

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-500878
(P2025-500878A)

(43)公表日 令和7年1月15日(2025.1.15)

(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	4 B 0 6 3	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 1 1	4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)		C 0 7 D 519/00		C S P	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985		Z N A	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 0 1		
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全362頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-535737(P2024-535737)	(71)出願人	500034653		
(86)(22)出願日	令和4年12月16日(2022.12.16)		ジェンザイム・コーポレーション		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月16日(2024.7.16)		アメリカ合衆国02141マサチューセ		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/081729		ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト		
(87)国際公開番号	WO2023/114954		リート450		
(87)国際公開日	令和5年6月22日(2023.6.22)	(71)出願人	519011784		
(31)優先権主張番号	63/291,012		レヴォリューション・メディスンズ, イ		
(32)優先日	令和3年12月17日(2021.12.17)		ンコーポレイテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国カリフォルニア州940		
(31)優先権主張番号	63/431,260		63. レッドウッド・シティ. サジナウ		
(32)優先日	令和4年12月8日(2022.12.8)	(74)代理人	100127926		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 結田 純次		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100216105		
	最終頁に続く		弁理士 守安 智		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S H P 2 阻害剤としてのピラゾロピラジン化合物

(57)【要約】

本明細書では、S H P 2を調節するための化合物及びその薬学的組成物、ならびに疾患の処置におけるそれらの使用が提供される。

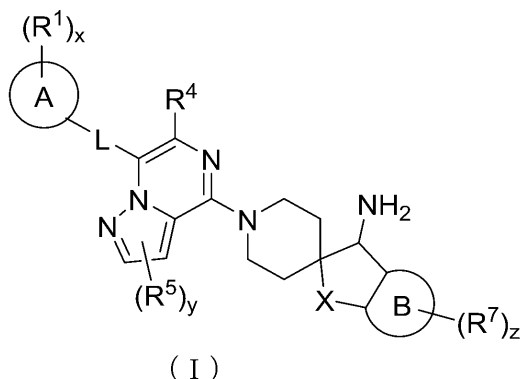
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

環 A は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールを形成し、これらの各々は、1～4 個の R^6 基で任意に置換されており、前記縮合ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

L は、結合、S、O、 $C(O)$ 、または $N(R^d)$ であり；

R^d は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、または O であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、または $-NH_2$ であり；

各 R^5 は、独立して、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-(C_1 - C_6$ アルキレン) $(C_1 - C_6$ アルコキシ)、または $C_1 - C_6$ アルキル-OH であり；

環 B は、縮合フェニルまたは N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールであり；

各 R^6 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R$

a) (R^b)、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

x は、0～5 であり；

y は、0～2 であり；

z は、0～4 であり；

前記化合物における 1 つ以上の水素原子は、重水素によって任意に置き換えられている。

【請求項 2】

環 A は、 C_3-C_5 シクロアルキル、フェニル、6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

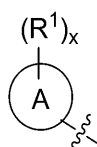
【請求項 3】

環 A は、シクロプロピル、フェニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

【化 2】

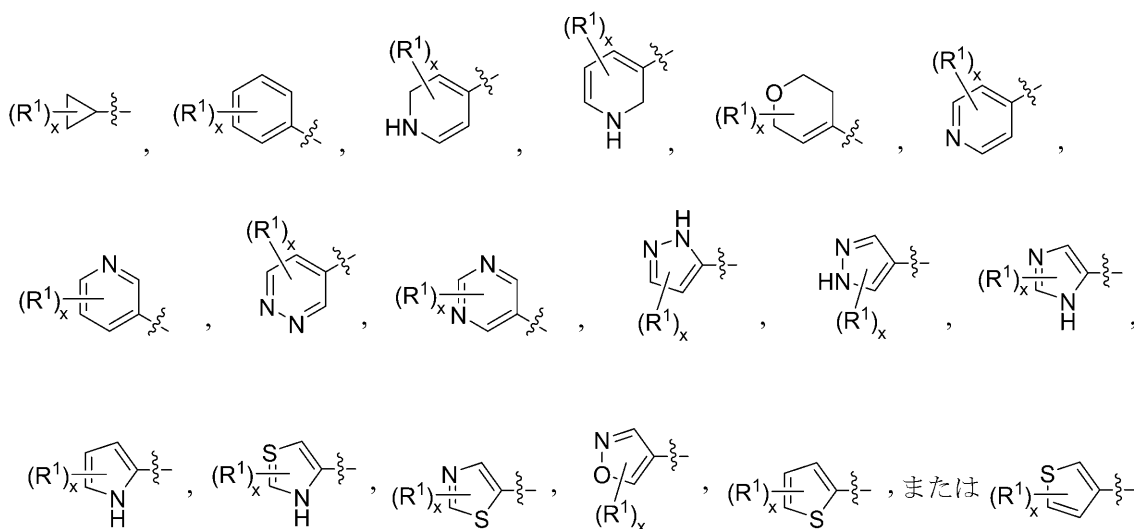
20



は、

【化 3】

30



40

である、

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

x は、0、1、2、または 3 であり；

各 R^1 は、存在する場合、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 C_1-C_3 アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C

50

$_3$ アルキル-OH、 C_1-C_3 アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)$
 $(C_1-C_3$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_3$ アルキル)、 $-Si(R^a$
 $(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3
 $-C_5$ シクロアルキル、フェニル、または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロ
 シクロアルキルは、N 及び O から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有し；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒にあって縮合
 フェニル、5~6 員ヘテロシクロアルキル、または 5~6 員ヘテロアリールを形成し、こ
 れらの各々は、1~2 個の R^6 基で任意に置換されており、前記縮合ヘテロシクロアルキ
 ル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有し

10

；
 各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 アルコキシ
 であり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアル
 キルであり；

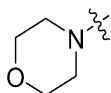
各 R^6 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、または C_1-C_3 ハロアルキルである、
 請求項 1~4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

各 R^1 は、存在する場合、独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-$
 $N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、オ
 キソ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C$
 H_3 、シクロプロピル、または

20

【化 4】

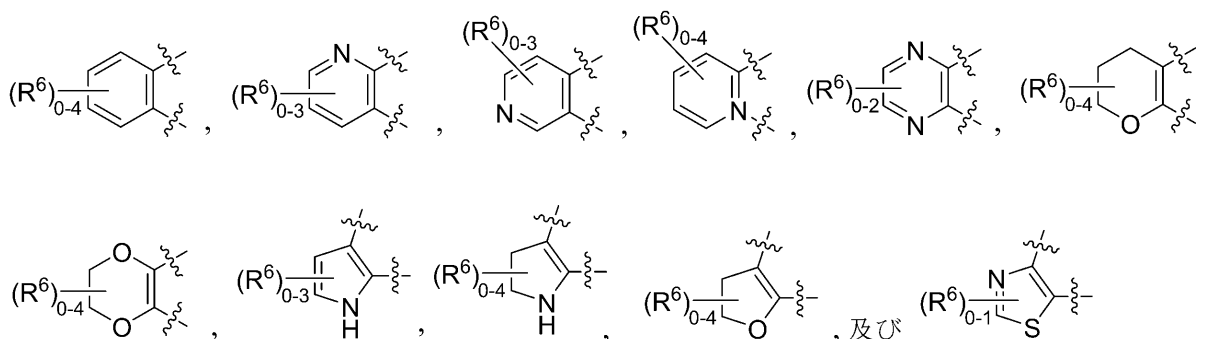


であり；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒にあって

【化 5】

30



40

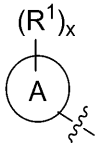
から選択される縮合基を形成する、

請求項 1~5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

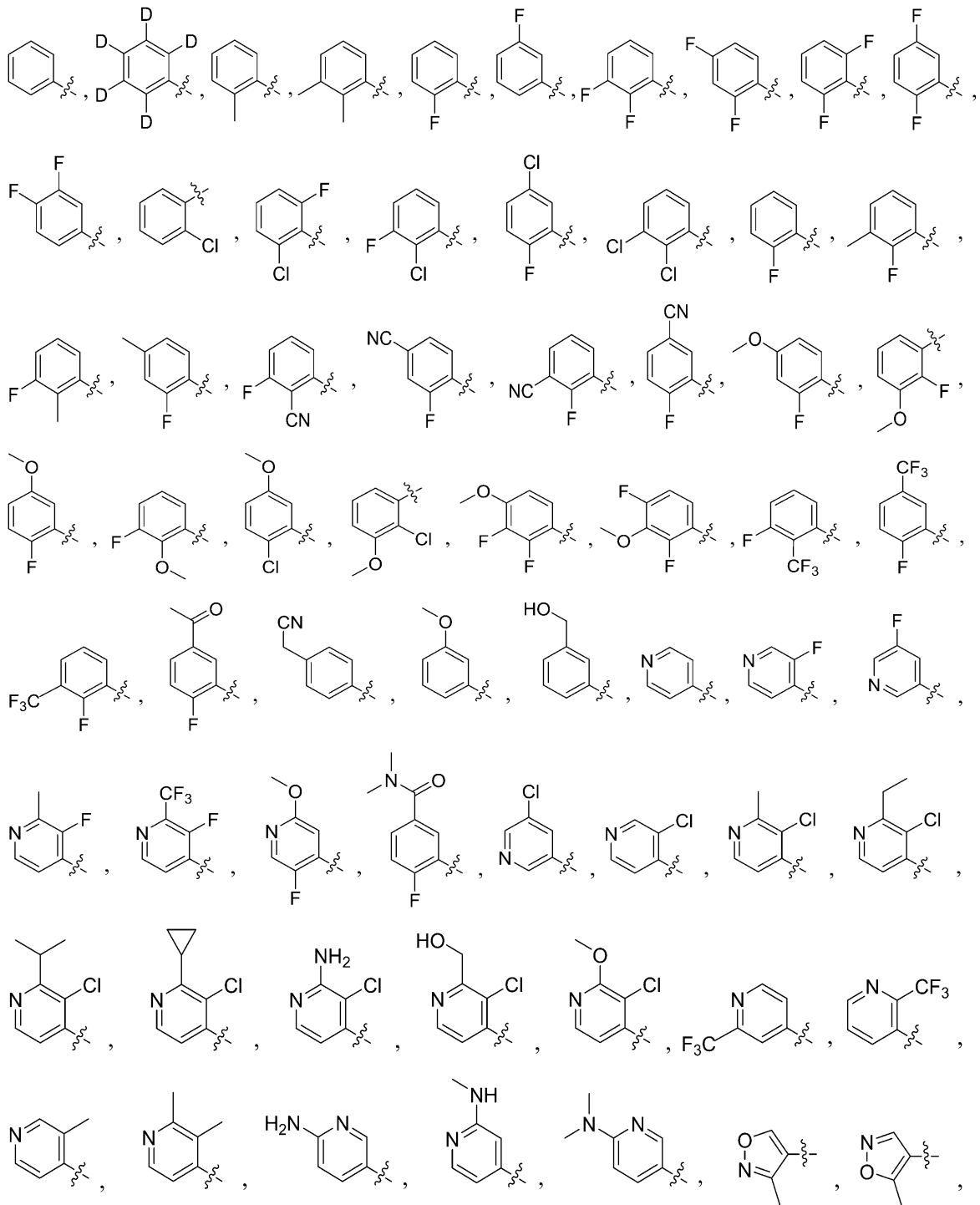
50

【化 6】



は、

【化 7 - 1】



10

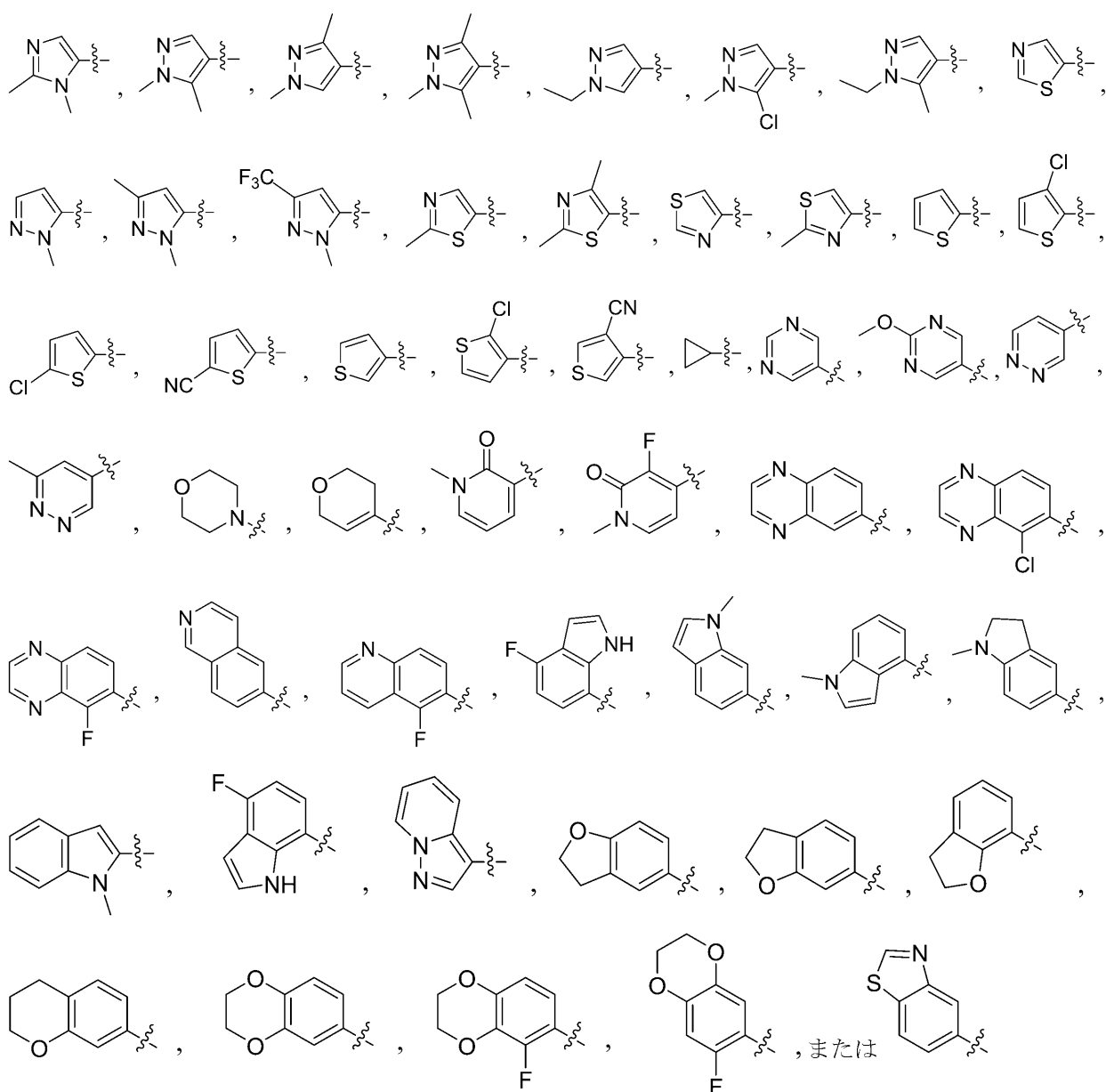
20

30

40

50

【化 7 - 2】



である、

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

L は、結合、 O 、 $C(O)$ 、または $N(R^d)$ であり；

R^d は、H または $C_1 - C_3$ アルキルである、

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

X は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、または O であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、H または $C_1 - C_3$ アルキルである、

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

Xは、 CH_2 、 $\text{N}(\text{H})$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、またはOである、

請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

R⁴ は、H、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキル - OH、C₁ - C₃ ハロアルキ

ル、または $-NH_2$ である、

請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

R^4 は、 H 、 CH_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ である、

請求項 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

y は、0 または 1 であり；

各 R^5 は、存在する場合、独立して、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})$ ($C_1 - C_3$ アルコキシ)、または $C_1 - C_3$ アルキル $-OH$ である、

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

各 R^5 は、存在する場合、独立して、 Cl 、 F 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CH_2OH$ である、

請求項 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

環 B は、縮合フェニルまたは N 、 O 、及び S から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員ヘテロアリールである、

請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

環 B は、縮合フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、またはオキサゾリルである、

請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

z は、0、1、または 2 であり；

各 R^7 は、存在する場合、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル $-OH$ 、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

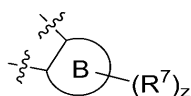
【請求項 18】

各 R^7 は、存在する場合、独立して、 CH_3 、 F 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、または $-CHF_2$ である、

請求項 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

【化 8】



は、

10

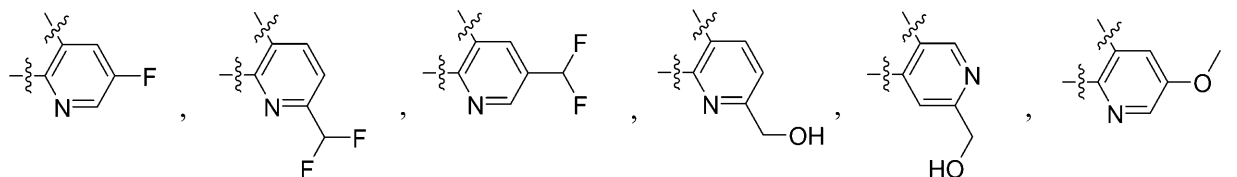
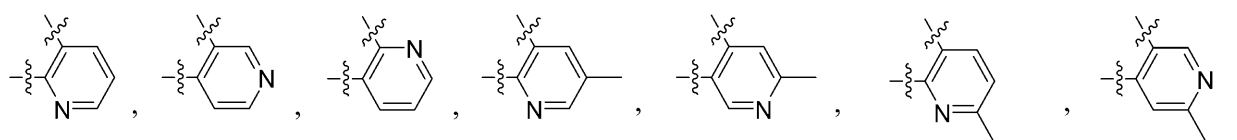
20

30

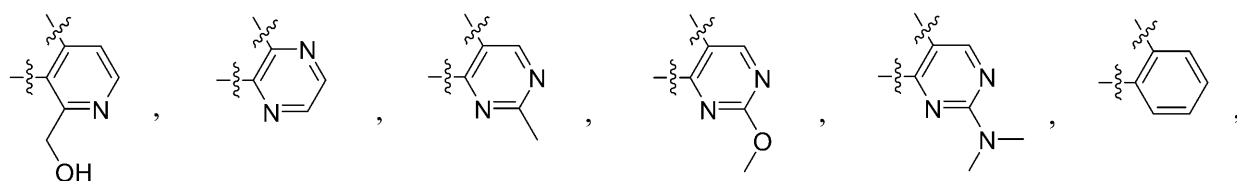
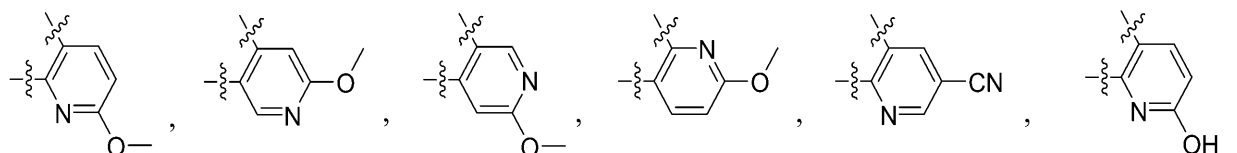
40

50

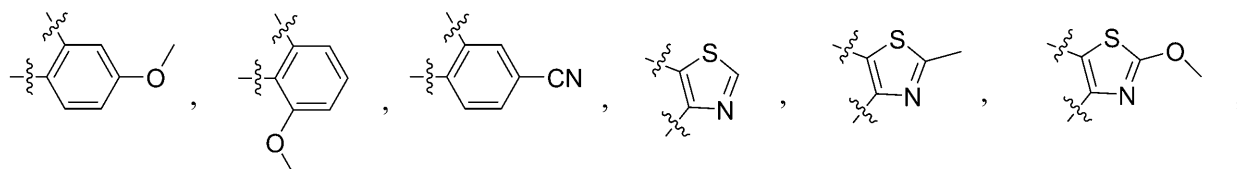
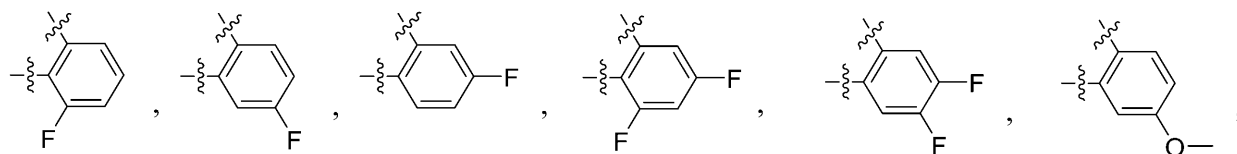
【化 9】



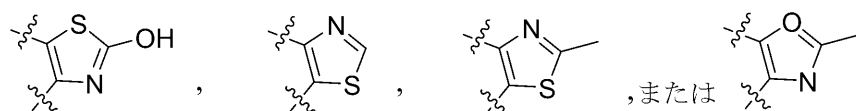
10



20



30



である、

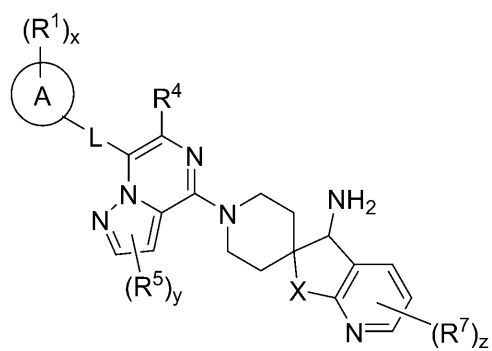
請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

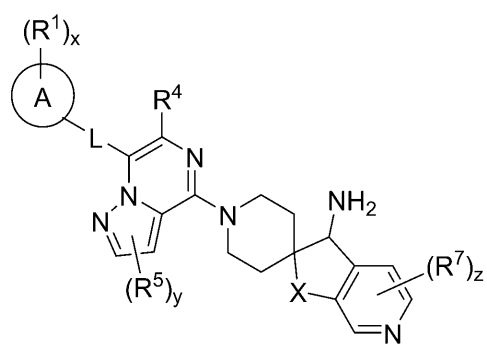
前記化合物は、式 (I Ia)、(I Ib)、(I Ic)、(I Id)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、または (III f)：

40

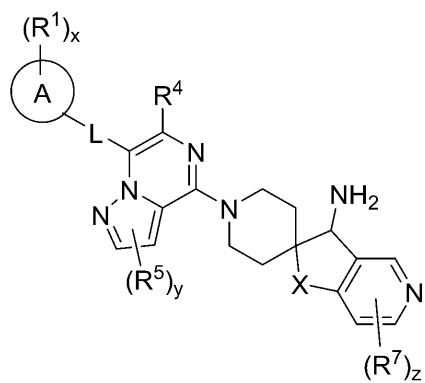
【化 10 - 1】



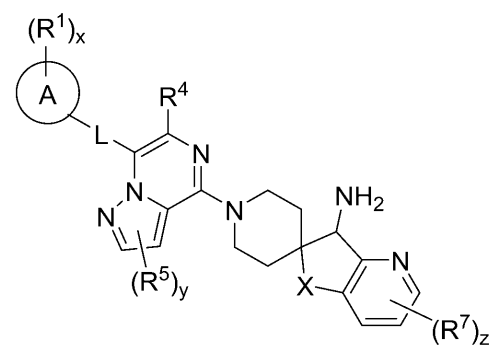
(IIa)



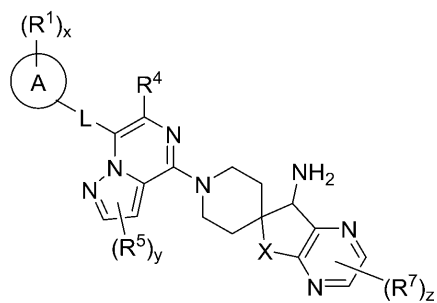
(IIb)



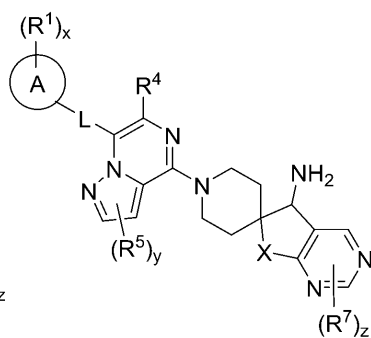
(IIc)



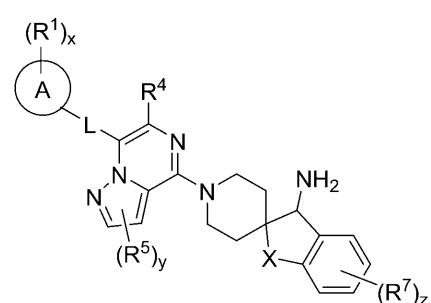
(IId)



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

10

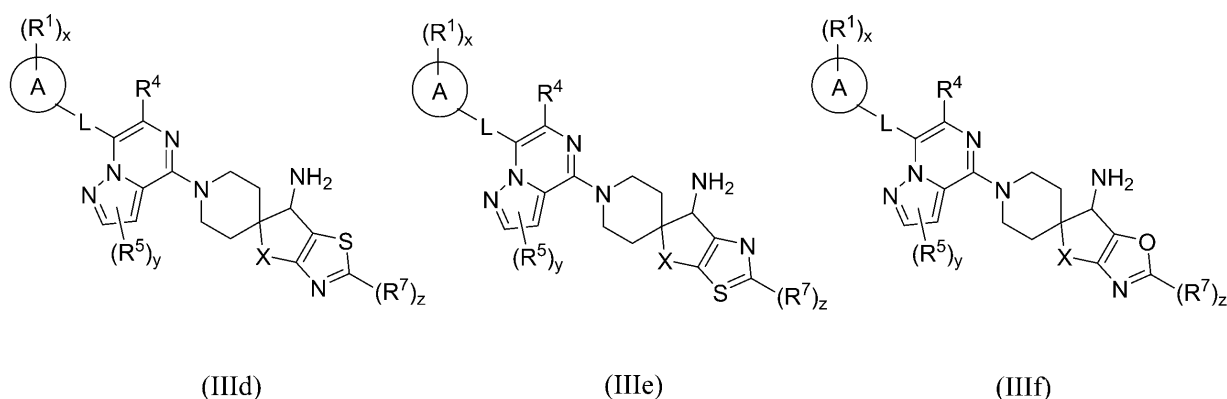
20

30

40

50

【化 10 - 2】



10

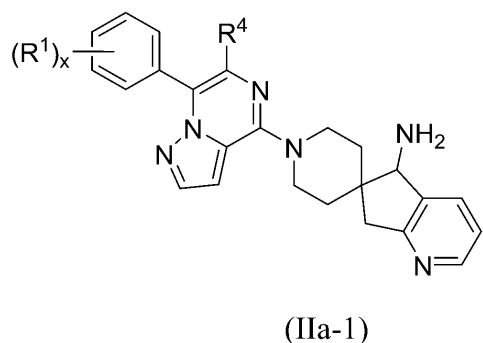
のものである、

請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

前記化合物は、式 (IIa-1) :

【化 11】



20

のものである、

請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 22】

x は、0、1、または 2 であり；

各 R¹ は、存在する場合、独立して、ハロであり；

R⁴ は、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 21 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 23】

x は、0 または 1 であり；

R¹ は、存在する場合、F であり；

R⁴ は、-CH₃ である、

請求項 22 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

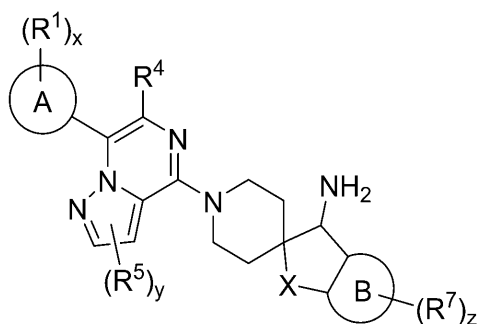
【請求項 24】

前記化合物は、式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、または (IVe) :

40

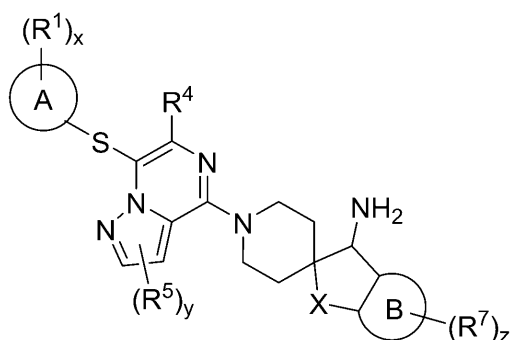
50

【化 1 2】



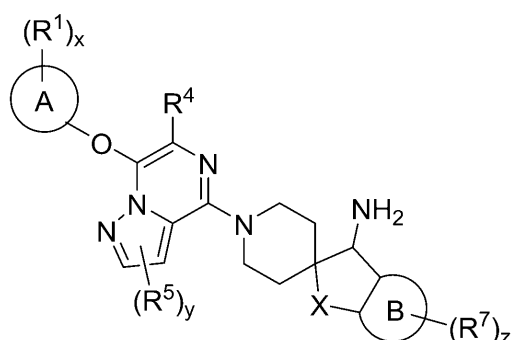
(IVa)

10

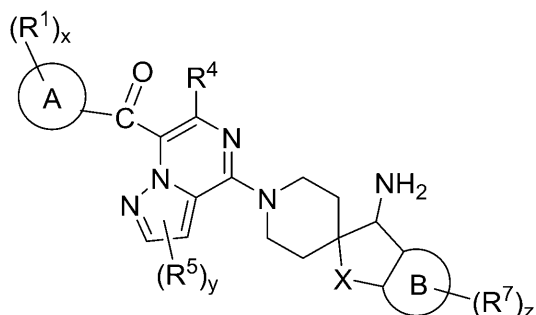


(IVb)

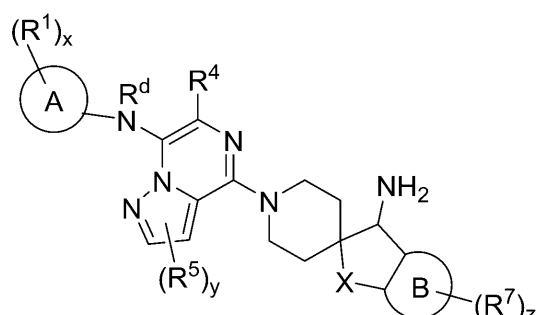
20



(IVc)



(IVd)



(IVe)

30

のものである、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 25】

40

表 1 の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 26】

請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 27】

SHP2 を阻害する方法であって、SHP2 を有効量の請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または請求項 26 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 28】

SHP2 調節に関連する疾患の処置を、それを必要とする対象において行う方法であっ

50

て、有効量の請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または請求項 26 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 29】

