127 mg、0.6 mmol）を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 TLC（MeOH/DCM：1/20）によって精製し、表題化合物（40 mg、32%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法 A）：2.80 分、m/z 613.3 [

50

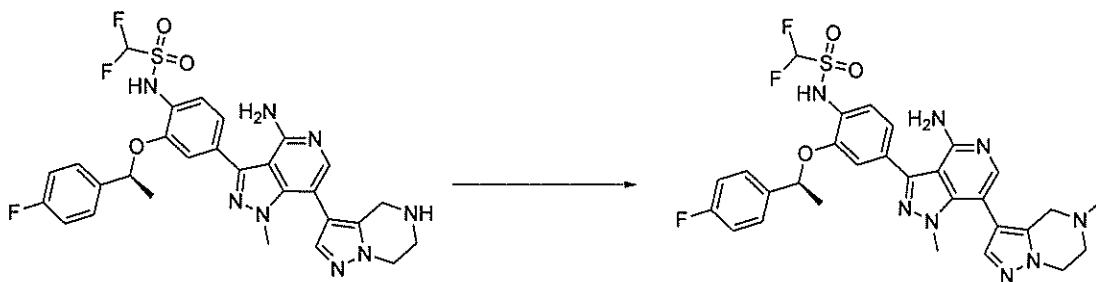
$[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (q, $J=4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 4H), 7.13 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.65 (q, $J=4$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.18–1.98 (m, 4H), 1.57 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.23 (s, 2H).

【0430】

化合物91: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

【化77】



20

ステップ1: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DCM (5 mL) 中の (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (化合物90、34 mg、55.4 μ mol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (5.37 mg、66.4 μ mol) 及び N a B H (O A c)₃ (58.7 mg、277 μ mol) を添加した。飽和含水 N a H C O₃ (10 mL) を添加する前に、反応混合物を室温で45分間攪拌し、水層を E t O A c (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH、10:1) によって精製して、表題化合物 (10 mg、29%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法B): 2.85分、 m/z : 627.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.4, 5.4$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10–7.02 (m, 3H), 5.56 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.04 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.69 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

30

40

【0431】

以下の化合物を、化合物91と同様に調製した。

【表 1 2 - 1】

化合物 番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	出発物 質
99	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-III)-ピラゾール-4-イル)-III)-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール		19%	(方法 A): 2.78 分、 m/z: 667. 2 [M+H] ⁺	(400MHz, MeOD- d ₄): 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (t, J=4.5 Hz, 4H), 7.14 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 3H), 5.55 (q, J=6.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.95 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.85 (m, 4H), 2.84 (s, 4H), 1.69 (d, J=6.4 Hz, 3H).	78

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

148	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ヒリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		23%	(方法 A) : 2.92 分、 m/z: 723. 2[M+H] ⁺	(400MHz, MeOD-d ₄) : 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (t, J=4.1Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.58 (t, J=5.3, 3Hz, 1H), 5.46 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.96 (d, J=11.7Hz, 1H), 2.76 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.54 (d, J=2.2Hz, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.22 (d, J=14.1Hz, 1H), 2.12 (td, J=13.8, 12.8, 5.0Hz, 1H), 2.00 (dd, J=12.7, 4.0Hz, 1H), 1.59 (d, J=6.4Hz, 3H).	149
164	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-((3aR,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-1H-ピラゾノール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		31%	(方法 A) : 2.29 分、 m/z: 681. 2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 10.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.38 (d, J=8Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 6.78 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 4H), 1.55 (d, J=4Hz, 3H).	163

10

20

30

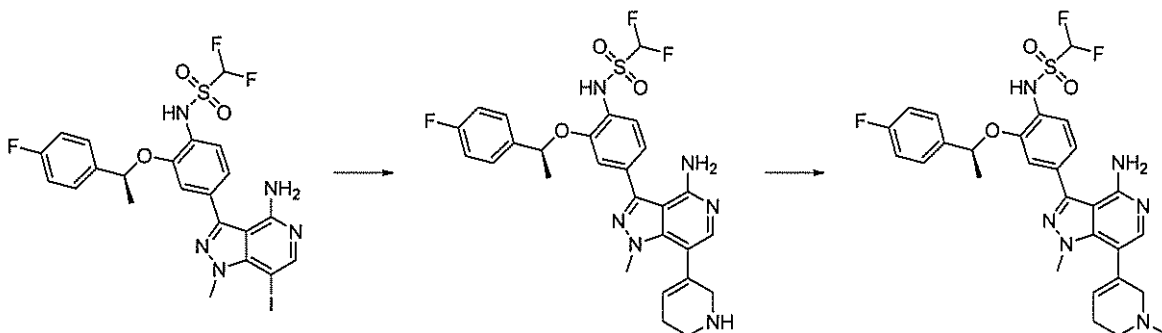
40

【 0 4 3 2】

化合物 5 4 及び化合物 5 5

50

【化 7 8】



10

ステップ1：(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(化合物54)

1,4-ジオキサン(15 mL)中の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1 g、3.23 mmol)の溶液に、ジオキサン(10 mL)中の2 M HClを添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、白色の固体を生じた。固体を脱気した1,4-ジオキサン/H₂O(4/1、10 mL)に溶解させ、(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(700 mg、1.13 mmol)、Na₂CO₃(358 mg、3.38 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(92.2 mg、113 μmol)を添加した。次いで、溶液を100℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(20 mL)に注ぎ、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、表題生成物(300 mg、46%)を褐色の固体として生じた。LCMS(方法A):2.63分、m/z:573.2[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):10.85(s, 1H), 7.54(dd, J=8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15(t, J=8.9 Hz, 2H), 7.06-6.98(m, 2H), 5.87(s, 1H), 5.64(q, J=6.3 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2.99(s, 2H), 2.61(s, 3H), 2.47(s, 2H), 1.55(d, J=6.3 Hz, 3H).

20

30

【0433】

ステップ2：(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(化合物55)

MeOH(3 mL)中の(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(20 mg、34.9 μmol)及びパラホルムアルデヒド(20.8 mg、348 μmol)の混合物を、室温で12時間撹拌した。NaBH₃CN(8.73 mg、139 μmol)を添加し、混合物を室温で20分間撹拌した。反応混合物を水(40 mL)に注ぎ、有機物をEtOAc(2×40 mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15/1)によって精製して、表題生成物(10.0 mg、49%)を褐色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.73分、m/z

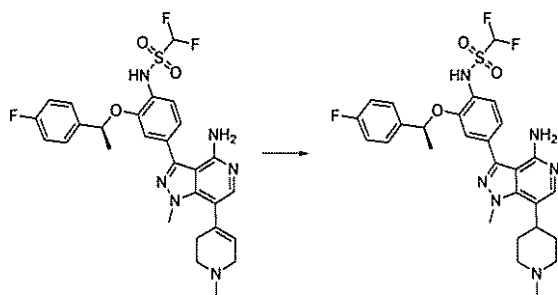
40

50

: 611.2 [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.85 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.06–6.98 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.55 (d, J=6.3 Hz, 3H).

【0434】

化合物42: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
【化79】



ステップ1: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド THF (10 mL) 中の (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (90 mg、153 μmol)、NaBH₄ (11.5 mg、306 μmol)、及び AcOH (27.5 mg、459 μmol) の混合物を、45 °Cで一晩撹拌した。HCl (1 M、5 mL) を添加し、反応混合物を5分間撹拌した。反応混合物を飽和含水Na₂CO₃でpH=8に調整し、有機物をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=15/1) によって精製し、表題生成物 (7 mg、7%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法A): 3.30分、m/z 589.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.43 (q, J=6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.70 (d, J=6.4 Hz, 3H).

【0435】

化合物40: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

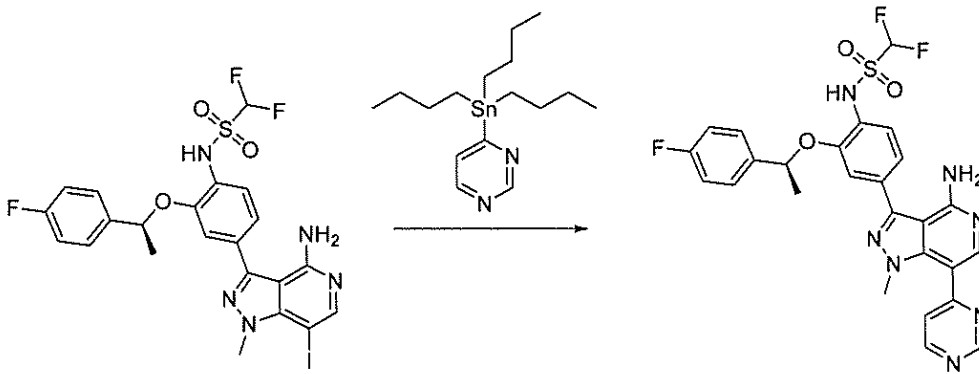
20

30

40

50

【化 8 0】



10

ステップ1：(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

脱気したMePh(2mL)中の(S)-N-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(70mg、113μmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(13.0mg、11.3μmol)、KF(32.8mg、565μmol)、及び4-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(41.7mg、113μmol)を添加し、混合物を、μW照射を用いて130℃で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取TLC(DCM/MeOH=40/1)によって精製し、表題生成物(7.0mg、11%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法C):3.30分、m/z570.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):9.30(s, 1H), 8.81(d, J=5.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(d, J=4.4Hz, 1H), 7.32(q, J=4.4Hz, 2H), 7.21(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 3H), 6.35(t, J=53.6Hz, 1H), 5.47(q, J=6.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 3.95(s, 3H), 1.69(d, J=6.4Hz, 3H)。

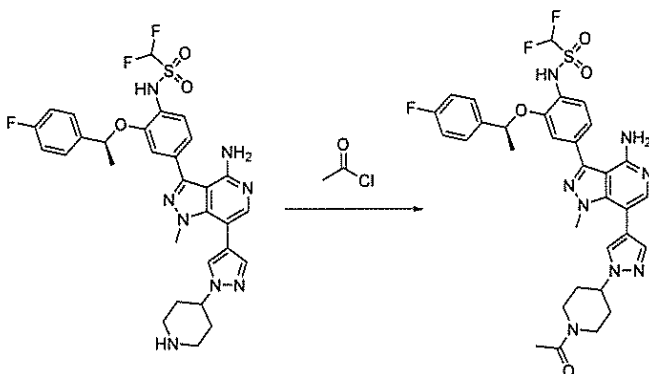
20

30

【0436】

化合物109：(S)-N-(4-(7-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化 8 1】



40

ステップ1：(S)-N-(4-(7-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

] ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DCM (10 mL) 中の化合物 59 (150 mg、234 μmol) 及び Et_3N (70.9 mg、702 μmol) の溶液に、 AcCl (18.3 mg、234 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 TLC (DCM: MeOH、20:1) によって精製し、表題生成物 (80.0 mg、50%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A) 2.88 分、 m/z 683.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59–7.55 (m, 3H), 7.43–7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18–7.14 (m, 4H), 6.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.66 (q, J = 4 Hz, 1H), 4.55–4.44 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.15–2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.99–1.80 (m, 2H), 1.60 (d, J = 8 Hz, 3H).

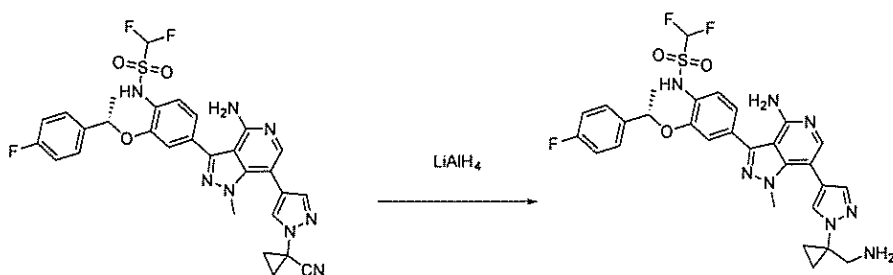
10

【0437】

化合物 89: (S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化 8 2】

20



ステップ 1: (S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1-(アミノメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

30

乾燥 THF (2 mL) 中の N-(4-{4-アミノ-7-[1-(1-シアノシクロプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル})-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド 96 (30 mg、48.1 μmol) の 0°C の溶液に、 LiAlH_4 (3.65 mg、96.2 μmol) を添加した。反応混合物を N_2 下にて室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM: MeOH、98:2) によって精製して、表題生成物 (15.0 mg、50%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 E): 0.34 分、 m/z : 627.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53–7.49 (m, 3H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.40 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 5.65 (br s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.52–1.23 (m, 7H).

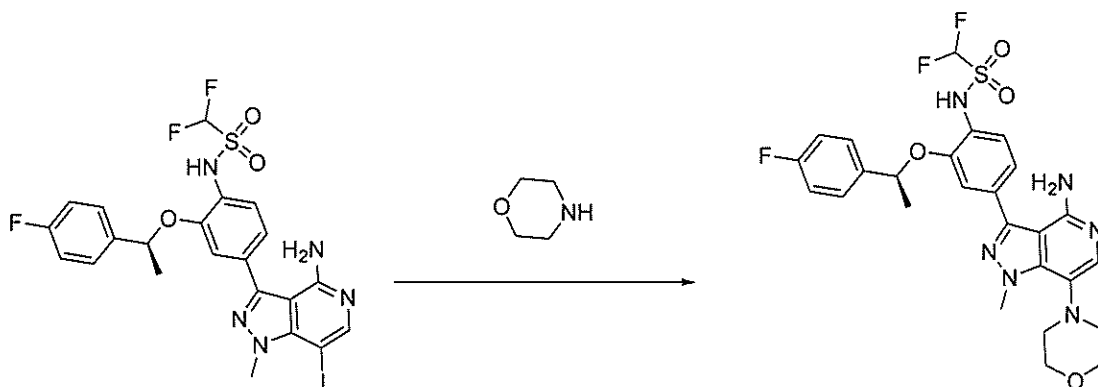
40

【0438】

化合物 141: N-{4-[4-アミノ-1-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

50

【化 8 3】



10

ステップ1：N-〔4-〔4-アミノ-1-メチル-7-（モルホリン-4-イル）-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル〕-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド

エチレングリコール（3 mL）中のN-（4-〔4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド（300 mg、485 μmol）、モルホリン（422 mg、4.85 mmol）、及びK₂CO₃（200 mg、1.45 mmol）の混合物を、130℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗混合物を分取TLC（DCM／MeOH：99／1）によって精製して、表題化合物（8 mg、3%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.04分、m/z：577.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：7.67（d，J=8.2 Hz，1H），7.50（s，1H），7.35-7.29（m，2H），7.16（dd，J=8.2，1.8 Hz，1H），7.07-6.99（m，3H），6.35（t，J=53.6 Hz，1H），5.83（s，2H），5.46（q，J=6.3 Hz，1H），4.35（s，3H），3.97（d，J=9.4 Hz，2H），3.82-3.67（m，2H），3.00（d，J=16.7 Hz，4H），1.68（d，J=6.4 Hz，3H）。

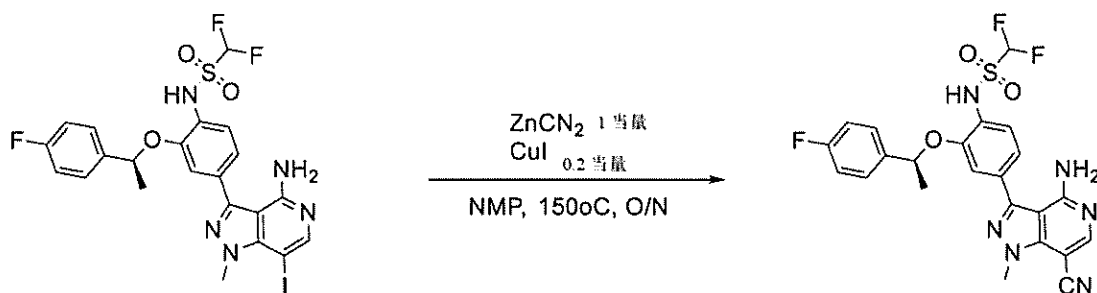
20

30

【0439】

化合物133：N-（4-〔4-アミノ-7-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化 8 4】



40

ステップ1：N-（4-〔4-アミノ-7-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド

NMP（4 mL）中のN-（4-〔4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド（300 mg、485 μmol）と、モルホリン（422 mg、4.85 mmol）及びK₂CO₃（200 mg、1.45 mmol）の混合物を、130℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗混合物を分取TLC（DCM／MeOH：99／1）によって精製して、表題化合物（8 mg、3%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.04分、m/z：577.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：7.67（d，J=8.2 Hz，1H），7.50（s，1H），7.35-7.29（m，2H），7.16（dd，J=8.2，1.8 Hz，1H），7.07-6.99（m，3H），6.35（t，J=53.6 Hz，1H），5.83（s，2H），5.46（q，J=6.3 Hz，1H），4.35（s，3H），3.97（d，J=9.4 Hz，2H），3.82-3.67（m，2H），3.00（d，J=16.7 Hz，4H），1.68（d，J=6.4 Hz，3H）。

50

10

化合物 44: (S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド

20



40

50

DMF (50 mL) 中の (S) - 3 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (2.5 g、6.13 mmol) 及び NIS (2.74 g、12.2 mmol) の混合物を、N₂ 下にて 85 °C で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc、4 : 1 ~ 1 : 4) によって精製して、表題生成物 (1.1 g、33 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.51 分、m/z : 534.3 [M+H]⁺。

【0442】

ステップ 3 : (S) - 3 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン

1, 4 - ジオキサン / H₂O (4 / 1、25 mL) 中の (S) - 3 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (1.1 g、2.06 mmol)、1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (573 mg、2.06 mmol)、K₂CO₃ (854 mg、6.18 mmol)、及び Pd (dppf) Cl₂ (168 mg、206 μmol) の混合物を、N₂ 下にて 100 °C で 10 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc、4 : 1 ~ 1 : 4) によって精製し、精製して、表題生成物 (0.9 g、76 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.10 分、m/z : 558.6 [M+H]⁺。

【0443】

ステップ 4 : (S) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) フェニル) - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン

MeOH (18 mL) 及び飽和含水 NH₄Cl (6 mL) 中の (S) - 3 - (3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (0.9 g、1.61 mmol) 及び Zn 粉末 (525 mg、8.04 mmol) の混合物を、60 °C で 8 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、有機物を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc、1 : 4 ~ 1 : 10) によって精製して、表題生成物 (330 mg、39 %) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 2.85 分、m/z : 528.6 [M+H]⁺。

【0444】

ステップ 5 : (S) - N - (4 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホンアミド

DCM (2.5 mL) 及びピリジン (0.5 mL) 中の (S) - 3 - (4 - アミノ - 3 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ) フェニル) - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - アミン (100 mg、189 μmol) 及び 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホニルクロリド (51.6 mg、283 μmol) の溶液を、35 °C で 10 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1) によって精製して、表題生成物 (7 mg、6 %) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.17 分、m/z : 674.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 -

7.28 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.11–7.00 (m, 3H), 5.47 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.43 (tt, J=10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dt, J=11.8, 3.1 Hz, 2H), 3.92 (q, J=8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (td, J=11.6, 2.8 Hz, 2H), 2.26–2.09 (m, 4H), 1.69 (d, J=6.4 Hz, 3H).

【0445】

以下の化合物を、ステップ5における示された塩化スルホニルを用いた(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド(化合物44)の合成と同様に調製した。

10

20

30

40

50

【表 13 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	スルホニルクロリド
化合物 45	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(デトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-イル)-2-[4,3-c]ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		26%	LCMS (方法 A): 2.97 分、m/z: 620.7 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 9.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.55 (m, 4H), 7.45 (d, J=7.91 (m, 1H), 7.17 (t, J=8.91 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.66 (d, J=6.31 (m, 1H), 4.47 (tt, J=10.4, 5.31 (m, 1H), 4.03 (s, 94 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dd, J=11.2, 3.21 (m, 2H), 3.16 (s, 10 (m, 2H), 2.02 (q, J=4.31 (m, 4H), 1.60 (d, J=6.21 (m, 3H), 1.34 (s, 1.28 (m, 3H).	塩化エタンスルホン
119	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(デトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-イル)-2-[4,3-c]ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		43%	LCMS (方法 A): 3.04 分、m/z: 606.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 9.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.56 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.31 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.10 (m, 4H), 6.34 (s, 2H), 6.05 (m, 2H), 5.65 (q, J=6.31 (m, 1H), 4.47 (tt, J=10.4, 5.31 (m, 1H), 3.98 (d, J=10.51 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (td, J=11.4, 3.41 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.01 (tt, J=11.6, 5.61 (m, 4H), 1.60 (d, J=6.21 (m, 3H).	塩化エタンスルホン

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

124	3-[4-[(ジメチルスルホニル)アミノ]-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]プロピル]-1-メチル-7-[1-9オキシサン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾール[4,3-c]ピリジン-4-アミン		78%	LCMS (方法 A) : 3.03 分、 m/z: 635.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 9.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, J=6.3Hz, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.09 (d, J=10.3Hz, 2H), 5.67 (q, J=6.2Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.46 (t, J=9.8, 4.7Hz, 1H), 4.01 (s, 3.92 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (t, J=11.0, 3.3Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J=6.2Hz, 3H).	N,N-ジメチルスルホニル-7-[1-9-オキシサン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾール[4,3-c]ピリジン-4-アミン
125	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロピル)-1-プロピル-2-メチル-5-ホルモキシド			LCMS (方法 A) : 3.32 分、 m/z: 682.0 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J=6.3Hz, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.67 (q, J=6.4Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99 (s, 3.93 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (s, 3.46 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J=6.6Hz, 3H).	塩化プロピル-2-メチル-5-ホルモキシド

10

20

30

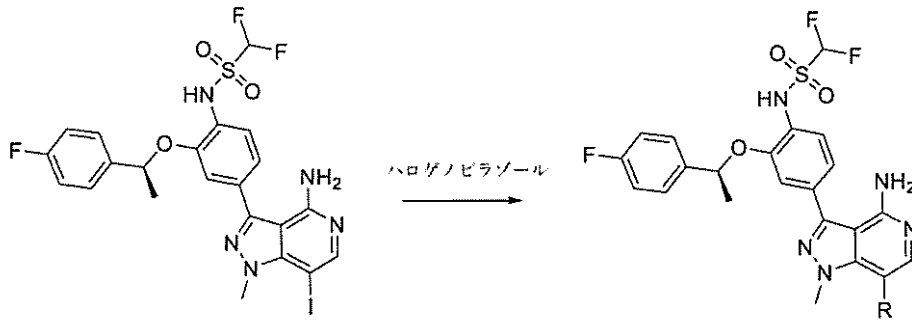
40

【0 4 4 6】

中間体 A 1 B 1 とハロゲノピラゾール F との間のクロスカップリング反応の一般手順 F A

50

【化 8 6】



10

N - (4 - { 4 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 2 - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量) 、 ハロゲンピラゾール (1 . 0 当量) 、 $B_2(pinn)_2$ (2 当量) 、 $Pd(OAc)_2$ (0 . 2 当量) 、 ビス (アダマンタン - 1 - イル) (ブチル) ホスファン (0 . 4 当量) 、 及び K_2CO_3 (2 当量) の混合物を、脱気した 1 , 4 - ジオキサン / H_2O (4 / 1 , 0 . 2 M) に溶解させ、溶液を N_2 下にて $100^\circ C$ で一晚 (又は μW 照射下にて $80^\circ C$ で 2 時間) 攪拌した。混合物を水で希釈し、 $EtOAc$ で抽出した (3 回) 。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ($DCM / MeOH$ 若しくは $EtOAc / PE$) 又は分取 TLC ($DCM / MeOH$) によって精製した。

20

【 0 4 4 7 】

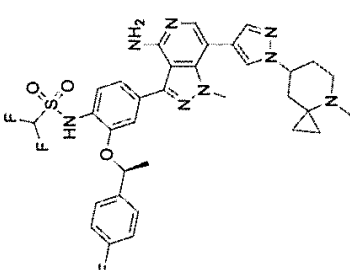
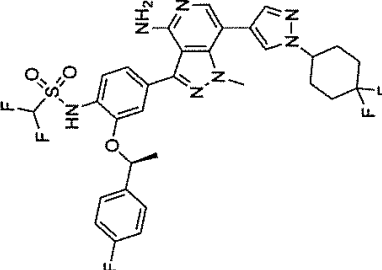
以下の化合物を、一般手順 F A に従って調製した。

30

40

50

【表 1 4 - 1】

化合物番号	名称	構造	LCMSデータ	¹ H NMRデータ	中間体F
145	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-メチル-4-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-III-ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フエニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		(方法) A) : 2.31 分、 m/z : 681.1 [M+ H] ⁺	(400MHz, CDCl ₃) : δ 8.09 (s, 1H), 7.59 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J=8Hz, 1H), 7. 18- 7.02 (m, 4H), 6.89 (t, J=5.2Hz, 1H), 5. 67-5.63 (m, 3H), 4.45- 4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.97- 2.89 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23- 2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.82- 1.74 (m, 2H), 1.57 (d, J=8Hz, 3H), 1. 25-1.23 (m, 1H), 0.66-0.40 (m, 4H).	F2
146	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(4-ジフルフルオロピラゾール-4-イル)-1-メチル-III-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フエニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		(方法) A) : 3.00 分、 m/z : 676.2 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) : δ 8.02 (s, 1H), 7.62- 7.55 (m, 4H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7. 19- 7.11 (m, 4H), 7.00 (d, J=5.2Hz, 1H), 5. 76 (s, 2H), 5.65 (q, J=8Hz, 1H), 4.4 6 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.17- 1.99 (m, 8H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H).	F3

10

20

30

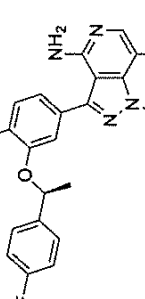
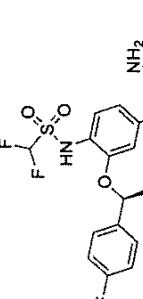
40

50

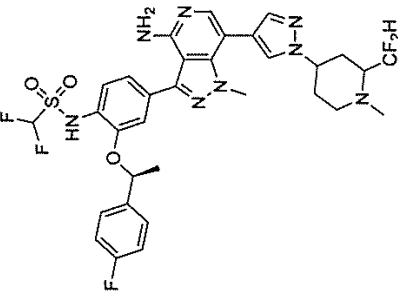
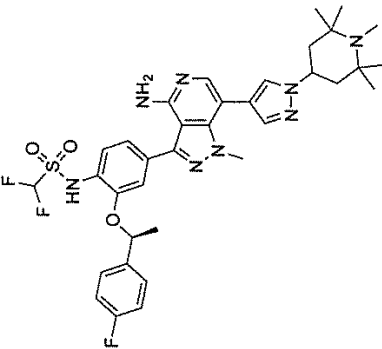
【表 14-2】

52	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチル-1-(メチル-d3)ペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		(方法) A): 2.29 分、 m/z: 686.2 [M+] H ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, J=8Hz, 1H), 7.15 (t, J=8Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.69 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.64 (m, 3H), 4.59 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.55 (d, J=4Hz, 3H), 1.27 (t, J=20Hz, 6H)	54
53	N-(4-(4-アミノ-1-1-メチル-7-(1-(8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		(方法) A): 2.99 分、 m/z: 749.2 [M+] H ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.17 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (m, 5H), 6.93 (d, J=5.2, 6Hz, 1H), 5.65 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.39 (t, J=3.2Hz, 1H), 3.70 (d, J=1.1Hz, 3H), 3.08 (d, J=10.1Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.32 (d, J=14.2, 4.1Hz, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.58 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.47 (d, J=7.7Hz, 2H), 0.91 (m, 7H)	55

【表 14-3】

56	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(3-メチル-1-(1,2,2-トリメチルヒペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロプロピニル)エトキシ)プロピル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A) 2.35 分、 m/z: 697.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆): 10.81 (s, 1H), 7.60- 7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J =4Hz, 1H), 7.20- 7.14 (m, 4H), 7.02 (t, J=5.2Hz, 1H), 6 .34 (s, 2H), 5.66 (q, J=5.2Hz, 1H), 4 .70- 4.63 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38- 3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (s, 3 H), 2.08- 2.05 (m, 2H), 1.58 (d, J=4Hz, 3H), 1. 44 (d, J=16Hz, 6H), 1.30- 1.21 (m, 2H)	F6
57	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(5-メチル-1-(1,2,2-トリメチルヒペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロプロピニル)エトキシ)プロピル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A) 2.29 分、 m/z: 697.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆): 7.81 (s, 1H), 7.59- 7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J =8Hz, 1H), 7.19- 7.11 (m, 4H), 6.95 (t, J=5.2Hz, 1H), 5 .77 (s, 2H), 5.66 (q, J=6.8Hz, 1H), 4 .64- 4.57 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38- 3.35 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31- 2.16 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.58 (d, J =4Hz, 3H), 1.39 (d, J=16Hz, 6H)	F7

【表 1 4 - 4】

158	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(ジフロロメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロピル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A): 2.36 分、 m/z: 706.2 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.98 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J=12Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.58 (d, J=4Hz, 3H)	F8
162	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(メチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)プロピル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法) A): 2.30 分、 m/z: 711.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.98 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.37 (d, J=8Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.68 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.67 (m, 2H), 5.63 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.51 (d, J=4Hz, 3H), 1.26 (d, J=12Hz, 1H)	F9

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

167	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ペリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホエンアミド		(方法) A) 3.12 分、 m/z: 751.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) : 10.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.5 9- 7.54 (m, 4H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7. 18- 7.09 (m, 4H), 6.96 (t, J=5.2Hz, 1H), 5 .87 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H), 4 .49- 4.43 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56- 3.52 (m, 1H), 2.88- 2.73 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 4 H), 1.57 (d, J=6Hz, 3H), 1.15 (s, 3H) , 1.06 (s, 3H)	F10
151	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチル-1-(2,2,2-トリメチルペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノールホエンアミド		(方法) A) 2.36 分、 m/z: 683.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) : 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7. 19- 7.08 (m, 4H), 6.97 (t, J=5.2Hz, 1H), 5 .77 (s, 2H), 5.65 (q, J=5.2Hz, 1H), 4 .73- 4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.39- 3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35- 2.20 (m, 4H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H), 1. 40 (d, J=16Hz, 6H)	F11

10

20

30

40

50

【表 14-6】

155	N-(1-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(5H)-1,2,2-トリメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(8S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)ピロリジン-1,1-ジフルオロメタン		(方法) A) 2.34 分、 m/z: 683.1 [M+] 1] ⁺	(100MHz, DMSO-d ₆): 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.19- 7.09 (m, 4H), 6.99 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.65 (q, J=5.2Hz, 1H), 4.75- 4.67 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38- 3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.35- 2.21 (m, 4H), 1.58 (d, J=8Hz, 3H), 1.12 (d, J=16Hz, 6H)	F12
170	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-(5H)-1,2,2-トリメチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(8S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)ピロリジン-1,1-ジフルオロメタン		(方法) B) 1.45 分、 m/z: 341.2 [M+] 2H] ²⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 7.55 (m, 3H), 7.39 (d, J=8Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 3H), 4.47- 4.41 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06- 2.98 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.88- 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J=8Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.54- 0.45 (m, 2H)	F13

【表 1 4 - 7】

171	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7- (1-(R*)-4-メチル-4-アサピ ロ [2,5] オクタン-7-イル)-III- ピラゾール-4-イル)-III-ピラゾ ロ [4,3-c] ピリジン-3-イル)-2- (S)-1-(4-フルオロフェニル)- エトキシ)フェニル)-1,1-ジフ ルオロメタンスルホンアミド		(方法) B): 1.42 分、 m/z: 341.2 [M+ 2H] ⁺	(100MHz, DMSO- d ₆): 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J=8Hz, 1H), 7. 15 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (t, J=5 2Hz, 1H), 5.67-5.63 (m, 3H), 4.45- 4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02- 2.89 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 3 H), 2.22 (m, 1H), 1.85- 1.82 (m, 2H), 1.56 (d, J=8Hz, 3H), 1. 31 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.55- 0.46 (m, 2H)	F14
172	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7- [1-(1,3,5-トリメチルベンリジ ン-4-イル)-III-ピラゾロ [4,3-c] ピリ ジン-3-イル)-2-[(1S)-1-(4-フ ルオロフェニル)エトキシ]フェ ニル)-1,1-ジフルオロメタンス ルホンアミド		(方法) B): 1.76 分、 m/z: 683.3 [M+ H] ⁺	(400MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1 H), 7.58- 7.54 (m, 3H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7. 18- 7.09 (m, 5H), 6.99 (t, J=52.8Hz, 1H) 5.88 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.4Hz, 1H) 4.48 (t, J=4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2 .82 (s, 3H), 2.64- 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.15 (s, 2 H), 1.58 (d, J=6Hz, 3H), 0.67 (d, J=6 .8Hz, 6H).	F15

【0 4 4 8】

クロスカップリング反応、続いて、中間体 A 1 B 1 と B o c 保護ハロゲノピラゾール F との間の酸性脱保護の一般手順 F B

10

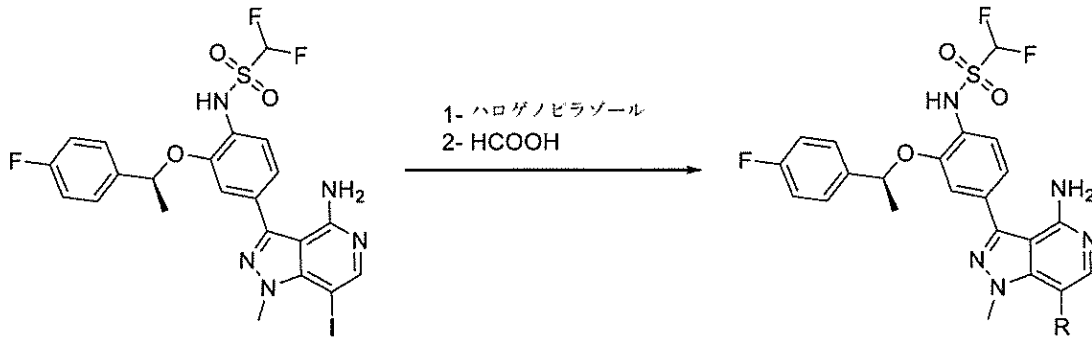
20

30

40

50

【化 8 7】



10

N- (4- {4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル} -2- [(1S)-1-(4-フルオロフェニル) エトキシ] フェニル) -1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1当量)、ハロゲンピラゾール (1.0当量)、 $B_2(p\text{in})_2$ (2当量)、 $Pd(OAc)_2$ (0.2当量)、ビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファン (0.4当量)、及び K_2CO_3 (2当量) の混合物を、脱気した1, 4-ジオキサン/ H_2O (4/1、0.2M) に溶解させ、溶液を N_2 下にて $100^\circ C$ で一晚 (又は μW 照射下にて $80^\circ C$ で2時間) 撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した (3回)。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH若しくは EtOAc/PE) 又は分取TLC (DCM/MeOH) によって精製した。

20

【0449】

固体を純粋な $HCOOH$ (2M) に溶解させ、反応混合物を室温で30分間、又は完了するまで撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和含水 Na_2CO_3 で $pH=8$ に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物を EtOAcで抽出した (3回)。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取TLC (DCM/MeOH)、続いて、必要であれば分取HPLC (中性条件方法C) によって精製し、所望の生成物を生じた。

【0450】

以下の化合物を、一般手順FBに従って調製した。

30

40

50

【表 15】

化合物番号	名称	構造	LCMS データ	¹ H NMR データ	中間体 F
149	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(2-(トリフルオロメチル)ヒペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A): 2.61 分、 m/z: 709.2 [M+H] ⁺	(400MHz, MeOD-d ₄): 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.18 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.69 (t, J=53.3Hz, 1H), 5.58 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.48 (ddd, J=12.0, 7.9, 4.1Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (ddd, J=11.9, 7.0, 2.6Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.86 (td, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 1.70 (d, J=6.4Hz, 3H)	F13
163	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A): 2.27 分、 m/z: 667.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 9.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.39 (d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.86 (t, J=52Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.65 (q, J=6.8Hz, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d, J=8Hz, 4H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.56 (d, J=4Hz, 3H)	F1

10

20

30

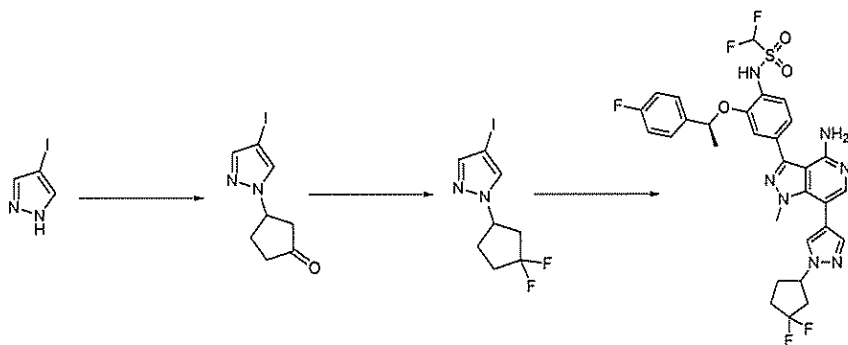
40

【0451】

化合物 120 : N-(4-{4-アミノ-7-[1-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

50

【化 8 8】



10

ステップ 1：3-（4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル）シクロペンタン-1-オン

DCM（10 mL）中の4-ヨード-1H-ピラゾール（500 mg、2.57 mmol）及びシクロペンタ-2-エン-1-オン（316 mg、3.85 mmol）の混合物に、 ScCl_3 （77.7 mg、514 μmol ）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc 95/5~20/80）によって精製して、表題生成物（657 mg、93%）を白色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.21分、 m/z 277.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

【0452】

ステップ 2：1-（3,3-ジフルオロシクロペンチル）-4-ヨード-1H-ピラゾール

無水DCM（10 mL）中の3-（4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル）シクロペンタン-1-オン（1.43 g、5.17 mmol）の0℃の溶液に、DAST（2.49 g、15.5 mmol）を滴加し、反応混合物を室温まで加温し、 N_2 下で一晩攪拌した。反応混合物を1.5 M KH_2PO_4 （10 mL）でクエンチし、有機物をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc 95/5~20/80）によって精製して、表題生成物（978 mg、63%）を透明な油として生じた。

30

【0453】

ステップ 3：N-（4-〔4-アミノ-7-〔1-（3,3-ジフルオロシクロペンチル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

脱気した1,4-ジオキサン（4 mL）及び H_2O （1 mL）中の1-（3,3-ジフルオロシクロペンチル）-4-ヨード-1H-ピラゾール（47.9 mg、161 μmol ）、N-（4-〔4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（1当量）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （3.61 mg、16.1 μmol ）、 K_2CO_3 （22.2 mg、161 μmol ）、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン（11.5 mg、32.3 μmol ）、及び B_2Pin_2 （40.8 mg、161 μmol ）の混合物を、 N_2 下にて100℃で12時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc 80/20~20/80）によって精製して、表題生成物（5.00 mg、9%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.86分、 m/z 662.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）：8.03（s, 1H），7.66（s, 1H），7.60-7.55（m, 2H），7.54（d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H）

40

50

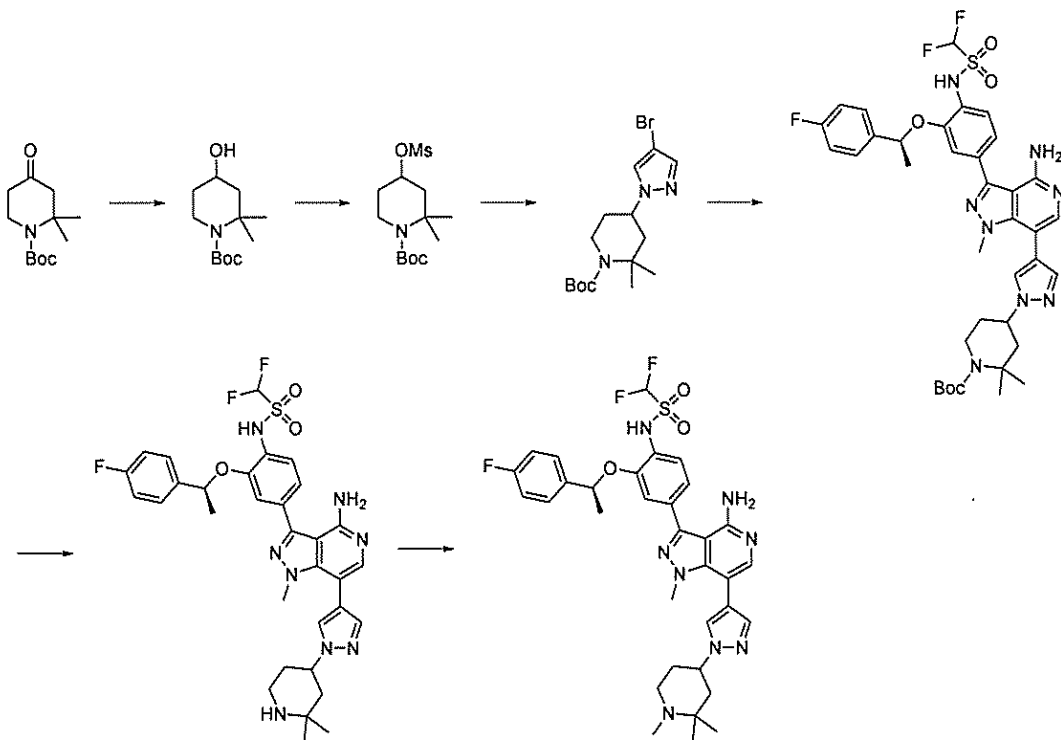
, 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 4H), 7.10–6.85 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.65 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.00 (p, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.64 (dd, $J=15.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.37 (dddd, $J=19.1, 9.7, 6.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.28–2.16 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).

【0454】

化合物113: N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

10

【化89】



20

30

ステップ1: 4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH (20 mL) 中の2,2-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1 g、4.39 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (495 mg、13.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc 90/10~10/90) によって精製して、表題生成物 (740 mg) を黄色の固体として生じた。

40

【0455】

ステップ2: 4-(メタンスルホニルオキシ)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

DCM (5 mL) 中の4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (740 mg、3.22 mmol) の溶液に、 Et_3N (764 mg、9.66 mmol) 及びMsCl (553 mg、4.83 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、有機物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物 (900 mg、2.92 mmol) を無色の油として生じた。粗製物として次のステップで使用した。LCMS (方法A): 3.