前記疾患は、ヌーナン症候群、レオパード症候群、若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、黒色腫、急性骨髄性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、または脳癌であり、任意に前記脳癌は、膠芽腫である、請求項 28 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本出願は、2021 年 12 月 17 日に提出された米国仮出願番号 63/291,012、及び 2022 年 12 月 8 日に提出された米国仮出願番号 63/431,260 の優先権を主張し、これらの各々の開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、疾患または障害、例えば、がんを処置するために有用なタンパク質チロシンホスファターゼ SHP2 の阻害剤に関する。具体的には、本開示は、SHP2 を阻害する化合物及び組成物、SHP2 に関連する疾患を処置する方法、ならびにこれらの化合物を合成する方法を記載する。

【背景技術】

20

【0003】

SH2 ドメインを含有するタンパク質チロシンホスファターゼ 2 (SHP2) は、増殖、分化、細胞周期維持、及び遊走を含む複数の細胞機能に寄与する、PTPN11 遺伝子によってコードされる非受容体タンパク質チロシンホスファターゼである。SHP2 は、Ras-マイトジェン-活性化プロテインキナーゼ、JAK-STAT、またはホスホイノシトール 3-キナーゼ-AKT 経路を介してシグナル伝達に関与する。

【0004】

PTPN11 遺伝子及びその後の SHP2 における変異は、いくつかのヒト疾患、例えば、ヌーナン症候群、レオパード症候群、若年性骨髄単球性白血病、黒色腫、神経芽細胞腫、急性骨髄性白血病、ならびに乳房、肺、結腸、及び脳の癌（膠芽腫を含む）において同定されている (Chan, G. et al., Cancer Metastasis Rev. 2008, 27, 179-192; Zhang, J. et al., J. Cell. Mol. Med. 2015, 19, 2075-2083; Roccograndi L. et al., J. Neuro-Oncol. 2017, 135, 487-496; Mitra R. et al., ChemMedChem 2021, 16, 777-787)。このように、SHP2 は、がんを含む様々な疾患の処置のための新規療法の開発のための非常に魅力的な標的を表す。脳に関連するがんを処置または予防するため、脳透過能力を有する SHP2 阻害剤が特に魅力的である。

30

【0005】

したがって、1 つの態様では、本明細書では、がん等の疾患を処置する際に使用するための SHP2 の調節剤である化合物が提供される。

40

【発明の概要】

【0006】

本明細書では、所定の実施形態では、がん等の疾患を処置するために SHP2 を調節するための化合物及びその組成物が記載される。

【0007】

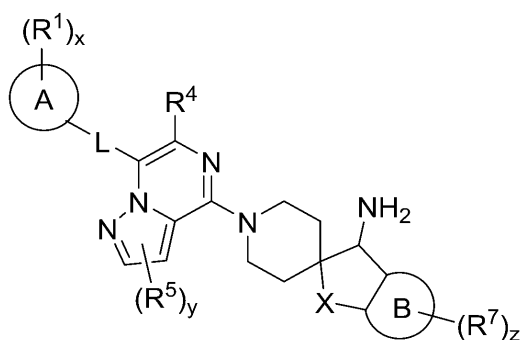
以下の実施形態が包含される。

【0008】

実施形態 1 は、式 (I) の化合物：

50

【化 1】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

環 A は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールを形成し、これらの各々は、1～4 個の R^6 基で任意に置換されており、縮合ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

L は、結合、S、O、 $C(O)$ 、または $N(R^d)$ であり；

R^d は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、または O であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、または $-NH_2$ であり；

各 R^5 は、独立して、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-(C_1 - C_6$ アルキレン) $(C_1 - C_6$ アルコキシ)、または $C_1 - C_6$ アルキル-OH であり；

環 B は、縮合フェニルまたは N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールであり；

各 R^6 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；

x は、0～5 であり；

y は、0～2 であり；

z は、0～4 であり；

化合物における 1 つ以上の水素原子は、重水素によって任意に置き換えられている）である。

【0009】

実施形態 2 は、実施形態 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、環 A は、C₃－C₅ シクロアルキル、フェニル、6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する。

【0010】

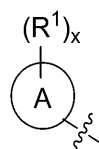
実施形態 3 は、実施形態 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

環 A は、シクロプロピル、フェニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである。

【0011】

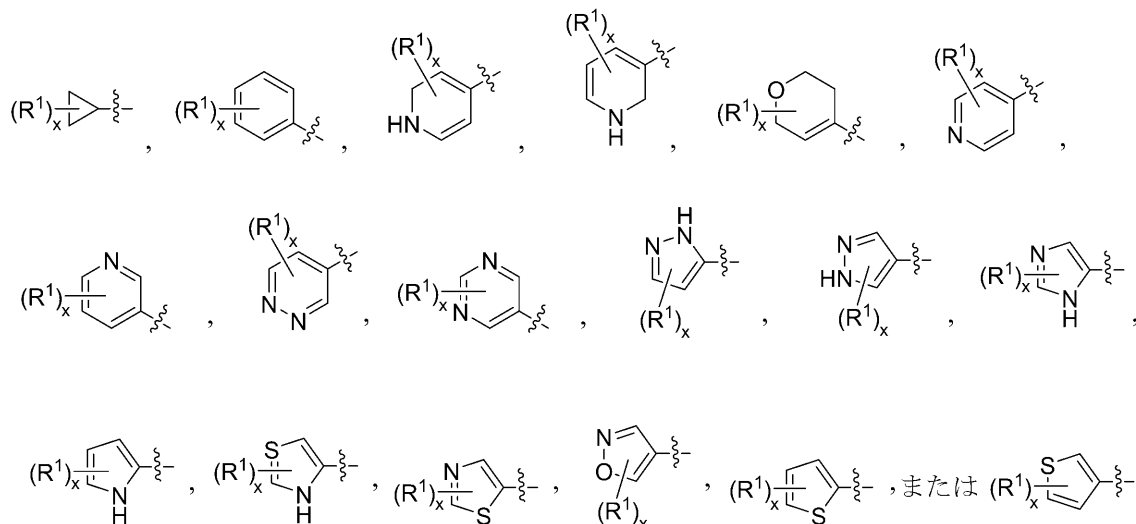
実施形態 4 は、実施形態 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

【化 2】



は、

【化 3】



である。

【0012】

実施形態 5 は、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

x は、0、1、2、または 3 であり；

各 R¹ は、存在する場合、独立して、ハロ、シアノ、－NR^{2a}R^{2b}、C₁－C₃ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、C₁－C₃ ハロアルキル、C₁－C₃ アルコキシ、C₁－C

$_3$ アルキル-OH、 C_1-C_3 アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)$
 $(C_1-C_3$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_3$ アルキル)、 $-Si(R^a$
 $(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3
 $-C_5$ シクロアルキル、フェニル、または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシク
 ロアルキルは、N 及び O から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有し；

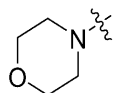
または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合
 フェニル、5~6 員ヘテロシクロアルキル、または 5~6 員ヘテロアリールを形成し、こ
 れらの各々は、1~2 個の R^6 基で任意に置換されており、縮合ヘテロシクロアルキル及
 びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含有し；
 各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 アルコキシ
 であり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアル
 キルであり；

各 R^6 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、または C_1-C_3 ハロアルキルである。
 【0013】

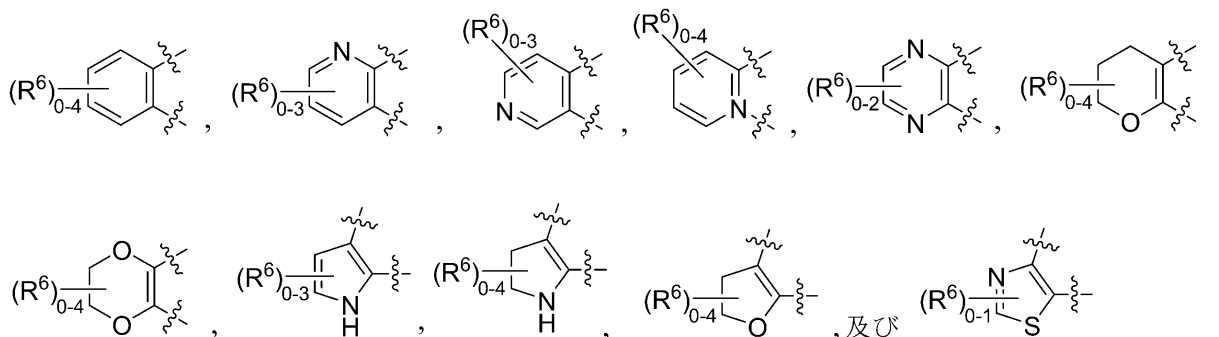
実施形態 6 は、実施形態 1~5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許
 容可能な塩であり、

各 R^1 は、存在する場合、独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$
 $(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、オキ
 ソ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH$
 $_3$ 、シクロプロピル、または
 【化 4】



であり；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって
 【化 5】



から選択される縮合基を形成する。

【0014】

実施形態 7 は、実施形態 1~6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許
 容可能な塩であり、

10

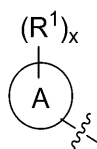
20

30

40

50

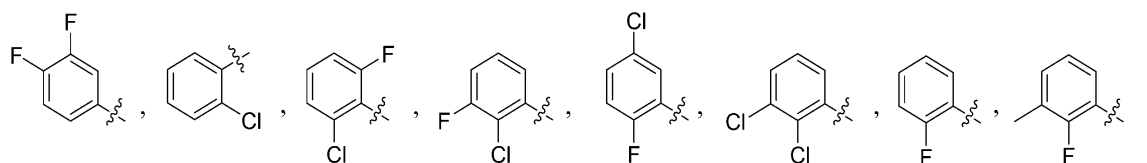
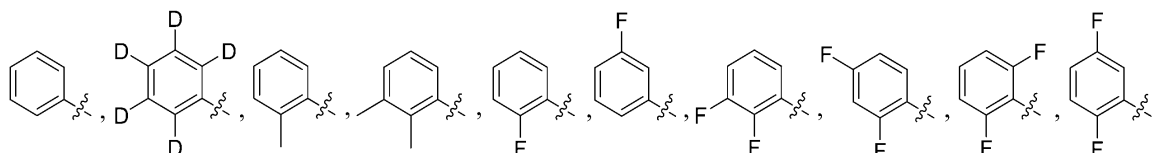
【化 6】



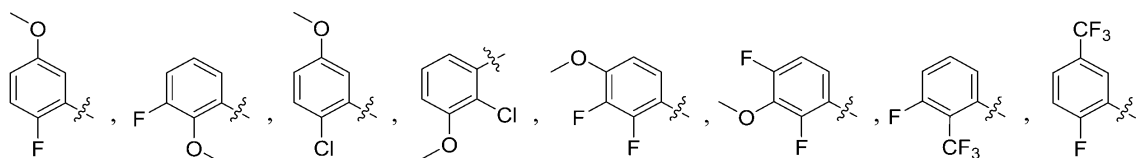
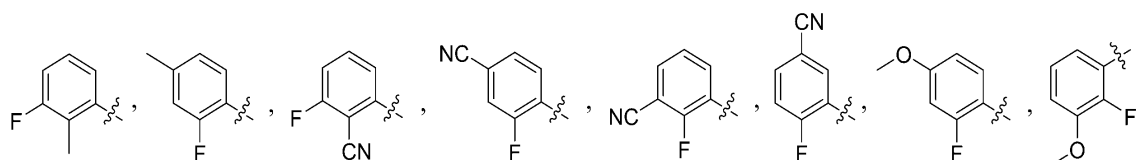
は、

【化 7 - 1】

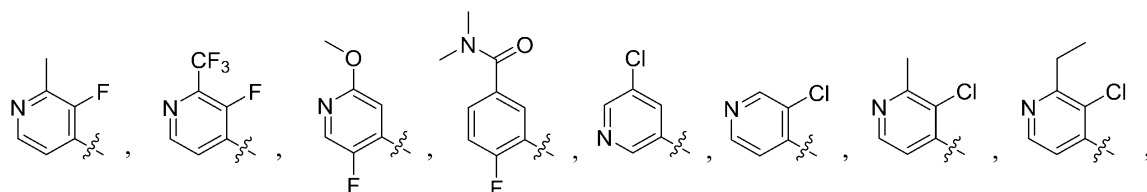
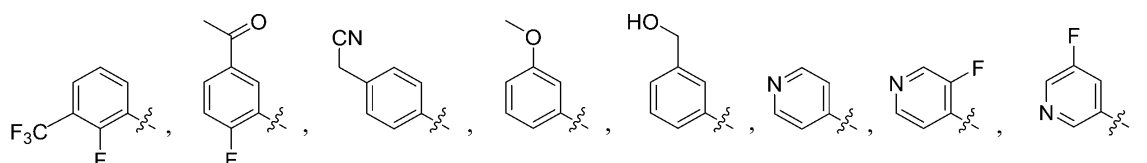
10



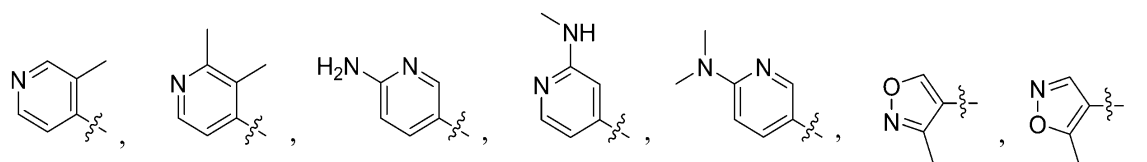
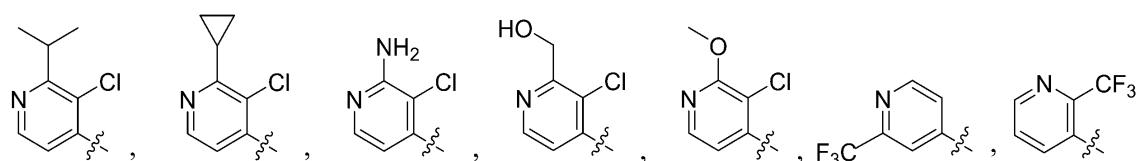
20



30

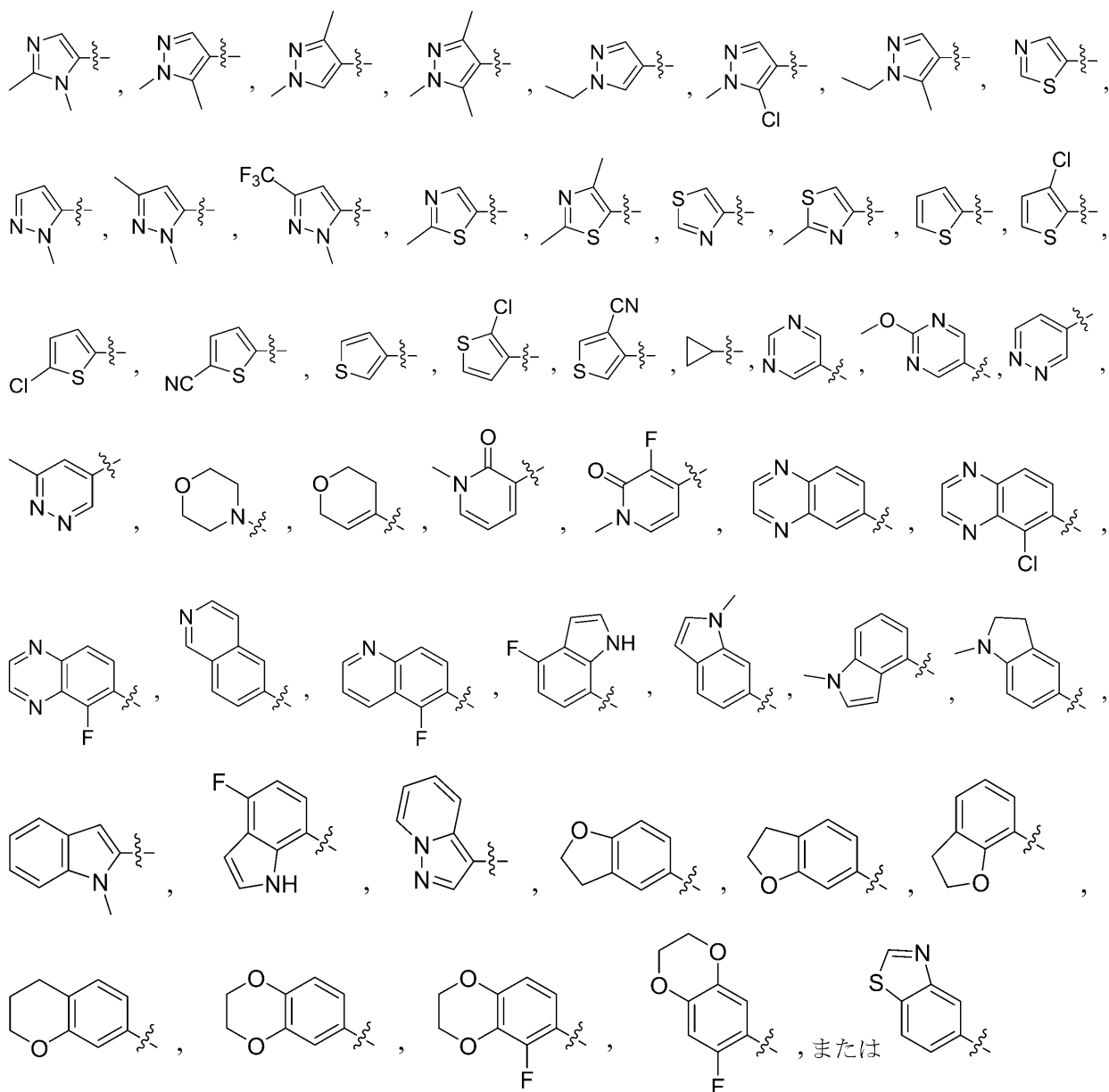


40



50

【化 7 - 2】



10

20

30

である。

【0015】

実施形態 8 は、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

L は、結合、O、C(O)、または N(R^d) であり；

R^d は、H または C₁ - C₃ アルキルである。

【0016】

実施形態 9 は、実施形態 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

X は、CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、または O であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、H または C₁ - C₃ アルキルである。

【0017】

実施形態 10 は、実施形態 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

X は、CH₂、N(H)、N(CH₃)、または O である。

40

50

【0018】

実施形態11は、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

R^4 は、H、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキル-OH、 C_1-C_3 ハロアルキル、または $-NH_2$ である。

【0019】

実施形態12は、実施形態11に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

R^4 は、H、 CH_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ である。

【0020】

実施形態13は、実施形態1～12のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

yは、0または1であり；

各 R^5 は、存在する場合、独立して、ハロ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $(C_1-C_3$ アルコキシ)、または C_1-C_3 アルキル-OHである。

【0021】

実施形態14は、実施形態13に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

各 R^5 は、存在する場合、独立して、Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CH_2OH$ である。

【0022】

実施形態15は、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

環Bは、縮合フェニルまたはN、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリールである。

【0023】

実施形態16は、実施形態15に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

環Bは、縮合フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、またはオキサゾリルである。

【0024】

実施形態17は、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

zは、0、1、または2であり；

各 R^7 は、存在する場合、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル-OH、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または C_1-C_3 ハロアルキルであり；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。

【0025】

実施形態18は、実施形態17に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

各 R^7 は、存在する場合、独立して、 CH_3 、F、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、または $-CHF_2$ である。

【0026】

実施形態19は、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的

10

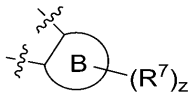
20

30

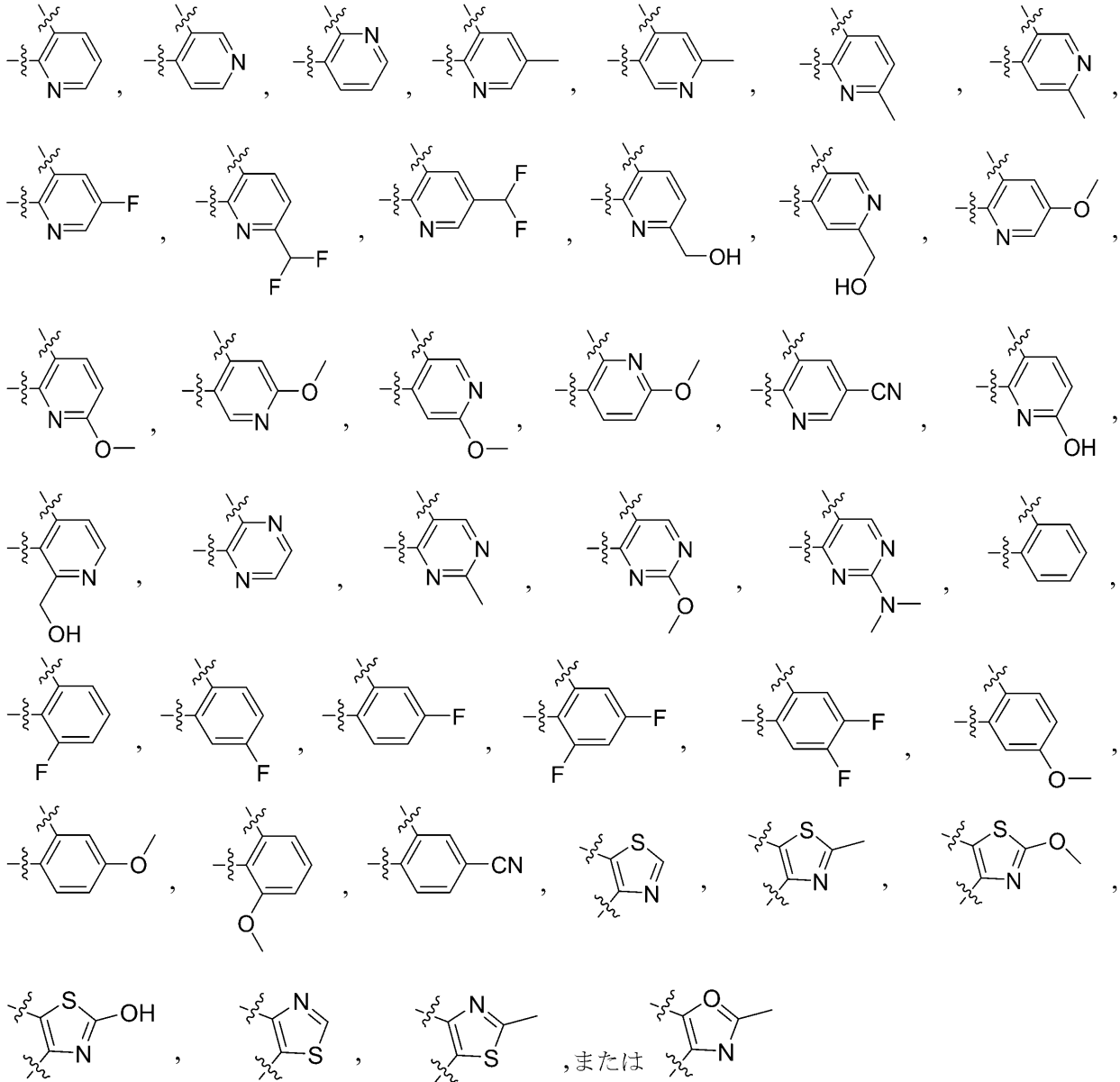
40

50

に許容可能な塩であり、
【化 8】



は、
【化 9】



である。

【0027】

実施形態 20 は、実施形態 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、化合物は、式 (II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、または (III f) :

10

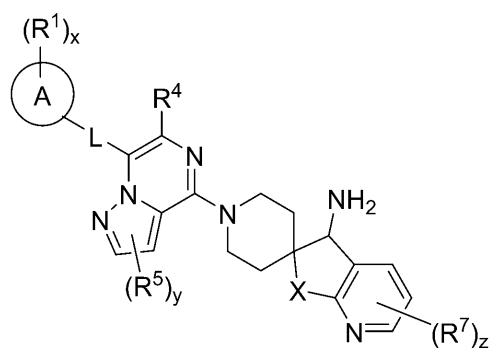
20

30

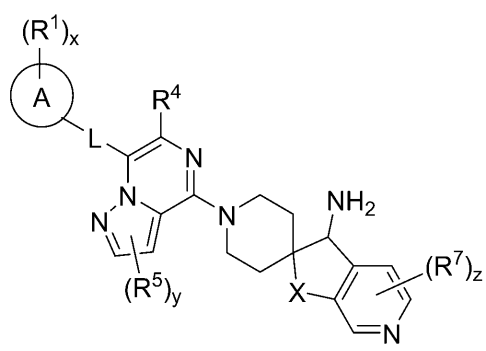
40

50

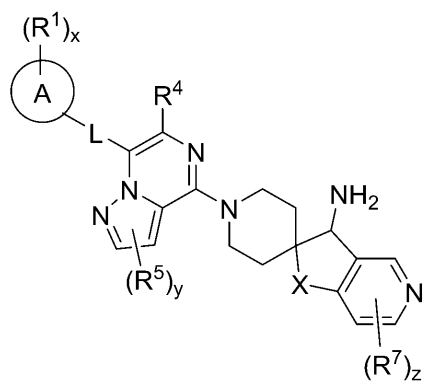
【化 10 - 1】



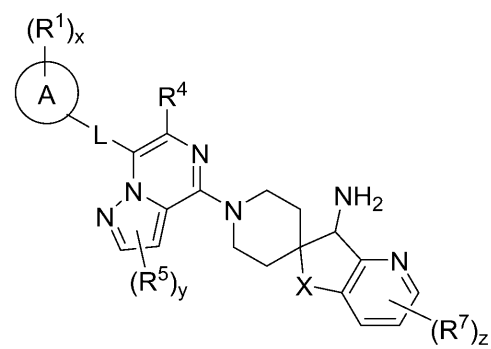
(IIa)



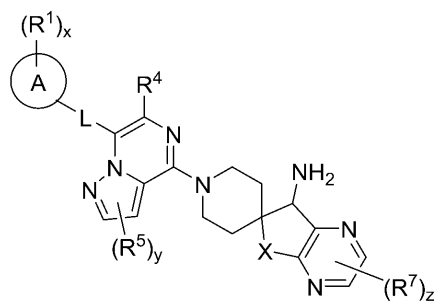
(IIb)



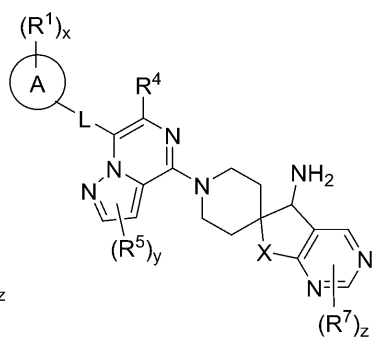
(IIc)



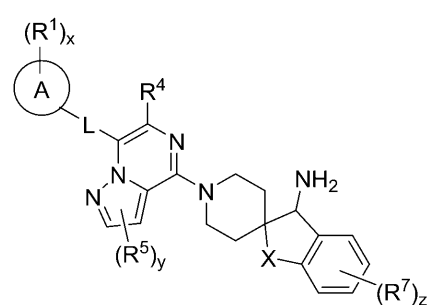
(IId)



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

10

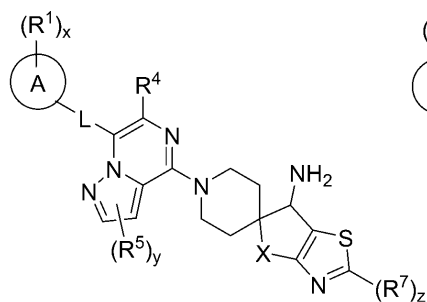
20

30

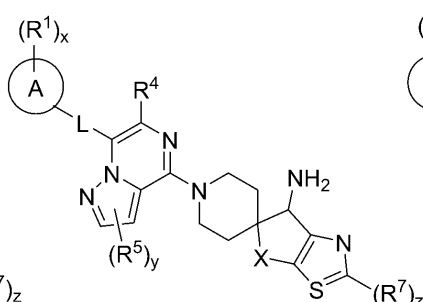
40

50

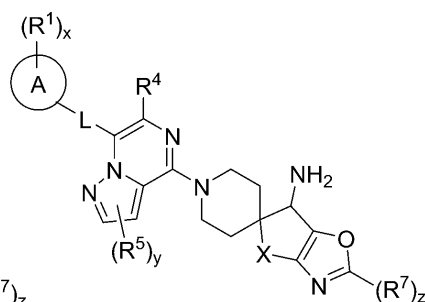
【化 10-2】



(IIIId)



(IIIe)



(IIIIf)

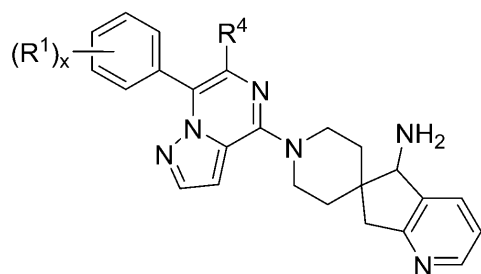
10

のものである。

【0028】

実施形態 21 は、実施形態 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、化合物は、式 (IIa-1) :

【化 11】



(IIa-1)

20

のものである。

【0029】

実施形態 22 は、実施形態 21 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

x は、0、1、または 2 であり；

各 R¹ は、存在する場合、独立して、ハロであり；

R⁴ は、C₁ - C₆ アルキルである。

【0030】

実施形態 23 は、実施形態 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、

x は、0 または 1 であり；

R¹ は、存在する場合、F であり；

R⁴ は、-CH₃ である。

【0031】

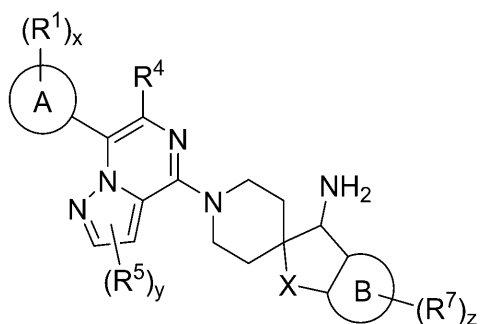
実施形態 24 は、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、化合物は、式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、または (IVe) :

30

40

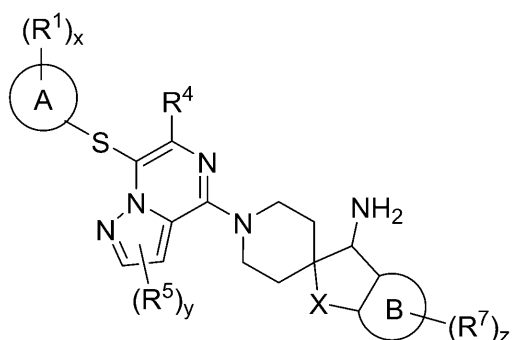
50

【化 1 2】



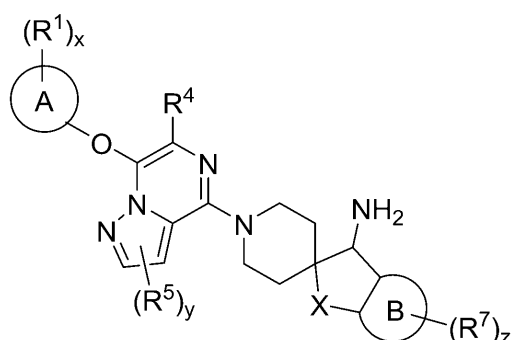
(IVa)