50

96分、 m/z 674.4 [M+H]⁺

【0456】

ステップ3: 4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMF (20 mL) 中の4-(メタンスルホニルオキシ)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (900 mg、2.92 mmol)、4-ブromo-1H-ピラゾール (557 mg、3.79 mmol)、及び Cs₂CO₃ (2.84 g、8.76 mmol) の混合物を、100℃で一晩攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、有機物を EtOAc (50 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EtOAc、10/1) によって精製し、表題生成物 (420 mg、40%) を白色の固体として生じた。

10

【0457】

ステップ4: 4-(4-(4-アミノ-3-(4-(ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

脱気した1,4-ジオキサン (8 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の N-(4-{4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (344 mg、558 μmol)、及び 4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、558 μmol) の混合物に、Pd(OAc)₂ (24.9 mg、111 μmol)、K₂CO₃ (153 mg、1.11 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (79.9 mg、223 μmol)、及び B₂pin₂ (281 mg、1.11 mmol) を添加した。混合物を N₂ 下にて 100℃で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、有機物を EtOAc (50 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=95/5) によって精製し、表題生成物 (170 mg、39%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法A): 3.57分、 m/z 769.1 [M+H]⁺

20

30

【0458】

ステップ5: N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

HCOOH (3 mL) 中の4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、195 μmol) の溶液を、N₂ 下にて室温で 4 時間攪拌した。混合物を飽和含水 Na₂CO₃ の添加によって pH=8 に調整し、減圧下で濃縮した。固体を EtOAc (2×5 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物 (120 mg、92%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法A): 2.73分、 m/z 670.1 [M+H]⁺

40

【0459】

ステップ6: N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

MeOH (5 mL) 中の N-(4-{4-アミノ-7-[1-(2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4

50

， 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 2 - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド (120 mg 、 179.4 μmol) 、 パラホルムアルデヒド (72.7 mg 、 897 μmol) 、 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (190 mg 、 897 μmol) の混合物を、室温で45分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH 、 95 / 5) によって精製して、表題生成物 (30 mg 、 25 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 2.88 分、 m/z 683.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 7.93 (s , 1 H) , 7.62 (s , 1 H) , 7.56 - 7.50 (m , 2 H) , 7.50 (d , $J=1.5\text{ Hz}$, 1 H) , 7.36 (d , $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H) , 7.18 - 7.12 (m , 2 H) , 7.01 (dd , $J=8.1$, 1.9 Hz , 1 H) , 6.96 (d , $J=1.9\text{ Hz}$, 1 H) , 6.65 (s , 1 H) , 5.66 (s , 2 H) , 5.64 (d , $J=6.3\text{ Hz}$, 1 H) , 4.58 (dd , $J=10.9$, 5.4 Hz , 1 H) , 3.67 (s , 3 H) , 3.13 - 3.02 (m , 3 H) , 2.19 - 2.11 (m , 2 H) , 2.10 - 2.07 (m , 1 H) , 2.04 - 1.92 (m , 1 H) , 1.54 (d , $J=6.3\text{ Hz}$, 3 H) , 1.29 (s , 3 H) , 1.24 (s , 3 H) .

10

【 0460 】

以下の化合物を、化合物 113 と同様に調製した。

【 表 16 】

化合物番号	名称	構造	LCMS データ	^1H NMR データ
147	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(1,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		(方法 A) : 2.19 分、 m/z : 641.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。	(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.19-7.08 (m, 4H), 6.98 (d, $J=52.6\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.65 (q, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.57 (d, $J=8\text{ Hz}$, 3H), 1.54 (d, $J=8\text{ Hz}$, 3H)

20

30

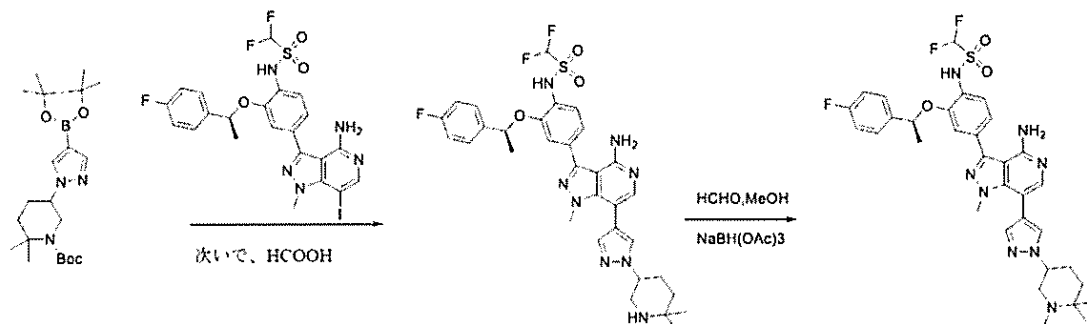
【 0461 】

化合物 104 : N - (4 - { 4 - アミノ - 1 - メチル - 7 - [1 - (1 , 6 , 6 - トリメチルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } - 2 - [(1 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] フェニル) - 1 , 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド

40

50

【化 9 0】



10

ステップ 1: N-(4-{4-アミノ-7-[1-(6,6-ジメチルピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

鈴木反応、続いて、中間体 A1B1 と 2,2-ジメチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 E21、100 mg、246 μmol) との間の酸性脱保護の一般手順 B に従って、表題化合物 (20 mg、19%) を無色の油として取得した。LCMS (方法 A): 2.71 分、 m/z 335.2 [M+2H]²⁺

20

【0462】

ステップ 2: N-(4-{4-アミノ-1-メチル-7-[1-(1,6,6-トリメチルピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

MeOH (5 mL) 中の N-(4-{4-アミノ-7-[1-(6,6-ジメチルピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (30 mg、44.8 μmol)、パラホルムアルデヒド (5.43 mg、67.2 μmol)、及び NaBH(OAc)₃ (47.4 mg、224 μmol) の混合物を、室温で 45 分間攪拌した。混合物を飽和含水 NaHCO₃ (30 mL) 及び DCM (30 mL) で希釈した。水層を DCM/MeOH 混合物 (9/1、3×10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH、97/3) によって精製して、表題生成物 (10.0 mg、19%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A): 2.64 分、 m/z 683.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.65 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.35 (t, J=53.6 Hz, 1H), 5.47 (q, J=2, 4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.12 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.69 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H)。

30

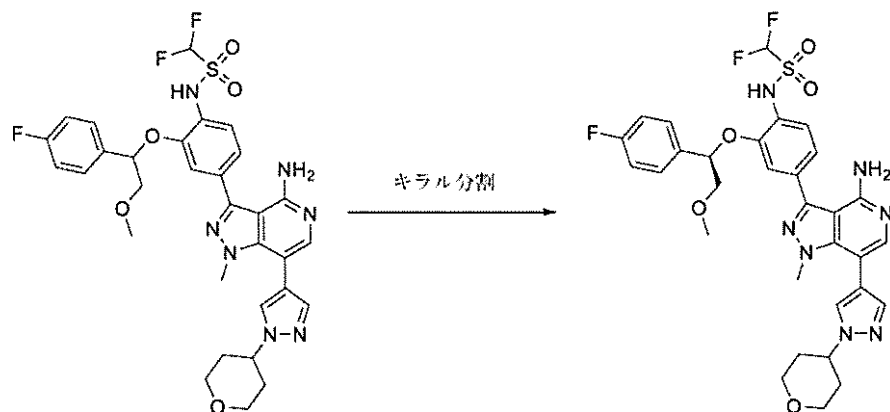
40

【0463】

化合物 111: (R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

50

【化 9 1】



10

(R) - N - (4 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタンスルホンアミドを、ラセミ混合物 (化合物 102) のキラル HPLC 精製によって取得した。移動相として n - ヘキサン / エタノール / TFA = 50 / 50 / 0.1、及び 25℃での流速 25 mL / 分を使用して、Unichiral CND - 5 H (カラムサイズ 21.2 mm 内径 × 250 mm 長さ) 上で分離を実施した。生成物保持時間 = 5.38 分であった。

20

【0464】

残渣を飽和含水 Na₂CO₃ 溶液で pH = 8 に調整した。残渣を更に水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した (3 回)。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【0465】

鏡像体過剰率を、Unichiral CND - 5 H、4.6 × 250 mm (50% n - ヘキサン / 50% エタノール / 0.1% TFA、流速 1 mL / 分、注入 10 μL、温度 30℃、保持時間 5.38 分) で計算し、ee > 98% であった。

30

【0466】

LCMS (方法 A) : 3.10 分、m/z 672.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, J = 2.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 4H)。

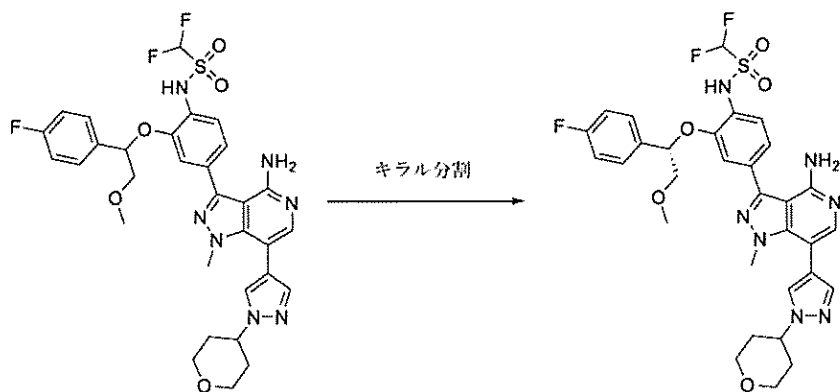
【0467】

化合物 112 : (S) - N - (4 - (4 - アミノ - 1 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 1, 1 - ジフルオロメタンスルホンアミド

40

50

【化 9 2】



10

(S)-N-(4-(4-amino-1-methyl-7-(1-(4-fluorophenyl)-2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-2-(1-(4-fluorophenyl)-2-methoxyethyl)-2-methoxyethyl)-2-methoxyethyl sulfonamide, a racemic mixture (compound 102) was obtained by chiral HPLC purification. The mobile phase was n-hexane/ethanol/TFA = 50/50/0.1, and the flow rate was 25 mL/min at 25°C. The column used was UniChiral CND-5H (column size 21.2 mm inner diameter × 250 mm length). The separation was performed. The product retention time was 7.14 min.

20

【0468】

The residue was dissolved in a saturated aqueous Na₂CO₃ solution and adjusted to pH = 8. The residue was further diluted with water, extracted with EtOAc (3 times). The combined organic extracts were washed with brine, dried with Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure.

【0469】

The enantiomeric excess (ee) was determined using UniChiral CND-5H, 4.6 × 250 mm (50% n-hexane/50% ethanol/0.1% TFA, flow rate 1 mL/min, injection 10 µL, temperature 30°C, retention time 5.38 min) for calculation, ee > 98%.

【0470】

LCMS (method A): 3.12 min, m/z 672.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.28–7.27 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.19–4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (t, J = 2.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.17–2.09 (m, 4H).

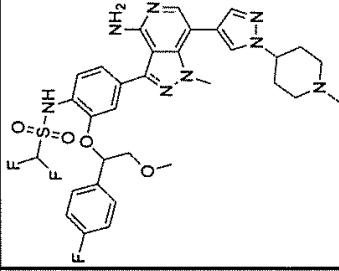
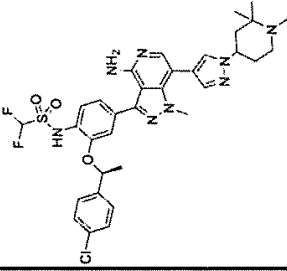
30

【0471】

The compound described in the present specification and other examples of compounds prepared by the same method are described in the following table.

40

【表 1 7 - 1】

化合物番号	名称	構造	LCMS データ	1H NMR データ
139	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-メトキシエトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		LCMS: (方法 A)、2.57 分、 m/z: 685.1[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.37 (d, J=8Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.77 (t, J=52Hz, 1H), 5.69 (t, J=8Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 3H).
159	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(1,2,2-トリメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-(S)-1-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルホンアミド		LCMS: (方法 A)、3.03 分、 m/z: 699.2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.59 (t, J=52Hz, 1H), 5.66-5.64 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 6H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.53 (d, J=4Hz, 3H), 1.25 (d, J=12Hz, 6H).

10

20

30

40

50

【表 17 - 2】

135	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド		LCMS: (方法 A)、2.95 分、m/z628.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (q, J=7.4, 6.9Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.7Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.46 (dt, J=10.5, 5.0Hz, 1H), 3.98 (d, J=12.1Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (d, J=12.1Hz, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.02 (dt, J=12.0, 5.5Hz, 4H).
127	(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシ-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(1-フルオロ-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-フルオロメタンスルホンアミド		LCMS: (方法 A)、3.16 分、m/z682.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 9.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44 (m, 6H), 7.17 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, J=8Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.66 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (td, J=10.8, 2.8Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.62 (d, J=6Hz, 3H).

10

20

30

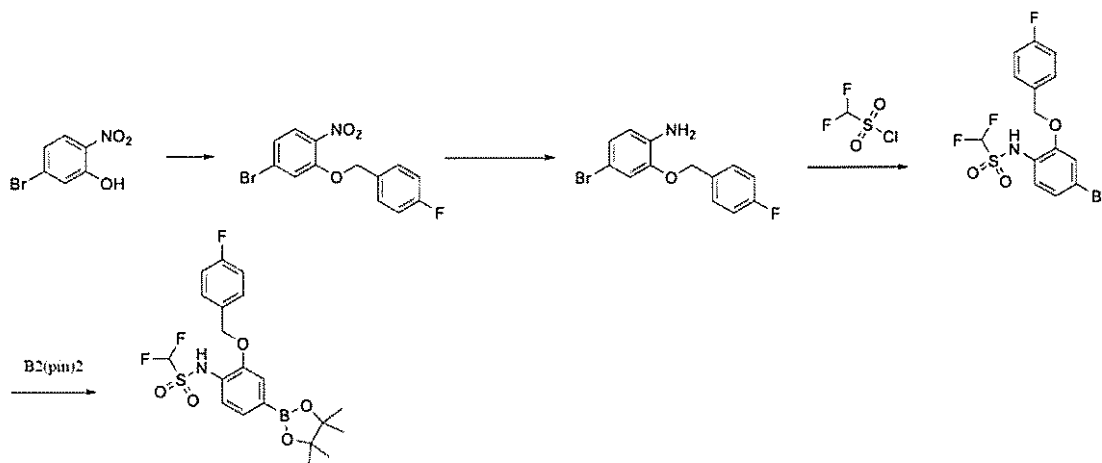
40

【0472】

中間体 C：，1-ジフルオロ-N- {2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] -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) フェニル } メタンスルホンアミド

50

【化 9 3】



10

ステップ 1：4-ブロモ-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)-1-ニトロベンゼン

MeCN (100 mL) 中の 5-ブロモ-2-ニトロフェノール (10 g、45.8 mmol)、 K_2CO_3 (12.6 g、91.6 mmol) 及び 1-(4-フルオロベンジル)-4-フルオロベンゼン (8.65 g、45.8 mmol) の混合物を、 N_2 下にて 70℃ で 16 時間撹拌した。混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、次いで、減圧下で濃縮して、表題生成物 (15.0 g、100%) を白色の固体として生じた。

20

【0473】

ステップ 2：4-ブロモ-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)アニリン

MeOH (300 mL) 及び飽和含水 NH_4Cl (100 mL) 中の 4-ブロモ-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)-1-ニトロベンゼン (15 g、45.9 mmol) の溶液に、Zn 粉末 (14.9 g、229 mmol) を添加し、反応混合物を 60℃ で 4 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を H_2O (250 mL) と EtOAc (300 mL) との間で分配し、有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、次いで、減圧下で濃縮して、表題生成物 (13.0 g、96%) を黒色の油として生じた。LCMS (方法 A)：4.24 分、 m/z ：296.0 $[M+H]^+$ 。

30

【0474】

ステップ 3：N-{4-ブロモ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DCM (10 mL) 中の 4-ブロモ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]アニリン (8.2 g、27.6 mmol) の溶液に、ピリジン (6.54 g、82.8 mmol) 及び塩化ジフルオロメタンスルホン (4.98 g、33.1 mmol) を添加し、結果として得られる混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 30/1) によって精製して、表題生成物 (7.77 g、69%) を白色の固体として生じた。

40

【0475】

ステップ 4：1,1-ジフルオロ-N-{2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-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)フェニル}メタンスルホンアミド

脱気した 1,4-ジオキササン (100 mL) 中の N-{4-ブロモ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (7.77 g、18.9 mmol)、 $B_2(pinn)_2$ (5.25 g、20.7 mmol)、AcOK (3.70 g、37.8 mmol)、及び Pd(dppf) Cl_2 (1.38 g、1.89 mmol) の混合物を、 N_2 下にて 100℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧

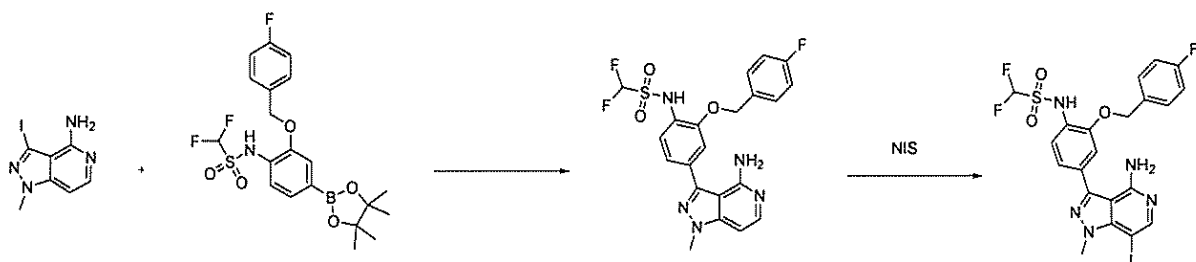
50

下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=10/1）によって精製して、表題生成物（7.14 g、82%）を白色の固体として生じた。

【0476】

中間体AC：N-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化94】



10

ステップ1：N-（4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（化合物10）

1,4-ジオキサン/H₂O（4/1、7.5 mL）中のメチル3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン（100 mg、0.365 mmol）、1,1-ジフルオロ-N-（2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-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）フェニル）メタンスルホンアミド（166 mg、0.365 mmol）、Na₂CO₃（77.3 mg、0.7296 mmol）、及びPd（dppf）Cl₂（29.7 mg、0.03648 mmol）の混合物を、N₂下にて100℃で16時間攪拌した。混合物を水（100 mL）に注ぎ、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）によって精製し、表題生成物（130 mg、75%）を灰色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.04分、m/z：478.1 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：7.81（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.64-7.60（m, 2H）, 7.45-7.40（m, 2H）, 7.28-7.24（m, 3H）, 7.03-6.76（m, 2H）, 6.33（s, 2H）, 5.23（s, 2H）, 4.03（s, 3H）。

20

30

【0477】

ステップ2：N-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DMF（15 mL）中のN-（4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（1.28 g、2.68 mmol）、NIS（661 mg、2.94 mmol）の混合物を、N₂下にて85℃で16時間攪拌した。混合物を水（100 mL）に注ぎ、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）によって精製し、表題生成物（550 mg、34%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.60分、m/z：604.2 [M+H]⁺。

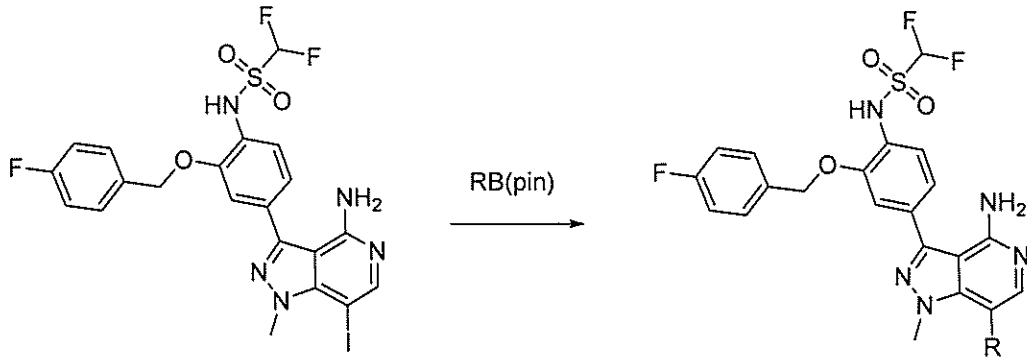
40

【0478】

中間体ACとボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順C

50

【化 9 5】



10

脱気した 1, 4-ジオキサン/H₂O (4/1、0.2 M) 中の N-(4-(4-(4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量)、ボロン酸エステル (1.1 当量)、Na₂CO₃ (3 当量)、及び Pd(dppf)Cl₂ (0.1 当量) の混合物を、N₂ 下にて 100℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した (3 回)。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

20

【0479】

以下の化合物を、一般手順 C に従って調製した。

30

40

50

【表 18 - 1】

化合物番号	名称	構造	収率	LC/MS データ	¹ H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 13	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール		48%	(方法 A) : 3.14 分、 m/z : 628.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 8.04 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.42 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.89 (t, J=5.2, 8Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 4H).	1-(オキサン-4-イル)-4-(3,3,4,4-テトラメチル-5-ボロラン-1-イル)-1H-ピラゾール
化合物 12	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-(2-(1-メチル-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタノール)ボロン酸)ミド		51%	(方法 A) : 3.07 分、 m/z : 588.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 7.93 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.92 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.96-4.93 (m, 3H), 4.23-4.20 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 2H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラ-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール

10

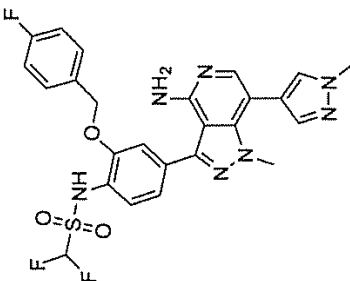
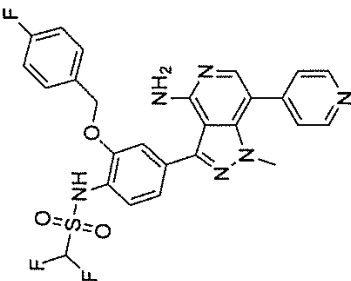
20

30

40

50

【表 18 - 2】

化合物 16	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		38%	(方法 A): 3.12 分、 m/z: 558. 2[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.2-ジオキサボロラン-2-イル)- (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).	1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)- 1H-ピラゾール
化合物 14	N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-(1H-ピラゾル-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロエタンスルホンアミド		38%	(方法 A): 2.93 分、 m/z: 554. 1[M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 8.66 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.93 (t, J=5.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)- 1H-ピラゾール

10

20

30

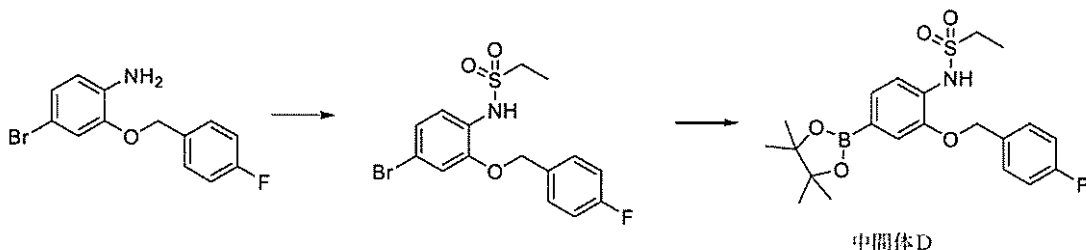
40

【0480】

中間体 D: N-(2-((4-フルオロベンジル)オキシ)-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)フェニル)エタンスルホンアミド

50

【化 9 6】



ステップ1：N-（4-ブロモ-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

10

4-ブロモ-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）アニリン（13 g、43.8 mmol）、EtSO₂Cl（8.43 g、65.6 mmol）、ピリジン（50 mL）、及びCHCl₃（50 mL）の混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc、1/1）によって精製して、表題生成物（12.5 g、73%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：4.24分、m/z：410.0 [M+H]⁺。

【0481】

ステップ2：N-（2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）-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）フェニル）エタンスルホンアミド

20

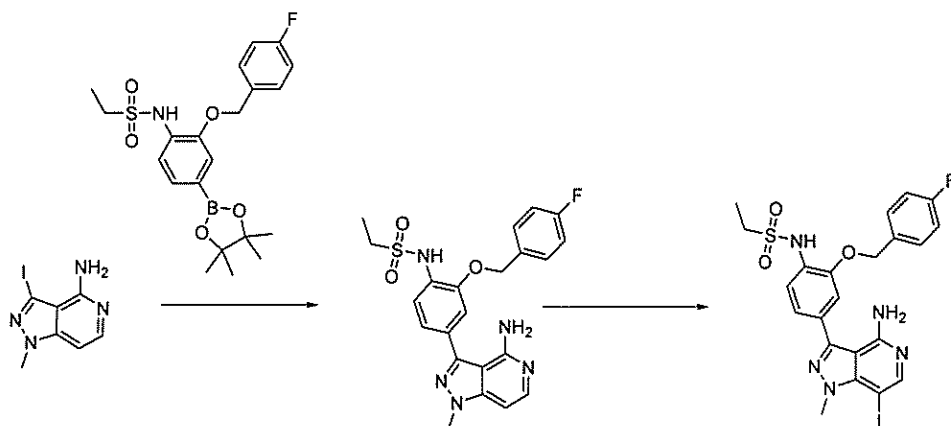
脱気した1,4-ジオキサン（200 mL）中のN-（4-ブロモ-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド（12.5 g、32.1 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（1.46 g、1.60 mmol）、AcOK（6.29 g、64.2 mmol）、及びB₂pin₂（8.96 g、35.2 mmol）の混合物を、N₂下にて100℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc、2/1）によって精製して、表題生成物（14.8 g、>100%）を褐色の固体として生じた。LCMS（方法A）：4.51分、m/z：453.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：8.99（s, 1H），7.63-7.60（m, 2H），7.38-7.32（m, 2H），7.28-7.21（m, 3H），5.15（s, 2H），3.03（q, J=7.2 Hz, 2H），1.29（s, 12H），1.11（t, J=7.2 Hz, 3H）。

30

【0482】

中間体AD：N-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

【化 9 7】



40

50

ステップ1：N-（4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)エタン-1-スルホンアミド

脱気した1,4-ジオキサン/H₂O（4/1、10mL）中の3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン（50mg、182μmol）、N-（2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-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）フェニル）エタン-1-スルホンアミド（94.8mg、218μmol）、Pd(dppf)Cl₂（14.8mg、18.2μmol）、及びNa₂CO₃（57.8mg、546μmol）の混合物を、μW下にて100℃で1時間攪拌した。混合物を水（10mL）に注ぎ、EtOAc（2×10mL）で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（DCM/MeOH=20/1）によって精製し、表題生成物（20mg、24%）を褐色の固体として生じた。

10

【0483】

ステップ2：N-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタン-1-スルホンアミド

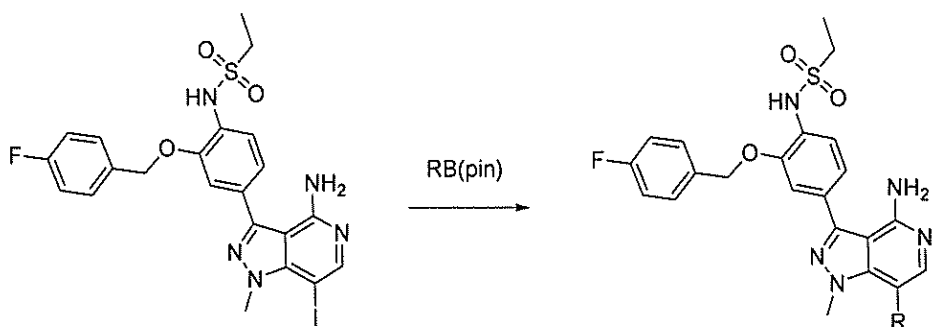
DMF（100mL）中のN-（4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル）エタン-1-スルホンアミド（3.5g、7.68mmol）及びNIS（3.44g、15.3mmol）の混合物を、85℃で一晩攪拌した。混合物を水（100mL）に注ぎ、有機物をEtOAc（2×50mL）で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=4/1~1/4、v/v）によって精製して、表題生成物（1.5g、47%）を黄色の固体として生じた。

20

【0484】

中間体ADとボロン酸エステル/ボロン酸との間の鈴木反応の一般手順D

【化98】



30

脱気した1,4-ジオキサン/H₂O（4/1、0.2M）中のN-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタン-1-スルホンアミド（1当量）、ボロン酸エステル/ボロン酸（1.1当量）、Na₂CO₃（3当量）、及びPd(dppf)Cl₂（0.1当量）の混合物を、N₂下にて100℃で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、有機物をEtOAcで抽出した（3回）。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH）によって精製し、所望の生成物を黄色の固体として生じた。

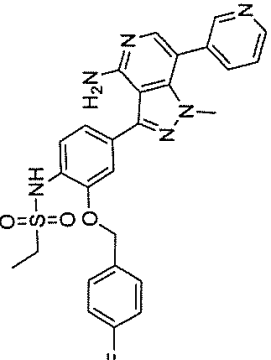
40

【0485】

以下の化合物を、一般手順Dに従って調製した。

50

【表 19】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	SM
化合物 1	N-(4-(4-アミノノ-1-メチル-7-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロフェニル)オキシ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド		39%	(方法 A): 2.95 分、 m/z: 533.2 [M+H] ⁺	(400MHz, CDCl ₃): 9.13 (s, 1H), 8.65 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (q, J=14.4Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, 8H), 7.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (q, J=7.4Hz), 1.16 (t, J=7.4Hz).	4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-3-イル)ピリジン

10

20

30

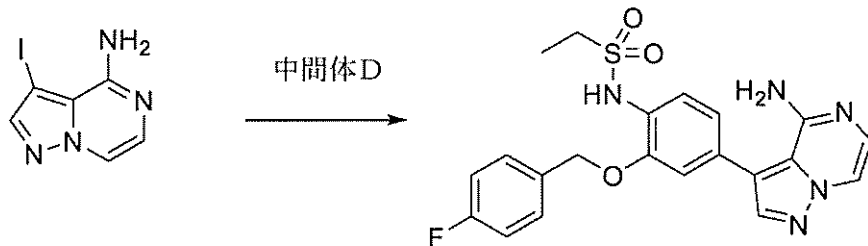
40

【0486】

化合物 64: N-(4-(4-(4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド

50

【化 9 9】



中間体 A3

10

ステップ 1：N-（4-（4-アミノピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン-1-スルホンアミド

1,4-ジオキサン/水（4/1、2 mL）中の3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-アミン（20 mg、0.08 mmol）、N-（2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-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）フェニル）エタン-1-スルホンアミド（36.8 mg、0.08 mmol）、及び Na_2CO_3 （16.3 mg、0.15 mmol）の混合物に、Pd（dppf） Cl_2 （5.62 mg、8 μmol ）を添加し、反応物を、 μW 照射を用いて120℃で1時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～100% EtOAc：c-Hex）によって精製して、表題生成物（5.6 mg、17%）を褐色の固体として生じた。LCMS（方法D）：1.45分、 m/z 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）：7.88（d, $J=5.0$ Hz, 1H）, 7.84（s, 1H）, 7.66（d, $J=8.2$ Hz, 1H）, 7.37（dd, $J=8.7, 5.3$ Hz, 2H）, 7.31（d, $J=5.0$ Hz, 1H）, 7.13–7.07（m, 4H）, 5.12（s, 2H）, 3.15（q, $J=7.4$ Hz, 2H）, 1.36（t, $J=7.4$ Hz, 3H）。

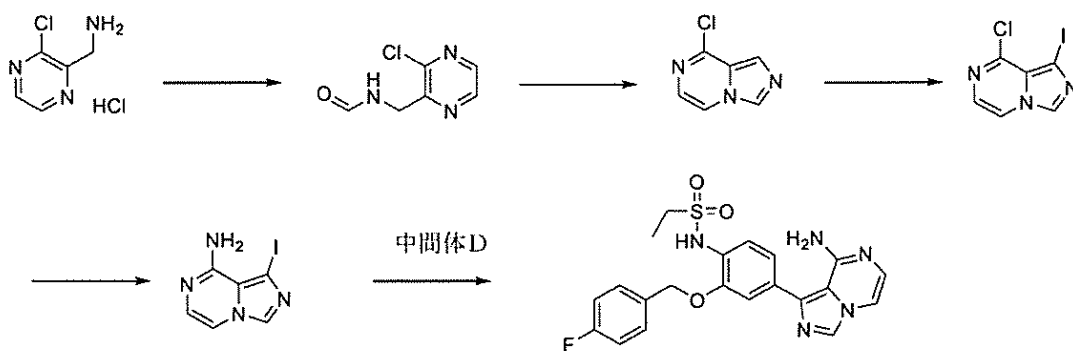
20

【0487】

化合物 63：N-（4-（8-アミノイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン-1-スルホンアミド

30

【化 100】



40

ステップ 1：N-（（3-クロロピラジン-2-イル）メチル）ホルムアミド

$\text{HC}(\text{OMe})_3$ （6.06 mL、55.5 mmol）中の1-（3-クロロピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩（1.0 g、5.55 mmol）の溶液を、 N_2 の雰囲気下にて110℃で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCMに取り込んだ。有機相を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物（772 mg、81%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法E）：0.33分、 m/z 172.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）：8.46（d, $J=2.6$ Hz, 1H）, 8.38（d, $J=1.0$ Hz, 1H）, 8.35

50

− 8.33 (m, 1H), 6.94 (bs, 1H), 4.76–4.74 (m, 2H).
【0488】

ステップ2：8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

POCl₃ (1.34 mL、14.4 mmol) を滴加する前に、MeCN (20 mL) 中の N-((3-クロロピラジン-2-イル)メチル)ホルムアミド (0.83 g、4.83 mmol) の溶液を 0℃ まで冷却した。DMF (2 滴) を添加する前に、反応物を 0℃ で 5 分間攪拌した。反応物を室温まで加温し、一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水で希釈した。pH を飽和含水 NaHCO₃ で約 8 に調整し、水性混合物を DCM で抽出した。組み合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物 (631 mg、85%) をピンク色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 0.62 分、m/z 154.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.70 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

10

【0489】

ステップ3：8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピラジン

DMF (20 mL) 中の 8-クロロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン (150 mg、0.98 mmol) の溶液に、NIS (240 mg、1.07 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH : DCM) によって精製し、表題生成物 (51.9 mg、19%) を淡黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 1.15 分、m/z 280.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

20

【0490】

ステップ4：1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-アミン

MeOH (1 mL) 中の 8-クロロ-1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピラジン (50 mg、0.18 mmol) の溶液に、MeOH (3 mL) 中の 7M NH₃ を添加し、反応物を密封したチューブ中で 100℃ で一晩加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH : DCM) によって精製して、表題生成物 (24.9 mg、54%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 0.21 分、m/z 261.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.58 (bs, 2H).

30

【0491】

ステップ5：N-(4-(8-アミノイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニルエタン-1-スルホンアミド

脱気した 1, 4-ジオキサン/水 (4/1、3 mL) 中の 1-ヨードイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-アミン (50 mg、0.19 mmol)、N-(2-(4-フルオロフェニル)メトキシ)-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)フェニルエタン-1-スルホンアミド (92.0 mg、0.21 mmol)、及び Na₂CO₃ (40.7 mg、0.38 mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (14.0 mg、19.2 μmol) を添加し、反応物を、μW 照射を用いて 120℃ で 1 時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH : DCM)、続いて、分取 HPLC (方法 B、勾配 30~60% の MeCN) によって精製して、表題生成物 (12.1 mg、14%) を橙色の固体 (ギ酸塩) として生じた。LCMS (方法 D) : 1.26 分、m/z 442.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, J

40

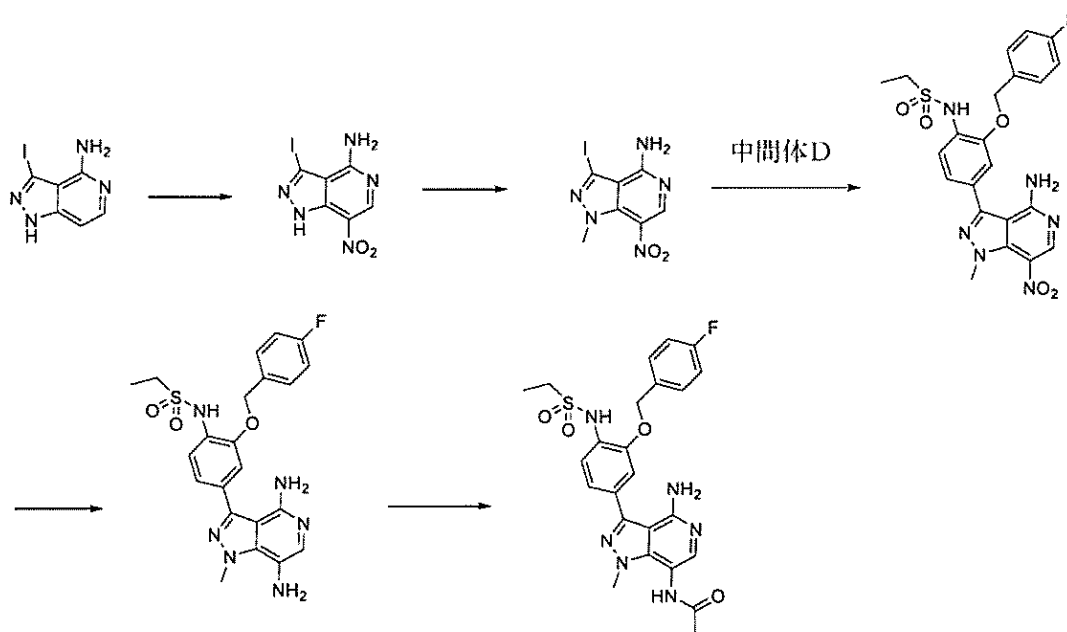
50

= 4.8 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27–7.16 (m, 3H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0492】

化合物2：N-（4-アミノ-3-（4-（エチルスルホンアミド）-3-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル）アセトアミド

【化101】



10

20

ステップ1：3-ヨード-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

H₂SO₄（50 mL）中の3-ヨード-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン（500 mg、1.92 mmol）の溶液に、HNO₃（238 μL、5.76 mmol）を添加し、溶液を25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水（150 mL）に注ぎ、NaOH水溶液でpH = 8に調整した。混合物をEtOAc（250 mL × 3）で抽出し、組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題生成物（270 mg、46%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：2.34分、m/z：305.9 [M+H]⁺。

30

【0493】

ステップ2：3-ヨード-1-メチル-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン

DMF（4 mL）中の3-ヨード-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-アミン（160 mg、0.52 mmol）、K₂CO₃（72.3 mg、0.52 mmol）及びヨードメタン（74.4 mg、0.52 mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。水（20 mL）を添加し、固体を濾過した。濾過ケーキを水（5 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題生成物（160 mg、96%）を生じた。LCMS（方法A）：3.14分、m/z：319.9 [M+H]⁺。

40

【0494】

ステップ3：N-（4-（4-アミノ-1-メチル-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）エタン-1-スルホンアミド

脱気した1,4-ジオキサン/H₂O（4/1、2.5 mL）中の3-ヨード-1-メ

50

チル-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4アミン(190mg、0.59mmol)、N-{2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-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)フェニル}エタン-1-スルホンアミド(259mg、0.60mmol)、Pd(dppf)Cl₂(24.3mg、0.03mmol)、及びK₂CO₃(245mg、1.78mmol)の混合物を、100℃で一晩攪拌した。混合物を水(20mL)に注ぎ、EtOAc(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=1/1)によって精製し、表題生成物(200mg、67%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.78分、m/z:501.1[M+H]⁺。

10

【0495】

ステップ4:N-(4-{4,7-ジアミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)エタン-1-スルホンアミド

MeOH(5mL)及び含水NH₄Cl(5mL)中のN-(4-{4-アミノ-1-メチル-7-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)エタン-1-スルホンアミド(125mg、0.25mmol)及びZn粉末(81.0mg、1.24mmol)の混合物を、60℃で2時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注ぎ、有機物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、表題生成物(27mg、23%)を褐色の固体として生じた。LCMS(方法A):2.97分、m/z:471.1[M+H]⁺。

20

【0496】

ステップ5:N-(4-アミノ-3-(4-(エチルスルホンアミド)-3-(4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド

DMF(1mL)中のN-(4-{4,7-ジアミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)エタン-1-スルホンアミド(27mg、0.057mmol)、AcOH(3.44mg、57μmol)、及びDIEA(22.2mg、0.17mmol)の溶液に、HATU(30.5mg、0.12mmol)を添加し、反応物を室温で6時間攪拌した。混合物を水(10mL)に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、表題生成物(8mg、27%)を褐色の固体として生じた。LCMS(方法B):2.80分、m/z:513.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):9.60(s,1H),9.08(bs,1H),7.64-7.60(m,2H),7.46-7.44(m,2H),7.35(d,J=1.6Hz,1H),7.26-7.19(m,3H),5.78(s,2H),5.20(s,2H),3.99(s,3H),3.05(q,J=7.6Hz,2H),2.09(s,3H),1.15(t,J=7.2Hz,3H)。

30

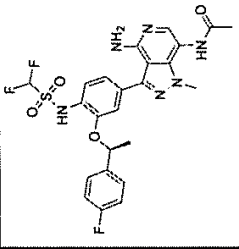
40

【0497】

同様に、化合物2の合成のステップ3における中間体B1(S)-1,1-ジフルオロ-N-(2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミドを使用して、以下の化合物を調製した。

50

【表 20】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ
化合物 47	(S)-N-(4-アミノ-7-ヨードフロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-3-(4-((ジフルオロメチル)スルホンアミド)-3-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル)アセトアミド			(方法 A) : 2.92 分、 m/z : 549.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆) : 9.61 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.92 (t, J=52.7Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.3Hz, 3H).