10

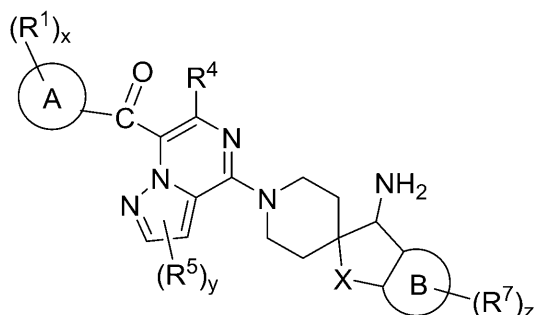


(IVb)

20

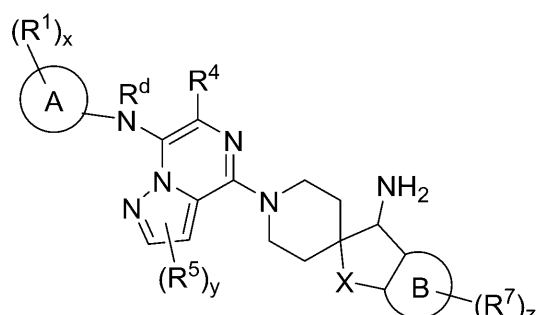


(IVc)



(IVd)

30



(IVe)

である。

【0032】

実施形態 25 は、表 1 の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

40

【0033】

実施形態 26 は、実施形態 1 ～ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物である。

【0034】

実施形態 27 は、SHP 2 を阻害する方法であって、SHP 2 を有効量の実施形態 1 ～ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または実施形態 26 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法である。

【0035】

実施形態 28 は、SHP 2 調節に関連する疾患の処置を、それを必要とする対象におい

50

て行う方法であって、有効量の実施形態 1～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または実施形態 26 に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0036】

実施形態 29 は、実施形態 28 に記載の方法であり、疾患は、ヌーナン症候群、レオパード症候群、若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、黒色腫、急性骨髄性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、または脳癌であり、任意に脳癌は、膠芽腫である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、請求される主題が属する分野における当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。前述の一般的説明及び以下の詳細な説明は、例示及び説明にすぎず、請求される任意の主題を限定しないことを理解されたい。参照により本明細書に組み込まれる任意の題材が本開示の表現内容と矛盾する場合、その表現内容が優先する。本出願では、単数の使用には、特に別途記述されない限り、複数が含まれる。明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」には、文脈が別途明らかに示さない限り複数の指示対象が含まれることが留意されなければならない。本出願では、「または」の使用は、文脈が別途必要としない限り「及び／または」を意味する。さらに、用語「含む (including)」及び他の形態、例えば、「含む (include)」、「含む (includes)」及び「含まれる」の使用は、限定的ではない。

【0038】

「いくつかの実施形態」、「一実施形態」、「1つの実施形態」または「他の実施形態」に対する本明細書における言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造、または特性が本発明の少なくともいくつかの実施形態に含まれるが、かならずしもすべての実施形態に含まれるわけではないことを意味する。

【0039】

本明細書で使用される場合、範囲及び量は、「約」特定の値または範囲として表され得る。約にはまた、正確な量が含まれる。よって、「約 5 μ L」は、「約 5 μ L」及びさらに「5 μ L」を意味する。通常、用語「約」には、例えば、15%、10%、または5%以内等の、実験誤差内にあると予期されるであろう量が含まれる。

【0040】

本明細書で使用されるセクションの見出しは、体系化目的のためにすぎず、記載の主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0041】

「アルキル」は、非分岐状または分岐状飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用される場合、アルキルは、1～20個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{20} アルキル）、1～10個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{10} アルキル）、1～6個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_6 アルキル）または1～3個の炭素原子（すなわち、 C_1-C_3 アルキル）を有する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル及び3-メチルペンチルが含まれる。特定数の炭素を有するアルキル残基が化学的名称によって命名される場合または分子式によって特定される場合、その数の炭素を有するすべての位置異性体が包含され得る；よって、例えば、「ブチル」には、*n*-ブチル（すなわち、 $-(CH_2)_3CH_3$ ）、イソブチル（すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、*sec*-ブチル（すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、及び *tert*-ブチル（すなわち、 $-C(CH_3)_3$ ）が含まれ；「プロピル」には、*n*-プロピル（すなわち、 $-(CH_2)_2CH_3$ ）及びイソプロピル（すなわち、 $-CH(CH_3)_2$ ）が含まれる。

【0042】

「アルキル-CN」は、上で定義されるとおりの非分岐状または分岐状アルキル基であって、1つ以上の水素原子が-CNによって置き換えられているものを指す。例えば、「C₁-C₆アルキル-CN」は、1つ以上の-CN基によって置換されたC₁-C₆アルキルを指す。アルキル-CNは、同じ炭素原子または複数の炭素原子に結合した複数のシアノ基を含有し得る。

【0043】

「アルキル-OH」は、上で定義されるとおりの非分岐状または分岐状アルキル基であって、1つ以上の水素原子が-OHによって置き換えられているものを指す。例えば、「C₁-C₆アルキル-OH」は、1つ以上の-OH基によって置換されたC₁-C₆アルキルを指す。アルキル-OHは、同じ炭素原子または複数の炭素原子に結合した複数のヒドロキシ基を含有し得る。

10

【0044】

「アルコキシ」基は、-O-（アルキル）（アルキルは、上で定義されている）を指す。

【0045】

「アリール」基は、6～14個の炭素原子の芳香族炭素環式基（C₆-C₁₄アリール）であって、単一の環（例えば、フェニルまたはC₆アリール）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有するものである。いくつかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に6～14個の炭素（C₆-C₁₄アリール）を含有し、他の実施形態では、6～12個（C₆-C₁₂アリール）またはさらに6～10個の炭素原子（C₆-C₁₀アリール）を含有する。特定のアリールには、フェニル、ビフェニル、ナフチル等が含まれる。アリール基は、置換されていてもよく、置換されていなくてもよい。

20

【0046】

「シクロアルキル」は、縮合、架橋及びスピロ環系を含む単一の環または複数の環を有する飽和または部分的な飽和環状アルキル基を指す。用語「シクロアルキル」には、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有する環状基）が含まれる。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子（すなわち、C₃-C₂₀シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子（すなわち、C₃-C₁₀シクロアルキル）、または3～6個の環炭素原子（すなわち、C₃-C₆シクロアルキル）を有する。シクロアルキルにはまた、置換のための2つの位置が同じ炭素原子上に存在する場合、「スピロシクロアルキル」が含まれる。単環式ラジカルには、例えば、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが含まれる。多環式ラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチルービスシクロ[2.2.1]ヘプタニル等が含まれる。さらに、シクロアルキルという用語は、分子の残部への結合にかかわらず、アリール環に縮合され得る任意の非芳香族環を包含することが意図される。

30

【0047】

「ハロアルキル」は、上で定義されるとおりの非分岐状または分岐状アルキル基であって、1つ以上の水素原子がハロゲンによって置き換えられているものを指す。例えば、「C₁-C₆ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子によって置換されたC₁-C₆アルキルを指す。C₁ハロアルキルは、1～3個のハロ基によって置換され得るメチル基を指し、C₂ハロアルキルは、1～5個のハロ基によって置換され得るエチル基を指し、C₃ハロアルキルは、1～7個のハロ基によって置換され得るプロピル基を指す等である。ハロアルキルの例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1,2-ジブromoエチル等が含まれる。ハロアルキルは、同じ（すなわち、すべてフルオロ）またはハロ原子の混合物（すなわち、クロロ及びフルオロ）である1つ以上のハロ原子を含有し得る。

40

【0048】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1つ以上の環ヘテ

50

口原子を有する、単一の環、複数の環、または複数の縮合環を有する芳香族基（例えば、5～14員環系）を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールには、1～10個の環炭素原子及び環内の窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子が含まれる。ヘテロアリール基の例には、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が含まれる。

【0049】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1つ以上の環ヘテロ原子を有する飽和または不飽和環状アルキル基を指す。用語「ヘテロシクリル」には、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基及びスピロヘテロシクリル基が含まれる。ヘテロシクリルは、単一の環または複数の環であって、複数の環が縮合、架橋またはスピロであり得、1つ以上のオキソ（C=O）またはN-オキシド（N-O-）部位を含み得るものであり得る。少なくとも1つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環は、結合にかかわらず（すなわち、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合され得る）、ヘテロシクリルとみなされる。さらに、ヘテロシクリルという用語は、分子の残部への結合にかかわらず、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環であって、その環は、アリールまたはヘテロアリール環に縮合され得るものを包含することが意図される。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルは、1～10個の環炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子、及び窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1～5個の環ヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、または1～2個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例には、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが含まれる。

【0050】

「シアノ」は、基-CNを指す。

【0051】

「ハロゲン」または「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。

【0052】

「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。

【0053】

「オキソ」は、原子(=O)または(O)を指す。

【0054】

所定の一般的に使用される代替的化学的名称が使用され得る。例えば、二価基、例えば、二価「アルキル」基、二価「フェニル」基、二価「ヘテロアリール」基、二価「ヘテロシクリル」基はまた、それぞれ、「アルキレン」基、「フェニレン」基、「ヘテロアリーレン」基、または「ヘテロシクリレン」基と称され得る。

【0055】

用語「任意の」または「任意に」は、後に記載される事象または状況が生じる場合があり、または生じない場合があること、及びその記載には、前記事象または状況が生じる例及び生じない例が含まれることを意味する。

10

20

30

40

50

【0056】

また、用語「任意に置換された」は、水素以外の部位によって置換される場合があるまたは置換されない場合がある指定された原子または基上の任意の1つ以上の水素原子を指す。置換基は、1つ以上の置換基、例えば、1、2、3、4、または5個の置換基等で置換され得る。いくつかの実施形態では、置換基は、本明細書で提供される官能基から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、オキソ、ハロ、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-CO_2R^x$ 、 $-OR^x$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-CONR^yR^z$ 、 $-SO_2NR^yR^z$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-CR^x=C(R^x)_2$ 、 $-CCR^x$ 、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_4-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、及び C_5-C_{12} ヘテロアリールから選択され、各 R^x は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_4-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、または C_2-C_{12} ヘテロアリールであり；各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3個のハロ、1～3個の C_1-C_6 アルキル、1～3個の C_1-C_6 ハロアルキル、または1～3個の C_1-C_6 アルコキシ基で任意に置換されている。いくつかの実施形態では、置換基は、クロロ、フルオロ、 $-OCH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-OCHF_2$ から選択される。 R^y 及び R^z は、独立して、水素； $-CO_2H$ またはそのエステルで任意に置換された C_1-C_6 アルキル； C_1-C_6 アルコキシ；オキソ； $-CR^w=C(R^w)_2$ ； $-CCR^w$ ； C_3-C_{10} シクロアルキル； C_3-C_{10} ヘテロシクリル； C_6-C_{14} アリール；または C_5-C_{12} ヘテロアリールであり；各 R^w は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_4-C_{10} ヘテロシクリル、 C_6-C_{14} アリール、または C_5-C_{12} ヘテロアリールであり；各シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1～3個のアルキル基または1～3個のハロ基で任意に置換されており、または R^y 及び R^z は、それらが結合した窒素原子と一緒にあって5～7員複素環を形成する。

10

20

【0057】

本明細書に記載の任意の化合物または式は、化合物の非標識形態ならびに同位体的に標識された形態を表すことが意図されている。同位体的に標識された化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除き、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及び ^{125}I が含まれる。本開示の様々な同位体的に標識された化合物、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものは、本開示に含まれる。そのような同位体的に標識された化合物は、代謝研究、反応動態研究、検出または画像化技術、例えば、陽電子断層撮影法（PET）または単一光子放射断層撮影（SPECT）（薬物または基質組織分布アッセイを含む）においてまたは患者の放射性処置において有用であり得る。

30

40

【0058】

本開示にはまた、炭素原子に結合した1～n個の水素が重水素によって置き換えられた本明細書に記載の化合物の「重水素化アナログ」が含まれる（nは分子における水素の数である）。複数の重水素原子が化合物に存在する場合、重水素原子は、分子の同じ部分上に（例えば、単一のアルキル基上にまたは単一の環上に）または分子の異なる部分上に（例えば、別々のアルキル基または別々の環上に）あり得る。そのような化合物は、代謝に対する増加した耐性を示し得、よって、哺乳動物、特にヒトに投与された場合、任意の化合物の半減期を延長させるために有用であり得る。例えば、Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 5

50

24-527(1984)を参照されたい。そのような化合物は、当該技術分野でよく知られている手段によって、例えば、1つ以上の水素が重水素によって置き換えられた出発物質を用いることによって合成される。

【0059】

「薬学的に許容可能な」は、動物またはヒトの薬学的使用のために好適な薬学的組成物を調製する際に有用である化合物、塩、組成物、投薬形態、及び他の物質を指す。

【0060】

所与の化合物の「薬学的に許容可能な塩」という用語は、所与の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ生物学的にまたはそれ以外に望ましくなくはない塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」には、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩が含まれる。また、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性化することによって得られ得る。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解し、溶液を酸で処置することによって生成され得る。当業者は、非毒性の薬学的に許容可能な付加塩を調製するために使用され得る様々な合成方法論を認識するであろう。薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機及び有機酸から調製され得る。無機酸に由来する塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。有機酸に由来する塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸等が含まれる。同様に、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製され得る。無機塩基に由来する塩には、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、例えば、アルキルアミンの塩が含まれるがこれらに限定されない。好適なアミンの具体的な例には、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソプロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等が含まれる。特定の塩、例えば、塩酸塩またはギ酸塩に対する言及は、単一塩、例えば、一塩酸塩または一ギ酸塩を指し得、または複数塩、例えば、二塩酸塩または二ギ酸塩を指し得ることが理解される。

10

20

30

【0061】

本明細書に開示される化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩は、不斉中心を含み得、よって、(R)-または(S)-として、またはアミノ酸については(D)-または(L)-として、絶対立体化学の観点から定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じさせ得る。本開示は、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(+)及び(-)、(R)-及び(S)-、または(D)-及び(L)-異性体は、キラルシントンのまたはキラル試薬を使用して調製され、または従来技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶化を使用して分割され得る。個々のエナンチオマーの調製/単離のための従来技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。

40

【0062】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の交互形態、例えば、エノール-ケト及びイミン-エナミン互変異性体、または環-NH-部位及び環=N部位の両方に結合した環原子を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールを指す。本明細書に記載の化合物のすべての互変異性形態が含まれることが意図されている。

【0063】

50

「立体異性体」は、同じ結合によって結合した同じ原子から構成されるが、互換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を企図し、それには「エナンチオマー」が含まれ、これは、2つの立体異性体であって、その分子が互いに重ね合わせることができない鏡像であるものを指す。

【0064】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【0065】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」または「賦形剤」には、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗細菌及び抗真菌剤、等張性及び吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野でよく知られている。任意の従来の媒体及び薬剤が活性成分と非適合性である場合を除き、治療的組成物におけるその使用が企図される。補充的活性成分も組成物に組み込まれ得る。

【0066】

化合物または組成物の「有効量」または用量は、所望により本明細書における開示に基づいて意図される結果をもたらす化合物または組成物のその量を指す。有効量は、限定されないが、LD₅₀（集団の50%に対して致死性の用量）及びED₅₀（集団の50%に対して治療的に有効な用量）を決定することを含む、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。

【0067】

化合物または組成物の「治療的有效量」または用量は、対象（すなわち、ヒト患者）における症状の低減もしくは阻害または生存の延長をもたらす化合物または組成物のその量を指す。結果は、複数の用量の化合物または組成物を必要とし得る。

【0068】

対象における疾患を「処置すること」またはその「処置」は、1）疾患の症状に罹りやすいまたは疾患の症状をまだ呈していない患者において疾患が生じることを予防すること；2）疾患を阻害することまたはその進行を停止させること；または3）疾患の退行を改善するまたは引き起こすことを指す。本明細書で使用される場合、「処置」または「処置すること」は、臨床的結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本開示の目的のため、有益なまたは所望の結果には、以下のうちの1つ以上が含まれるがこれらに限定されない：疾患または障害に起因する1つ以上の症状を減少させること、疾患または障害の程度を減弱させること、疾患または障害を安定化すること（例えば、疾患または障害の悪化を予防または遅延させること）、疾患または障害の発生または再発を遅延させること、疾患または障害の進行を遅延または減速させること、疾患または障害状態を改善すること、疾患または障害の寛解（部分的であるか全体的であるかにかかわらず）を提供すること、疾患または障害を処置するために必要とされる1つ以上の他の医薬品の用量を減少させること、疾患または障害を処置するために使用される別の医薬品の効果を向上させること、疾患または障害の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／または対象の生存期間を延長させること。疾患または障害の病理学的帰結の低減も「処置」に包含される。本発明の方法は、処置のこれらの態様のうちの任意の1つ以上を企図する。

【0069】

本明細書で使用される場合、用語「対象（複数可）」及び「患者（複数可）」は、任意の哺乳動物を意味する。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、非ヒト、例えば、霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、またはげっ歯類である。これらの用語のいずれも、ヘルスケアワーカー（例えば、医師、登録看護師、看護実施者、医師の補助者、雑役係またはホスピス職員）の監視（例えば、定常的または間欠的）によって特性化される状況を必要とせず、それに限定もされない。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的組成物」または「薬品」は、例えば、SHP 2 阻害剤として、対象における薬学的使用のために好適な組成物を指す。

【0071】

本発明の様々な特徴は、単一の実施形態との関連で記載され得るが、その特徴はまた、別々にまたは任意の好適な組み合わせで提供され得る。逆に、本発明は、明確性のために別々の実施形態との関連で本明細書で記載され得るが、本発明はまた、単一の実施形態において実行され得る。

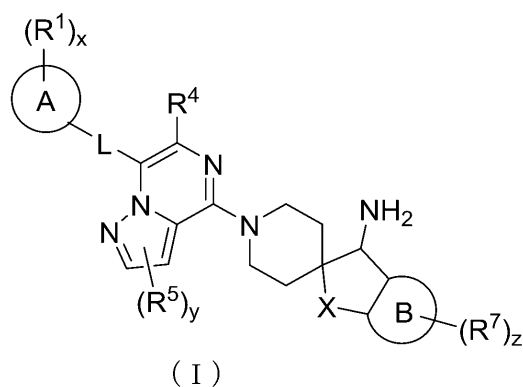
【0072】

化合物

1つの態様では、本明細書では、式(I)の化合物：

10

【化13】



20

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

環Aは、C₃–C₆シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し；

各R¹ⁱは、独立して、ハロ、シアノ、–NR^{2a}R^{2b}、C₁–C₆アルキル、オキソ、ヒドロキシ、C₁–C₆ハロアルキル、C₁–C₆アルコキシ、C₁–C₆アルキル–OH、C₁–C₆アルキル–CN、–C(O)NR^{2a}R^{2b}、–C(O)(C₁–C₆アルキル)、–CO₂H、–CO₂(C₁–C₆アルキル)、–Si(R^a)(R^b)(R^c)、–P(O)(R^a)(R^b)、–OP(O)(R^a)(R^b)、C₃–C₆シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し；

30

または2つのR¹基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールを形成し、これらの各々は、1～4個のR⁶基で任意に置換されており、縮合ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し；

各R^a、R^b、及びR^cは、独立して、ヒドロキシ、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆アルコキシであり；

40

各R^{2a}及びR^{2b}は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、またはC₃–C₆シクロアルキルであり；

Lは、結合、S、O、C(O)、またはN(R^d)であり；

R^dは、HまたはC₁–C₆アルキルであり；

Xは、CR^{3a}R^{3b}、NR^{3a}、またはOであり；

R^{3a}及びR^{3b}は、独立して、HまたはC₁–C₆アルキルであり；

R⁴は、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルキル–OH、C₁–C₆ハロアルキル、または–NH₂であり；

各R⁵は、独立して、ハロ、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、–(C₁–

50

C₆アルキレン) (C₁ - C₆アルコキシ)、またはC₁ - C₆アルキル - OHであり；
環Bは、縮合フェニルまたはN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリールであり；

各R⁶は、独立して、C₁ - C₆アルキル、ハロ、またはC₁ - C₆ハロアルキルであり；

各R⁷は、独立して、C₁ - C₆アルキル、ハロ、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキル - OH、ヒドロキシ、シアノ、-Si(R^a)(R^b)(R^c)、-P(O)(R^a)(R^b)、-OP(O)(R^a)(R^b)、-NR^{2a}R^{2b}、またはC₁ - C₆ハロアルキルであり；

xは、0～5であり；

yは、0～2であり；

zは、0～4であり；

化合物における1つ以上の水素原子は、重水素によって任意に置き換えられている）が提供される。

【0073】

いくつかの実施形態では、環Aは、C₃ - C₆シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、環Aは、C₃ - C₅シクロアルキル、フェニル、6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、環Aは、シクロプロピル、フェニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである。いくつかの実施形態では、環Aは、任意に置換されている。

【0074】

いくつかの実施形態では、環Aは、C₃ - C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、C₃ - C₅シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、C₃ - C₄シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環は、Aは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、環は、Aは、シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、環は、Aは、シクロブチルである。いくつかの実施形態では、環は、Aは、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、環は、Aは、シクロヘキシルである。

【0075】

いくつかの実施形態では、環Aは、フェニルである。

【0076】

いくつかの実施形態では、環Aは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1～2個の不飽和結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の不飽和結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、2個の不飽和結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N及びOから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N及びOから選択される1個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の酸素原子を含有する。いくつかの実施形態では、環Aは、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピラニルである。

10

20

30

40

50

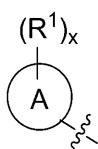
【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、環 A は、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、環 A は、1 ～ 2 個の窒素原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の窒素原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、2 個の窒素原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の窒素原子及び 1 個の硫黄原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の窒素原子及び 1 個の酸素原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の硫黄原子を含有する 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 ～ 2 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、2 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである。

【 0 0 7 8 】

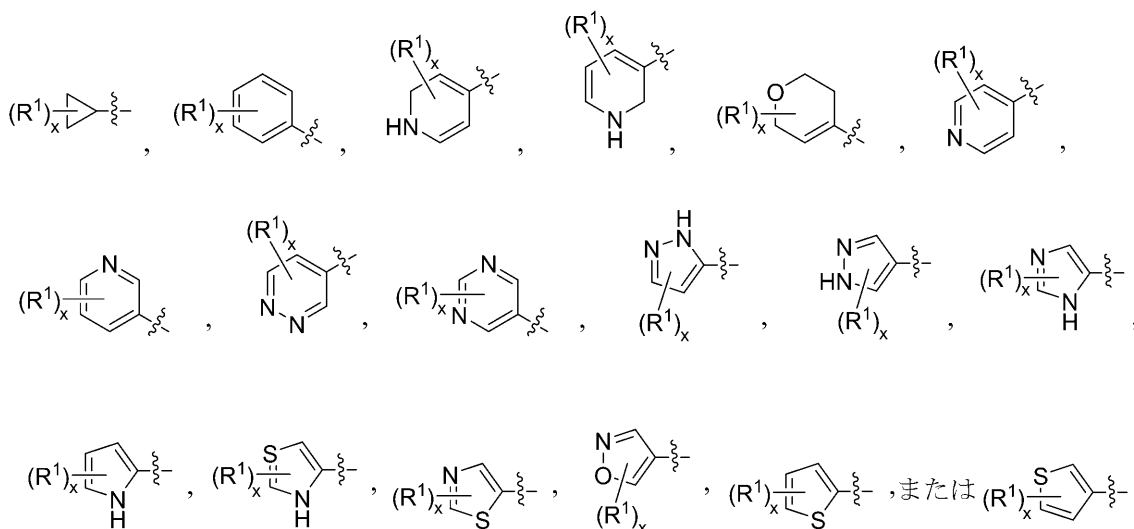
いくつかの実施形態では、

【化 1 4】



は、

【化 1 5】



である。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、 x は、 $0 \sim 5$ である。いくつかの実施形態では、 x は、 $0 \sim$

4である。いくつかの実施形態では、 x は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 x は、0である。いくつかの実施形態では、 x は、1である。いくつかの実施形態では、 x は、2である。いくつかの実施形態では、 x は、3である。いくつかの実施形態では、 x は、4である。いくつかの実施形態では、 x は、5である。

【0080】

いくつかの実施形態では、環Aは、非置換である。いくつかの実施形態では、環Aは、1～5個の R^1 基で置換されている。環Aが C_3-C_6 シクロアルキルであるいくつかのバリエーションでは、環Aは、置換されている。環Aがピリミジニルであるいくつかのバリエーションでは、環Aは、置換されている。環Aがピリダジニルであるいくつかのバリエーションでは、環Aは、置換されている。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 C_1-C_6 アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリアルであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリアルは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 C_1-C_3 アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル-OH、 C_1-C_3 アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1-C_3$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_3$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3-C_5 シクロアルキル、フェニル、または6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルは、N及びOから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

20

30

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、F、Cl、Br、またはIである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、FまたはClである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Clである。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、シアノである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、オキソである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2H$ である。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{2a}R^{2b}$ であり、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれともHである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、Hであり、他方は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、Hであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 C_1-C_3 アルキルであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、または $-N(CH_3)_2$ で

40

50

ある。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-N(H)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、イソプロピルである。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～13個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

20

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OCH_2CH_3$ である。

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_3 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、または $-CH_2CH(OH)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。

30

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_6 アルキル- CN である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_1-C_3 アルキル- CN である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH(CN)CH_3$ 、 $-CH(CN)CH_2OH$ 、または $-CH_2CH(CN)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2CH_2CN$ である。

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ であり、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも H である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 H であり、他方は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 H であり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 C_1-C_3 アルキルであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$

40

50

、または $-C(O)N(H)(CH_3)$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(H)(CH_3)$ である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)(C_1-C_3\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、または $-C(O)CH(CH_3)$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)CH_3$ である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2(C_1-C_6\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2(C_1-C_3\text{アルキル})$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、または $-CO_2CH(CH_3)_2$ である。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-Si(CH_3)_3$ または $-Si(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、及び R^c について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

20

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、または $-P(O)(OCH_3)_2$ である。

30

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(CH_3)_2$ 、 $-OP(O)(OH)(OCH_3)$ 、または $-OP(O)(OCH_3)_2$ である。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルである。

【0098】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N及びOから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、1個の窒素原子及び1個の酸素原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、2個の窒素原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、2個の酸素原子を含有する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはテトラヒドロフラニルである。

10

【0099】

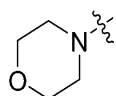
いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N及びOから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、1個の窒素原子及び1個の酸素原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、2個の窒素原子を含有する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである。

20

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、シクロプロピル、または

【化16】



30

である。

【0101】

いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒に1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合フェニルを形成する。

【0102】

いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒に1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、縮合ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、縮合ヘテロシクロアルキルは、1～2個の R^6 基で任意に置換されている。いくつかの実施形態では、縮合ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒に1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合5員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒に1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合6員ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒に1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合ピラニル、ジヒドロジオキシニル、またはジヒドロフラニルを形成す

40

50

る。

【0103】

いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合5～6員ヘテロアリールを形成し、縮合ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、縮合ヘテロアリールは、1～2個の R^6 基で任意に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合5員ヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって1～4個の R^6 基で任意に置換された縮合6員ヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合ピリジル、ピラジニル、ピロリル、またはチアゾリルを形成する。

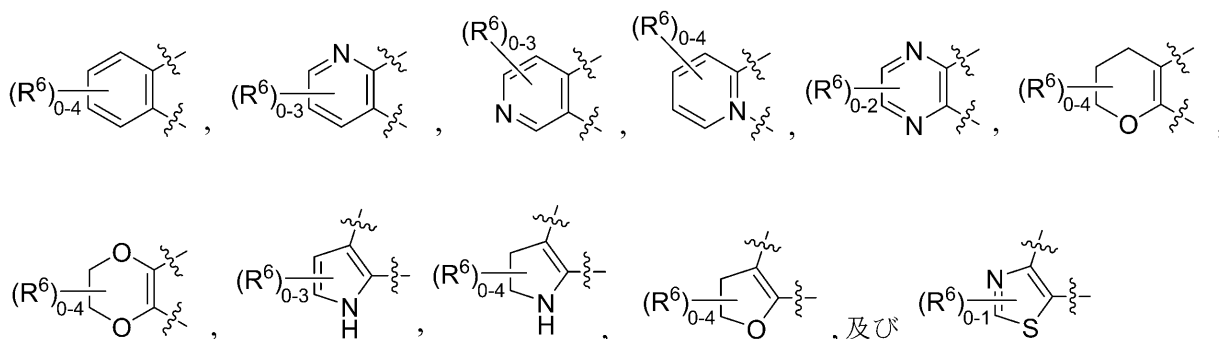
10

【0104】

いくつかの実施形態では、2つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって

【化17】

20



30

から選択される縮合基を形成する。

【0105】

いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^6 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、または C_1-C_3 ハロアルキルである。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、イソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、F、Cl、Br、またはIである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、FまたはClである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、Clである。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形

50

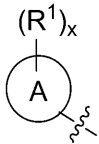
態では、 R^6 は、1～13個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $-CF_3$ である。