10

20

30

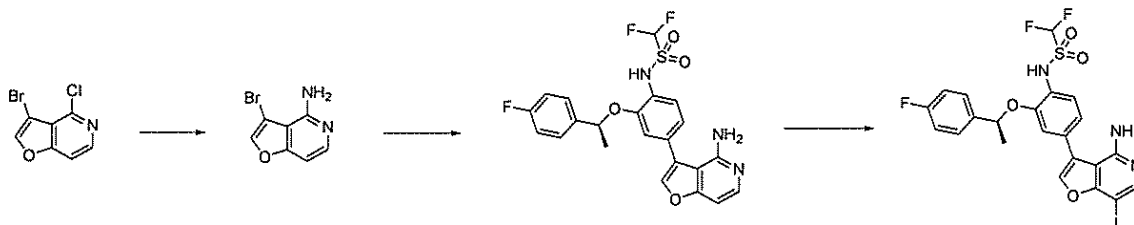
40

【0498】

中間体 BB : N-(4-{4-アミノ-7-ヨードフロ[3,2-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

50

【化 1 0 2】



ステップ 1：3-ブロモフロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン

10

含水 NH_3 (200 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の 3-ブロモ-4-クロロフロ [3, 2-c] ピリジン (1 g、4.30 mmol) の溶液を、密封したチューブ中で 150°C で 36 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 5/1) によって精製して、表題生成物 (400 mg、44%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 0.89 分、 m/z : 212.9、214.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0499】

ステップ 2：N-(4-{4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

20

脱気した 1, 4-ジオキサン/ H_2O (4/1、20 mL) 中の 3-ブロモフロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン (350 mg、1.64 mmol) の溶液に、1, 1-ジフルオロ-N-{2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-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)フェニル}メタンスルホンアミド (772 mg、0.542 mmol)、 Na_2CO_3 (396 mg、3.74 mmol)、及び Pd(dppf) Cl_2 (152 mg、0.187 mmol) を添加した。反応物を N_2 下にて 100°C で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (50 mL) で希釈した。有機物を EtOAc (2×50 mL) で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50/1) によって精製し、表題生成物 (400 mg、51%) を黒色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.02 分、 m/z : 478.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0500】

ステップ 3：N-(4-{4-アミノ-7-ヨードフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

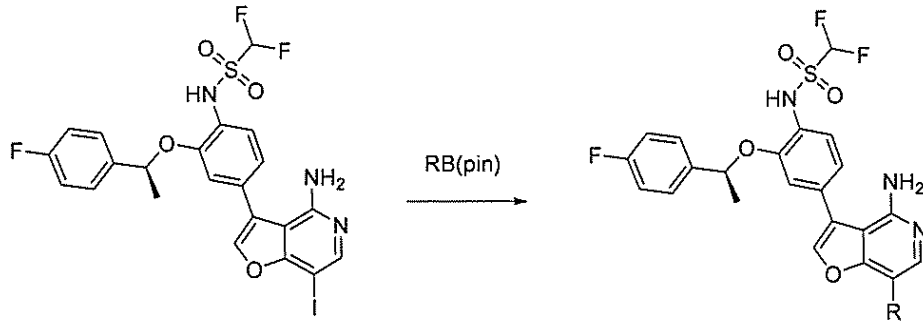
DMF (5 mL) 中の N-(4-{4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (400 mg、0.838 mmol) の溶液に、NIS (375 mg、1.67 mmol) を添加した。 N_2 下にて 85°C で 4 時間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、有機物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM/MeOH = 25/1) によって精製して、表題生成物 (90 mg、18%) を黒色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.82 分、 m/z : 604.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0501】

中間体 BB とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順 B 1

【化 1 0 3】



10

脱気した 1, 4-ジオキサン / H₂O (4 / 1、0.2 M) 中の N-(4-アミノ-7-ヨードフロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル}-2-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量)、ボロン酸エステル (1.1 当量)、Na₂CO₃ (3 当量)、及び Pd(dppf)Cl₂ (0.1 当量) の混合物を、N₂ 下にて 100 °C で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した (3 回)。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

20

【0502】

以下の化合物を、一般手順 B 1 に従って調製した。

30

40

50

【表 2 1 - 1】

化合物 番号	名称	構造	収率	¹ H NMR データ	SM
化合物 7	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロ[3,2-c]ヒリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		48%	(方法A): 3.28分、m/z: 628.2[M+H] ⁺ (400MHz, DMSO-d ₆): 10.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J=4.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.01 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.67 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.58 (d, J=4.0 Hz, 3H).	1-(オキサン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 9	(S)-N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロ[3,2-c]ヒリジン-3-イル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンホルンアミド		34%	(方法A): 3.07分、m/z: 588.2[M+H] ⁺ (400MHz, DMSO-d ₆): 8.19 (s, 2H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J=4.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.67 (q, J=4.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J=4.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J=8.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J=8.0 Hz, 3H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン-1-オール

10

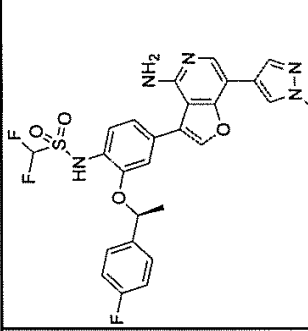
20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

化合物 8	(S)-N-(4-(4-アミノ-7- (1-メチル-1H-ピラゾール -4-イル)フロ[3,2-c]ピリ ジン-3-イル)-2-(1-(4-フ ルオロフェニル)メトキシ フェニル)-1,1-ジフルオ ロメタンシルホンアミ ド		45%	(方法 A) : 3.22 分、 m/z : 558.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO- d ₆) : 10.48 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.95 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.97 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.58 (q, J=4.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.58 (d, J=8.0 Hz, 3H).	1-メチル-4- (4,4,5,5-テトラメ チル-1,3,2-ジオキ サボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
-------	---	--	-----	---	---	---

10

20

30

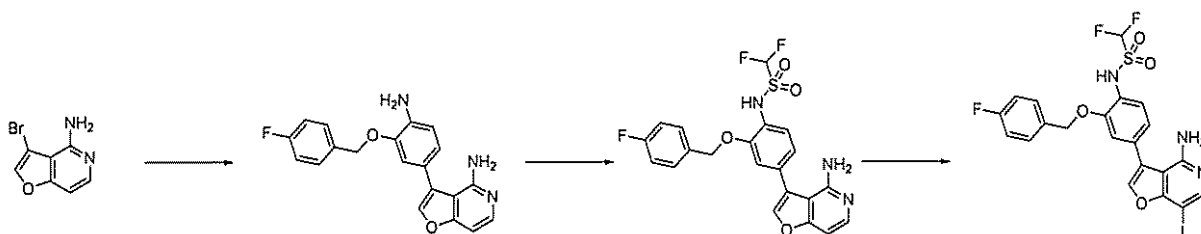
40

【0503】

中間体 BC : N-(4-{4-アミノ-7-ヨードフロ[3,2-c]ピリジン-3-イル}-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)-1,1-ジフルオロメタンシルホンアミド

50

【化 1 0 4】



ステップ 1：3- {4-アミノ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル} フロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン

10

脱気した 1, 4-ジオキサソール/H₂O (4/1, 20 mL) 中の 3-ブロモフロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン (400 mg, 1.87 mmol) の溶液に、2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] -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) アニリン (641 mg, 0.5418 mmol)、Na₂CO₃ (396 mg, 3.74 mmol)、及び Pd (dppf) Cl₂ (152 mg, 0.187 mmol) を添加した。N₂ 下にて 100 °C で一晚攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50/1) によって精製し、表題生成物 (460 mg, 70%) を褐色の油として生じた。LCMS (方法 A)：2.89 分、m/z：350.1 [M+H]⁺。

20

【0504】

ステップ 2：N- (4- {4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル) -1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DCM (10 mL) 及びピリジン (541 mg, 6.85 mmol) 中の 3- {4-アミノ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル} フロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン (480 mg, 1.37 mmol) の溶液に、ジフルオロメタンスルホンクロリド (550 µL, 2.05 mmol) を添加した。室温で一晚攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50/1) によって精製し、表題生成物 (240 mg, 38%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A)：3.22 分、m/z：464.1 [M+H]⁺。

30

【0505】

ステップ 3：N- (4- {4-アミノ-7-ヨードフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル) -1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

DMF (3 mL) 中の N- (4- {4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル) -1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (120 mg, 0.259 mmol) の溶液に、NIS (116 mg, 0.518 mmol) を添加した。N₂ 下にて 85 °C で 6 時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=25/1) によって精製し、表題生成物 (20 mg, 13%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A)：3.78 分、m/z：590.0 [M+H]⁺。

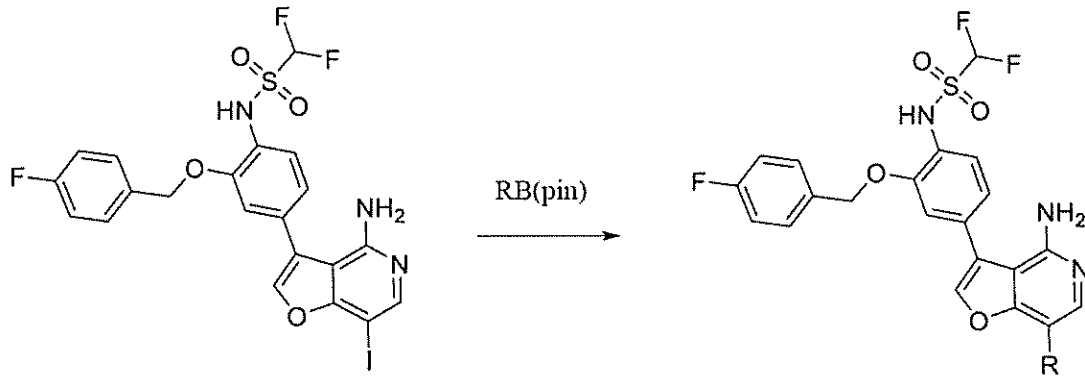
40

【0506】

中間体 B C とボロン酸エステルとの間の鈴木反応の一般手順 B 2

50

【化 1 0 5】



10

脱気した 1, 4-ジオキサン / H_2O (4 / 1, 0.2 M) 中の N-(4-{4-アミノ-7-ヨードフロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル}-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (1 当量)、ボロン酸エステル (1.1 当量)、 Na_2CO_3 (3 当量)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.1 当量) の混合物を、 N_2 下にて $100^\circ C$ で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、有機物を EtOAc で抽出した (3 回)。組み合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH) によって精製し、表題生成物を黄色の固体として生じた。

20

【0507】

以下の化合物を、一般手順 B 2 に従って調製した。

30

40

50

【表 2 2】

化合物番号	名称	構造	収率	LCMS データ	¹ H NMR データ	ボロン酸エステル
化合物 5	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		48%	(方法 A): 3.28 分、 m/z: 614.2 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (t, J=5.2, 8Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.98 (d, J=10.0Hz, 2H), 2.02 (s, 4H).	1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
化合物 6	N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		51%	(方法 A): 3.04 分、 m/z: 574.1 [M+H] ⁺	(400MHz, DMSO-d ₆): 10.55 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.0Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (t, J=5.2, 8Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.94 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3.77 (m, 2H).	2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール

【0508】

化合物 3 N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド

10

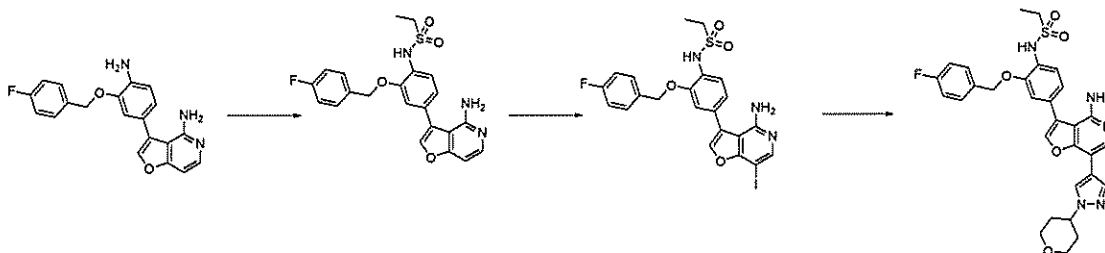
20

30

40

50

【化 1 0 6】



ステップ1：N-（4- {4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [（4-フルオロフェニル）メトキシ] フェニル）エタン-1-スルホンアミド

10

DCM（20 mL）及びピリジン（510 μ L、5.99 mmol）中の3- {4-アミノ-3- [（4-フルオロフェニル）メトキシ] フェニル} フロ [3, 2-c] ピリジン-4-アミン（420 mg、1.20 mmol）の溶液に、EtSO₂Cl（230 mg、1.79 mmol）を添加した。水（50 mL）で希釈し、EtOAc（3×50 mL）で抽出する前に、溶液を室温で一晩攪拌した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=50/1）によって精製し、表題生成物（400 mg、76%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.04分、m/z：442.1 [M+H]⁺。

20

【0509】

ステップ2：N-（4- {4-アミノ-7-ヨードフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [（4-フルオロフェニル）メトキシ] フェニル）エタン-1-スルホンアミド

DMF（5 mL）中のN-（4- {4-アミノフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [（4-フルオロフェニル）メトキシ] フェニル）エタン-1-スルホンアミド（200 mg、0.45 mmol）の溶液に、NIS（203 mg、0.91 mmol）を添加した。N₂下にて85℃で6時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（50 mL）で希釈し、有機物をEtOAc（3×50 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（DCM/MeOH=25/1）によって精製し、表題生成物（80 mg、31%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.63分、m/z：568.0 [M+H]⁺。

30

【0510】

ステップ3：N-（4-（4-アミノ-7-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）フロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル）-2-（（4-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）エタンスルホンアミド

脱気した1, 4-ジオキサン/H₂O（4/1、1.25 mL）中のN-（4- {4-アミノ-7-ヨードフロ [3, 2-c] ピリジン-3-イル} -2- [（4-フルオロフェニル）メトキシ] フェニル）エタン-1-スルホンアミド（50 mg、88 μ mol）の溶液に、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（24.0 mg、88 μ mol）、Pd（dppf）₂Cl₂（7.19 mg、8.8 μ mol）、及びNa₂CO₃（18.6 mg、0.1762 mmol）を添加した。 μ W照射を用いて100℃で1時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（5 mL）で希釈し、有機物をEtOAc（2×5 mL）で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）によって精製して、表題生成物（30 mg、58%）を褐色の固体として生じた。LCMS（方法A）：3.13分、m/z：592.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：9.10（s, 1H）, 8.30（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 8.07（s, 1H）, 8.01（s, 1H）, 7.63（

40

50

t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.51–4.46 (m, 1H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.52–3.46 (m, 2H), 3.02 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04–1.98 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0511】

以下の化合物を、化合物3のステップ3に従って同様に調製した。

【表23】

化合物番号	名称	構造	収率	CMSデータ	¹ H NMRデータ	ボロン酸エステル
化合物4	N-(4-(4-アミミノ-7-(1-(2-ヒドロキシチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-2-[[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタンスルホンアミド		63%	(方法A): 2.93分、m/z: 552.2 [M+H] ⁺ 。	(400MHz, DMSO-d ₆): 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾル-1-イル)エタンスルホンアミド

10

20

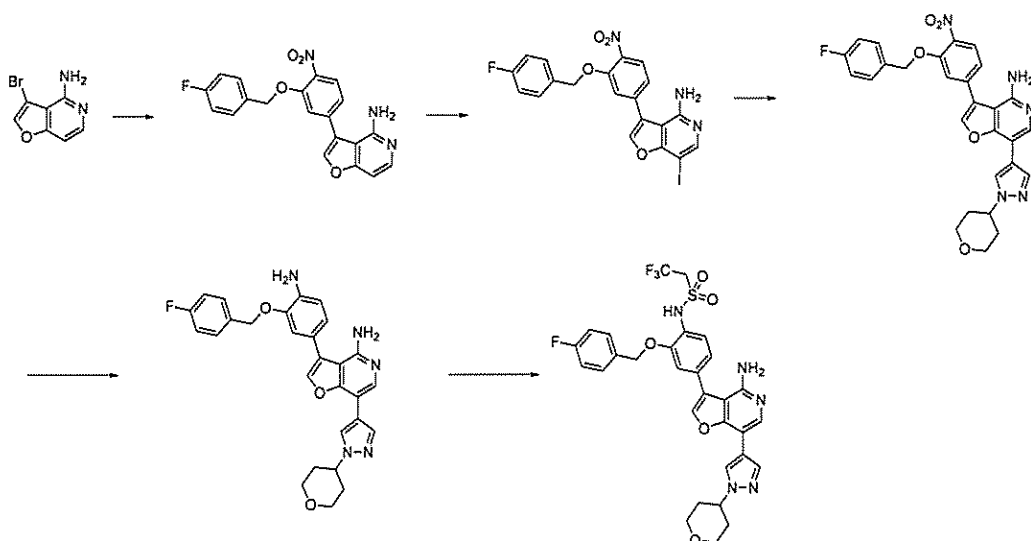
30

40

【0512】

50

化合物 11 : N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホンアミド
【化 107】



ステップ 1 : 3 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン

脱気した 1 , 4 - ジオキサン / H₂O (4 / 1 , 30 mL) 中の 3 - ブロモフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン (570 mg , 2.67 mmol) の溶液に、2 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (996 mg , 2.67 mmol) 、 Na₂CO₃ (396 mg , 3.74 mmol) 、 及び Pd (dppf) Cl₂ (152 mg , 0.19 mmol) を添加した。N₂ 下にて 100 °C で一晩混合した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 100 / 1) によって精製して、表題生成物 (610 mg , 60 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 3.13 分、m/z : 380.1 [M + H]⁺。

【 0513 】

ステップ 2 : 3 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } - 7 - ヨードフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン

DMF (11 mL) 中の 3 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン (550 mg , 1.44 mmol) の溶液に、NIS (647 mg , 2.88 mmol) を添加した。N₂ 下にて 85 °C で 4 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、有機物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1) によって精製し、表題生成物 (530 mg , 73 %) を褐色の固体として生じた。LCMS (方法 A) : 4.01 分、m/z : 506.0 [M + H]⁺。

【 0514 】

ステップ 3 : 3 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } - 7 - [1 - (オキサン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン

脱気した 1 , 4 - ジオキサン / H₂O (4 / 1 , 5 mL) 中の 3 - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 4 - ニトロフェニル } - 7 - ヨードフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミン (200 mg , 396 μmol) の溶液に、1 - (オキサン - 4 - イル

)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(110mg、396 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(32.3mg、39.6 μ mol)、及びNa₂CO₃(83.9mg、0.79mmol)を添加した。 μ W照射を用いて100℃で2時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(5mL)で希釈し、有機物をEtOAc(3 $\times$ 5mL)で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、表題生成物(45mg、22%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.40分、m/z:530.2[M+H]⁺。

【0515】

ステップ4:3-{4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-7-[1-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン

MeOH(6mL)中の3-{3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-ニトロフェニル}-7-[1-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン(45mg、0.085mmol)の溶液に、飽和含水NH₄Cl(2mL)、続いて、Zn粉末(27.7mg、0.425mmol)を添加した。60℃で一晩攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(5mL)で希釈し、EtOAc(3 $\times$ 5mL)で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、表題生成物(40mg、94%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.16分、m/z:500.2[M+H]⁺。

【0516】

ステップ5:N-(4-(4-アミノ-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド

DCM(5mL)及びピリジン(40.2 μ L、0.5mmol)中の3-{4-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル}-7-[1-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン(50mg、0.1mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンクロリド(18.2mg、0.1mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、表題生成物(30mg、47%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法A):3.32分、m/z:646.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):9.92(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.60(t, J=8.0Hz, 2H), 7.40(d, J=1.0Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 2H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.21(s, 2H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.29(q, J=9.6Hz, 2H), 3.98(d, J=11.2Hz, 4H), 2.01(s, 4H)。

【0517】

化合物62:N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド

10

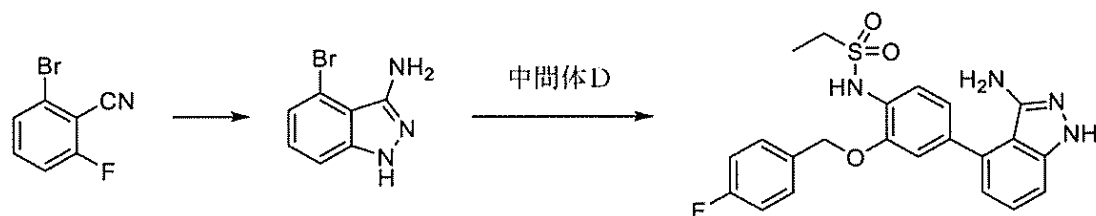
20

30

40

50

【化 108】



ステップ1：4-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン

10

EtOH (2 mL) 中の2-ブromo-6-フルオロベンズニトリル (200 mg、1.00 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (241 μL 、4.99 mmol) を添加し、反応物を還流において12時間加熱した。水を添加し、混合物を氷上で冷却した。沈殿物を、濾過を介して収集し、空気乾燥させて、表題生成物 (195 mg、92%) を白色の固体として生じた。LCMS (方法D)：1.07分、 m/z 214.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)：7.26 (dd, $J=7.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.13–7.05 (m, 2H), 5.13 (s, 2H)。

【0518】

ステップ2：N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)エタン-1-スルホンアミド

20

1, 4-ジオキサン/ H_2O (4/1、5 mL) 中の4-ブromo-1H-インダゾール-3-アミン (50 mg、0.24 mmol)、N-(2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-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)フェニル)エタン-1-スルホンアミド (112 mg、0.26 mmol)、及び Na_2CO_3 (49.9 mg、0.47 mmol) の混合物に、Pd(dppf) Cl_2 (17.2 mg、0.02 mmol) を添加し、反応物を、 μW 照射を用いて100°Cで30分間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~5% MeOH:DCM) によって精製し、表題化合物 (89.9 mg、87%) を褐色の固体として生じた。LCMS (方法D)：1.88分、 m/z 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)：9.06 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.8$, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21–7.29 (m, 5H), 7.04 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=3.8$, 3.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.04 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

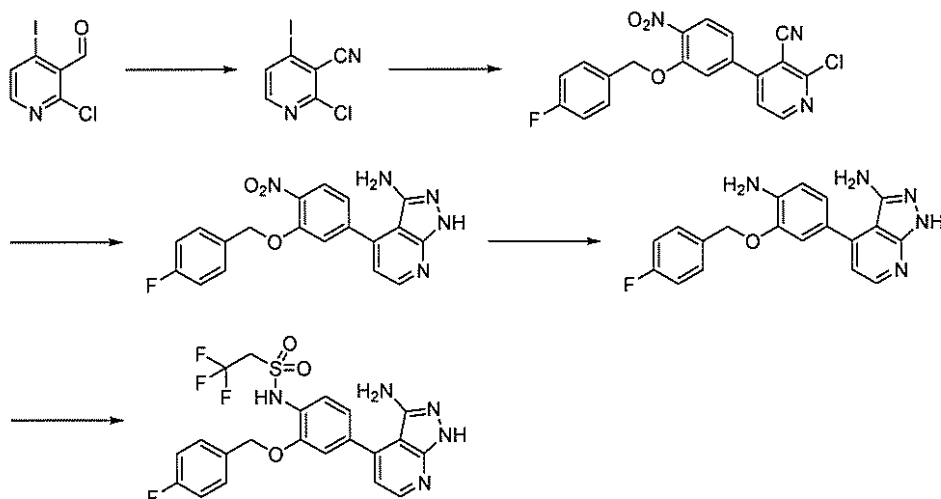
30

【0519】

化合物67：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド

40

【化 1 0 9】



10

ステップ 1 : 2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン - 3 - カルボニトリル

THF (11 mL) 中の 2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルバルデヒド (1.0 g、3.73 mmol) の溶液に、25%の NH_4OH (11 mL、69.9 mmol) 及び I_2 (1.04 g、4.10 mmol) を添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応物を、飽和 NaHSO_3 の添加によってクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (97.0 mg、98%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 1.54 分、 m/z 264.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)。

【 0 5 2 0 】

ステップ 2: 2-クロロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)ピリジン-3-カルボニトリル

1, 4-ジオキササン／水 (9 / 1、3.7 mL) 中の 2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボニトリル (970 mg、3.66 mmol)、2-(3-(4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.50 g、4.02 mmol)、及び Na_2CO_3 (775 mg、7.32 mmol) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (298 mg、0.37 mmol) を添加し、反応物を N_2 下にて 100℃ で 20 時間加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) の間で分配した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc : n-Hep) によって精製して、表題化合物 (1.08 g、77 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 2.52 分、分子イオンは観察されなかった。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H) .

【 0 5 2 1 】

ステップ 3 : 4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) - 4 - ニトロフェニル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - アミン

i-PrOH (27 mL) 中の 2-クロロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)ピリジン-3-カルボニトリル (1.05 g、2.73 mmol) の溶液に、NH₂NH₂・H₂O (264 μL、5.46 mmol) を添加し

、反応物を、 μ W照射を用いて80℃で1時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物(878mg、85%)を橙色の固体として生じた。LCMS(方法D):1.97分、 m/z 380.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):12.45(b s, 1H), 8.46(d, J=4.7Hz, 1H), 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.67(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.8, 5.5Hz, 2H), 7.35(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.26(dd, J=8.8Hz, 2H), 7.03(d, J=4.7Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.76(s, 2H)。

【0522】

ステップ4: 4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-アミン

EtOH:THF:H₂O(4:4:1、36mL)中の4-(3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-アミン(878mg、2.31mmol)の溶液に、Fe(642mg、11.5mmol)及びNH₄Cl(123mg、2.31mmol)を添加し、反応物を還流において一晩加熱した。熱い間に、混合物をセライトで濾過し、パッドをEtOHですすいだ。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH:DCM)によって精製して、表題生成物(445mg、55%)を黄色のガラスとして生じた。LCMS(方法D):1.50分、 m/z 350.2[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):12.16(s, 1H), 8.29(d, J=4.8Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.72(dd, J=8.8Hz, 2H), 7.16(d, J=1.8Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.84(d, J=4.8Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.61(s, 2H)。

【0523】

ステップ5: N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド

CHCl₃(3mL)中の4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-アミン(103.5mg、0.29mmol)の溶液に、ピリジン(71.1 μ L、0.88mmol)及び2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホンクロリド(80.7mg、0.44mmol)を添加し、反応物をN₂下で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(0~10% MeOH:DCM)、続いて、分取HPLC精製(方法B、勾配30~60%のMeCN)によって精製して、表題化合物(13.3mg、9%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法D):1.93分、 m/z 496.0[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):12.33(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.40(d, J=4.7Hz, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.44(d, J=8.1Hz, 1H), 7.40(d, J=1.8Hz, 1H), 7.29-7.15(m, 3H), 6.95(d, J=4.7Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.33(q, J=9.8Hz, 2H)。

【0524】

化合物66: N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

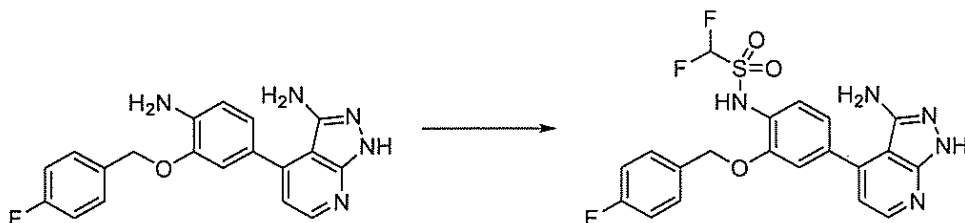
10

20

30

40

【化 1 1 0】



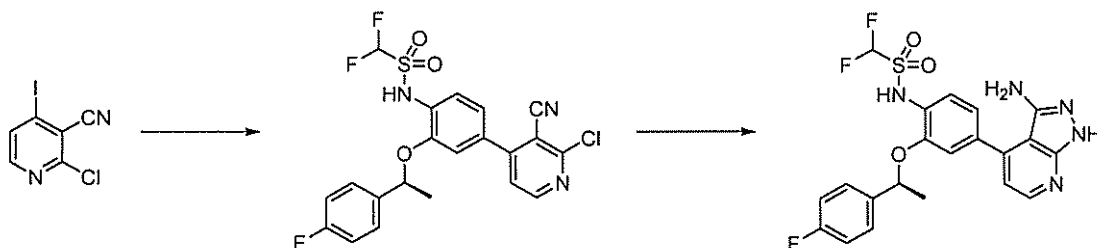
ステップ 1：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

ピリジン (2.5 mL) 中の 4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン (90 mg、0.26 mmol) の溶液に、塩化ジフルオロメタンスルホニル (45.6 μ L、0.52 mmol) を添加し、反応物を N_2 下にて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を Me Ph で共沸蒸留した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (0~20% Me OH : DCM)、続いて、分取 HPLC 精製 (方法 B、勾配 30~60% の Me CN) によって精製し、表題生成物 (3.50 mg、3%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D)：1.78 分、 m/z 464.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)：10.54 (s, 1H), 8.38 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

【0525】

化合物 72：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化 1 1 1】



ステップ 1：N-(4-(2-クロロ-3-シアノピリジン-4-イル)-2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

1,4-ジオキササン/水 (9/1、6 mL) 中の 2-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボニトリル (150 mg、0.57 mmol)、1,1-ジフルオロ-N-(2-((1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)-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)フェニル)メタンスルホンアミド (294 mg、0.62 mmol)、及び Na_2CO_3 (119 mg、1.13 mmol) の混合物に、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (46.3 mg、0.06 mmol) を添加し、反応物を N_2 下にて 100°C で 23 時間加熱した。冷却されると、混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。相を分離し、水相を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分をブラ

インで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～50% EtOAc : $n\text{-Hept}$ ）によって精製し、表題生成物（214 mg、78%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.46分、 m/z 482.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）：10.61 (s, 1H), 8.70 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.21–7.15 (m, 3H), 7.04 (t, $J=52.3$ Hz, 1H), 5.70 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

【0526】

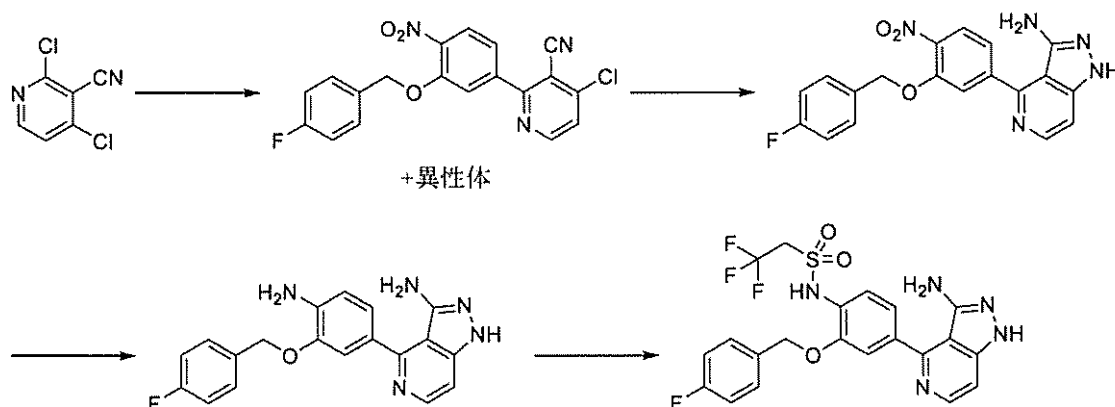
ステップ2：N-（4-（3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）-2-（（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

i-PrOH（5 mL）中のN-（4-（2-クロロ-3-シアノピリジン-4-イル）-2-（（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（210 mg、0.44 mmol）の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （63.1 μL 、1.30 mmol）を添加し、反応物を、 μW 照射を用いて80℃で1時間加熱した。冷却されると、混合物を水（25 mL）で希釈し、 EtOAc （3×25 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH : DCM ）によって精製し、表題生成物（145 mg、70%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：1.86分、 m/z 478.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）：10.51 (s, 1H), 8.35 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.15–7.07 (m, 2H), 7.03 (t, $J=51.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.59 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

【0527】

化合物65：N-（4-（3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド

【化112】



ステップ1：4-クロロ-2-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）ピリジン-3-カルボニトリル

1,4-ジオキササン：水（9：1、40 mL）中の2,4-ジクロロピリジン-3-カルボニトリル（692 mg、4.0 mmol）、2-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.64 g、4.40 mmol）、及び Na_2CO_3 （847 mg、8.

0.0 mmol) の混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (292 mg、0.4 mmol) を添加し、反応物を N₂ 下にて 100 °C で 18 時間加熱した。冷却されると、混合物を EtOAc で希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc : c-Hex) によって精製して、表題化合物及びその位置異性体 (5 : 2、1.02 g、48 %) を白色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 2.47 分、m/z 384.0 [M+H]⁺。

【0528】

ステップ 2 : 4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン

i-PrOH (5 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) - 4 - ニトロフェニル) ピリジン - 3 - カルボニトリル及びその位置異性体 (191 mg、0.5 mmol) の混合物に、NH₂NH₂ · H₂O (48.4 µL、1.0 mmol) を添加し、反応物を、µW 照射を用いて 80 °C で 1 時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物 (133 mg、70 %) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 1.46 分、m/z 380.9 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (s, 2H)。

【0529】

ステップ 3 : 4 - (4 - アミノ - 3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) フェニル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン

EtOH : THF : H₂O (4 : 4 : 1、18 mL) 中の 4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) - 4 - ニトロフェニル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン (210 mg、0.55 mmol) の溶液に、Fe (154 mg、2.76 mmol) 及び NH₄Cl (29.6 mg、0.55 mmol) を添加し、反応物を還流において一晩加熱した。熱い間に、混合物をセライトで濾過し、パッドを EtOH ですすいだ。組み合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH : DCM) によって精製して、表題生成物 (127 mg、66 %) を黄色のガラスとして生じた。LCMS (方法 D) : 1.21 分、m/z 350.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12.33 (bs, 1H), 8.13 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.94 (s, 2H)。

【0530】

ステップ 4 : N - (4 - (3 - アミノ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホンアミド

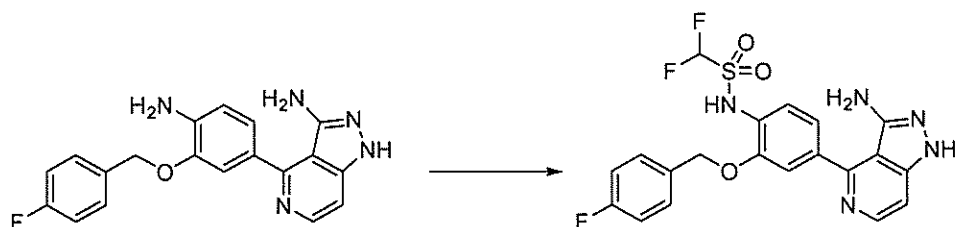
ピリジン (3.43 mL) 中の 4 - (4 - アミノ - 3 - ((4 - フルオロフェニル) メトキシ) フェニル) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン (120 mg、0.34 mmol) の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホンクロリド (125 mg、0.69 mmol) を添加し、反応物を N₂ 下にて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を MePh で共沸蒸留した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 20 % MeOH : DCM)、続いて、分取 HPLC 精製 (方法 B、勾配 30 ~ 60 % の MeCN) によって精製し、表題生成物 (13.4 mg、8 %) を黄色の固体として (ギ酸塩として) 生じた。LCMS (方法 D) : 1.50 分、m/z 496.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12.35 (s, 2H), 9.90 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)

, 7.66–7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.29–7.18 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.35 (q, $J=9.9$ Hz, 2H).

【0531】

化合物68：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化113】



10

ステップ1：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

CHCl₃ (4.57 mL) 中の4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン (160.3 mg、0.46 mmol) の溶液に、ピリジン (109 μ L、1.37 mmol) 及び塩化ジフルオロメタンスルホニル (60.7 μ L、0.69 mmol) を添加し、反応物をN₂下にて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH : DCM)、続いて、分取HPLC精製 (方法B、勾配30~60%のMeCN) によって精製して、表題生成物 (5.34 g、3%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法D) : 1.98分、 m/z 464.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.7, 5.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.26–7.16 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.14 (s, 2H).

20

30

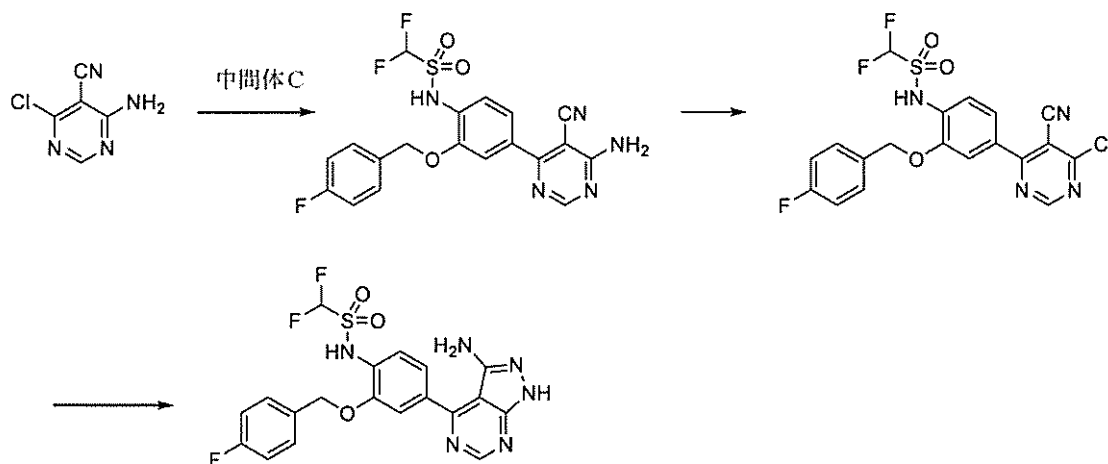
【0532】

化合物69：N-(4-(3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

40

50

【化 1 1 4】



10

ステップ1：N-（4-（6-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
ジオキサン：H₂O（9：1、5.0 mL）中の4-アミノ-6-クロロピリミジン-5-カルボニトリル（76.0 mg、0.49 mmol）、1,1-ジフルオロ-N-（2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-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）フェニル）メタンスルホンアミド（225 mg、0.49 mmol）、及びNa₂CO₃（104 mg、0.98 mmol）の混合物に、Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（40.1 mg、0.05 mmol）を添加し、反応物をN₂下にて100℃で24時間加熱した。冷却されると、混合物を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（3×20 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～100% EtOAc：n-Hep）によって精製し、表題生成物（93.1 mg、42%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：1.92分、m/z 450.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：10.61（s, 1H）, 8.60（d, J=2.8 Hz, 1H）, 7.94（bs, 2H）, 7.63-7.58（m, 3H）, 7.49（dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H）, 7.42（d, J=8.2 Hz, 1H）, 7.27-7.21（m, 2H）, 6.96（t, J=5.2 Hz, 1H）, 5.21（s, 2H）。

20

30

【0533】

ステップ2：N-（4-（6-クロロ-5-シアノピリミジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド
MeCN（2.0 mL）中のN-（4-（6-アミノ-5-シアノピリミジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（93.1 mg、0.21 mmol）の溶液に、CuCl₂（55.6 mg、0.41 mmol）及び亜硝酸イソamil（55.6 μL、0.41 mmol）を添加し、反応物を65℃で5時間加熱した。冷却されると、混合物を1M HClでpH 3に酸性化し、DCM（10 mL）で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～50% EtOAc：n-Hep）によって精製し、表題生成物（26.0 mg、27%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.45分、m/z 469.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）：9.12（s, 1H）, 7.87-7.75（m, 3H）, 7.44-7.40（m, 2H）, 7.30（s, 1H）, 7.13（dd, J=8.7 Hz, 2H）, 6.31（t, J=5.3 Hz, 1H）, 5.21（s, 2H）。

40

【0534】

ステップ3：N-（4-（3-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-

50

イル) - 2 - ((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル) - 1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

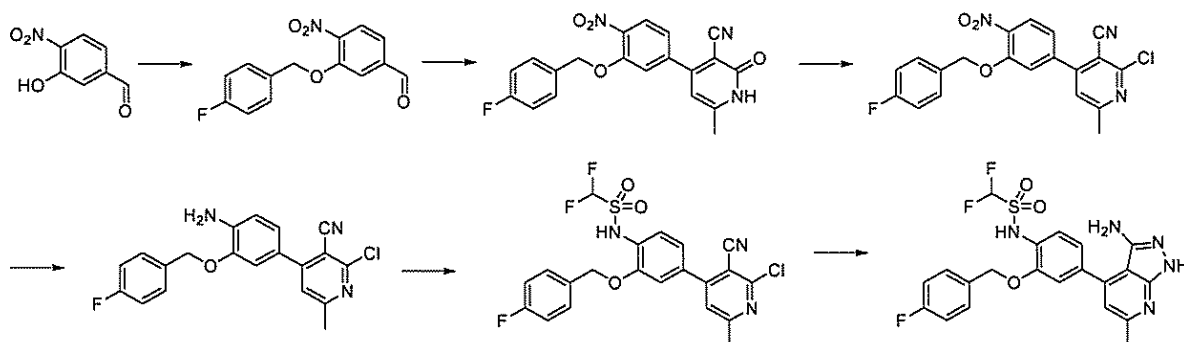
i-PrOH (554 μ L) 中の N-(4-(6-クロロ-5-シアノピリミジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド (26 mg、0.06 mmol) の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.37 μ L、0.11 mmol) を添加し、反応物を密封したチューブ内で 80°C で 1 時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、表題生成物 (4.20 mg、16%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 1.68 分、 m/z 465.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 9.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.6, 5.5, 2.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.61 (t, $J=53.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)。

10

【0535】

化合物 70 : N-(4-(3-アミノ-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化115】



20

ステップ 1 : 3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロベンズアルデヒド

30

MeCN (24 mL) 中の 3-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド (2.0 g、11.9 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.96 g、14.2 mmol) 及び 4-フルオロベンジルブロミド (1.54 mL、12.4 mmol) を添加し、反応物を還流において 2 時間加熱した。冷却されると、水 (100 mL) を添加し、混合物を Et_2O (4 $\times$ 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題生成物 (7.33 g、99%) を淡黄色の固体として生じた。LCMS (方法 D) : 2.24 分、 m/z 276.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 10.03 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.26 (s, 2H)。

40

【0536】

ステップ 2 : 4-(3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

n-BuOH (15 mL) 中の AcONH_4 (2.23 g、29.0 mmol) の懸濁液に、アセトン (267 μ L、3.63 mmol)、2-シアノ酢酸メチル (319 μ L、3.63 mmol)、及び 3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロベンズアルデヒド (1.0 g、3.63 mmol) を添加し、反応物を還流において 3 時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、 EtOH 及び n-Hep で洗浄し、空気乾燥させて、表題生成物 (351 mg、26%) を淡橙色の固体として生じた

50

。LCMS（方法D）：1.99分、 m/z 378.8 $[M-H]^-$ 。 1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ）：8.04（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.65（d， $J=1.6$ Hz，1H），7.53-7.49（m，2H），7.34（dd， $J=8.4$ ，1.6Hz，1H），7.28-7.22（m，2H），6.36（s，1H）5.33（s，2H），2.33（s，3H）。

【0537】

ステップ3：2-クロロ-4-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）-6-メチルピリジン-3-カルボニトリル