【0109】

いくつかの実施形態では、

【化18】

10



は、

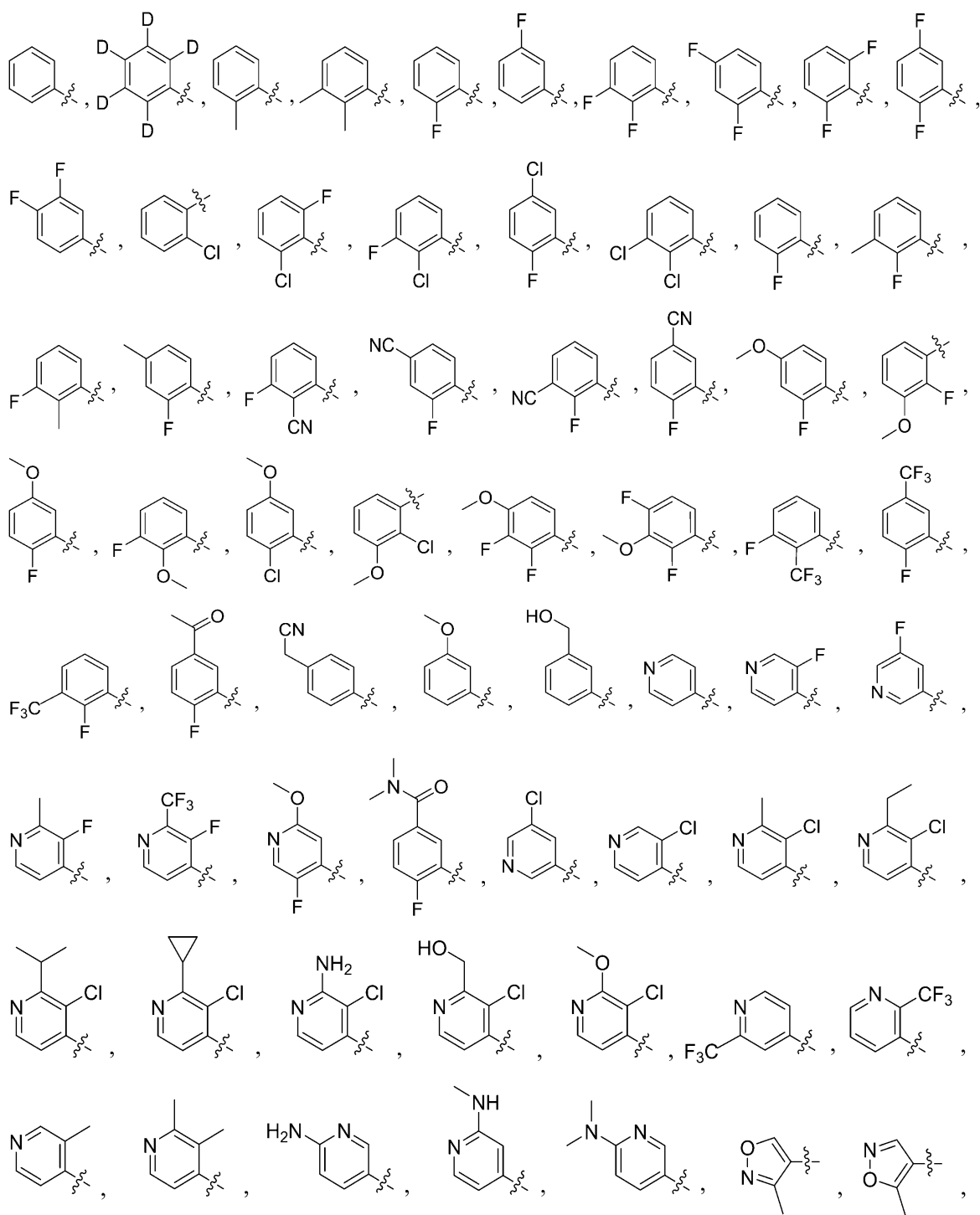
20

30

40

50

【化 19 - 1】



10

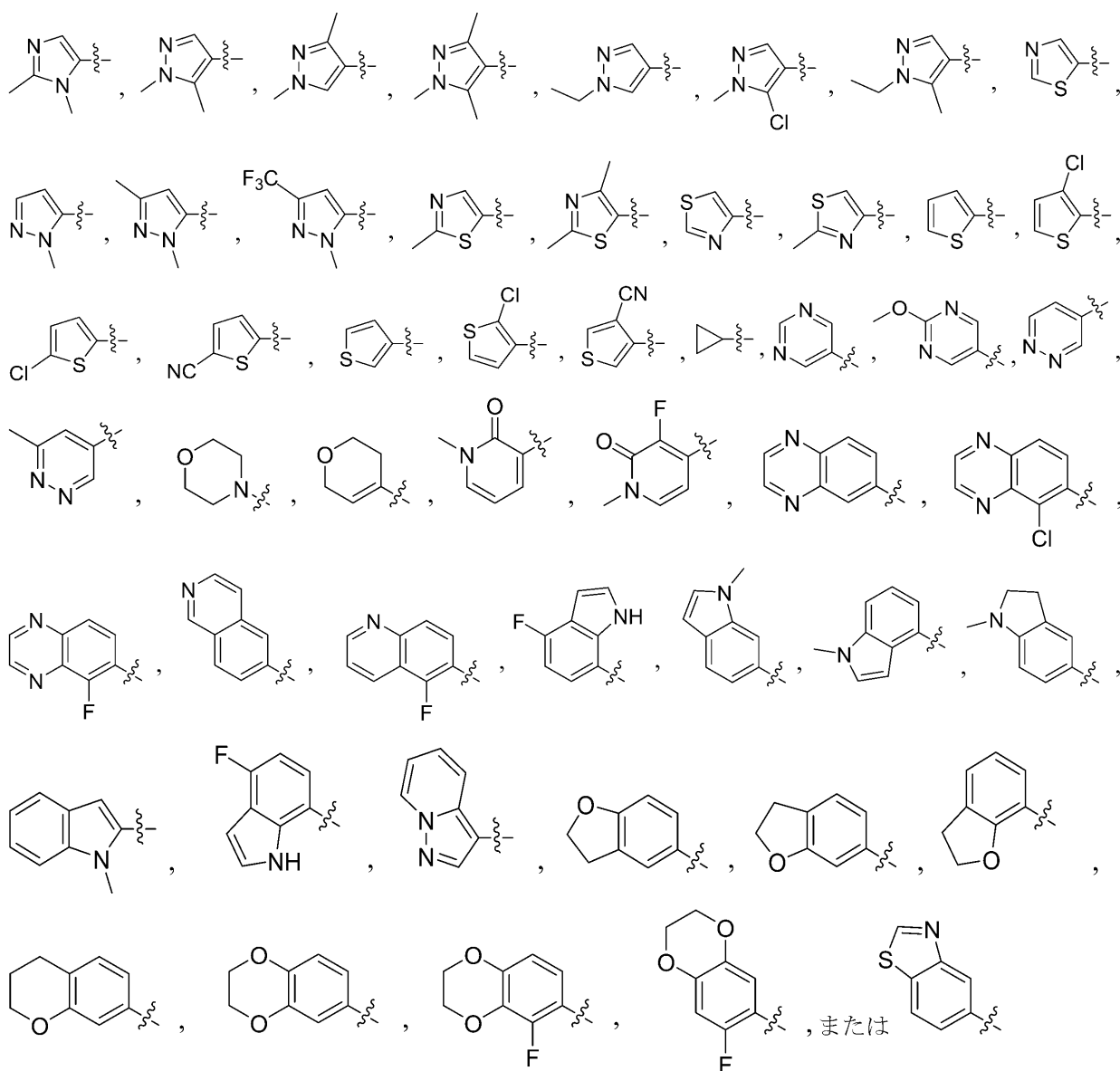
20

30

40

50

【化 19-2】



10

20

30

である。

【0110】

いくつかの実施形態では、Lは、結合である。いくつかの実施形態では、Lは、Sである。いくつかの実施形態では、Lは、Oである。いくつかの実施形態では、Lは、C (O)である。いくつかの実施形態では、Lは、N (R^d)であり、R^dは、HまたはC₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R^dは、Hである。いくつかの実施形態では、R^dは、C₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R^dは、C₁ - C₃アルキル、例えば、メチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの実施形態では、Lは、NHである。いくつかの実施形態では、Lは、N (CH₃)である。いくつかの実施形態では、R^dについて本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、Xは、CR^{3a} R^{3b}、NR^{3a}、またはOであり、R^{3a}及びR^{3b}は、独立して、HまたはC₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、Xは、CR^{3a} R^{3b}、NR^{3a}、またはOであり、R^{3a}及びR^{3b}は、独立して、HまたはC₁ - C₃アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}について本

50

明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

【0112】

いくつかの実施形態では、Xは、Oである。

【0113】

いくつかの実施形態では、Xは、 $CR^{3a}R^{3b}$ であり、 R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、Hまたは C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、いずれともHである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、いずれとも C_1-C_3 アルキル、例えば、メチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は、Hであり、他方は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、Xは、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、または $C(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 CH_2 である。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、Xは、 NR^{3a} であり、 R^{3a} は、Hまたは C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、Hまたは C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 C_1-C_3 アルキル、例えば、メチル、エチル、またはプロピルである。いくつかの実施形態では、Xは、 $N(H)$ または $N(CH_3)$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $N(H)$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $N(CH_3)$ である。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 ハロアルキル、または $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキル-OH、 C_1-C_3 ハロアルキル、または $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、Hである。

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、イソプロピルである。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキル-OHである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_3 アルキル-OHである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、または $-CH_2CH(OH)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、1~13個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、1~7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CHF_2$ である。

50

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2F$ である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-NH_2$ である。

【0121】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) (C_1-C_6 アルコキシ)、または C_1-C_6 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、ハロ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) (C_1-C_3 アルコキシ)、または C_1-C_3 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、 Cl 、 F 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 F 、 Cl 、 Br 、または I である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 F 、 Cl 、または Br である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 F または Cl である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 F である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 Cl である。

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、イソプロピルである。

20

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1~13個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1~7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2F$ である。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) (C_1-C_6 アルコキシ) である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) (C_1-C_3 アルコキシ) である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-(C_1$ -アルキレン) (C_1-C_3 アルコキシ)、例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2COH_2CH_3$ 、または $-CH_2COH_2CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-(C_2$ -アルキレン) (C_1-C_3 アルコキシ)、例えば、 $-CH_2CH_2COH_3$ 、 $-CH_2CH_2COH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2COH_2CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-(C_3$ -アルキレン) (C_1-C_3 アルコキシ)、例えば、 $-CH_2CH_2CH_2COH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2COH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2CH_2COH_2CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2COH_3$ である。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_1-C_3 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$

50

、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 y は、0～2である。いくつかの実施形態では、 y は、0または1である。いくつかの実施形態では、 y は、0である。いくつかの実施形態では、 y は、1である。いくつかの実施形態では、 y は、2である。

【0128】

いくつかの実施形態では、環Bは、縮合フェニルまたはN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bは、縮合フェニルまたは1～2個のヘテロ原子N、O、及びSから選択されるを含有する5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bは、縮合フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、またはオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、環Bは、任意に置換されている。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、環Bは、縮合フェニルである。

【0130】

いくつかの実施形態では、環Bは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する縮合5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する縮合5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する縮合6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、縮合ヘテロアリールは、N、O、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、環Bは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、またはオキサゾリルである。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル- OH 、ヒドロキシ、シアノ、 $-\text{Si}(\text{R}^a)(\text{R}^b)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、または C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル- OH 、ヒドロキシ、シアノ、 $-\text{Si}(\text{R}^a)(\text{R}^b)(\text{R}^c)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、または C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 CH_3 、F、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、ヒドロキシ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CHF}_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 について本明細書に開示される基のいずれかは、任意に置換されている。

30

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、イソプロピルである。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、F、Cl、Br、またはIである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、FまたはClである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Clである。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態

50

では、 R^7 は、 C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OCH_2CH_3$ である。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_3 アルキル- OH である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、または $-CH_2CH(OH)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、ヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、シアノである。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-Si(CH_3)_3$ または $Si(OCH_3)_3$ である。

20

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_3)$ 、または $-P(O)(OCH_3)_2$ である。

30

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ であり、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、独立して、ヒドロキシ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OP(O)(CH_3)_2$ 、 $-OP(O)(OH)(OCH_3)$ 、または $-OP(O)(OCH_3)_2$ である。

40

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-NR^{2a}R^{2b}$ であり、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも H である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 H であり、他方は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 H であり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 C_1-C_3 アルキルであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いく

50

つかの実施形態では、 R^7 は、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、または $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-N(CH_3)_2$ である。

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、1～13個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、または $-CH_2CCl_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CHF_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CH_2F$ である。

10

【0142】

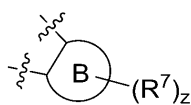
いくつかの実施形態では、 z は、0～4である。いくつかの実施形態では、 z は、0～3である。いくつかの実施形態では、 z は、0、1、または2である。いくつかの実施形態では、 z は、0である。いくつかの実施形態では、 z は、1である。いくつかの実施形態では、 z は、2である。いくつかの実施形態では、 z は、3である。いくつかの実施形態では、 z は、4である。

【0143】

いくつかの実施形態では、

20

【化20】



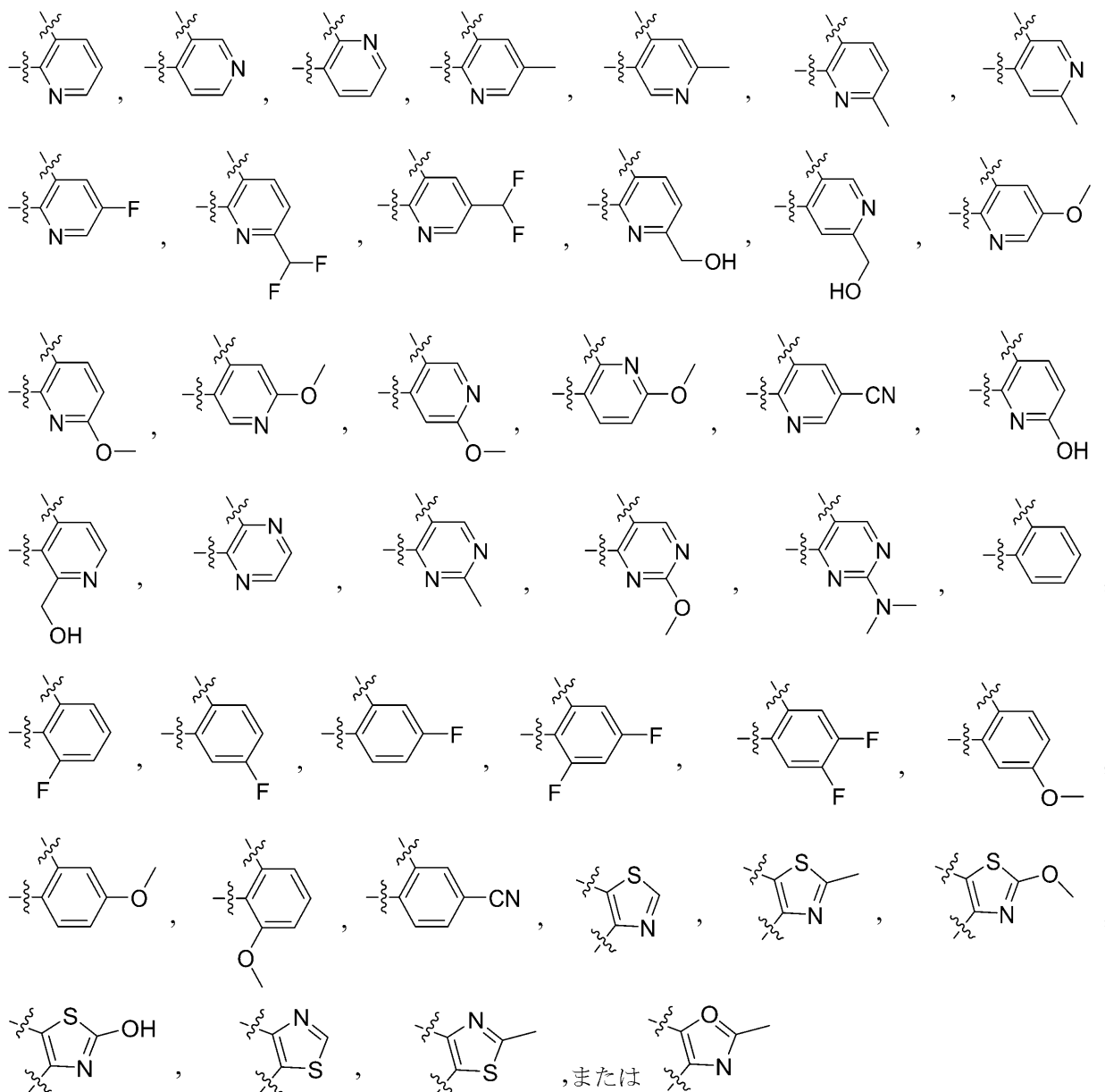
は、

30

40

50

【化 2 1】



10

20

30

である。

【0144】

いくつかの実施形態では、各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 アルコキシである。

40

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^a は、ヒドロキシである。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OCH_2CH_3$ である。

【0147】

50

いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、イソプロピルである。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^b は、ヒドロキシである。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-OCH_2CH_3$ である。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、イソプロピルである。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^c は、ヒドロキシである。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_3 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-OCH_2CH_3$ である。

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^c は、イソプロピルである。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルである。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 H である。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、イソプロピルである。

【0157】

50

いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、シクロプロピルである。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、Hである。

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、メチル、エチル、またはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、イソプロピルである。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、 C_3-C_5 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} は、シクロプロピルである。

20

【0161】

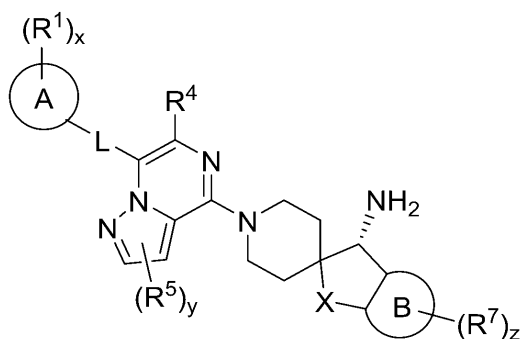
いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれともHである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} は、いずれとも C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、Hであり、他方は、 C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、Hであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{2b} の一方は、 C_1-C_3 アルキルであり、他方は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0162】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)の化合物：

【化22】

30



(Ia)

40

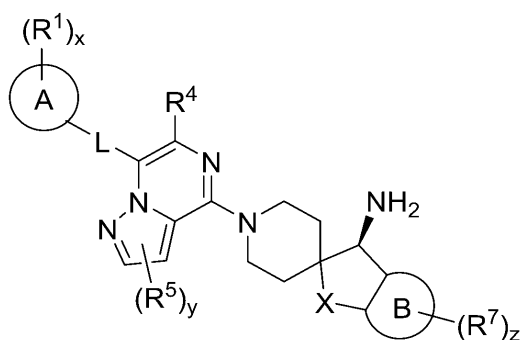
(式中、環A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、X、L、及び環Bは、式(I)について記載されるとおりである)である。

【0163】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ib)の化合物：

50

【化 2 3】



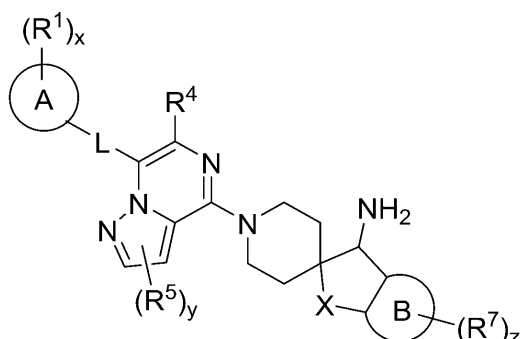
(I b)

(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 、 L 、及び環 B は、式 (I) について記載されるとおりである) である。

【0164】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I A) の化合物：

【化 2 4】



(I A)

(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 、及び環 B は、式 (I) について記載されるとおりであり； L は、結合、 O 、 $C(O)$ 、または $N(R^d)$ であり、 R^d は、式 (I) について記載されるとおりである) である。いくつかの実施形態では、 L は、結合である。いくつかの実施形態では、 L は、 O である。いくつかの実施形態では、 L は、 $C(O)$ である。いくつかの実施形態では、 L は、 $N(R^d)$ である。

【0165】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I a)、(I I b)、(I I c)、または (I I d) の化合物：

10

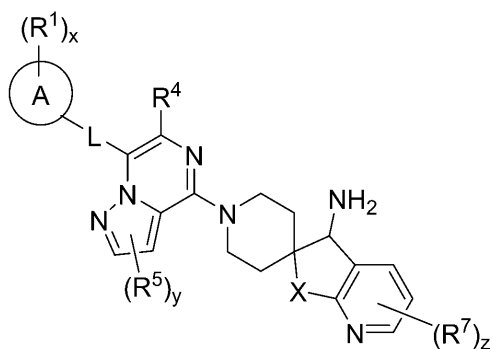
20

30

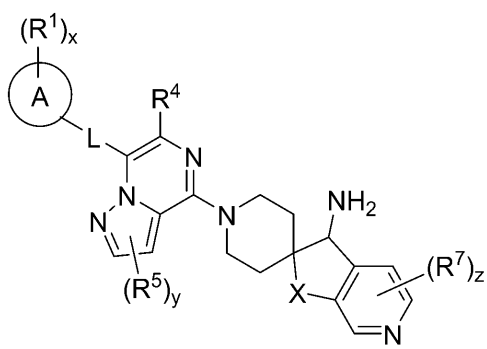
40

50

【化 2 5】

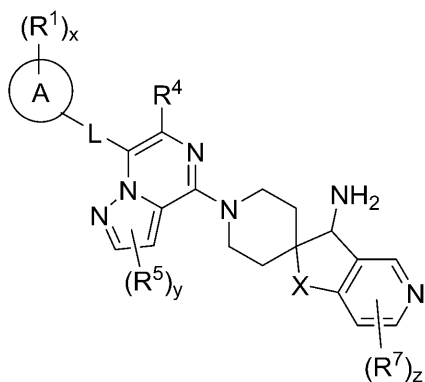


(IIa)

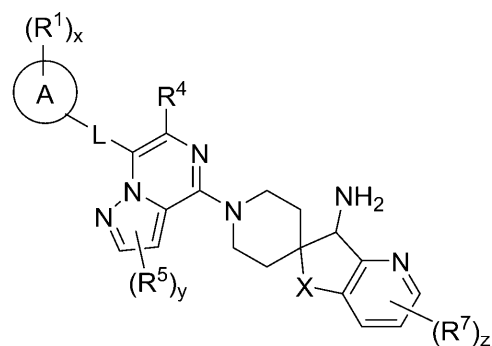


(IIb)

10



(IIc)



(IIId)

20

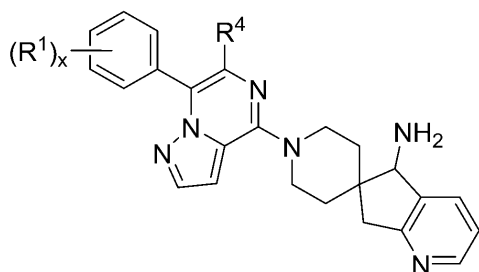
(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、 X 、及び L は、式 (I) について記載されるとおりである) である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIa) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIb) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIc) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIId) のものである。いくつかの実施形態では、 L は、結合である。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIa-1) の化合物：

【化 2 6】



(IIa-1)

40

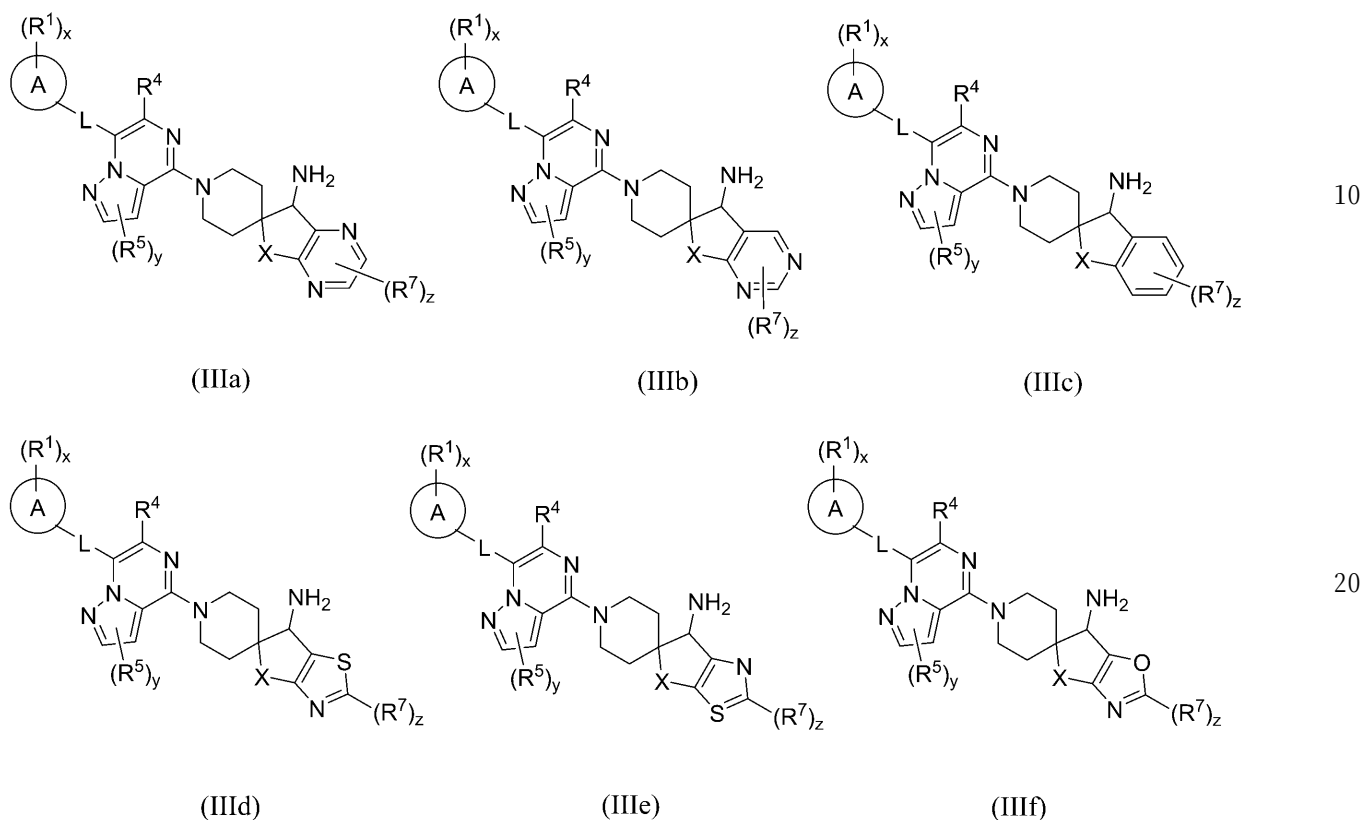
(式中、 R^1 、 R^4 、及び x は、式 (I) について記載されるとおりである) である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲンであり； x は、0、1、または 2 であり； R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、F であり； x は、0 または 1 であり； R^4 は、 $-CH_3$ である。

【0167】

50

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、または (IIIf) の化合物：

【化 27】



(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、X、及び L は、式 (I) について記載されるとおりである) である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIa) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIb) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIc) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIId) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIe) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIf) のものである。

【0168】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IVa) の化合物：

【化 28】



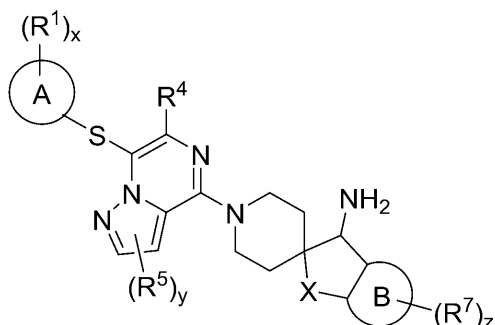
(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 x 、 y 、 z 、X、及び環 B は、式 (I) につい

て記載されるとおりである) である。

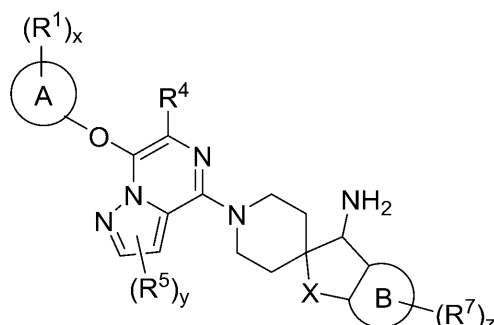
【0169】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IVb)、(IVc)、(IVd)、または (IVe) の化合物：

【化29】

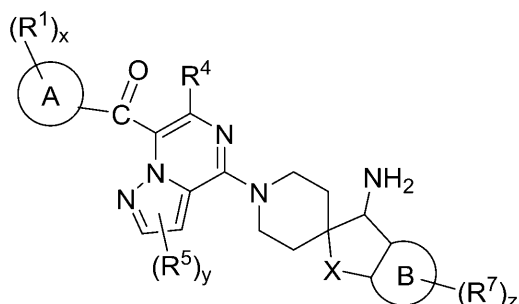


(IVb)

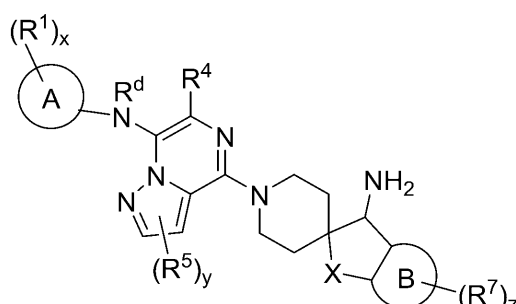


(IVc)

10



(IVd)



(IVe)

20

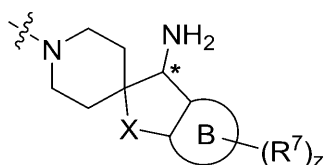
(式中、環 A、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^d 、 x 、 y 、 z 、X、及び環 B は、式 (I) について記載されるとおりである) である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IVb) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IVc) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IVd) のものである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IVe) のものである。

30

【0170】

本明細書に記載の実施形態またはバリエーションのいずれかでは、「*」を用いて以下に示されるスピロシクリル環の $-NH_2$ 基に結合した炭素原子での立体化学は、(R) 構成または (S) 構成のいずれかを有することが理解される。

【化30】

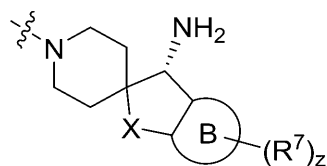


いくつかの実施形態では、スピロシクリル環の $-NH_2$ 基に結合した炭素原子 (*) は、(R) 構成を有する。他の実施形態では、スピロシクリル環の $-NH_2$ 基に結合した炭素原子 (*) は、(S) 構成を有する。いくつかの実施形態では、スピロシクリル環の $-N$

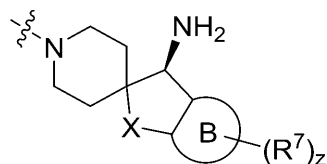
40

50

H₂ 基に結合した炭素原子の構成は、
【化 3 1】



である。いくつかの実施形態では、スピロシクリル環の-NH₂基に結合した炭素原子の構成は、
【化 3 2】



である。本明細書に記載の薬学的組成物のいずれかでは、式 (I) の化合物は、エナンチオマー的に純粋な化合物としてまたはラセミ混合物として存在し得る。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (S) 異性体（すなわち、上に示されるスピロシクリル環の-NH₂基に結合した炭素原子 (*) での (S) 構成）を高い純度で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (S) 異性体を、式 (I) の化合物の総量の少なくとも約 50 %、60 %、70 %、80 %、または 90 % で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (S) 異性体を、式 (I) の化合物の総量の少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (R) 異性体（すなわち、上に示されるスピロシクリル環の-NH₂基に結合した炭素原子 (*) での (R) 構成）を少量で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (R) 異性体を、式 (I) の化合物の総量の約 50 %、40 %、30 %、20 %、または 10 % 未満で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (R) 異性体を、式 (I) の化合物の総量の少なくとも約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、または 1 % 未満で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式 (I) の化合物の (R) 異性体ではなく (S) 異性体を含む。