POCl₃（5mL）中の4-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）-6-メチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル（0.43g、1.13mmol、複数回の反復から）、及びPCl₅（470mg、2.26mmol）の混合物を、還流において5時間加熱した。冷却されると、混合物を氷水に注ぎ、飽和NaHCO₃で中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、真空下で15時間乾燥させて、表題生成物（425mg、95%）を淡橙色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.64分、 m/z 398.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ）：8.09（d， $J=8.3$ Hz，1H），7.81（d， $J=1.6$ Hz，1H），7.70（s，1H），7.54-7.49（m，2H），7.45（dd， $J=8.3$ ，1.6Hz，1H），7.28-7.23（m，2H），5.34（s，2H），2.63（s，3H）。

【0538】

ステップ4：4-（4-アミノ-3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-2-クロロ-6-メチルピリジン-3-カルボニトリル

EtOH（10.6mL）中の2-クロロ-4-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）-6-メチルピリジン-3-カルボニトリル（425mg、1.06mmol）の溶液に、SnCl₂・2H₂O（1.19g、5.30mmol）を少量ずつ添加し、反応物をN₂下にて70℃で2時間加熱した。冷却されると、混合物をNH₄OH（25%、25mL）に注ぎ、EtOAc（3×25mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（2×25mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～10%MeOH：DCM）によって精製して、表題生成物（94.7mg、24%）を褐色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.45分、 m/z 368.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ）：7.59-7.54（m，3H），7.30（d， $J=2.0$ Hz，1H），7.24-7.14（m，3H），6.78（d， $J=8.2$ Hz，1H），5.48（s，2H），5.15（s，2H），2.54（s，3H）。

【0539】

ステップ5：N-（4-（2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1，1-ジフルオロメタンスルホンアミド

CHCl₃（2.5mL）中の4-（4-アミノ-3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-2-クロロ-6-メチルピリジン-3-カルボニトリル（90mg、0.24mmol）の溶液に、ピリジン（98.2μL、1.22mmol）及び塩化ジフルオロメタンスルホン（43.3μL、0.49mmol）を添加し、反応物をN₂下にて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をMePhで共沸蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～50%EtOAc：n-Hep）によって精製し、表題生成物（65.9mg、56%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.80分、 m/z 480.8 $[M-H]^-$ 。 1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ）：7.72-7.64（m，3H），7.57-7.52（m，3H），7.49（t， $J=51.5$ Hz，1H），7.44（dd， $J=8.2$ ，1.9Hz，1H），7.26（dd， $J=8.9$ Hz，2H），5.29（s，2H），2.62（s，3H）。

【0540】

ステップ6：N-（4-（3-アミノ-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

i-PrOH（2 mL）中のN-（4-（2-クロロ-3-シアノ-6-メチルピリジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（65 mg、0.13 mmol）の溶液に、NH₂NH₂・H₂O（12.9 μL、0.27 mmol）を添加し、反応物を、μW照射を用いて80℃で1時間加熱した。冷却されると、混合物をEtOAc（10 mL）と水（10 mL）との間で分配した。相を分離し、水性画分をEtOAc（2×10 mL）で抽出した。組み合わせた有機物をブライン（10 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（0～10% MeOH：DCM）によって精製し、表題生成物（16.3 mg、25%）を黄色の固体として生じた。LCMS（方法D）：1.83分、m/z 478.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：12.14（s, 1H），10.48（s, 1H），7.61（dd, J=8.5, 5.7 Hz, 2H），7.42（d, J=8.0 Hz, 1H），7.38（d, J=1.8 Hz, 1H），7.25（t, J=8.9 Hz, 2H），7.18（dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H），6.94（t, J=52.7 Hz, 1H），6.85（s, 1H），5.25（s, 2H），4.55（s, 2H），2.54（s, 3H）。

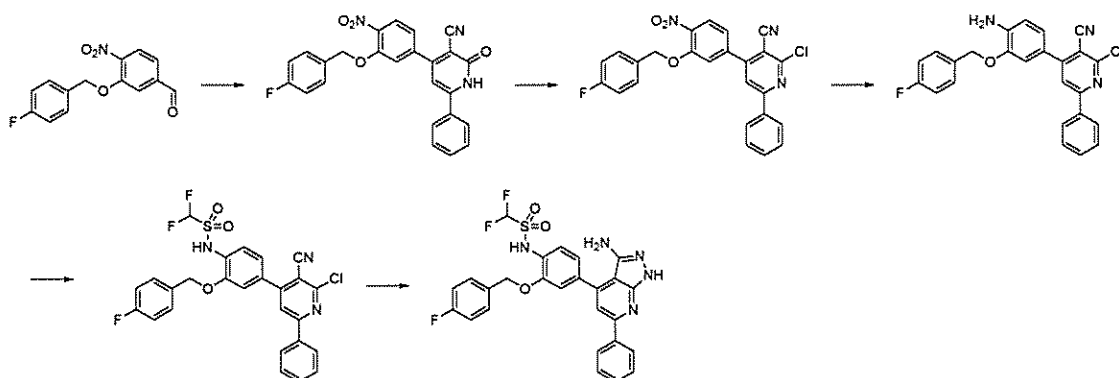
10

20

【0541】

化合物71：N-（4-（3-アミノ-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル）-2-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド

【化116】



30

ステップ1：4-（3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロフェニル）-2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

n-BuOH（15 mL）中のAcONH₄（2.23 g、29.0 mmol）の懸濁液に、アセトフェノン（423 μL、3.63 mmol）、2-シアノ酢酸メチル（319 μL、3.63 mmol）、及び3-（（4-フルオロフェニル）メトキシ）-4-ニトロベンズアルデヒド（1.0 g、3.63 mmol）を連続的に添加し、反応物を還流において3時間加熱した。冷却されると、沈殿物を、濾過を介して収集し、EtOH及びn-Hepで洗浄し、空気乾燥させて、表題生成物（687 mg、43%）を淡橙色の固体として生じた。LCMS（方法D）：2.38分、m/z 442.0 [M+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：8.07（d, J=8.3 Hz, 1H），7.90（d, J=7.9 Hz, 2H），7.78（d, J=1.7 Hz, 1H），7.59-7.46（m, 6H），7.29-7.21（m, 2H），6.90（d, J=1.7 Hz, 1H）5.37（s, 2H）。

40

【0542】

50

ステップ2：2-クロロ-4-(3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボニトリル

POCl₃ (7 mL) 中の4-(3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-2-オキソ-6-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (680 mg、1.54 mmol) 及びPCl₅ (641 mg、3.08 mmol) の混合物を、還流において5時間加熱した。冷却されると、混合物を氷水に注ぎ、飽和NaHCO₃で中和した。沈殿物を、濾過を介して収集し、水で洗浄し、真空下で15時間乾燥させて、表題生成物 (703 mg、99%) を淡黄色の固体として生じた。LCMS (方法D)：2.37分、分子イオンは観察されなかった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：8.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 6H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.92 (s, 1H) 5.37 (s, 2H) .

10

【0543】

ステップ3：4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-2-クロロ-6-フェニルピリジン-3-カルボニトリル

EtOH (15 mL) 中の2-クロロ-4-(3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)-4-ニトロフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボニトリル (700 mg、1.52 mmol) の溶液に、SnCl₂・2H₂O (1.73 g、7.70 mmol) を少量ずつ添加し、反応物をN₂下にて70℃で2時間加熱した。冷却されると、混合物をNH₄OH (25%、25 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。組み合わせた有機物をブライン (2×50 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH：DCM) によって精製し、表題生成物 (48.5 mg、7%) を黄色のガラスとして生じた。LCMS (方法D)：3.04分、m/z 430.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：8.21-8.18 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 5H), 7.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.2 Hz, 1H) 5.52 (s, 2H), 5.19 (s, 2H) .

20

【0544】

ステップ4：N-(4-(2-クロロ-3-シアノ-6-フェニルピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

CHCl₃ (1.0 mL) 中の4-(4-アミノ-3-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-2-クロロ-6-フェニルピリジン-3-カルボニトリル (45 mg、0.10 mmol) の溶液に、ピリジン (42.0 μL、0.52 mmol) 及び塩化ジフルオロメタンスルホン (18.4 μL、0.21 mmol) を添加し、反応物を室温でN₂下で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をMePhで共沸蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc：n-Hep) によって精製し、表題生成物 (48.5 mg、85%) を黄色の固体として生じた。LCMS (方法D)：3.21分、m/z 544.8 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：8.34 (s, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 7H), 7.51 (t, J=51.5 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.33 (s, 2H) .

40

【0545】

ステップ5：N-(4-(3-アミノ-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-2-((4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミド

i-PrOH (1.0 mL) 中のN-(4-(2-クロロ-3-シアノ-6-フェニル

50

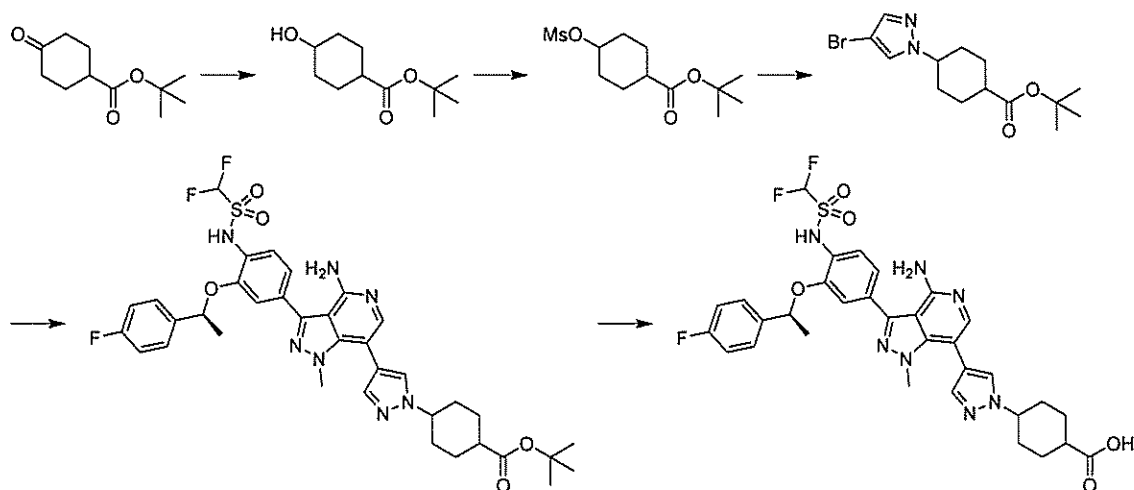
ピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)メトキシ)フェニル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド(48 mg、0.09 mmol)の溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8.55 μL 、0.18 mmol)を添加し、反応物を、 μW 照射を用いて80℃で1時間加熱した。冷却されると、混合物をEtOAc(10 mL)と水(10 mL)との間で分配した。相を分離し、水性画分をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機物をブライン(10 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(0~10% MeOH:DCM)によって精製し、表題生成物(6.50 mg、14%)を黄色の固体として生じた。LCMS(方法D):2.35分、 m/z 540.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):12.40(s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.16(dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.52-7.46(m, 6H), 7.31-7.22(m, 3H), 6.95(t, $J=52.7$ Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.65(s, 2H).

10

【0546】

化合物173:4-(4-{4-アミノ-3-[4-(ジフルオロメタンスルホンアミド)-3-[(1S)-1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-カルボン酸

【化117】



20

30

ステップ1:4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH(20 mL)中の4-オキソシクロヘキサン-1-カルボン酸tert-ブチル(3 g、15.1 mmol)の0℃の溶液に、 NaBH_4 (2.85 g、75.5 mmol)を少量ずつ添加し、混合物を0℃で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、 H_2O (60 mL)で希釈し、 Et_2O (3×80 mL)で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物(3.08 g、>100%)を黄色の油として得た。

40

【0547】

ステップ2:4-(メタンスルホニルオキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeCN(40 mL)中の4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.36 g、21.7 mmol)及び Et_3N (10.9 g、108 mmol)の0℃の混合物に、MeCN(15 mL)中のMsCl(4.97 g、43.4 mmol)の溶液をゆっくりと添加し、反応物を0℃で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、 H_2O (120 mL)で希釈し、EtOAc(3×150 mL)で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮して、表題生成物(6.62 g、>100%)を黄色の油として得た。

50

【0548】

ステップ3：4-（4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

MeCN（60 mL）中の4-（メタンスルホニルオキシ）シクロヘキサン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（6.11 g、21.9 mmol）、Cs₂CO₃（21.3 g、65.6 mmol）、及び4-ブromo-1H-ピラゾール（3.21 g、21.9 mmol）の混合物を、80℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、H₂O（100 mL）で希釈し、EtOAc（3×120 mL）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（PE：EA=30／1～20／1）によって精製して、表題生成物（4.07 g、56%）を白色の固体として得た。LCMS（方法B）：2.68分、*m/z* 329.1、331.1 [M+H]⁺。

10

【0549】

ステップ4：4-（4-（4-アミノ-3-〔4-（ジフルオロメタンスルホンアミド）-3-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル〕-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-*c*〕ピリジン-7-イル-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

1,4-ジオキサン／H₂O（4／1、30 mL）中のN-（4-（4-アミノ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-*c*〕ピリジン-3-イル）-2-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル）-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド（850 mg、1.37 mmol）、4-（4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（583 mg、1.78 mmol）、B₂pin₂（1.08 g、4.26 mmol）、Pd（OAc）₂（260 mg、1.16 mmol）、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン（695 mg、1.94 mmol）、及びK₂CO₃（803 mg、5.81 mmol）の混合物を、N₂下にて80℃で2.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、H₂O（80 mL）で希釈し、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。組み合わせた有機物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH=70／1～60：1）によって精製して、表題生成物（488 mg、24%）を黒色の固体として得た。LCMS（方法B）：2.37分、*m/z* 740.3 [M+H]⁺。

20

【0550】

ステップ5：4-（4-（4-アミノ-3-〔4-（ジフルオロメタンスルホンアミド）-3-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル〕-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-*c*〕ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-カルボン酸

HCOOH（15 mL）中の4-（4-（4-アミノ-3-〔4-（ジフルオロメタンスルホンアミド）-3-〔（1S）-1-（4-フルオロフェニル）エトキシ〕フェニル〕-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-*c*〕ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）シクロヘキサン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（488 mg、0.66 mmol）の溶液を、N₂下にて室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取TLC（DCM／MeOH=10／1）によって精製し、表題生成物（80 mg、18%）を黒色の固体として生じた。LCMS（方法B）：1.93分、682.2 [M-H]⁻。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆）：7.98（s, 1H），7.62-7.53（m, 4H），7.40（d, *J*=8.0 Hz, 1H），7.20-7.08（m, 4H），5.97（s, 2H），5.65（q, *J*=6.3 Hz, 1H），4.27（dd, *J*=8.9, 4.4 Hz, 1H），3.69（s, 3H），2.62-2.55（m, 1H），2.48（s, 1H），2.12（s, 1H），2.00（dt, *J*=25.2, 8.5 Hz, 5H），1.58（d, *J*=6.2 Hz, 3H），1.23（s, 1H）。

30

40

【0551】

生物学

50

インビトロアッセイ

Discover X (USA、<http://www.discoverx.com>) によって開発された KINOMEScan (商標) 技術を使用して、ヒト MLKL (完全長)、マウス MLKL (完全長)、ヒト RIPK1、及びヒト RIPK3 に対する試験化合物の結合親和性を決定した。製造業者の指示書に従って、アッセイを行った。

【0552】

プロトコルの記載

キナーゼアッセイ。大部分のアッセイについては、キナーゼタグを付けた T7 ファージ株を、BL21 株に由来する E. coli 宿主において、24 ウェルブロックで同時に増殖させた。E. coli を対数期まで増殖させ、凍結ストックの T7 ファージに感染させ (感染多重度 = 0.4)、32 °C で振盪しながら溶菌するまで (90 ~ 150 分) インキュベートした。溶菌液を遠心し (6,000 × g)、濾過して (0.2 µm)、細胞碎片を除去した。残ったキナーゼを HEK-293 細胞中で産生し、続いて qPCR 検出用に DNA でタグを付けた。ストレプトアビジンでコーティングした電磁ビーズを、室温においてビオチン化低分子リガンドで 30 分間処理し、キナーゼアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンドを結合させたビーズを過剰のビオチンでブロックし、ブロッキングバッファー (SeaBlock (Pierce)、1% BSA、0.05% Tween 20、1mM DTT) で洗浄して、未結合リガンドを除去し、非特異的ファージ結合を低減させた。キナーゼ、リガンドを結合させた親和性ビーズ、及び試験化合物を 1 × 結合バッファー (20% SeaBlock、0.17 × PBS、0.05% Tween 20、6mM DTT) 中で組み合わせることによって、試験化合物のキナーゼ結合活性をスクリーニングするための結合反応物を作製した。全ての反応を、ポリプロピレン製 384 ウェルプレート中、最終体積 20 µl で実施した。アッセイプレートを室温で 1 時間振盪しながらインキュベートし、親和性ビーズを洗浄バッファー (1 × PBS、0.05% Tween 20) で洗浄した。次いで、ビーズを溶出バッファー (1 × PBS、0.05% Tween 20、0.5 µM の非ビオチン化親和性リガンド) に再懸濁し、室温で 30 分間振盪しながらインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度を qPCR で測定した。

【0553】

化合物取扱い

各試験化合物の 11 点 3 倍系列希釈を 100% DMSO 中、100 倍最終試験濃度で調製し、続いてアッセイにおいて 1 倍に希釈した (最終 DMSO 濃度 = 1%)。大部分の K_D s は、化合物最高濃度 = 30,000 nM を使用して決定した。決定された初期の K_D が < 0.5 nM (初期の系列希釈において試験された最低濃度) である場合、測定は 3,000 nM で始まる別の 11 点 3 倍系列希釈を用いて繰り返した。

【0554】

結合定数 (K_D s)

各試験化合物の K_D は、標準用量反応曲線でヒルの式 (数式 (1)) を使用して計算した。

【数 1】

$$\text{応答} = \text{背景} + \frac{\text{信号} - \text{背景}}{1 + (K_D^{\text{ヒルスロープ}} / \text{用量})^{\text{ヒルスロープ}}} \quad (1)$$

ヒルスロープを -1 に設定した。

【0555】

曲線は、Levenberg-Marquardt アルゴリズムで非線形最小 2 乗適合を使用して適合させた。

【0556】

参考文献：

● Fabian, M. A. et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 23, 329-336 (2005).

● Karaman, M. W. et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat. Biotechnol. 26, 127-132 (2008).

● Hill, A. V. The possible effects of the aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. J. Physiol. (Lond.). 40, iv-vii (1910).