【0171】

本明細書における明細書では、部位のすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様は、記載の各々の及びすべての組み合わせが具体的かつ個々に列挙されているのと同じように他の部位のすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様と組み合わせられ得ることが理解される。例えば、式 (I) の環 A に関して本明細書で提供されるすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様は、各々及びすべての組み合わせが具体的かつ個々に列挙されているのと同じように、R¹、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、X、環 B、x、y、及び z のすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様と組み合わせられ得る。式 (I) のすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様は、適用可能な場合、本明細書に詳述される他の式に同等に適用され、各々の及びすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様がすべての式について別々にかつ個々に列挙されているのと同じように同等に記載されることも理解される。例えば、式 (I) のすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様は、適用可能な場合、本明細書に詳述される式のいずれか、例えば、

式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II a-1)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、(IV a)、(IV b)、(IV c)、(IV d)、及び (IV e) に同等に適用され、各々の及びすべての記載、バリエーション、実施形態、または態様がすべての式について別々にかつ個々に列挙されているのと同じように同等に記載される。

【0172】

式 (I) 及びそのバリエーションの前述の実施形態のいずれかでは、置換基 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、L、X、環 A、及び環 B のうちの任意の 1 つ以上は、任意に置換され得ることが理解される。

【0173】

いくつかの実施形態では、表 1 における化合物またはその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物が提供される。表 1 におけるものを含む本開示に記載の所定の化合物は、特定の立体異性体として及び／または非立体化学形態で提示されるが、表 1 におけるものを含む本開示の化合物のいずれかの任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体または他の形態を含むあらゆる立体化学形態が本明細書に記載されることが理解される。同様に、表 1 におけるものを含む本開示に記載の所定の化合物は、特定の塩として示されているが、表 1 におけるものを含む本開示の化合物のいずれかの任意の薬学的に許容可能な塩が本明細書に記載されることが理解される。表 1 におけるものを含む本開示に記載の所定の化合物は、特定の塩として示されているが、表 1 におけるものを含む本開示の化合物の遊離形態もまた、本明細書に記載されることがさらに理解される。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

10

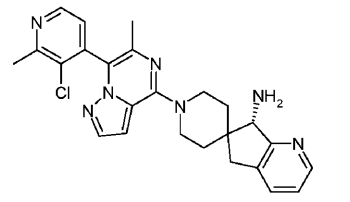
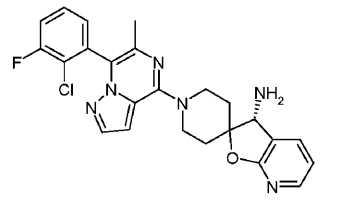
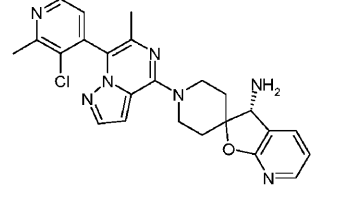
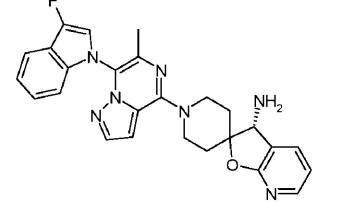
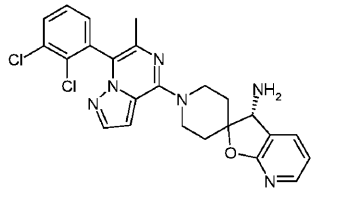
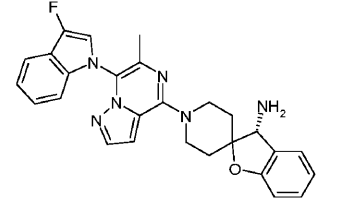
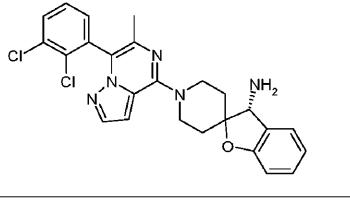
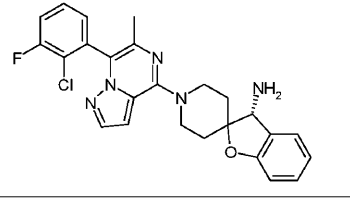
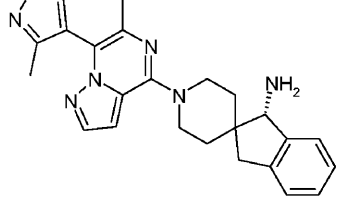
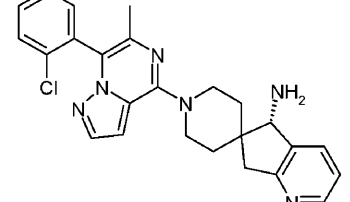
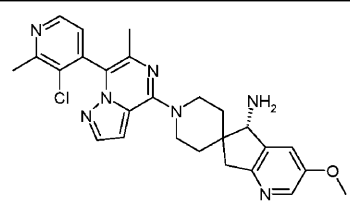
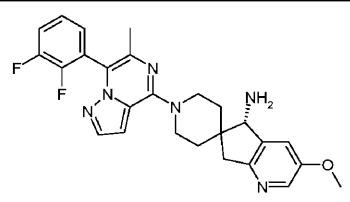
20

30

40

50

【表 1 - 2】

13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

10

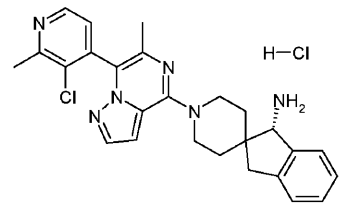
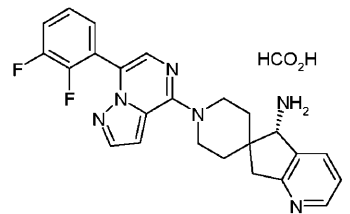
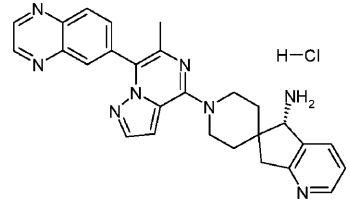
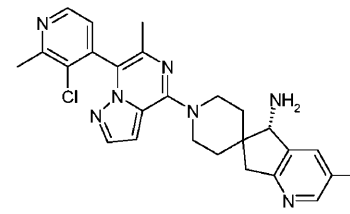
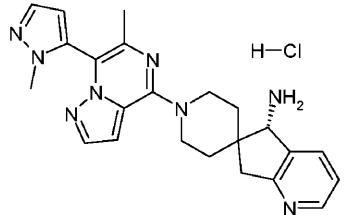
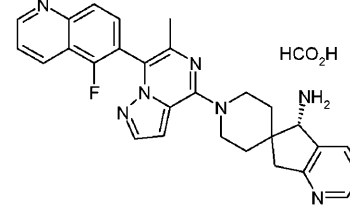
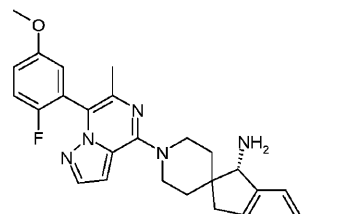
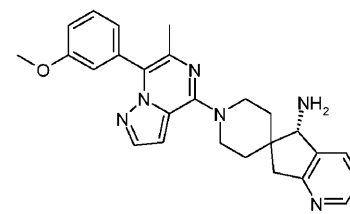
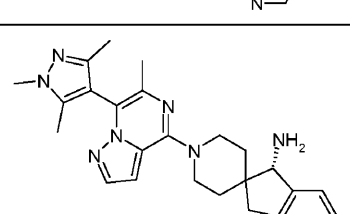
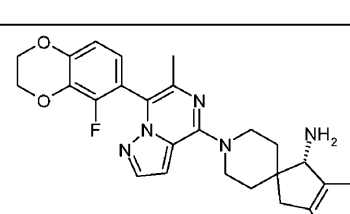
20

30

40

50

【表 1 - 3】

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

10

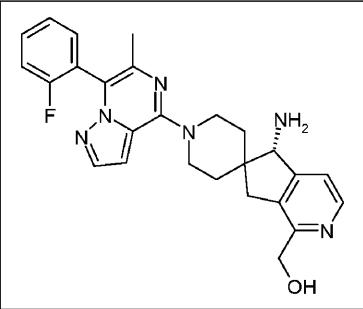
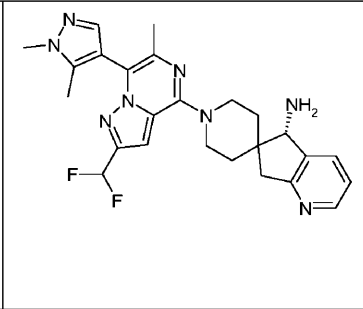
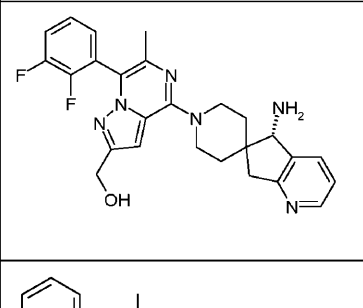
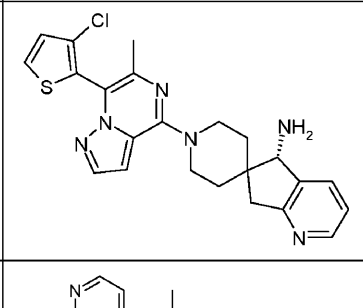
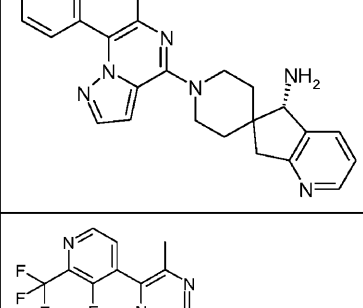
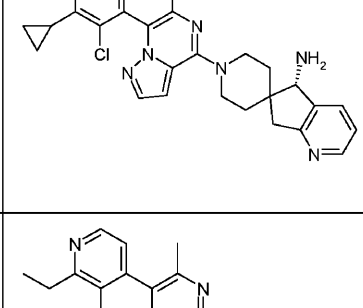
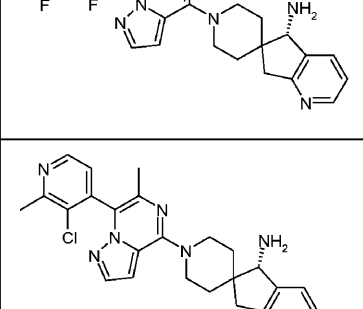
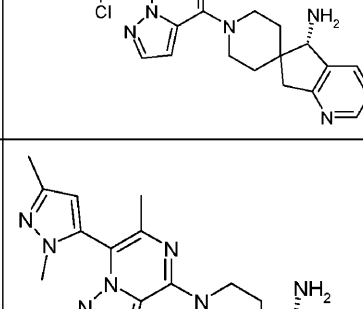
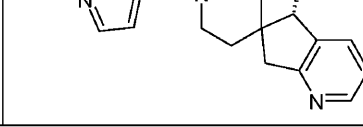
20

30

40

50

【表 1 - 4】

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

10

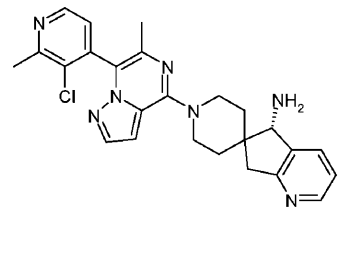
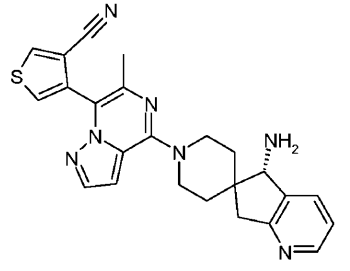
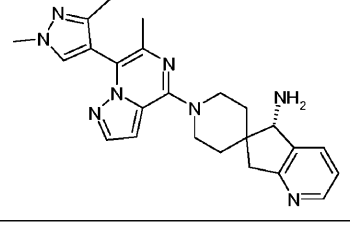
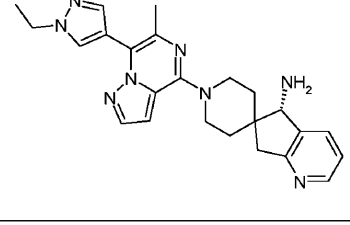
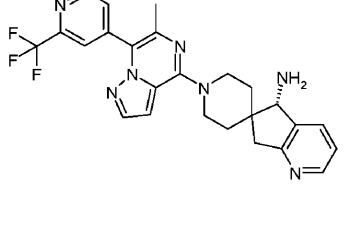
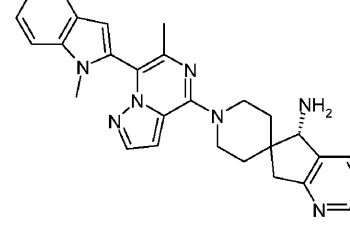
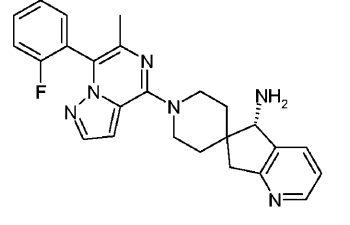
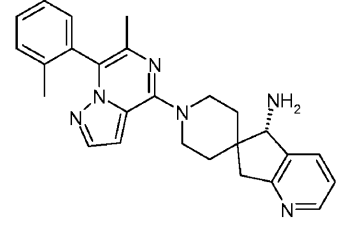
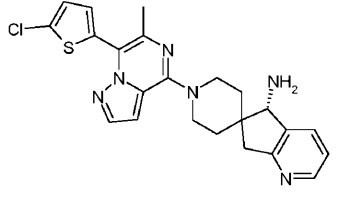
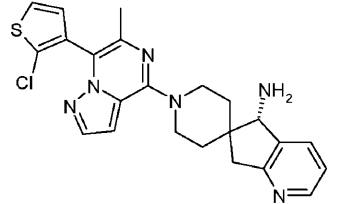
20

30

40

50

【表 1 - 5】

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

10

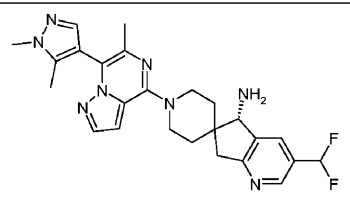
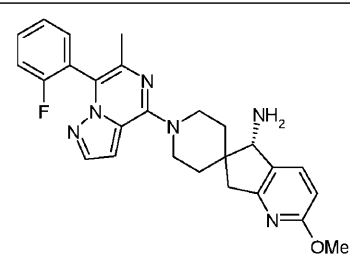
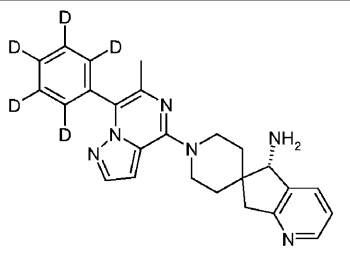
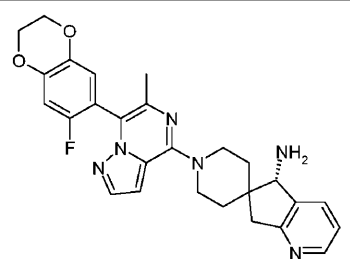
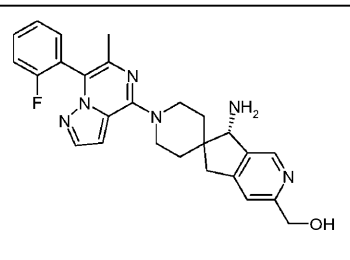
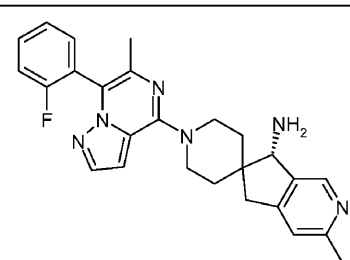
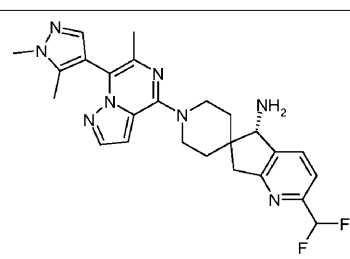
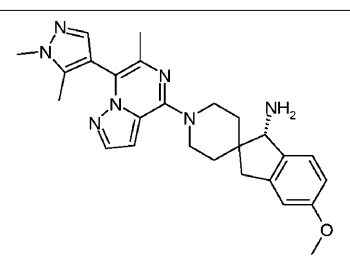
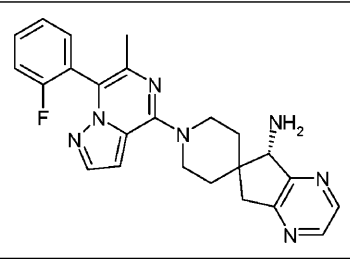
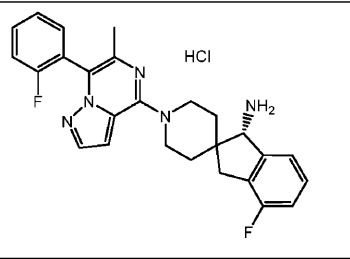
20

30

40

50

【表 1 - 6】

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

10

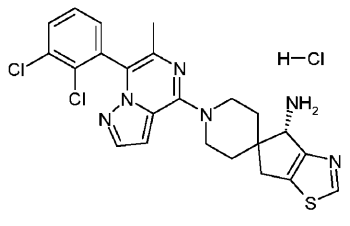
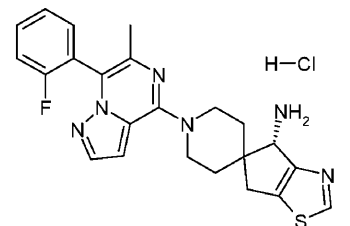
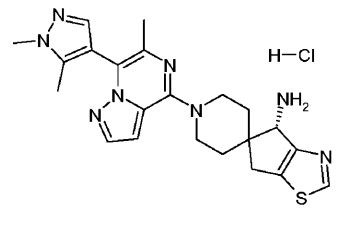
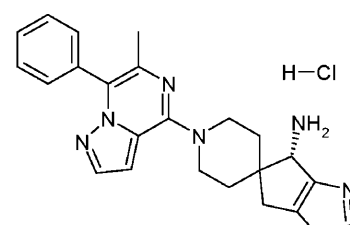
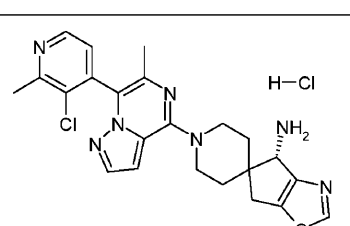
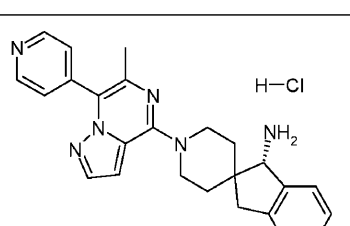
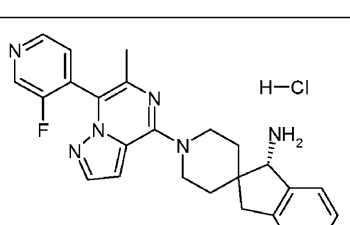
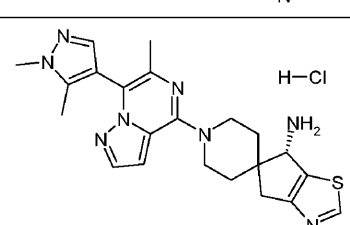
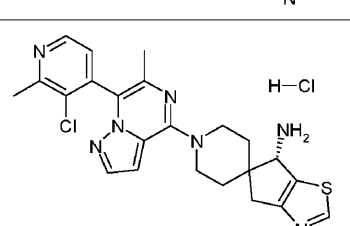
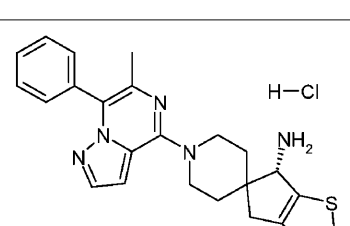
20

30

40

50

【表 1 - 7】

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

10

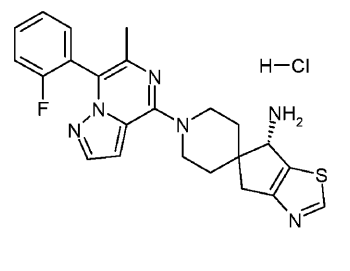
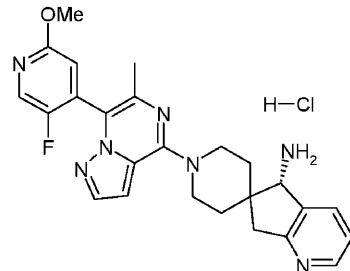
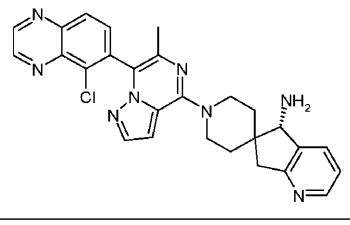
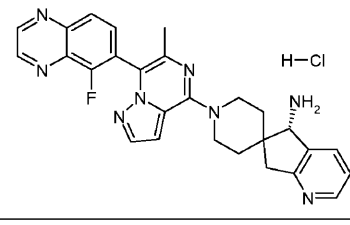
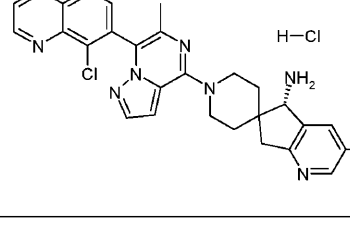
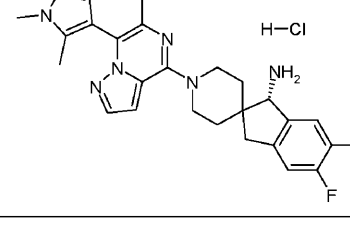
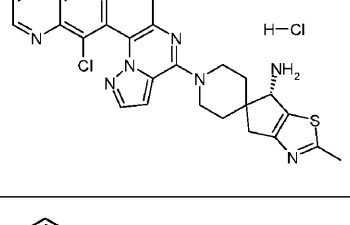
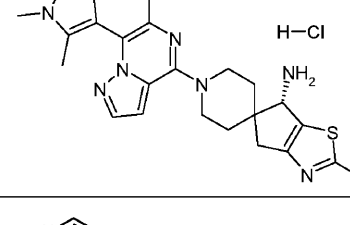
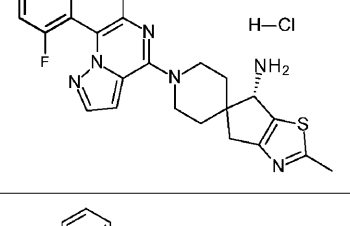
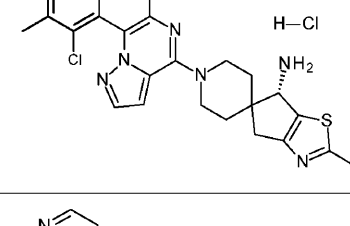
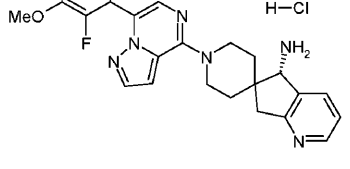
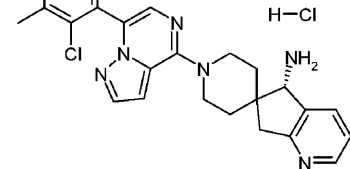
20

30

40

50

【表 1 - 8】

75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

10

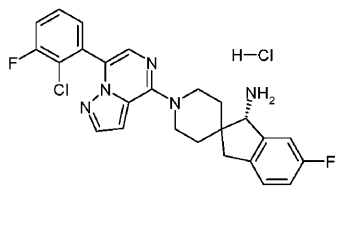
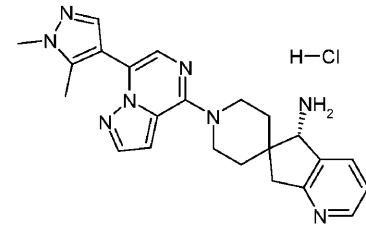
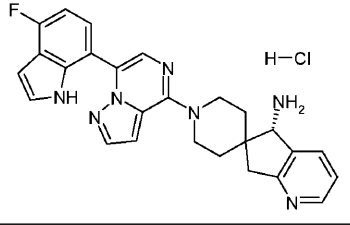
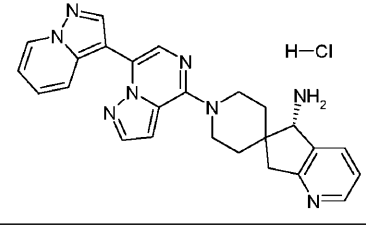
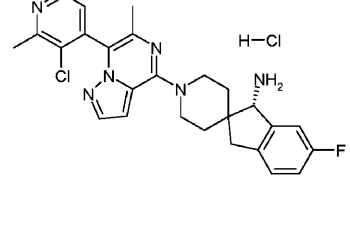
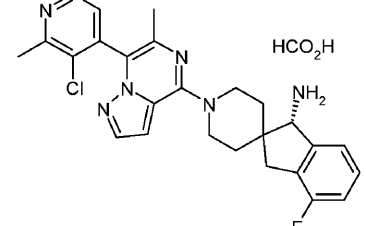
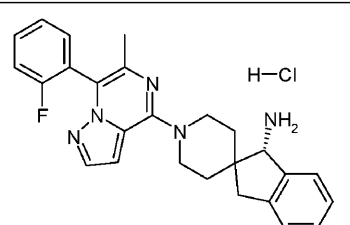
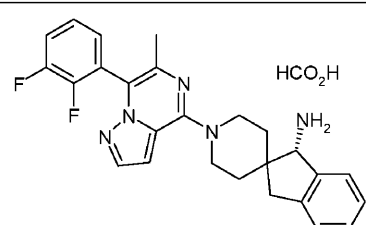
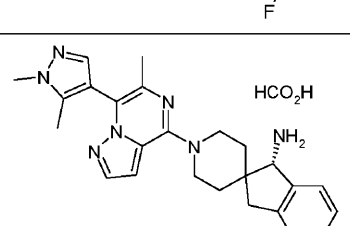
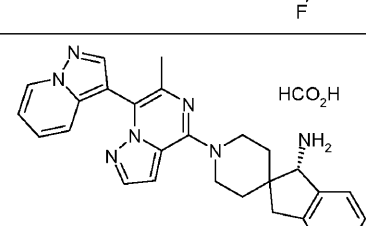
20

30

40

50

【表 1 - 9】

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

10

20

30

40

50

10

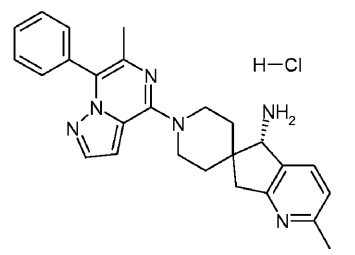
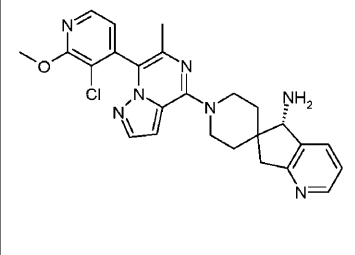
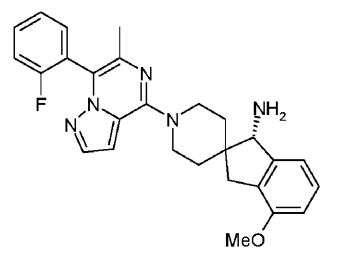
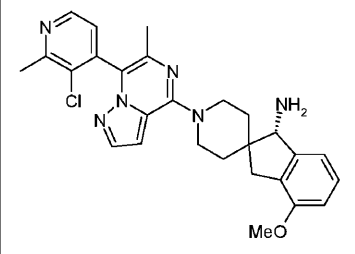
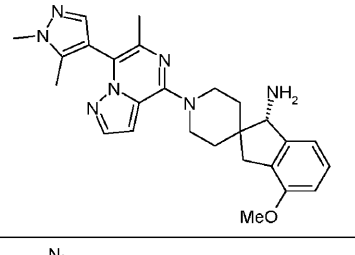
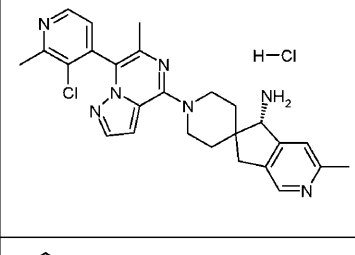
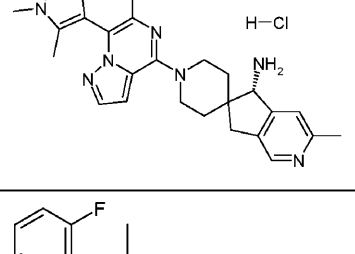
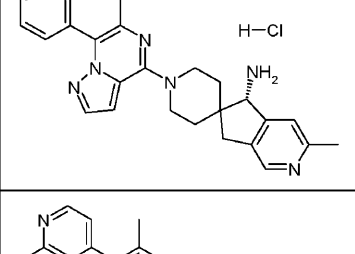
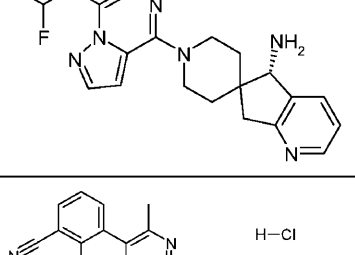
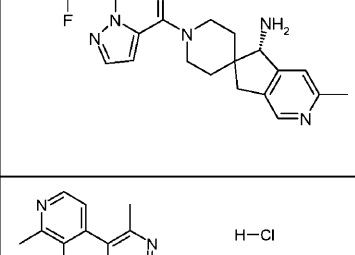
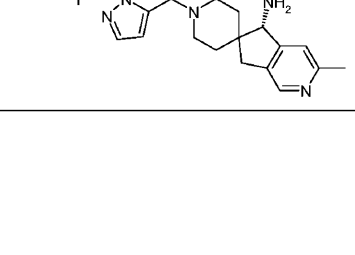
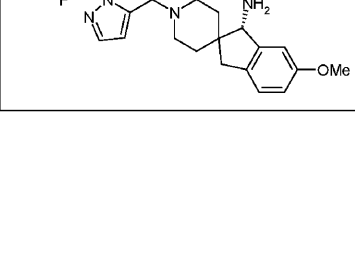
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

10

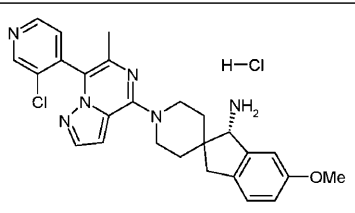
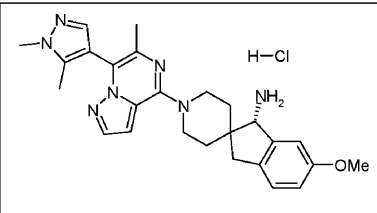
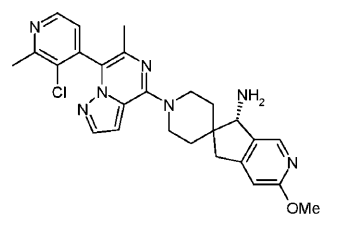
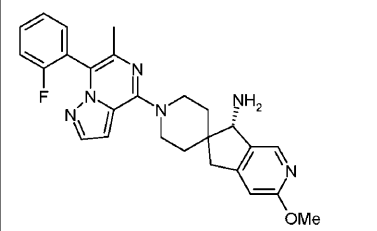
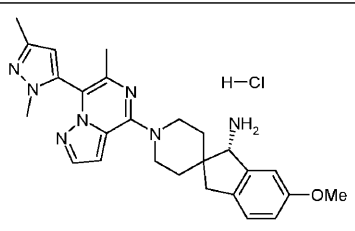
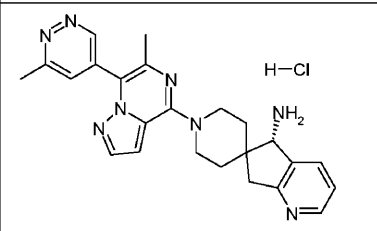
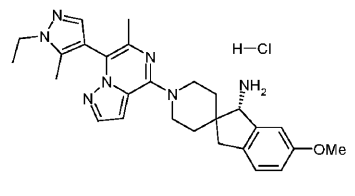
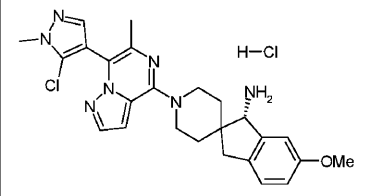
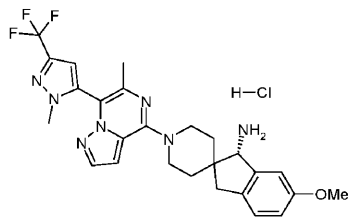
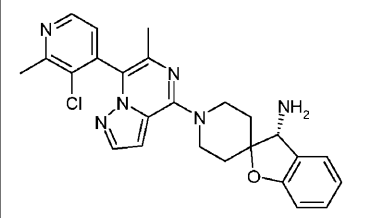
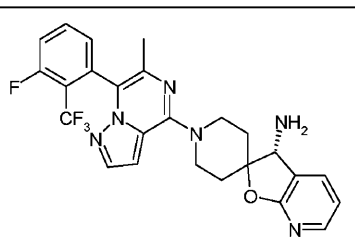
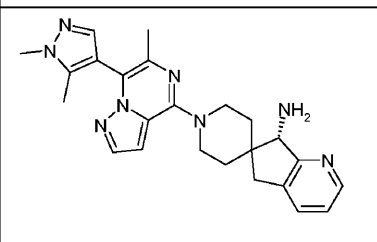
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

10

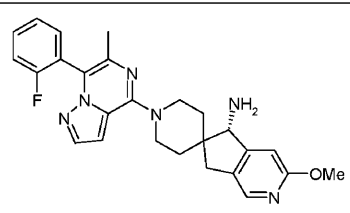
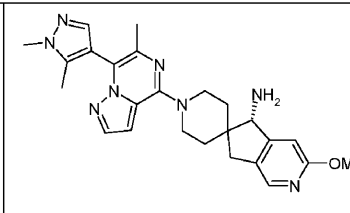
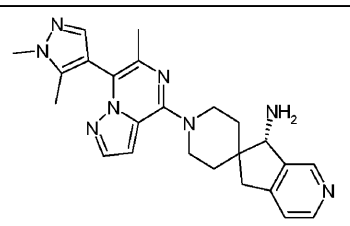
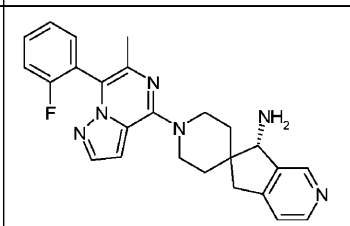
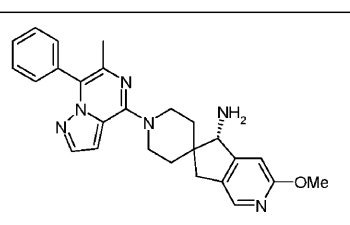
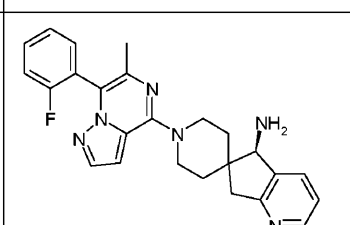
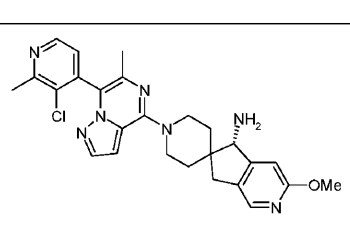
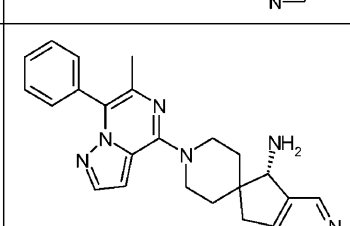
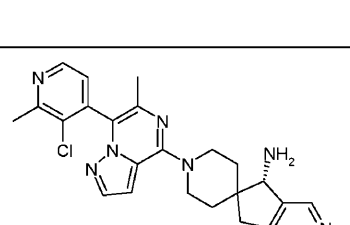
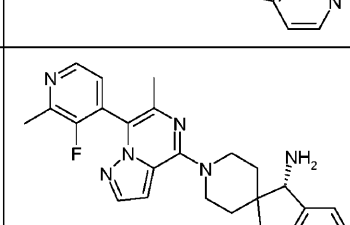
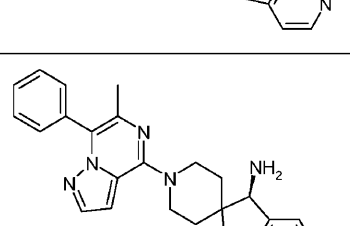
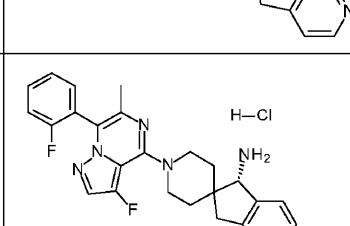
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

10

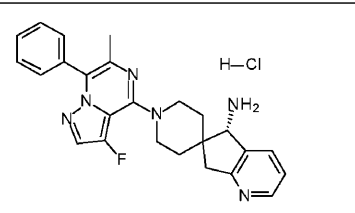
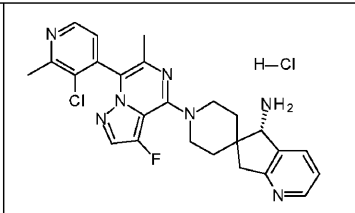
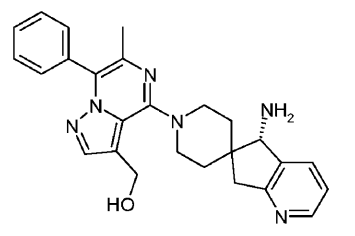
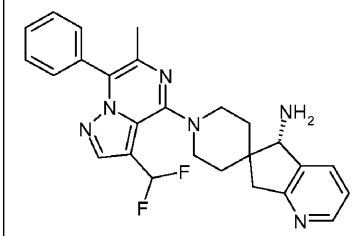
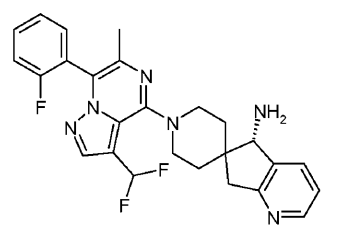
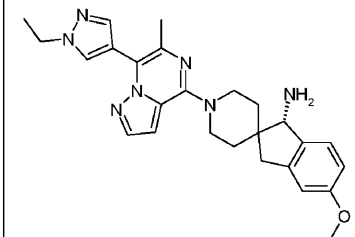
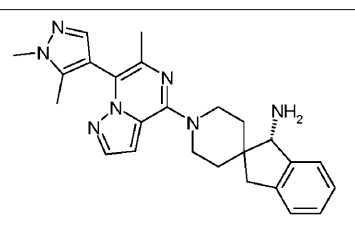
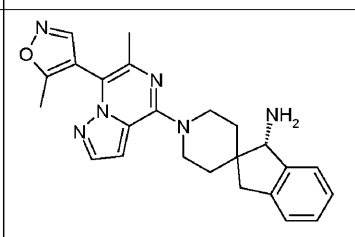
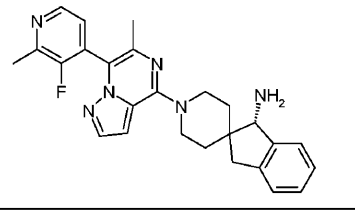
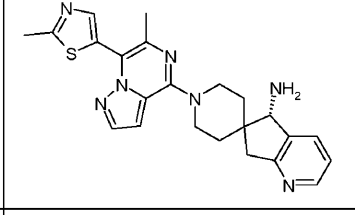
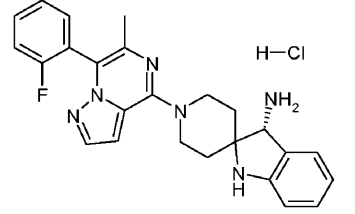
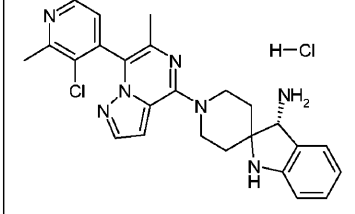
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

10

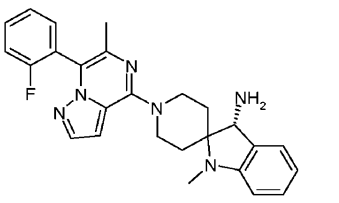
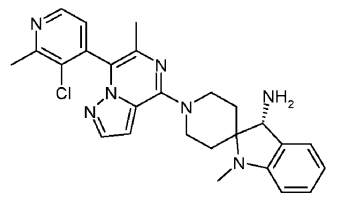
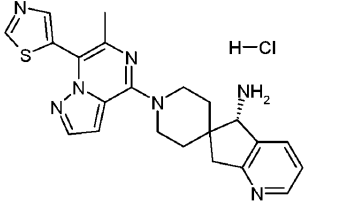
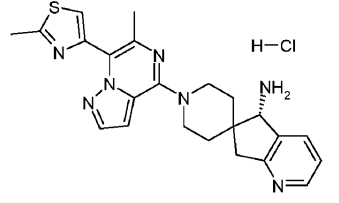
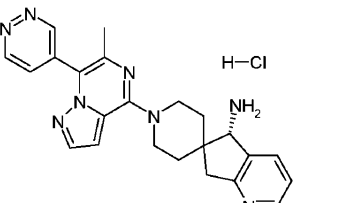
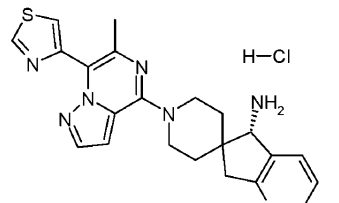
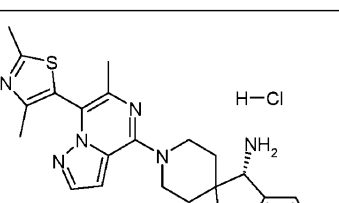
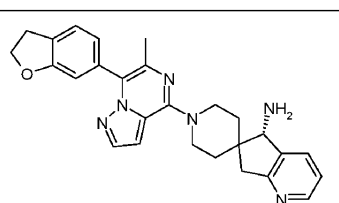
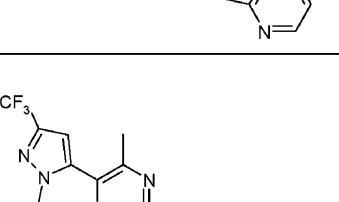
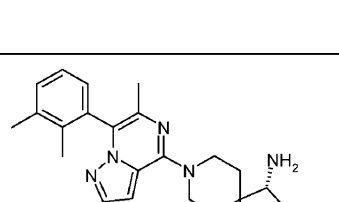
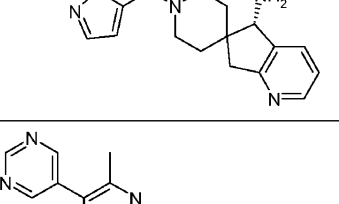
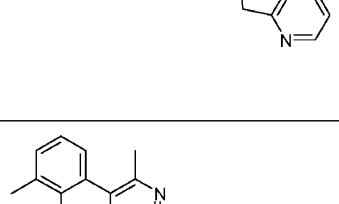
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

10

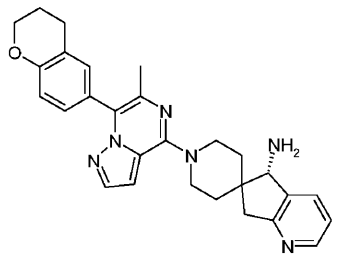
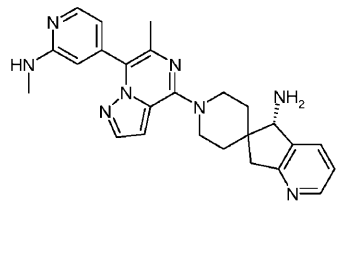
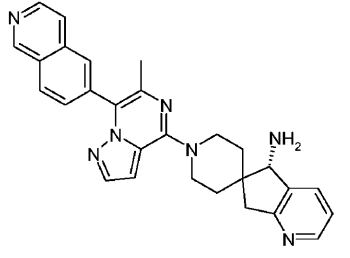
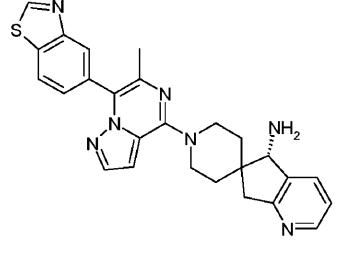
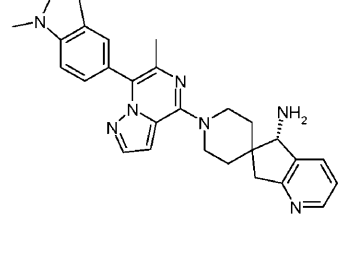
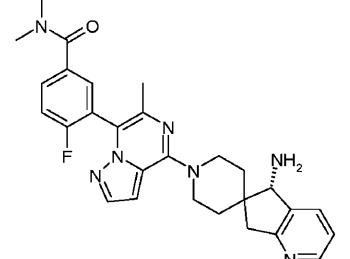
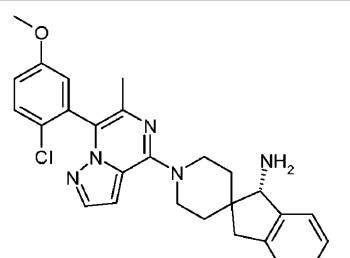
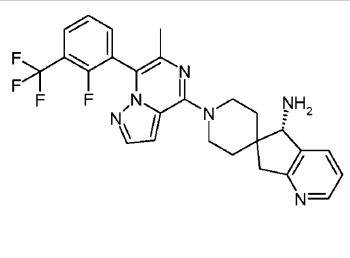
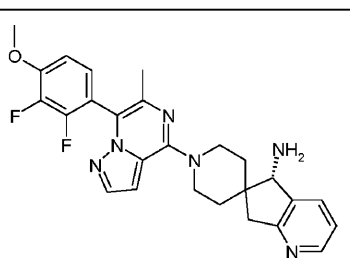
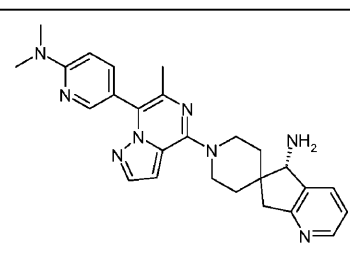
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

10

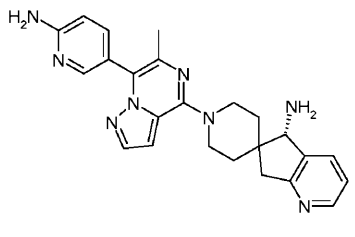
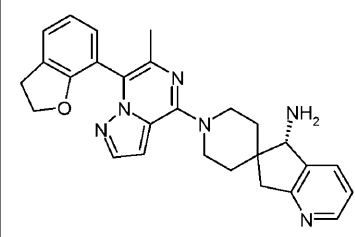
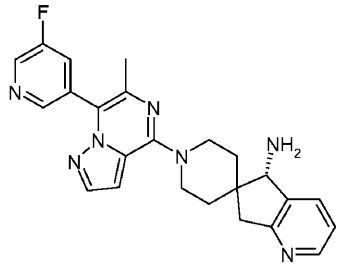
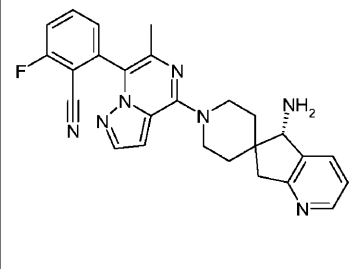
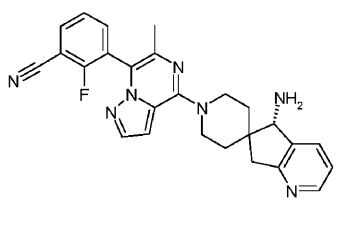
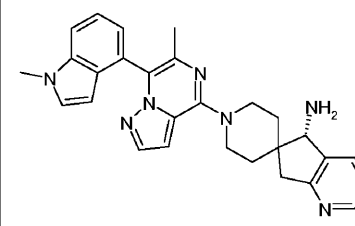
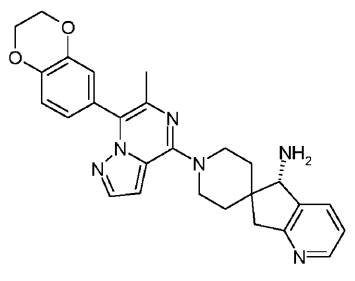
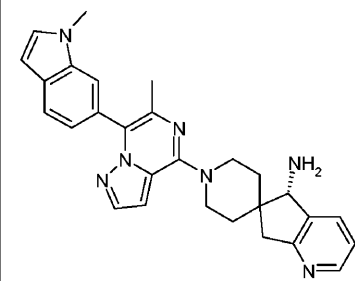
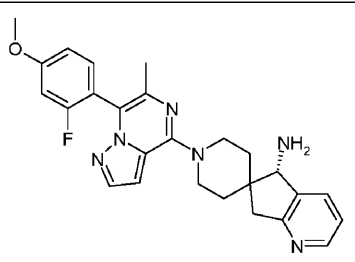
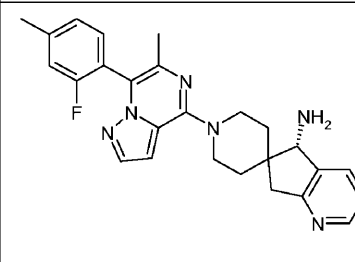
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

10

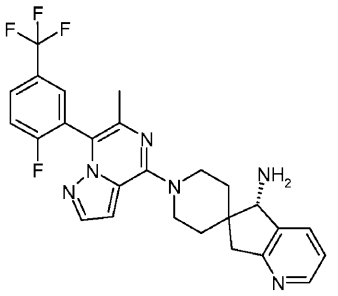
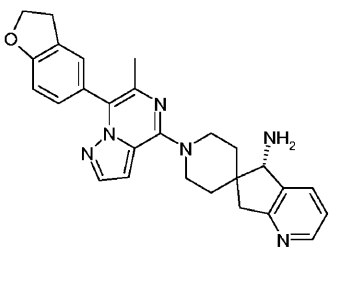
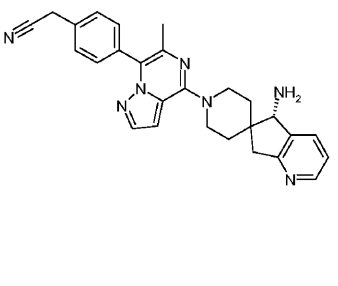
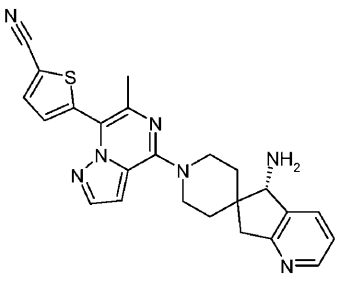
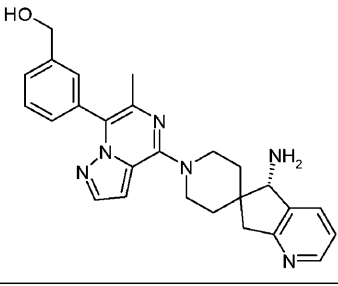
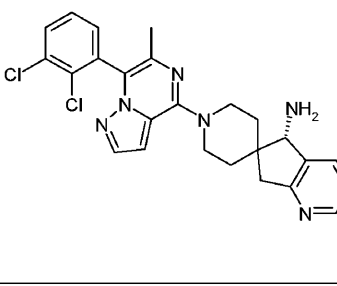
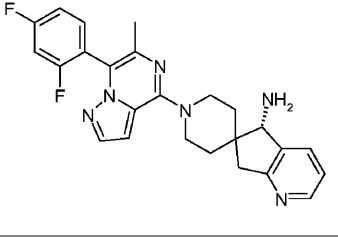
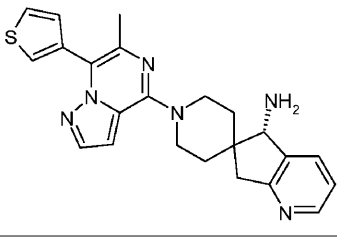
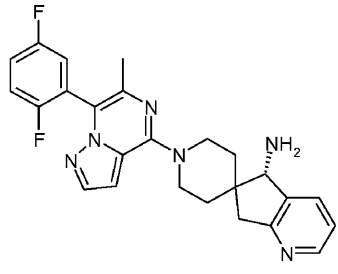
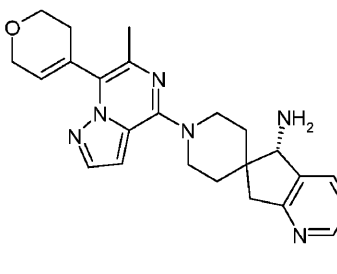
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

10

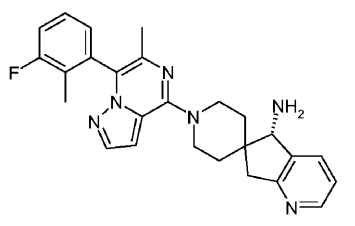
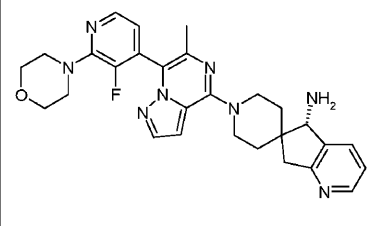
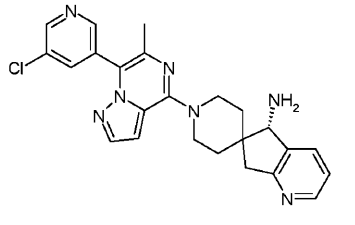
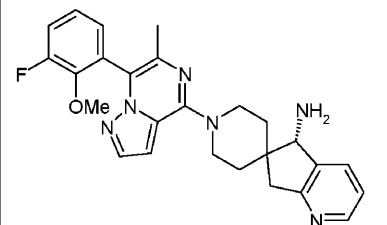
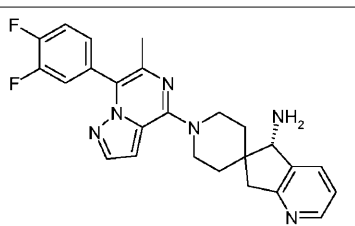
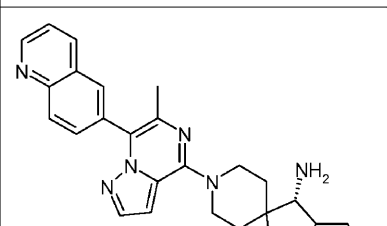
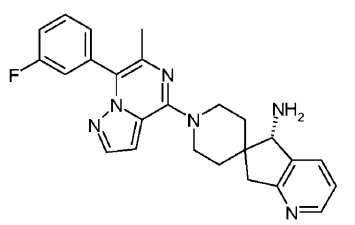
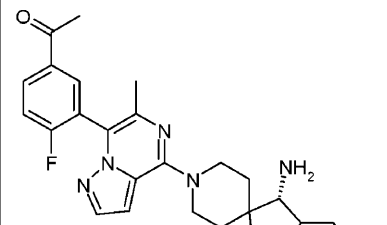
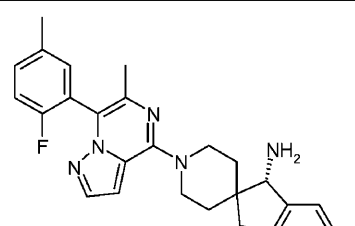
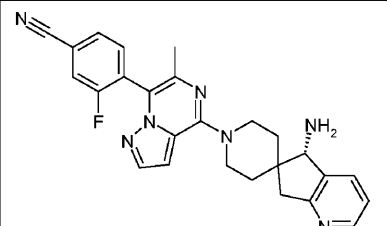
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

10

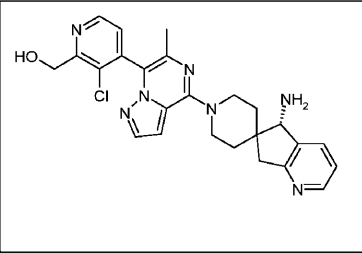
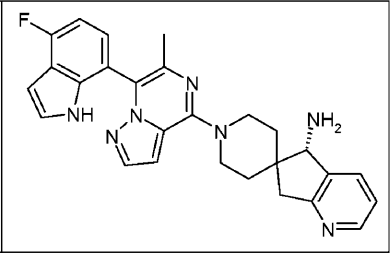
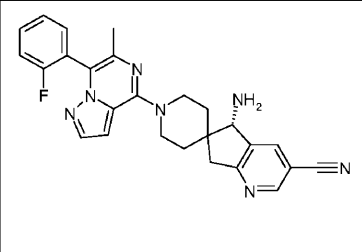
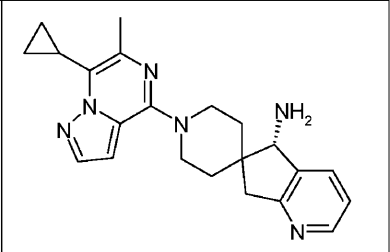
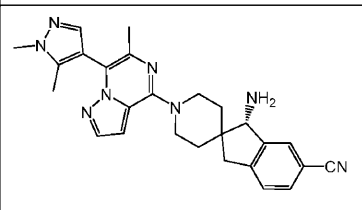
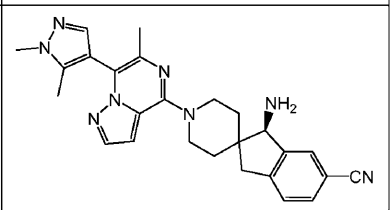
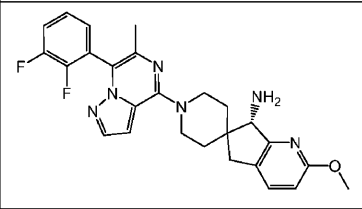
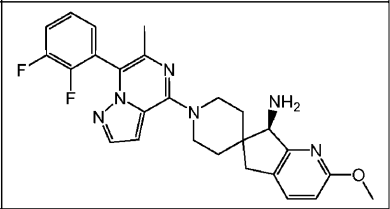
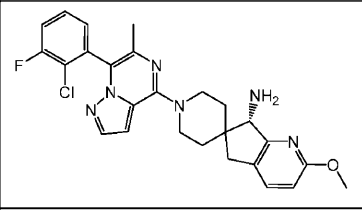
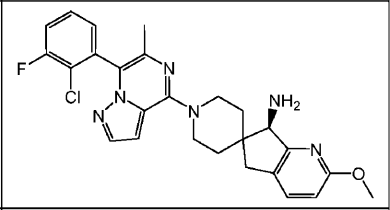
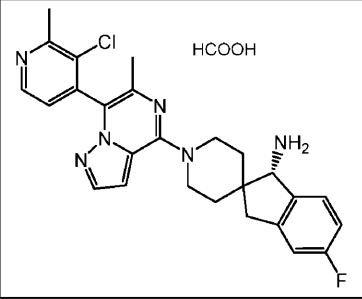
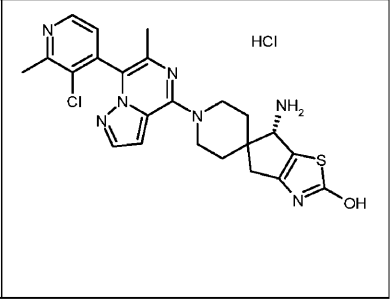
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

10

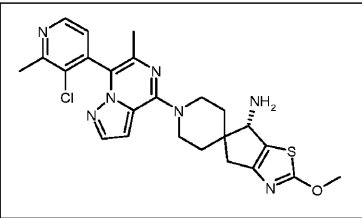
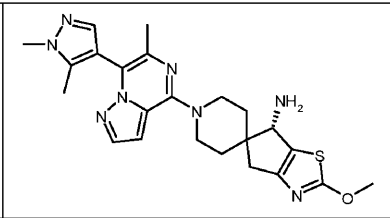
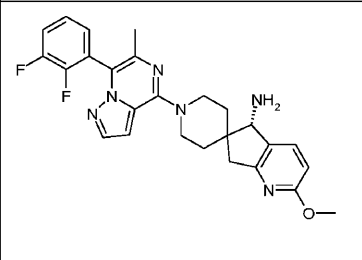
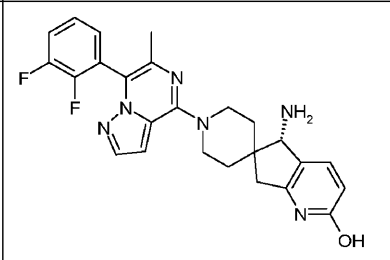
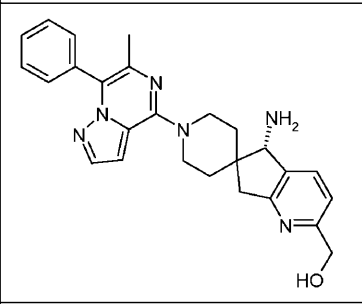
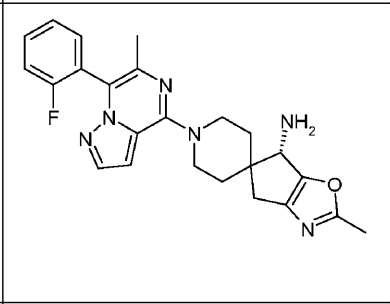
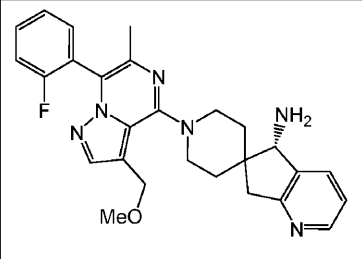
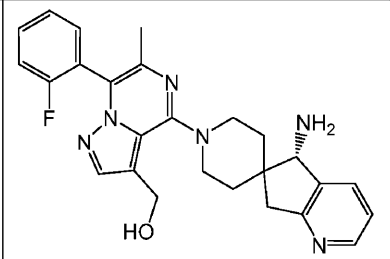
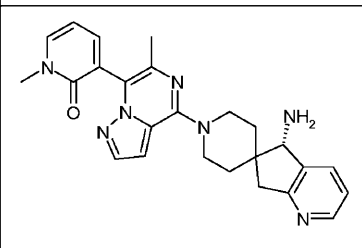
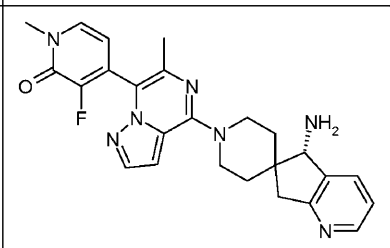
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

10

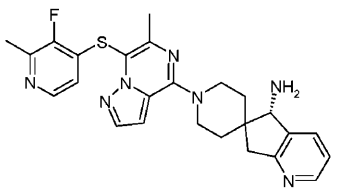
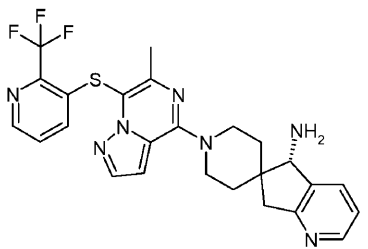
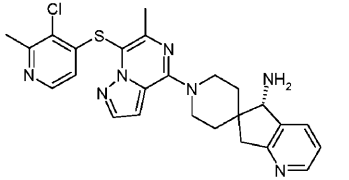
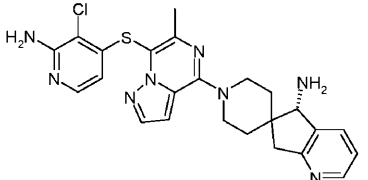
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

229		230	
231		232	

10

【0174】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、化合物番号 33、129、145、146、147、172、210、225、226、及び 227 を含まない。

20

【0175】

本明細書において、示される式の置換基及び／または可変要素の組み合わせは、そのような寄与が安定な化合物をもたらす場合にのみ許容可能であることが理解される。

【0176】

さらに、遊離塩基または酸形態で存在する式（I）のすべての化合物は、当業者に知られている方法によって適切な無機または有機塩基または酸での処置によってそれらの薬学的に許容可能な塩に変換され得る。式（I）の化合物の塩は、標準的な技術によってそれらの遊離塩基または酸形態に変換され得る。

【0177】

合成方法

さらなる態様では、本明細書では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を調製する方法が提供される。

30

【0178】

式（I）の化合物またはその任意のバリエーションは、スキーム 1 及び 2 に示される一般的反応に従って調製され得る。

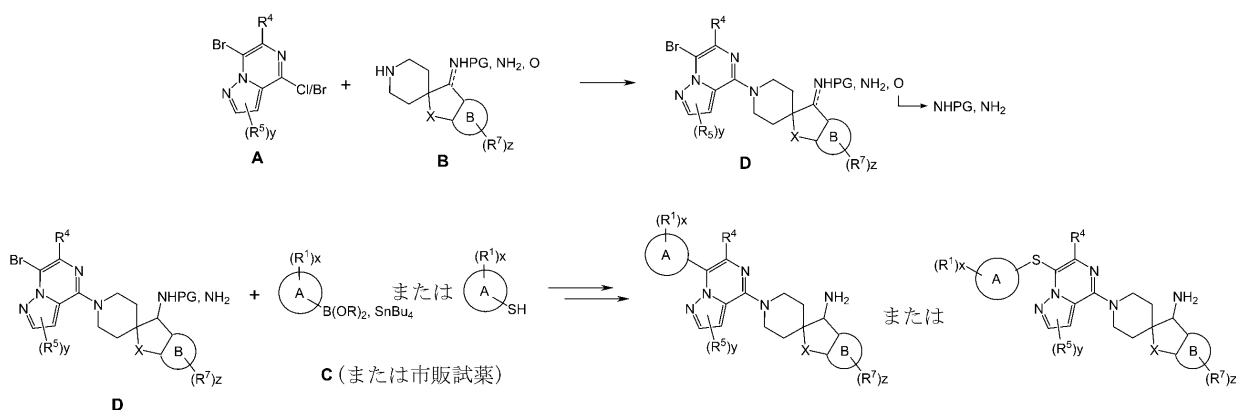
【0179】

スキーム 1 .