● Levenberg, K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. Q. Appl. Math. 2, 164-168 (1944).
【0557】

上記に記載される化合物のインビトロスクリーニングの結果は、表20及び21に示される。

【0558】

表20：ヒトMLKL、ヒトRIPK1、及びヒトRIPK3に対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数 (K_D) によって測定される。 K_D 値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される：

++++ = $K_D < 1 \text{ nM}$

+++ = $1 \text{ nM} < K_D < 100 \text{ nM}$

++ = $100 \text{ nM} < K_D < 10,000 \text{ nM}$

+ = $K_D > 10,000 \text{ nM}$

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

化合物 ID	ヒ ト MLKL(完全長) (K _D)	ヒ ト RIPK1 (K _D)	ヒ ト RIPK3 (K _D)
1	+++	+	+
2	+++	+	+
3	++++	+	+
4	+++	+	+
5	++++	+	+
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	++++	+	+
9	++++	+	+
10	+++	+	+
11	+++	+	+
12	++++	+	+
13	++++	+	+
14	++++	+	+
15	++++	+	+
16	++++	+	+
17	++++	+	+
18	++++	+	+
19	++++	+	+
20	++++	+	+
21	++++	+	+
22	++++	+	+
23	+++	+	+
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	++++	+	+
27	+++	+	+
28	++++	+	+
29	++++	+	+
30	+++	+	+
31	++++	+	+
32	+++	+	+
33	+++	+	+
34	+++	+	+
35	++++	+	+
36	++++	+	+
37	++++	+	+
38	++++	+	+
39	++++	+	+
40	++++	+	+
41	++++	+	+
42	++	+	+
43	+++	+	+

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

44	+++	+	+
45	+++	+	+
46	+++	+	+
47	+++	+	+
48	+++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++	+	+
52	+++	+	+
53	++++	+	+
54	+++	+	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	+++	+	+
58	++++	+	+
59	++++	+	+
60	+++	+	+
61	+++	+	+
62	++	++	+
63	++	+	+
64	++	+	+
65	+++	+	+
66	++++	+	+
67	++++	+	+
68	++	+	+
69	++++	+	+
70	++++	+	+
71	+++	++	+
72	++++	+	+
73	++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	++++	+	+
77	++++	+	+
78	++++	+	+
79	++++	+	+
80	++++	+	+
81	++++	+	+
82	++++	+	+
83	+++	+	+
84	+++	+	+
85	+++	+	+
86	+++	+	+

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

87	+++	+	+
88	++++	+	+
89	++++	+	+
90	+++	+	+
91	++	+	+
92	++++	+	+
93	++++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	++++	+	+
97	++++	+	+
98	++++	+	+
99	++++	+	+
100	++++	+	+
101	++++	+	+
102	++++	+	+
103	++++	+	+
104	++++	+	+
105	++++	+	+
106	+++	+	+
107	++++	+	+
108	++++	+	+
109	++++	+	+
110	++++	+	+
111	+++	+	+
112	+++	+	+
113	++++	+	+
114	+++	+	+
115	+++	+	+
116	+++	+	+
117	+++	+	+
118	+++	+	+
119	+++	+	+
120	+++	+	+
121	++++	+	+
122	++++	+	+
123	++++	+	+
124	++	+	+
125	+++	+	+
126	+++	+	+
127	+++	+	+
128	+++	+	+
129	++++	+	+

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

130	++++	+	+
131	+++	+	+
132	++++	+	+
133	++++	+	+
134	+++	+	+
135	++++	+	+
136	nd	nd	nd
137	nd	nd	nd
138	+++	+	+
139	+++	+	+
140	+++	+	+
141	+++	+	+
142	++++	+	+
143	++++	+	+
144	++++	+	+
145	+++	+	+
146	+++	+	+
147	+++	+	+
148	+++	+	+
149	nd	nd	nd
150	++++	+	+
151	++++	+	+
152	nd	nd	nd
153	+++	+	+
154	++++	+	+
155	+++	+	+
156	+++	+	+
157	+++	+	+
158	+++	+	+
159	++++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+	+
163	++++	+	+
164	++++	+	+
165	+++	+	+
166	+++	+	+
167	+++	+	+
168	++++	+	+
169	nd	nd	nd
170	+++	+	+
171	+++	+	+

10

20

30

40

【表 2 4 - 5】

172	+++	+	+
-----	-----	---	---

【0 5 5 9】

表 2 1 : マウス M L K L に対する本発明の化合物の結合アッセイの結果。結合親和性が、平衡解離定数 (K_D) によって測定される。 K_D 値が低いほど、リガンドのその標的に対する結合親和性は高い。活性が、以下のように提供される :

++++ = $K_D < 1 \text{ nM}$

50

+++ = $1 \text{ nM} < K_D < 100 \text{ nM}$

++ = $100 \text{ nM} < K_D < 10,000 \text{ nM}$

+ = $K_D > 10,000 \text{ nM}$

【表 25】

化合物 ID	マウス MLKL(完全長) (K_D)
化合物 5	++++
化合物 7	++++
化合物 8	++++
化合物 9	+++
化合物 11	+++
化合物 12	++++
化合物 13	++++
化合物 15	++++
化合物 18	+++
化合物 19	++++
化合物 20	++++
化合物 60	++++
化合物 61	+++
化合物 66	+++
化合物 69	+++
化合物 70	+++
化合物 72	+++

10

20

【0560】

細胞アッセイ：TSQ誘導ネクローシスの阻害のための化合物のスクリーニング、384ウェルプレートフォーマット。

【0561】

細胞株ID：U937ヒト組織球白血病細胞系。

【0562】

細胞濃度（細胞／ウェル）：最終細胞密度は、1ウェル当たり20000細胞である。

【0563】

細胞増殖培地：HT-RPMI培地＋7.4%ウシ胎仔血清（FBS）。細胞は、通気式キャップ付きのCorningの150cm²組織培養フラスコ中、37℃／5%CO₂で培養される。

【0564】

インキュベーション：化合物及び死刺激（TSQカクテル）を添加した後に、プレートを加湿インキュベータ中37℃／5%CO₂で48時間インキュベートした。

【0565】

化合物濃度：36μM開始濃度、1：3希釈、10点

【0566】

DMSO最終濃度（v／v%）：0.3%。

【0567】

TSQカクテル中の化合物（T：TNF；S：Smacミメティック；Q：Q-VDOph）及びそれらの最終濃度：

hTNF-Fc（100ng／ml）-Bossen et al., J. Biol. Chem., 2006, 281（20）, 13964-13971によって示される標準手順によって産生された。

30

40

50

化合物 A (500 nM) – S m a c ミメティック、T e t r a l o g i c a n d S Y
N t h e s i s m e d c h e m
Q – V D – O P h (10 μM) – M P B i o m e d i c a l s
【0568】

アッセイ実験概要

細胞アッセイは、以下のステップに従って実行した。

1. 下記の逐次添加により、各ウェルを調製した。

a. DMSO (対照；カラム 1～2 及び 23～24) 又は DMSO 中の化合物 – アコースティックトランスファーを使用して、nL 体積のストック化合物の添加を実施して、36、12、4、1.3、0.44、0.148、0.049、0.016、0.005、及び 0.002 μM の最終試験濃度を得た。全てのウェルを DMSO でウェルの最終全体積 100 nL に埋め戻した。

b. ステップ (a) における化合物 / DMSO の添加に続いて、40 μL の細胞懸濁液 (5 × 10⁵ 細胞 / mL) を添加して、最終細胞濃度 1 ウェル当たり 20,000 細胞を得た。

c. ステップ (b) における細胞の添加に続いて、10 μL の 5 × TSQ カクテル (陽性対照を除く；カラム 1 及び 23) を各ウェルに添加した。

2. 48 時間後に、プレートを 37 °C のインキュベータから取り出し、室温に 45 分間平衡化した。

3. 15 μL の室温の CellTitre-Glo 2 (商標) (Promega (商標)) を各ウェルに添加した。

4. プレートを 2 分間 (約 600 rpm) 浸透し、室温で 15 分間インキュベートすると、シグナルが安定化することができた。

5. プレートリーダー上で発光読み出しを読み取った。

【0569】

分析：

各化合物について、数式 (2) に従って生存率 (%) を計算した。

生存率 % = 100 × ((生データ – NSA) / (TA – NSA)) (2)

式中、

生データは、本発明の化合物を含む任意の細胞の読み出しである。

【0570】

TA は、DMSO のみのウェルからの発光読み出しによって得られた全活性 (カラム 2 及び 24) = 生存率 100 % である。

【0571】

NSA は、DMSO + TSQ ウェルによって得られた非特異的活性 (カラム 1 及び 23) = 生存率 0 % である。

【0572】

曲線適合：10 点滴定曲線を 4 パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告された IC₅₀ は、曲線の屈曲点である。

【0573】

分析：データを Dotmatics (商標) にロードし、Tibco (登録商標) Spotfire (商標) ソフトウェアを使用して可視化した。10 点滴定曲線を 4 パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告された IC₅₀ は、曲線適合のための曲線の屈曲点を反映する。

【0574】

結果の解釈：

TSQ カクテルを含むアッセイ (T : TNF ; S : S m a c ミメティック ; Q : Q – V D – O P h) : TSQ 処置は、細胞がネクロトーシスの細胞死を特異的に受けることを確実にする。TNF は、TNF 受容体を活性化し、S m a c ミメティックは、シグナルを炎症誘発シグナル伝達からそらし、RIPK1 / RIPK3 媒介細胞死経路に向け、Q – V D

10

20

30

40

50

ーOPhは、アポトーシス応答が遮断され、プログラムネクローシス応答のみを残すことを確実にする。このTSQ誘導アッセイにおいて試験された化合物の活性（DMSO中の溶液）は、CelltiterGloによって測定してATPの存在量を測定することによって培養状態で生細胞の数を決定することによって評価した。

【0575】

カウンタースクリーニング：同時に、全ての化合物を、それらの細胞生存率に影響を及ぼす能力について試験した。同じU937細胞を、TSQカクテルなしに、DMSO中の化合物で処置した。このカウンタースクリーニングによって、オフターゲット効果の評価が可能になった。この場合、細胞生存率はCelltiterGloによって測定した。

【0576】

上記に記載される化合物の細胞スクリーニングの結果は、以下の表22に示される。

【0577】

表22実施され、TSQ誘導ネクロトーシスを50%阻害するために必要とされる試験化合物の濃度である50%最大阻害濃度（IC₅₀）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。IC₅₀が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

++++ = IC₅₀ < 10 nM

+++ = 10 nM < IC₅₀ < 1,000 nM

++ = 1,000 nM < IC₅₀ < 10,000 nM

+ = IC₅₀ > 10,000 nM

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 1】

化合物番号	TSQ 誘導ネクロトーシスの阻害(IC ₅₀ セルベースアッセイ)	オフターゲット効果 (IC ₅₀ セルベースアッセイ)
化合物 1	++	+
化合物 7	+++	++
化合物 9	+++	++
化合物 12	++	+
化合物 13	+++	+
化合物 14	++	+
化合物 15	+++	+
化合物 16	++	+
化合物 18	+++	+
化合物 19	++++	+
化合物 20	+++	+
化合物 21	++	+
化合物 23	++	+
化合物 24	+++	+
化合物 25	+++	+
化合物 26	+++	+
化合物 27	+++	+
化合物 28	+++	+
化合物 29	++++	+
化合物 30	++++	+
化合物 31	++++	+
化合物 32	++	+
化合物 35	+++	+
化合物 36	++++	+
化合物 37	+++	+
化合物 38	++++	+
化合物 39	+++	+
化合物 40	++++	+
化合物 41	++++	+
化合物 42	++	+
化合物 43	+++	+
化合物 44	+++	+
化合物 45	+++	+
化合物 46	+++	+
化合物 48	++	++
化合物 50	+++	+
化合物 51	+++	+
化合物 52	+++	+
化合物 55	++	+
化合物 56	+++	+
化合物 57	+++	+

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

化合物 58	+++	+
化合物 59	+++	+
化合物 60	+++	+
化合物 61	+++	+
化合物 62	++	+
化合物 72	+++	+
化合物 73	+++	+
化合物 74	+++	+
化合物 75	++++	+
化合物 76	++++	+
化合物 77	++++	+
化合物 78	+++	+
化合物 79	+++	+
化合物 80	+++	+
化合物 81	++++	+
化合物 82	+++	+
化合物 83	+++	+
化合物 84	++	+
化合物 85	++	+
化合物 86	+++	+
化合物 87	++	+
化合物 88	+++	+
化合物 89	+++	+
化合物 92	+++	+
化合物 93	+++	+
化合物 94	+++	+
化合物 95	+++	+
化合物 96	+++	+
化合物 97	+++	+
化合物 98	+++	+
化合物 99	+++	+
化合物 100	++++	+
化合物 101	++++	+
化合物 102	+++	+
化合物 103	++++	+
化合物 104	++++	+
化合物 105	+++	+
化合物 106	+++	+
化合物 107	+++	+
化合物 108	+++	+
化合物 109	++++	+
化合物 111	+++	+
化合物 113	++++	+

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

化合物 115	+++	+
化合物 116	++++	+
化合物 117	+++	+
化合物 119	+++	+
化合物 120	++++	+
化合物 121	+++	+
化合物 122	+++	+
化合物 123	++++	+
化合物 126	+++	+
化合物 128	+++	+
化合物 129	+++	+
化合物 131	+++	+
化合物 132	+++	+
化合物 133	+++	+
化合物 134	+++	+
化合物 135	+++	+
化合物 136	+++	+
化合物 137	++++	+
化合物 138	+++	+
化合物 139	+++	+
化合物 140	+++	+
化合物 141	+++	+
化合物 142	+++	+
化合物 145	++++	+
化合物 146	++++	+
化合物 147	+++	+
化合物 148	++++	+
化合物 149	++++	+
化合物 152	++++	+
化合物 153	+++	+
化合物 154	++++	+
化合物 155	++++	+
化合物 156	+++	+
化合物 157	+++	+
化合物 158	++++	+
化合物 159	++++	+
化合物 160	+++	+
化合物 161	++	+
化合物 162	++++	+
化合物 163	+++	+
化合物 164	++++	+
化合物 165	+++	+
化合物 166	+++	+
化合物 167	+++	++

10

20

30

40

【表 2 6 - 4】

化合物 168	+++	+
化合物 170	+++	+
化合物 171	+++	+
化合物 172	+++	+
化合物 173	++	+

細胞アッセイ：T S I 誘導ネクロトーシスの阻害のための化合物のスクリーニング、384 ウェルプレートフォーマット。

【0579】

細胞株 I D：不死化マウス皮膚線維芽細胞（M D F）。

【0580】

細胞濃度（細胞／ウェル）：最終細胞密度は、1 ウェル当たり 2 2 0 0 細胞である。

【0581】

細胞増殖培地：D M E M 培地 + 7 . 4 % ウシ胎仔血清（F B S）。細胞は、通気式キャップ付きの C o r n i n g の 1 5 0 c m² 組織培養フラスコ中、3 7 °C / 1 0 % C O₂ で培養される。

【0582】

インキュベーション：化合物を添加し、次いで、加湿インキュベータ内で 3 7 °C / 1 0 % C O₂ において死刺激（T S I カクテル）とともに 3 時間インキュベートした後、プレートを 3 0 分間インキュベートした。

【0583】

化合物濃度：3 6 μ M 開始濃度、1 : 3 希釈、1 0 点

【0584】

D M S O 最終濃度（v / v %）：0 . 3 %。

【0585】

T S I カクテルの化合物（T : T N F ; S : S m a c ミメティック ; I : I D N - 6 5 5 6）及びそれらの最終濃度：

r h T N F（1 0 0 n g / m l）

化合物 A（5 0 0 n M）- S m a c ミメティック、T e t r a l o g i c a n d S Y N t h e s i s m e d c h e m

I D N - 6 5 5 6（1 0 μ M）- S e l l e c k c h e m（S 7 7 7 5）

【0586】

アッセイ実験概要

細胞アッセイは、以下のステップに従って実行した。

1 . 下記の逐次添加により、各ウェルを調製した。

a . 4 0 μ L の細胞懸濁液（5 . 5 × 1 0⁴ 細胞 / m l）を各ウェルに添加して、1 ウェル当たり 2 , 2 0 0 細胞の最終細胞濃度を提供した。

b . 2 4 時間後、D M S O（対照；カラム 1 ~ 2 及び 2 3 ~ 2 4）又は D M S O 中の化合物 - アコースティックトランスファーを使用して、n L 体積のストック化合物の添加を実施して、3 6、1 2、4、1 . 3、0 . 4 4、0 . 1 4 8、0 . 0 4 9、0 . 0 1 6、0 . 0 0 5、及び 0 . 0 0 2 μ M の最終試験濃度を得た。全てのウェルを D M S O でウェルの最終全体積 1 0 0 n L に埋め戻した。

c . ステップ（b）における化合物 / D M S O の添加後、プレートを加湿インキュベータ内で 3 7 °C / 1 0 % C O₂ において 3 0 分間インキュベートし、次いで、1 0 μ L の 5 × T S I カクテル（陽性対照を除く、カラム 2 及び 2 4）を各ウェルに添加した。

2 . 3 時間後に、プレートを 3 7 °C のインキュベータから取り出し、室温に 1 5 分間平衡化した。

3 . 1 5 μ L の室温の C e l l T i t r e - G l o 2（商標）（P r o m e g a（商標））を各ウェルに添加した。

4 . プレートを 2 分間（約 6 0 0 r p m）浸透し、室温で 1 5 分間インキュベートすると、シグナルが安定化することができた。

5 . プレートリーダー上で発光読み出しを読み取った。

【0587】

分析：

各化合物について、数式（2）に従って生存率（%）を計算した。

生存率 % = 1 0 0 × （（生データ - N S A） / （T A N S A）（2）

10

20

30

40

50

式中、生データは、本発明の化合物を含む任意の細胞の読み出しである。

【0588】

TAは、DMSOのみのウェルからの発光読み出しによって得られた全活性（コラム2及び24）＝生存率100％である。

【0589】

NSAは、DMSO+TSIウェルによって得られた非特異的活性（コラム1及び23）＝生存率0％である。

【0590】

曲線適合：10点滴定曲線を4パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたIC₅₀は、曲線の屈曲点である。

10

【0591】

分析：データをDotmatics（商標）にロードし、Tibco（登録商標）Spotfire（商標）ソフトウェアを使用して可視化した。10点滴定曲線を4パラメータのロジスティック非線形回帰モデルで適合させ、報告されたIC₅₀は、曲線適合のための曲線の屈曲点を反映する。

【0592】

結果の解釈：

TSIカクテルを含むアッセイ（T：TNF；S：Smacミメティック；I：IDN-6556）：TSI処置は、細胞がネクロトーシスの細胞死を特異的に受けることを確実にする。TNFは、TNF受容体を活性化し、Smacミメティックは、シグナルを炎症誘発シグナル伝達からそらし、RIPK1／RIPK3媒介細胞死経路に向け、IDN-6556（カスパーゼ阻害剤）は、アポトーシス応答が遮断され、プログラムネクローシス応答のみを残すことを確実にする。このTSI誘導アッセイにおいて試験された化合物の活性（DMSO中の溶液）は、Celltiter Gloによって測定してATPの存在量を測定することによって培養状態で生細胞の数を決定することによって評価した。

20

【0593】

上記に記載される化合物の細胞スクリーニングの結果は、以下の表23に示される。

【0594】

表23：実施され、TSI誘導ネクロトーシスを50％阻害するために必要とされる試験化合物の濃度である50％最大阻害濃度（IC₅₀）として分析されたセルベースアッセイの結果を示す表。IC₅₀が低いほど、化合物が強力である。活性が、以下のように提供される：

30

++++＝<100 nM

+++＝100 nM<IC₅₀<1,000 nM

++＝1,000 nM<IC₅₀<10,000 nM

40

50

【表 2 7 - 1】

化合物番号	MDF における TSI 誘導ネクロトーシスの阻害 (IC ₅₀ セルベースアッセイ)
化合物 3	++
化合物 11	++
化合物 13	++
化合物 19	+++
化合物 29	++
化合物 30	++
化合物 46	+++
化合物 79	++
化合物 80	+++
化合物 81	++
化合物 97	++
化合物 98	++
化合物 99	++
化合物 103	++
化合物 104	+++
化合物 109	+++
化合物 113	+++
化合物 116	++
化合物 120	++
化合物 121	++
化合物 122	++
化合物 131	++
化合物 132	++
化合物 137	++
化合物 139	++
化合物 142	++
化合物 145	++++
化合物 146	++
化合物 147	+++
化合物 148	+++
化合物 149	+++
化合物 150	++
化合物 152	+++
化合物 153	+++
化合物 154	++++
化合物 155	+++
化合物 157	++
化合物 158	++++
化合物 159	++++
化合物 162	++++
化合物 163	++

10

20

30

40

【表 2 7 - 2】

化合物 164	++++
化合物 166	++
化合物 167	++++
化合物 168	+++
化合物 170	++++
化合物 171	++++
化合物 172	++++

50

【 0 5 9 5 】

上記の実施形態に対して、本開示の広範で一般的な精神及び範囲から逸脱することなく、多数の変形及び／又は修正が行われ得ることは当業者によって理解される。したがって、本実施形態は、あらゆる点において例示的なものであって、限定的なものではないとみなされるべきである。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/051568
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
REGISTRY and CAPLUS: structure searches based on formula (I) in claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 February 2023		Date of mailing of the international search report 08 February 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Roseanna Cinnamon AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2206

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/051568
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/144202 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG) 21 December 2007 page 11 lines 6-23, page 48 lines 4-9 and 26-29, pages 71-72, page 126	1, 3, 10, 13, 16, 17, 20, 21, 23
X	US 2008/0039491 A1 (AVENTIS PHARMA SA) 14 February 2008 page 3 [0079], page 4 [0100], page 24 Example 26, page 27 Example 35, page 31 Table 1	1, 3, 10, 13, 16, 17, 20, 21, 23
X	WO 2006/077168 A1 (SCHERING AG) 27 July 2007 page 46 lines 9-17, page 49 lines 25-31, page 61 Example 2, page 112	1, 3, 10, 13, 16, 17, 20, 21, 23
X	Gupta, M. et al., 'Models for the prediction of receptor tyrosine kinase inhibitory activity of substituted 3-aminoindazole analogues', Scientia Pharmaceutica. 2011, vol. 79(2), pages 239-258 Abstract, page 243 Table 1	1, 3, 10, 13
A	US 2005/0043347 A1 (BETSCHMANN et al.) 24 February 2005	
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051568	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2006/077168 A1	27 July 2007	UY 29341 A1	31 Aug 2006
		WO 2006077319 A1	27 Jul 2006
		WO 2006077168 A1	27 Jul 2006
		AR 054725 A1	11 Jul 2007
		DO P2006000017 A	15 Aug 2006
		EP 1683796 A1	26 Jul 2006
		EP 1841767 A1	10 Oct 2007
		GT 200600025 A	03 Jan 2007
		JP 2008528458 A	31 Jul 2008
		JP 5203713 B2	05 Jun 2013
		PA 8660601 A1	03 Aug 2006
		PE 20060957 A1	13 Oct 2006
		TW 200637860 A	01 Nov 2006
		US 2006252754 A1	09 Nov 2006
		US 7842809 B2	30 Nov 2010
		UY 29343 A1	31 Aug 2006
US 2005/0043347 A1	24 February 2005	US 2005043347 A1	24 Feb 2005
		US 7202363 B2	10 Apr 2007
		US 2007155776 A1	05 Jul 2007
		US 7737160 B2	15 Jun 2010
		US 2010069371 A1	18 Mar 2010
		US 8273736 B2	25 Sep 2012
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 H
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/4355 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

F I

C 0 7 D 491/048
 A 6 1 K 31/4355
 C 0 7 D 471/04
 C 0 7 D 487/04
 C 0 7 D 487/04
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 35/04

テーマコード (参考)

C S P

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
 ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
 ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
 SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 ボワトバン, クリストフ

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 ガルニエ, ジャン・マルク・ダニエル

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 ガードナー, クリストファー

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 レッセン, ギヨーム・ローラント

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 サボタール, ピーター・エドワード

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 シュースター・クライン, キャロル・アニー

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 ディビス, キャサリン

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 コーワン, アンガス

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

(72)発明者 ケルステン, ビルヘルムス・ヨハネス・アントニウス

ケア・オブ・オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 2, パークビル, フレミントン・ロード 3 0
 , バイオ 2 1・インスティテュート

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB15 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14
 ZA02 ZA16 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA54 ZA55 ZA59
 ZA66 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB11 ZB13
 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB35 ZC21 ZC35 ZC39 ZC42 ZC52