40

50

【化 3 3】



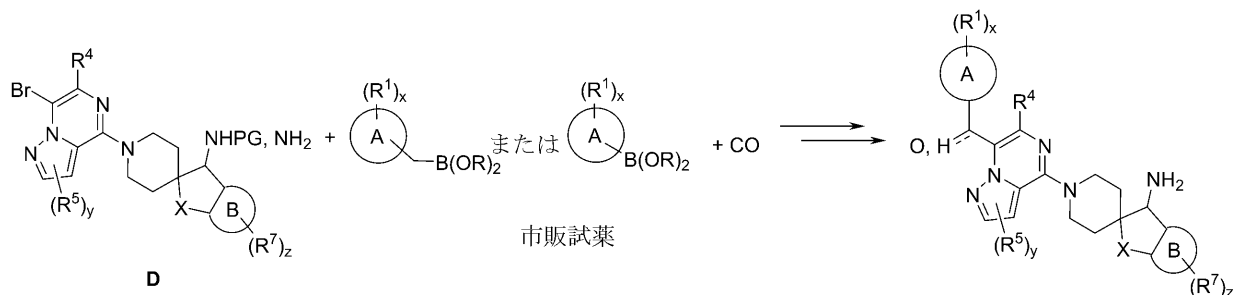
10

20

【0180】

スキーム 2 .

【化 3 4】



30

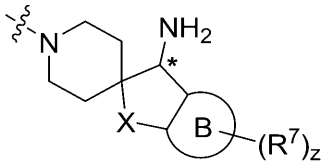
40

【0181】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、還元工程 (例えば、DIBAL-H を使用するスルフィニム還元) を介して合成されて、「*」を用いて以下で示される炭素原子での (S) 構成が高い純度で提供される。

50

【化 3 5】



【0182】

本明細書に開示される合成プロセスは、適切な試薬及び出発物質の選択によって本開示の様々な化合物に到達するように修飾され得ることが理解される。

10

【0183】

遊離塩基または酸形態で存在し得る式 (I) のすべての化合物または本明細書に記載されるその任意のバリエーションは、当業者に知られている方法によって適切な無機または有機塩基または酸での処置によってそれらの薬学的に許容可能な塩に変換され得る。本開示の化合物の塩は、標準的な技術によってそれらの遊離塩基または酸形態に変換され得る。

【0184】

また、本明細書では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を調製するために有用な中間体化合物が提供される。

20

【0185】

薬学的組成物

別の態様では、本明細書では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の薬学的組成物が提供される。よって、本開示には、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む薬学的組成物が含まれる。本開示による薬学的組成物は、経口、口腔内、舌下、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、または髄腔内）、鼻、局所、膣、直腸、脳内、皮内、硝子体内、骨内注入、腹腔内、または吸入投与のために好適な形態を取り得る。本開示の薬学的組成物は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む。

30

【0186】

本明細書に記載の化合物は、活性成分としての化合物を薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせることによって薬学的組成物の調製において使用され得る。薬学的に許容可能な賦形剤として機能し得る物質のいくつかの例には、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；界面活性剤、例えば、ポリソルベート 80（すなわち、Tween 80）；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び座剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェン非含有水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH 緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／またはポリ無水物；及び薬学的製剤において用いられる他の非毒性適合性物質が含まれる。薬学的製剤は、既知の薬学的方法によって調製され得る。好適な製剤化は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)（参照により本明細書に組み込まれる）で見ることができる。

40

【0187】

50

湿潤剤、乳化剤及び滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤もまた、組成物に存在し得る。

【0188】

薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には、水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、プロピルガレート、アルファートコフェロール等；及び金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が含まれる。

10

【0189】

薬学的組成物は、単位投薬形態で好都合に提供され得、薬剤学の分野でよく知られている任意の方法によって調製され得る。単一の投薬形態を生成するために担体物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置されている対象及び特定の投与様式に応じて様々となる。単一の投薬形態を生成するために担体物質と組み合わせられ得る活性成分の量は通常、治療効果を生成する化合物のその量となる。通常、この量は、約1%～約99%の活性成分、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲となる。

【0190】

所定の実施形態では、本開示の薬学的組成物は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸及びポリマー性担体、例えば、ポリエステル及びポリ無水物からなる群から選択される賦形剤；及び式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む。所定の実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を経口で生物学的に利用可能とする。

20

【0191】

経口投与のために好適な本開示の薬学的組成物は、カプセル、カシェ、丸剤、錠剤、ロゼンジ（香味ベース、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカントを使用する）、粉末、顆粒の形態でまたは水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液としてまたは水中油もしくは油中水液体エマルジョンとしてまたはエリキシルもしくはシロップとしてまたはトローチとして（不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリンまたはスクロース及びアカシアを使用する）、及び／または口洗浄剤等として（各々が活性成分として既定量の式（I）化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含有する）であり得る。式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩はまた、ポーラス、舐剤、またはペーストとして投与され得る。

30

【0192】

経口投与のための本開示の固体投薬形態（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒等）では、活性成分は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウム及び／または以下のいずれかと混合される：充填剤または伸長剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び／またはケイ酸；結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／またはアカシア等；保湿剤、例えば、グリセロール；崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、所定のシリケート及び炭酸ナトリウム；溶解遅延剤、例えば、パラフィン；吸収加速剤、例えば、第4級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート及び非イオン性界面活性剤等；吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレイ；滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物；及び着色剤。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、薬学的組成物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖等の賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用して軟質及び硬質シェル化ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いられ得る。

40

50

【0193】

錠剤は、任意に1つ以上の付随成分と共に、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性は分散剤を使用して調製され得る。成形された錠剤は、粉末化合物の混合物が不活性液体希釈剤で浸潤される好適な機械において作製され得る。

【0194】

本開示の薬学的組成物の錠剤及び他の固体投薬形態、例えば、糖衣錠、カプセル、丸剤及び顆粒は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及び薬学的製剤化技術でよく知られている他のコーティングを用いて任意に切り目が入れられまたは調製され得る。それらはまた、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／またはマイクロスフィアを提供するために様々な割合で、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用してその中の活性成分の減速または制御放出を提供するように製剤化され得る。それらは、急速放出のために製剤化され得、例えば、凍結乾燥される。それらは、例えば、細菌保持フィルターを介する濾過によって、または使用直前に滅菌水またはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。これらの組成物はまた、不透明化剤を任意に含有し得、それらが消化管の所望の部分において、任意に、遅延様式で活性成分（複数可）のみをまたは優先的に放出する組成物のものであり得る。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー性物質及びワックスが含まれる。活性成分はまた、適切な場合、上述した賦形剤のうちの1つ以上を有する、マイクロカプセル化形態であり得る。

【0195】

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。活性成分に加えて、液体投薬形態は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物を含有し得る。

【0196】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物にはまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤及び防腐剤が含まれ得る。

【0197】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカントならびにそれらの混合物を含有し得る。

【0198】

直腸または膣投与のための本開示の薬学的組成物は、本開示の1つ以上の化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックスまたはサリチレートを含む1つ以上の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製され得、かつ室温で固体であるが、体温で液体であり、そのため、直腸または膣腔において熔融し、活性化合物を放出するであろう座剤として提供され得る。

【0199】

本開示の化合物の局所または経皮投与のための投薬形態には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が含まれる。活性化合物（すなわち、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩）は、薬学的に許容可

10

20

30

40

50

能な担体及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液または推進剤と滅菌条件下で混合され得る。

【0200】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に加えて、賦形剤、例えば、動物及び植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛またはそれらの混合物を含有し得る。

【0201】

粉末及びスプレーは、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物を含有し得る。スプレーは、慣用の推進剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素及び揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタン及びプロパンを追加的に含有し得る。

【0202】

非経口投与のために好適な本開示の薬学的組成物は、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質または懸濁もしくは増粘剤を含有し得る、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張性水性もしくは非水水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョンまたは使用直前に滅菌注射用量溶液または分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて、式（I）の1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0203】

本開示の薬学的組成物において用いられ得る好適な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）及びそれらの好適な混合物、植物油、例えば、オリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが含まれる。適切な流動性は、例えば、コーティング物質、例えば、レシチンの使用によって、分散液の場合は必要とされる粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。

【0204】

薬学的組成物はまた、アジュバント、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤を含有し得る。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェニルソルビン酸等の包含によって確保され得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等を組成物に含めることも所望であり得る。また、注射可能な薬学的形態の長期化吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの包含によってもたらされ得る。

【0205】

いくつかの場合では、薬物の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速させることが所望である。これは、不十分な水溶解性を有する結晶性または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで薬物の吸収の速度は、溶解の速度に依存し、これはひいては、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的には、非経口で投与される薬物形態の遅延化吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解するまたは懸濁させることによって達成される。

【0206】

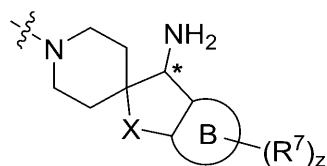
注射可能なデポ形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド内で対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比及び用いられる特定のポリマーの特質に応じて、薬物放出の速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポ注射可能な製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を捕捉することによって調製され得る。

【0207】

本明細書に記載の薬学的組成物のいくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）

の化合物の（S）異性体（すなわち、以下に示されるスピロシクリル環の－NH₂基に結合した炭素原子（*）での（S）構成）を高い純度で含む。

【化 3 6】



いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（S）異性体を、式（I）の化合物の総量の少なくとも約 50 %、60 %、70 %、80 %、または 90 % で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（S）異性体を、式（I）の化合物の総量の少なくとも約 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（S）異性体を、式（I）の化合物の総量の少なくとも約 95 % で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（S）異性体を、式（I）の化合物の総量の約 100 % として含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（R）異性体（すなわち、上に示されるスピロシクリル環の－NH₂基に結合した炭素原子（*）での（R）構成）を少量で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（R）異性体を、式（I）の化合物の総量の約 50 %、40 %、30 %、20 %、または 10 % 未満で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（R）異性体を、式（I）の化合物の総量の少なくとも約 10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、または 1 % 未満で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（R）異性体を、式（I）の化合物の総量の約 5 % 未満で含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、式（I）の化合物の（R）異性体を含まない。

【0208】

処置方法

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物は、本明細書で提供される投与及び処置の方法において使用され得る。化合物及び薬学的組成物はまた、スクリーニング目的のために及び／または品質コントロールアッセイを実行するために化合物または薬学的組成物を細胞に投与する *in vitro* 方法等の *in vitro* 方法において使用され得る。

【0209】

1つの態様では、本明細書では、SHP2を調節する方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または有効量の本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかをSH P 2と接触させることを含む、方法が提供される。SH P 2の調節（例えば、阻害または活性化）は、当該技術分野で知られている多様な方法によって評価及び実証され得る。キット及び商業的に利用可能なアッセイは、SH P 2が調節される（例えば、阻害されるまたは活性化される）かどうか及びその程度を決定するために利用され得る。所定の実施形態では、本開示の化合物は、SH P 2のアロステリックな調節剤である。

【0210】

いくつかの実施形態では、本明細書では、SH P 2を阻害する方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または有効量の本明細書で提供される薬学的組成物のいずれかをSH P 2と接触させることを含む、方法が提供される。所定の実施形態では、本開示の化合物は、SH P 2のアロステリックな阻害剤である。

【0211】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、SHP2の活性を約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%調節する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、SHP2の活性を約1~100%、5~100%、10~100%、15~100%、20~100%、25~100%、30~100%、35~100%、40~100%、45~100%、50~100%、55~100%、60~100%、65~100%、70~100%、75~100%、80~100%、85~100%、90~100%、95~100%、5~95%、5~90%、5~85%、5~80%、5~75%、5~70%、5~65%、5~60%、5~55%、5~50%、5~45%、5~40%、5~35%、5~30%、5~25%、5~20%、5~15%、5~10%、10~90%、20~80%、30~70%、または40~60%調節する。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、SHP2の活性を約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%阻害する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、SHP2の活性を約1~100%、5~100%、10~100%、15~100%、20~100%、25~100%、30~100%、35~100%、40~100%、45~100%、50~100%、55~100%、60~100%、65~100%、70~100%、75~100%、80~100%、85~100%、90~100%、95~100%、5~95%、5~90%、5~85%、5~80%、5~75%、5~70%、5~65%、5~60%、5~55%、5~50%、5~45%、5~40%、5~35%、5~30%、5~25%、5~20%、5~15%、5~10%、10~90%、20~80%、30~70%、または40~60%阻害する。

20

【0213】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、血液脳関門を通過する。したがって、いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、SHP2調節に関連する疾患を処置することを必要とする対象におけるSHP2調節に関連する疾患を処置する際に有用であり、疾患は、脳の疾患、例えば、脳癌である。理論に縛られることを望むものではなく、縮合二環式環における窒素原子の相対的位置を含む式（I）のピラゾロピラジンコアは、望ましい脳通過特性（向上した血液脳関門通過）を促進する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、ピラゾロピラジン以外のコア環構造を有する化合物と比較して向上した血液脳関門通過能力を有する。当業者は、血液脳関門通過を測定すること等、脳通過を測定する方法に精通している。

30

【0214】

別の態様では、本明細書では、SHP2調節に関連する疾患を処置することを必要とする対象におけるSHP2調節に関連する疾患を処置するための方法であって、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書では、それを必要とする対象におけるSHP2調節に関連する疾患を予防するための方法であって、有効量の式（I）の化合物を対象に投与することを含む、方法が提供される。SHP2調節に関連する疾患の非限定的な例には、ヌーナン症候群、レオパード症候群、若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、黒色腫、急性骨髄性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、または脳癌が含まれる。いくつかの実施形態では、脳癌は、膠芽腫である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、遺伝性障害である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、ヌーナン症候群である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、レオパード症候群である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、がんである。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、若年性骨髄単球性白血病である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、神経芽細胞腫であ

40

50

る。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、黒色腫である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、急性骨髄性白血病である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、乳癌である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、肺癌である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、結腸癌である。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、脳癌、例えば、膠芽腫である。

【0215】

いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患には、EGFR/RAS経路依存性である脳転移または膠芽腫が含まれる。いくつかのバリエーションでは、脳転移は、EGFR阻害剤で処置された非小細胞肺癌（NSCLC）患者において発症し得る。いくつかの実施形態では、EGFR/RAS経路依存性である脳転移または膠芽腫の処置は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ALK阻害剤と組み合わせて対象に投与することを含む。

10

【0216】

SHP2調節に関連する疾患の追加の非限定的な例には、以下のものが含まれる：造血癌；リンパ系；骨髄増殖性症候群；骨髄異形成症候群；白血病；急性骨髄性白血病；若年性骨髄単球性白血病；食道癌；乳癌；肺癌；結腸癌；胃癌；神経芽細胞腫；膀胱癌；前立腺癌；膠芽腫；尿路上皮癌；子宮癌；腺様及び卵巣漿液性嚢胞腺癌；傍神経節腫；褐色細胞腫；脾臓癌；副腎皮質癌；胃腺癌；肉腫；横紋筋肉腫；リンパ腫；頭頸部癌；皮膚癌；腹膜癌；腸癌（小腸及び大腸）；甲状腺癌；子宮内膜癌；胆道の癌；軟部組織癌；卵巣癌；中枢神経系癌（例えば、原発性CNSリンパ腫）；胃癌；下垂体癌；生殖管癌；尿路癌；唾液腺癌；子宮頸癌；肝臓癌；眼癌；副腎の癌；自律神経節の癌；上気道消化管の癌；骨癌；精巣癌；胸膜癌；腎臓癌；陰茎癌副甲状腺癌；髄膜の癌；外陰癌及び黒色腫。

20

【0217】

いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、以下から選択されるがんである：肺（例えば、NSCLC）、結腸、食道、直腸、乳房、黒色腫、脾臓、若年性骨髄単球性白血病、及び神経鞘腫。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、子宮癌、子宮内膜癌、または卵巣癌である。

【0218】

いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、RAS変異で誘導される癌（例えば、KRAS G12C、KRAS G12D、またはKRAS G12V）である。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、以下から選択されるがんである：EGFR変異体非小細胞肺癌、KRAS変異体非小細胞肺癌（NSCLC）、頭頸部扁平上皮肺癌、黒色腫、消化管間質腫瘍、大腸癌、甲状腺髄様癌、及びALK再編成NSCLC。いくつかの実施形態では、SHP2調節に関連する疾患は、以下から選択されるがんである：上皮癌（例えば、呼吸器癌、消化器癌、生殖器癌、分泌系の癌、乳癌）、中皮腫、肉腫、造血器腫瘍、網膜芽細胞腫、または中枢神経系もしくは末梢神経系の腫瘍である。

【0220】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、対象におけるSHP2調節に関連する疾患の程度（例えば、腫瘍サイズ、腫瘍成長速度、転移）を低減する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患を安定化する（例えば、がんの悪化を予防するまたは遅延させる）。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患の発生または再発を遅延させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患の進行を減速させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許

40

50

容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の部分的寛解を提供する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の全体的寛解を提供する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を処置するために必要とされる1つ以上の他の医薬品の用量を減少させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を処置するために使用される別の医薬品の効果を向上させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の進行を遅延させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を有する対象の生活の質を向上させる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をそれを必要とする対象に投与することは、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を有する対象の生存を延長させる。

10

【0221】

いくつかの態様では、本明細書では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の進行を減速させる方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を安定化する方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の進行を防止する。いくつかの実施形態では、方法は、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の進行を遅延させる。いくつかの実施形態では、方法は、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の部分的または全体的寛解を提供する。

20

【0222】

別の態様では、本明細書では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の発生または再発を遅延させる方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0223】

さらなる態様では、本明細書では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を処置するために必要とされる1つ以上の他の医薬品の用量を減少させる方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を処置するために使用される別の医薬品の効果を向上させる方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0224】

また、本明細書では、対象におけるSHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）の進行を遅延させる方法であって、方法は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を有する対象の生活の質を向上させる。いくつかの実施形態では、方法は、SHP2調節に関連する疾患（例えば、がん）を有する対象の生存を延長させる。

40

【0225】

いくつかの態様では、本明細書では、SHP2調節に関連する疾患を処置する際に使用するための式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。他の態様では、本明細書では、SHP2調節に関連する疾患を処置するための薬品の製造において

50

使用するための式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0226】

投薬及び投与方法

語句「非経口投与」及び「非経口で投与される」は、本明細書で使用される場合、通常は注射による、腸内及び局所投与以外の投与様式を意味し、それには、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内注射及び注入が含まれる。

【0227】

語句「全身性投与」、「全身的に投与される」、「末梢投与」及び「末梢的に投与される」は、本明細書で使用される場合、患者の系に入り、よって、代謝及び他の同様のプロセスに供されるように中枢神経系への直接的以外の化合物、薬物または他の物質の投与、例えば、皮下投与を意味する。

10

【0228】

これらの化合物は、経口で、例えば、スプレーによって鼻に、直腸に、腔内に、非経口で、嚢内に及び粉末、軟膏またはドロップによって局所に（口腔内及び舌下を含む）を含む、任意の好適な投与経路によって療法のためにヒト及び他の動物に投与され得る。

【0229】

選択される投与経路にかかわらず、本開示の化合物、または本開示の薬学的組成物は、当業者に知られている従来の方法によって薬学的に許容可能な投薬形態に製剤化される。

【0230】

本開示の薬学的組成物における活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に毒性ではなく、特定の患者、組成物及び投与様式のための所望の治療的応答を達成するために有効な活性成分の量を得るように改変され得る。

20

【0231】

選択される投薬量レベルは、用いられる本開示の特定の化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与の時間、用いられている特定の化合物の排泄または代謝の速度、処置の継続期間、用いられる特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／または物質、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康状態及び既往歴ならびに医学の分野でよく知られている同様の要因を含む多様な要素に依存する。毎日、毎週または毎月の投薬（または他の時間間隔）が使用され得る。

30

【0232】

当該技術分野で通常の技術を有する医師または獣医師は、必要とされる薬学的組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで薬学的組成物において用いられる本開示の化合物の用量を開始し、次いで所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることができるであろう。

【0233】

通常、本開示の化合物の好適な1日用量は、治療効果を生成する（例えば、壊死を阻害する）ために有効な最小用量である化合物のその量となる。そのような有効な用量は通常、上述した要素に依存するであろう。通常、患者のための本開示の化合物の用量は、示された効果のために使用される場合、1日当たり体重1 kg 当たり約0.0001～約100 mg の範囲となる。好ましくは1日投薬量は、体重1 kg 当たり0.001～50 mg の化合物及びさらにより好ましくは体重1 kg 当たり0.01～10 mg の化合物の範囲となる。

40

【0234】

所望の場合、活性化合物の効果的な1日用量は、任意に、単位投薬形態で、1日を通して適切な間隔で別々に投与される2、3、4、5、6回またはそれを超える副次的用量として投与され得る。

【0235】

所定の実施形態では、本開示は、SHP2を調節するための化合物、またはその薬学的

50

に許容可能な塩に関し、化合物は、式（I）によって表される。所定の実施形態では、本開示の化合物は、SHP2のアロステリックな調節剤である。任意の事象では、本開示の化合物は、好ましくは、約50マイクロモル濃度未満、例えば、約10マイクロモル濃度未満または1マイクロモル濃度未満の濃度でSHP2を調節することに対してそれらの効果を発揮する。

【0236】

本開示の化合物が医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、それらは、それ自体で、または薬学的に許容可能な担体と組み合わせて、例えば、0.1%～99.5%（例えば、0.5%～90%）の活性成分を含有する薬学的組成物として与えられ得る。

【0237】

本出願の化合物またはその薬学的組成物は、上述した任意の好適な態様を使用して1日1回、2回、3回、または4回投与され得る。また、化合物の投与または処置は、多くの日数の間、継続され得る；例えば、一般的に、処置は、1サイクルの処置の間で少なくとも7日、14日、または28日間継続するであろう。処置サイクルはよく知られており、サイクル間に約1～28日、一般的に約7日または約14日の休息期間と頻繁に交互にされる。処置サイクルはまた、所定の実施形態では、連続的であり得る。

【0238】

経口で投与される場合、ヒト対象のための総1日投薬量は、約1mg～1,000mg、約1,000～2,000mg/日、約10～500mg/日、約50～300mg/日、約75～200mg/日または約100～150mg/日であり得る。

【0239】

1日投薬量はまた、1用量当たりまたは1日当たり投与される本明細書に記載の化合物の総量として表され得る。化合物の1日投薬量は、約1mg～4,000mg、約2,000～4,000mg/日、約1～2,000mg/日、約1～1,000mg/日、約10～500mg/日、約20～500mg/日、約50～300mg/日、約75～200mg/日または約15～150mg/日であり得る。

【0240】

所定の実施形態では、方法は、約1～800mgの本明細書に記載の化合物の初期1日用量を対象に投与すること及び臨床的有効性が達成されるまで用量を一定量ずつ増加させることを含む。約5、10、25、50または100mgの増分が用量を増加させるために使用され得る。投薬量は、毎日、隔日、1週当たり2回または1週当たり1回増加させられ得る。

【0241】

所定の実施形態では、化合物または薬学的調製物は、経口で投与される。所定の実施形態では、化合物または薬学的調製物は、静脈内に投与される。代替的投与経路には、舌下、筋肉内及び経皮投与が含まれる。

【0242】

本開示の調製物は、所与の経口で、非経口で、局所に、または直腸に与えられ得る。それらは、当然ながら、各投与経路のために好適な形態で与えられる。例えば、それらは、錠剤またはカプセル形態で；注射、吸入、目薬、軟膏、座剤、注入、吸入等によって；ローションまたは軟膏によって局所に；及び座剤によって直腸に投与される。所定の実施形態では、投与は、経口である。

【0243】

組み合わせ療法

本開示の方法には、単独でまたは1つ以上の追加の療法（例えば、非薬物処置または治療剤）と組み合わせて使用される式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が含まれ得る。追加の療法（例えば、非薬物処置または治療剤）の1つ以上の投薬量は、単独で投与される場合の標準的な投薬量から低減され得る。例えば、用量は、薬物の組み合わせ及び変更から経験的に決定され得、またはアイソボログラフ分析によって推定され得る（例えば、Black et al., Neurology 65:S3-S6 (20

10

20

30

40

50

05))。

【0244】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、そのような追加の療法の1つ以上の前、後、または同時に投与され得る。組み合わせられる場合、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投薬量、及び1つ以上の追加の療法(例えば、非薬物処置または治療剤)の投薬量は、治療効果(例えば、相乗的または相加的治療効果)を提供する。式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び追加の療法、例えば、抗がん剤は、一緒に、例えば、単一の薬学的組成物で、または別々に投与され得、別々に投与される場合、これは同時にまたは逐次に行われ得る。そのような逐次投与は、時間が近いまたは離れている場合がある。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、副作用制限剤(例えば、処置の副作用の発生または重症度を低減することが意図された薬剤)の投与である。例えば、いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩はまた、吐き気を処置する治療剤と組み合わせて使用され得る。吐き気を処置するために使用され得る薬剤の例には、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、及びプロクロルペラジン、またはその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0246】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、非薬物処置(例えば、手術または放射線療法)が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、治療剤(例えば、抗血管形成剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、またはオートファジー阻害剤である化合物または生物学的製剤)が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、非薬物処置(例えば、手術または放射線療法)及び治療剤(例えば、抗血管形成剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、またはオートファジー阻害剤である化合物または生物学的製剤)が含まれる。他の実施形態では、1つ以上の追加の療法には、2つの治療剤が含まれる。さらに他の実施形態では、1つ以上の追加の療法には、3つの治療剤が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、4つ以上の治療剤が含まれる。

20

【0247】

この組み合わせ療法のセクションでは、すべての参考文献は、記載される薬剤、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体について、そのようなものとして明白に記述されているか否かにかかわらず、参照により組み込まれる。

30

【0248】

非薬物療法

非薬物処置の例には、放射線療法、凍結療法、温熱療法、手術(例えば、腫瘍組織の外科的切除)、及びT細胞養子移入(ACIT)療法が含まれるがこれらに限定されない。

【0249】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、手術後のアジュバント療法として使用され得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、手術前のネオアジュバント療法として使用され得る。

40

【0250】

放射線療法は、対象(例えば、哺乳動物、例えば、ヒト)において異常な細胞成長を阻害するためにまたは過剰増殖性障害、例えば、がんを処置するために使用され得る。放射線療法を投与するための技術は、当該技術分野で知られている。放射線療法は、限定されないが、外部ビーム療法、内部放射線療法、埋込放射線、定位的放射線治療、全身性放射線療法、放射線療法及び永続的または一時的組織内小線源療法を含む、いくつかの方法の1つ、または方法の組み合わせを介して投与され得る。用語「小線源療法」は、本明細書で使用される場合、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位でまたはその近くで身体内に挿入

50

された空間的に制限された放射性物質によって送達される放射線療法を指す。その用語は、限定されないが、放射性同位体（例えば、 $A\text{t}-211$ 、 $I-131$ 、 $I-125$ 、 $Y-90$ 、 $Re-186$ 、 $Re-188$ 、 $Sm-153$ 、 $Bi-212$ 、 $P-32$ 、及び Lu の放射性同位体）への曝露を含むことが意図されている。本開示の細胞コンディショナーとして使用するための好適な放射線源には、固体及び液体の両方が含まれる。非限定的な例として、放射線源は、放射性核種、例えば、 $I-125$ 、 $I-131$ 、 $Yb-169$ 、固体源としての $Ir-192$ 、固体源としての $I-125$ 、または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線、もしくは他の治療的光線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性物質はまた、放射性核種（複数可）の任意の溶液、例えば、 $I-125$ もしくは $I-131$ の溶液から作製される流体であり、または放射性流体は、固体放射性核種、例えば、 $Au-198$ 、または $Y-90$ の小さな粒子を含有する好適な流体のスラリーを使用して生成され得る。その上、放射性核種（複数可）は、ゲルまたは放射性マイクロスフィアに埋め込まれ得る。

10

【0251】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、そのような細胞の成長を殺傷または阻害する目的のために異常な細胞を放射線での処置に対してより敏感とし得る。したがって、本開示はさらに、哺乳動物における異常な細胞を放射線での処置に感受性化するための方法であって、ある量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を哺乳動物に投与することを含み、その量は、異常な細胞を放射線での処置に感受性化するために有効である、方法に関する。この方法における化合物の量は、本明細書に記載のそのような化合物の有効量を確認するために平均に従って決定され得る。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、放射線療法後のアジュバント療法としてまたは放射線療法の前のネオアジュバント療法として使用され得る。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、非薬物処置は、T細胞養子移入（ACT）療法である。いくつかの実施形態では、T細胞は、活性化T細胞である。T細胞は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように修飾され得る。CAR修飾T（CAR-T）細胞は、当該技術分野で知られている任意の方法によって生成され得る。例えば、CAR-T細胞は、CARをコードする好適な発現ベクターをT細胞に導入することによって生成され得る。T細胞の増殖及び遺伝子修飾の前に、T細胞源が対象から得られる。T細胞は、末梢血単核細胞、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染の部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍を含む多数の源から得られ得る。本開示の所定の実施形態では、当該技術分野で利用可能な任意の数のT細胞株が使用され得る。いくつかの実施形態では、T細胞は、自己T細胞である。所望のタンパク質（例えば、CAR）を発現させるためのT細胞の遺伝子修飾の前または後にかかわらず、T細胞は、例えば、米国特許6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；7,572,631；5,883,223；6,905,874；6,797,514；及び6,867,041に記載される方法を使用して活性化及び増殖させられ得る。

30

40

【0253】

治療剤

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状の処置において使用される化合物であり得る。

【0254】

例えば、治療剤は、ステロイドであり得る。したがって、いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、ステロイドが含まれる。好適なステロイドには、21-アセトキシプレグネロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、

50

クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフブレドネート、エノキシロン、フルアザコート、フィウクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルブレドニデン、フルブレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、ロテブレドノールエタボネート、マジブレドン、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、ブレドニカルバート、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ブレドニゾン、ブレドニバル、ブレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンベネトニド、トリウムシノロンヘキサセトニド、及びその塩または誘導体が含まれ得るがこれらに限定されない。

10

【0255】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩との組み合わせ療法において使用され得る治療剤のさらなる例には、以下の特許：米国特許番号6,258,812、6,630,500、6,515,004、6,713,485、5,521,184、5,770,599、5,747,498、5,990,141、6,235,764、及び8,623,885、ならびに国際特許出願WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089、及びWO00/02871に記載の化合物が含まれる。

20

【0256】

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状の処置において使用される生物学的製剤（例えば、サイトカイン（例えば、インターフェロンまたはインターロイキン、例えば、IL-2））であり得る。いくつかの実施形態では、生物学的製剤は、免疫グロブリンベースの生物学的製剤、例えば、抗がん反応を刺激するように標的をアゴナイズするまたはがんに必要な抗原をアンタゴナイズするモノクローナル抗体（例えば、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、Fc融合タンパク質、またはその機能的断片）である。抗体-薬物コンジュゲート

30

【0257】

治療剤は、T細胞チェックポイント阻害剤であり得る。1つの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、阻害性抗体（例えば、単一特異的抗体、例えば、モノクローナル抗体）である。抗体は、例えば、ヒト化または完全ヒトであり得る。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、融合タンパク質、例えば、Fc-受容体融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質と相互作用する抗体等の薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する抗体等の薬剤である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）（例えば、抗CTLA-4抗体または融合タンパク質）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L2（例えば、PD-L2/Ig融合タンパク質）の阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体またはFc融合体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、またはそれ

40

50

らの組み合わせの阻害剤またはアンタゴニスト（例えば、阻害性抗体または小分子阻害剤）である。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、PDR001（NVS）、REGN2810（Sanofi/Regeneron）、PD-L1抗体、例えば、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、ピジリズマブ、JNJ-63723283（JNJ）、BGB-A317（BeiGene & Celgene）またはPreusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol. に開示されるチェックポイント阻害剤（限定されないが、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDL4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、リリルマブ、IPH2101、1-7F9、及びKW-6002を含む）である。

10

【0258】

治療剤は、抗TIGIT抗体、例えば、MBSA43、BMS-986207、MK-7684、COM902、AB154、MTIG7192AまたはOMP-313M32（エチギリマブ）であり得る。

【0259】

治療剤は、がんまたはそれに関連する症状を処置する薬剤（例えば、細胞傷害剤、非ペプチド小分子、またはがんまたはそれに関連する症状の処置において有用な他の化合物、まとめて「抗がん剤」）であり得る。抗がん剤は、例えば、化学療法剤または標的療法剤であり得る。

20

【0260】

抗がん剤には、分裂阻害剤、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的反応修飾剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、葉酸アナログ、ピリミジンアナログ、プリンアナログ及び関連する阻害剤、ピンカアルカロイド、エピボドフィロトキシン、抗生物質、L-アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害剤、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、副腎皮質ステロイド、プロゲステロン、エストロゲン、抗エストロゲン剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン剤、及びゴナドトロピン放出ホルモンアナログが含まれる。さらに抗がん剤には、ロイコボリン（LV）、イレノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、パクリタキセル、及びドキセタキセルが含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、2つ以上の抗がん剤が含まれる。2つ以上の抗がん剤は、組み合わせて投与されるまたは別々に投与されるカクテルにおいて使用され得る。抗がん剤の組み合わせの好適な投薬レジメンは、当該技術分野で知られており、Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18: 233a (1999)、及びDouillard et al., Lancet 355 (9209): 1041-1047 (2000)に記載されている。

30

【0261】

抗がん剤の他の非限定的な例には、Gleevec（登録商標）（メシル酸イマチニブ）；Kyprolis（登録商標）（カルフィルゾミブ）；Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）；Casodex（商標）（ビカルタミド）；Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）；アルキル化剤、例えば、チオテパ及びシクロスホスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパ；エチレンイミン及びメチラメラミン（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチローロメラミンを含む）；アセトゲニン（特にプラタシン及びブタラシノン）；カンプトテシン（合成アナログトポテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコ

40

50

ジクチインA；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロスウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジン抗生物質（例えば、カリケアミシン、例えば、カリケアミシガンマ L 及びカリケアミシンオメガ L （例えば、A g n e w , C h e m . I n t l . E d E n g l . 33 : 183 - 186 (1994) を参照されたい）；ダイネミシン、例えば、ダイネミシンA；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラミシン；ネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質エンジン抗生物質クロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カミノマイシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン（ドキシソルビシン）、モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、デオキシドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸アナログ、例えば、デノブテリン、プテロブテリン、トリメトトレキサート；プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナール剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給剤、例えば、フロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォミチン；エリプチニウムアセテート；エポチロン、例えば、エポチロンB；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン、例えば、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、Taxol（登録商標）（パクリタキセル）、Abraxane（登録商標）（パクリタキセルのクレモホル非含有アルブミン操作ナノ粒子製剤）、及びTaxotere（登録商標）（ドキシタキセル）；クロラムブシル；タモキシフェン（Nolvadex（商標））；ラロキシフェン；アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール；4-ヒドロキシタモキシフェン；トリオキシフェン；ケオキシフェン；LY117018；オナプリストン；トレミフェン（Fareston（登録商標））；フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロリド、ゴセレリン；クロラムブシル；ジェムザール（登録商標）ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；白金配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）

10

20

30

40

50

；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；Navelbine（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、CPT-11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；エスベラミシン；カペシタビン（例えば、Xeloda（登録商標））；及び上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0262】

抗がん剤の追加の非限定的な例には、トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、セツキシマブ（Erbix（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、ABVD、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22抗毒素、抗新生物剤（例えば、細胞サイクル非特異的抗新生物剤、及び本明細書に記載の他の抗新生物剤）、抗腫瘍性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、BI BW 2992、ビリコダル、プロスタリシン、プリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリクリン、ジクロロ酢酸、ディスコデルモライド、エルサミトルシン、エノシタビン、エリブリン、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメクソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダル、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ルルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、PAC-1、パウパウ、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルピテカン、SN-38、サリノスポラミドA、サパシタビン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダル、テガフル-ウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（2-クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ピンフルニン、ZD6126、及びゾスキダルが含まれる。

【0263】

抗がん剤のさらなる非限定的な例には、天然生成物、例えば、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、及びビノレルビン）、エピポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンD）、ダウノルビシン、及びイダルビシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、L-アスパラギンを全身的に代謝し、それら自体のアスパラギンを合成する能力を有しない細胞を与えないL-アスパラギナーゼ）、抗血小板剤、抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド及びアナログ、メルファラン、及びクロラムブシル）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、CDK阻害剤（例えば、CDK4／6阻害剤、例えば、アベマシクリブ、リボシクリブ、パルボシクリブ；セリシクリブ、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、ジナシクリブ、P27-00、AT-7519、RGB286638、及びSCH727965）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）及びアナログ、及びストレプトゾシン）、トラゼネス-ダカルバジン（DTIC）、抗増殖／抗有糸分裂代謝拮抗剤、例えば、葉酸アナログ、ピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、及びシタラビン）、プリンアナログ及び関連する阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及び2-クロロデオキシアデノシン）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、及びレトロゾール）、及び白金配位錯体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデ

10

20

30

40

50

アセチラーゼ（H D A C）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダ
ン、スベロイルアニリドヒドロアミック酸、ポリノスタット、L B H 5 8 9、ロミデプシ
ン、A C Y - 1 2 1 5、及びパノビノスタット）、m T O R 阻害剤（例えば、ビスツセル
チブ、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、及びシロリムス）、K S P（E
g 5）阻害剤（例えば、A r r a y 5 2 0）、D N A 結合剤（例えば、Z a l y p s i s
（登録商標））、P I 3 K 阻害剤、例えば、P I 3 K デルタ阻害剤（例えば、G S - 1 1
0 1 及び T G R - 1 2 0 2）、P I 3 K デルタ及びガンマ阻害剤（例えば、C A L - 1 3
0）、コパンリシブ、アルベリシブ及びイデラリシブ；多キナーゼ阻害剤（例えば、T G
0 2 及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及びホルモンアゴニスト、
例えば、黄体化ホルモン放出ホルモン（L H R H）アゴニスト（例えば、ゴセレリン、リ
ュープロリド及びトリプトレリン）、B A F F 中和抗体（例えば、L Y 2 1 2 7 3 9 9）
、I K K 阻害剤、p 3 8 M A P K 阻害剤、抗 I L - 6（例えば、C N T 0 3 2 8）、テロ
メラゼ阻害剤（例えば、G R N 1 6 3 L）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、M L N
8 2 3 7）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗 C D 3 8（H U M A X - C D 3 8）
）、抗 C S L（例えば、エロツズマブ）、H S P 9 0 阻害剤（例えば、1 7 A A G 及び K
O S 9 5 3）、P 1 3 K / A k t 阻害剤（例えば、ペリホシン）、A k t 阻害剤（例えば
、G S K - 2 1 4 1 7 9 5）、P K C 阻害剤（例えば、エンザスタウリン）、F T I（例
えば、Z a r n e s t r a（商標））、抗 C D 1 3 8（例えば、B T 0 6 2）、T o r c
l / 2 特異的キナーゼ阻害剤（例えば、I N K 1 2 8）、E R / U P R 標的化剤（例えば
、M K C - 3 9 4 6）、c F M S 阻害剤（例えば、A R R Y - 3 8 2）、J A K 1 / 2 阻
害剤（例えば、C Y T 3 8 7）、P A R P 阻害剤（例えば、オラパリブ及びベリパリブ（
A B T - 8 8 8））、及び B C L - 2 アンタゴニストが含まれる。

10

20

【0264】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファ
ミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタピン、N a v e l b i n e（登録商標
）、ソラフェニブ、または前述のものの任意のアナログもしくは誘導体バリエーションから選
択される。

【0265】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、H E R 2 阻害剤である。H E R 2 阻害剤の非限
定的な例には、モノクローナル抗体、例えば、トラスツズマブ（H e r c e p t i n（登
録商標））及びペルツズマブ（P e r j e t a（登録商標））；小分子チロシンキナーゼ
阻害剤、例えば、ゲフィチニブ（I r e s s a（登録商標））、エルロチニブ（T a r c
e v a（登録商標））、ピリチニブ、C P - 6 5 4 5 7 7、C P - 7 2 4 7 1 4、カネル
チニブ（C I 1 0 3 3）、H K I - 2 7 2、ラパチニブ（G W - 5 7 2 0 1 6；T y k
e r b（登録商標））、P K I - 1 6 6、A E E 7 8 8、B M S - 5 9 9 6 2 6、H K I
- 3 5 7、B I B W 2 9 9 2、A R R Y - 3 3 4 5 4 3、及び J N J - 2 6 4 8 3 3 2 7
が含まれる。

30

【0266】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、A L K 阻害剤である。A L K 阻害剤の非限定的
な例には、セリチニブ、T A E - 6 8 4（N V P - T A E 6 9 4）、P F 0 2 3 4 1 0 6
6（クリゾチニブまたは 1 0 6 6）、アレクチニブ；ブリガチニブ；エントレクチニブ；
エンサルチニブ（X - 3 9 6）；ロルラチニブ；A S P 3 0 2 6；C E P - 3 7 4 4 0；
4 S C - 2 0 3；T L - 3 9 8；P L B 1 0 0 3；T S R - 0 1 1；C T - 7 0 7；T P
X - 0 0 0 5、及び A P 2 6 1 1 3 が含まれる。A L K キナーゼ阻害剤の追加の例は、W
O 0 5 0 1 6 8 9 4 の実施例 3 ～ 3 9 に記載されている。

40

【0267】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、受容体チロシンキナーゼ（R T K）／成長因子
受容体の下流のメンバーの阻害剤（例えば、S O S 1 阻害剤（例えば、B I - 1 7 0 1 9
6 3、B I - 3 4 0 6、S D R 5、B A Y - 2 9 3、または R M C - 5 8 4 5、またはそ
の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、も

50

しくは互変異性体)、R a f 阻害剤、M E K 阻害剤、E R K 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、P T E N 阻害剤、A K T 阻害剤、またはm T O R 阻害剤(例えば、m T O R C 1 阻害剤またはm T O R C 2 阻害剤)である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、J A B - 3 3 1 2 である。

【0268】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、S O S 1 阻害剤である。いくつかの実施形態では、S O S 1 阻害剤は、W O 2 0 2 1 1 7 3 5 2 4、W O 2 0 2 1 1 3 0 7 3 1、W O 2 0 2 1 1 2 7 4 2 9、W O 2 0 2 1 0 9 2 1 1 5、W O 2 0 2 1 1 0 5 9 6 0、W O 2 0 2 1 0 7 4 2 2 7、W O 2 0 2 0 1 8 0 7 6 8、W O 2 0 2 0 1 8 0 7 7 0、W O 2 0 2 0 1 7 3 9 3 5、W O 2 0 2 0 1 4 6 4 7 0、W O 2 0 1 9 2 0 1 8 4 8、W O 2 0 1 9 1 2 2 1 2 9、W O 2 0 1 8 1 7 2 2 5 0、及びW O 2 0 1 8 1 1 5 3 8 0に開示されているもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体から選択される。

10

【0269】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、追加のR a s 阻害剤もしくはR a s ワクチン、またはR a s の発がん活性を直接的または間接的に低下させるように設計された別の治療的モダリティである。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、追加のR a s 阻害剤である。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、その活性、またはG T P 結合状態のR a s を標的とする。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、その不活性、またはG D P 結合状態のR a s を標的とする。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、例えば、K - R a s G 1 2 C の阻害剤、例えば、A M G 5 1 0 (ソトラシブ)、M R T X 1 2 5 7、M R T X 8 4 9 (アダグラシブ)、J N J - 7 4 6 9 9 1 5 7、L Y 3 4 9 9 4 4 6、A R S - 1 6 2 0、A R S - 8 5 3、B P I - 4 2 1 2 8 6、L Y 3 5 3 7 9 8 2、J D Q 4 4 3、J A B - 2 1 0 0 0、I B I 3 5 1、E R A S - 3 4 9 0、R M C - 6 2 9 1、A S P 2 4 5 3、またはG D C - 6 0 3 6、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、K - R a s G 1 2 D の阻害剤、例えば、M R T X 1 1 3 3 またはJ A B - 2 2 0 0 0、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、K - R a s G 1 2 V 阻害剤、例えば、J A B - 2 3 0 0 0、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体である。いくつかの実施形態では、R a s 阻害剤は、以下のもの(それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる)に開示されるR a s (O N) 阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体(例えば、立体異性体)、プロドラッグ、もしくは互変異性体から選択される：W O 2 0 2 1 0 9 1 9 8 2、W O 2 0 2 1 0 9 1 9 6 7、W O 2 0 2 1 0 9 1 9 5 6 及びW O 2 0 2 0 1 3 2 5 9 7。本開示のR a s 阻害剤と組み合わせられ得るR a s 阻害剤の他の例は、以下のもの(それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる)において提供される：W O 2 0 2 2 0 1 3 3 0 3 8、W O 2 0 2 2 1 3 3 3 4 5、W O 2 0 2 2 1 3 2 2 0 0、W O 2 0 2 2 1 1 9 7 4 8、W O 2 0 2 2 1 0 9 4 8 5、W O 2 0 2 2 1 0 9 4 8 7、W O 2 0 2 2 0 6 6 8 0 5、W O 2 0 2 1 2 3 9 0 5 8、W O 2 0 2 1 2 3 6 9 2 0、W O 2 0 2 1 2 3 1 5 2 6、W O 2 0 2 1 2 2 8 1 6 1、W O 2 0 2 1 2 2 2 3 3 3、W O 2 0 2 1 2 1 9 0 9 1、W O 2 0 2 1 2 1 9 0 9 0、W O 2 0 2 1 2 1 9 0 7 2、W O 2 0 2 1 2 1 8 9 3 9、W O 2 0 2 1 2 1 7 0 1 9、W O 2 0 2 1 2 1 6 7 7 0、W O 2 0 2 1 2 1 5 5 4 5、W O 2 0 2 1 2 1 5 5 4 4、W O 2 0 2 1 2 1 1 8 6 4、W O 2 0 2 1 1 9 7 4 9 9、W O 2 0 2 1 1 9 0 4 6 7、W O 2 0 2 1 1 8 5 2 3 3、W O 2 0 2 1 1 8 0 1 8 1、W O 2 0 2 1 1 7 5 1 9 9、W O 2 0 2 1 1 7 3 9 2 3、W O 2 0 2 1 1 6 9 9 9 0、W O 2 0 2 1 1 6 9 9 6 3、W O 2 0 2 1 1 6 8 1 9 3、W O 2 0 2 1 1 5 8 0 7 1、W O 2

20

30

40

50

021155716、WO2021152149、WO2021150613、WO2021147967、WO2021147965、WO2021143693、WO2021142252、WO2021141628、WO2021139748、WO2021139678、WO2021129824、WO2021129820、WO2021127404、WO2021126816、WO2021126799、WO2021124222、WO2021121371、WO2021121367、WO2021121330、WO2020050890、WO2020047192、WO2020035031、WO2020028706、WO2019241157、WO2019232419、WO2019217691、WO2019217307、WO2019215203、WO2019213526、WO2019213516、WO2019155399、WO2019150305、WO2019110751、WO2019099524、WO2019051291、WO2018218070、WO2018217651、WO2018218071、WO2018218069、WO2018206539、WO2018143315、WO2018140600、WO2018140599、WO2018140598、WO2018140514、WO2018140513、WO2018140512、WO2018119183、WO2018112420、WO2018068017、WO2018064510、WO2017201161、WO2017172979、WO2017100546、WO2017087528、WO2017058807、WO2017058805、WO2017058728、WO2017058902、WO2017058792、WO2017058768、WO2017058915、WO2017015562、WO2016168540、WO2016164675、WO2016049568、WO2016049524、WO2015054572、WO2014152588、WO2014143659、及びWO2013155223、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体（例えば、立体異性体）、プロドラッグ、もしくは互変異性体。

10

20

30

40

【0270】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせられ得る治療剤は、MAPキナーゼ（MAPK）経路の阻害剤（または「MAPK阻害剤」）である。MAPK阻害剤には、Cancers（Basel）2015 Sep；7（3）：1758－1784に記載の1つ以上のMAPK阻害剤が含まれるがこれらに限定されない。例えば、MAPK阻害剤は、トラメチニブ、ビメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、LErafAON（NeoPharm）、ISIS 5132；ベムラフェニブ、ピマセルチブ、TAK733、RO4987655（CH4987655）；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；MAP855；AZD6244；レファメチニブ（RDEA119／BAY86-9766）；GDC-0973／XL581；AZD8330（ARRY-424704／ARRY-704）；RO5126766（Roche、PLOS One. 2014 Nov 25；9（11）に記載）；及びGSK1120212（またはJTP-74057、Clin Cancer Res. 2011 Mar 1；17（5）：989－1000に記載）のうちの1つ以上から選択され得る。MAPK阻害剤は、PLX8394、LXH254、GDC-5573、またはLY3009120であり得る。

【0271】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、RAS-RAF-ERKまたはPI3K-AKT-TORまたはPI3K-AKTシグナル伝達経路の妨害剤または阻害剤である。PI3K／AKT阻害剤には、Cancers（Basel）2015 Sep；7（3）：1758－1784に記載の1つ以上のPI3K／AKT阻害剤が含まれ得るがこれらに限定されない。例えば、PI3K／AKT阻害剤は、NVP-BEZ235；BGT226；XL765／SAR245409；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458のうちの1つ以上から選択され得る。

50

【0272】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、PD-1またはPD-L1アンタゴニストである。

【0273】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤には、ALK阻害剤、HER2阻害剤、EGFR阻害剤、IGF-1R阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、TOR阻害剤、MCL-1阻害剤、BCL-2阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及び免疫療法が含まれる。いくつかの実施形態では、治療剤は、汎RTK阻害剤、例えば、アファチニブであり得る。

【0274】

IGF-1R阻害剤には、リンシチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0275】

EGFR阻害剤には、小分子アンタゴニスト、抗体阻害剤、または特異的アンチセンスヌクレオチドもしくはsiRNAが含まれるがこれらに限定されない。EGFRの有用な抗体阻害剤には、セツキシマブ（Erbix（登録商標））、パニツムマブ（Vectibix（登録商標））、ザルツムマブ、ニモツズマブ、及びマツズマブが含まれる。さらなる抗体ベースのEGFR阻害剤には、その天然リガンドによってEGFR活性化を部分的または完全に遮断し得る任意の抗EGFR抗体または抗体断片が含まれる。抗体ベースのEGFR阻害剤の非限定的な例には、Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 1993, 67:247-253; Teramoto et al., Cancer 1996, 77:639-645; Goldstein et al., Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318; Huang et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; 及びYang et al., Cancer Res. 1999, 59:1236-1243に記載されているものが含まれる。EGFR阻害剤は、モノクローナル抗体Mab E7.6.3（Yang, 1999（上掲））、またはMab C225（ATCCアクセッション番号HB-8508）、またはその結合特異性を有する抗体もしくは抗体断片であり得る。

【0276】

EGFRの小分子アンタゴニストには、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、及びラパチニブ（Tykerb（登録商標））が含まれる。例えば、Yan et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8; 及びPaez et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500を参照されたい。いくつかの実施形態では、EGFR阻害剤は、オシメルチニブ（Tagrisso（登録商標））である。小分子EGFR阻害剤のさらなる非限定的な例には、以下の特許公開に記載のEGFR阻害剤のいずれか、及びそのようなEGFR阻害剤のすべての薬学的に許容可能な塩が含まれる：EP0520722；EP0566226；WO96/33980；米国特許番号5,747,498；WO96/30347；EP0787772；WO97/30034；WO97/30044；WO97/38994；WO97/49688；EP837063；WO98/02434；WO97/38983；WO95/19774；WO95/19970；WO97/13771；WO98/02437；WO98/02438；WO97/32881；DE19629652；WO98/33798；WO97/32880；WO97/32880；EP682027；WO97/02266；WO97/27199；WO98/07726；WO97/34895；WO96/31

10

20

30

40

50

510; WO98/14449; WO98/14450; WO98/14451; WO95/09847; WO97/19065; WO98/17662; 米国特許番号5,789,427; 米国特許番号5,650,415; 米国特許番号5,656,643; WO99/35146; WO99/35132; WO99/07701; 及びWO92/20642。小分子EGFR阻害剤の追加の非限定的な例には、Traxler et al., Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625に記載のEGFR阻害剤のいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、EGFR阻害剤は、ERBB阻害剤である。ヒトでは、ERBBファミリーは、HER1(EGFR、ERBB1)、HER2(NEU、ERBB2)、HER3(ERBB3)、及びHER(ERBB4)を含有する。

10

【0277】

MEK阻害剤には、ピマセルチブ、セルメチニブ、コビメチニブ(Cotelllic(登録商標))、トラメチニブ(Mekinist(登録商標))、及びビニメチニブ(Mektovi(登録商標))が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、D67N; P124L; P124S; 及びL177Vから選択されるクラスIのMEK1変異であるMEK変異を標的とする。いくつかの実施形態では、MEK変異は、ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 及びK57Nから選択されるクラスIIのMEK1変異である。

【0278】

20

PI3K阻害剤には、ウォルトマンニン; WO06/044453に記載の17-ヒドロキシウォルトマンニンナログ; 4-[2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン(ピクチリシブまたはGDC-0941としても知られており、WO09/036082及びWO09/055730に記載されている); 2-メチル-2-[4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル]プロピオニトリル(BEZ235またはNVP-BEZ235としても知られており、WO06/122806に記載されている); (S)-1-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン(WO08/070740に記載されている); LY294002(2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-ベンゾピラン-4-オン(Axon Medchemから利用可能)); PI103塩酸塩(3-[4-(4-モルホリニルピリド-3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェノール塩酸塩(Axon Medchemから利用可能)); PIK75(2-メチル-5-ニトロ-2-[6-ブromoイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチレン)-1-メチルヒドラジド-ベンゼンスルホン酸、一塩酸塩(Axon Medchemから利用可能)); PIK90(N-(7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[l,2-c]キナゾリン-5-イル)-ニコチンアミド(Axon Medchemから利用可能)); AS-252424(5-[1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-フラン-2-イル]-メス-(Z)-イリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン(Axon Medchemから利用可能)); TGX-221(7-メチル-2-(4-モルホリニル)-9-[1-(フェニルアミノ)エチル]-4H-ピリド-1,2-a]ピリルニジン-4-オン(Axon Medchemから利用可能); XL-765; 及びXL-147が含まれるがこれらに限定されない。他のPI3K阻害剤には、デメトキシピリジン、ペリホシン、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907、及びAEZS-136が含まれる。

30

40

50

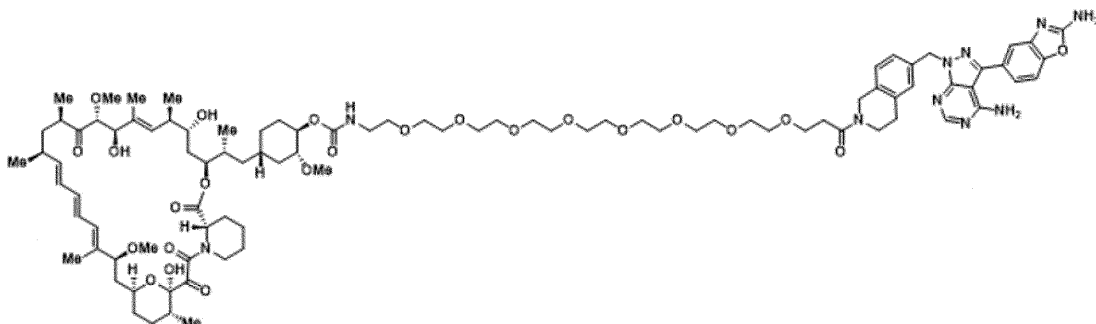
【0279】

AKT阻害剤には、Akt-1-1 (Akt1を阻害する) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385 (Pt. 2): 399-408); Akt-1-1, 2 (Akt1及び2を阻害する) (Barnett et al., Biochem. J. 2005, 385 (Pt. 2): 399-408); API-59CJ-Ome (例えば、Jin et al., Br. J. Cancer 2004, 91: 1808-12); 1-H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル化合物 (例えば、WO05/011700); インドール-3-カルビノール及びその誘導体 (例えば、米国特許番号 6,656,963; Sarkar and Li J Nutr. 2004, 134 (12 Suppl): 3493S-3498S); ペリホシン (例えば、Akt膜局在化を妨害する; Dasmahapatra et al. Clin. Cancer Res. 2004, 10 (15): 5242-52); ホスファチジルイノシトールエーテル脂質アナログ (例えば、Gills and Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13: 787-97); 及びトリシリピン (TCNまたはAPI-2またはNCI識別子: NSC154020; Yang et al., Cancer Res. 2004, 64: 4394-9) が含まれるがこれらに限定されない。

【0280】

mTOR阻害剤には、ATP競合mTORC1/mTORC2阻害剤、例えば、PI-103、PP242、PP30; トリン1; FKBP12向上剤; 4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体; 及びラパマイシン (シロリムスとしても知られている) 及びその誘導体 (テムシロリムス (Torisel (登録商標))); エベロリムス (Afinitor (登録商標); WO94/09010); リダホロリムス (デフォロリムスまたはAP23573としても知られている); 例えば、WO98/02441及びWO01/14387に開示されているラパログ、例えば、AP23464及びAP23841; 40-(2-ヒドロキシエチル) ラパマイシン; 40-[3-ヒドロキシ (ヒドロキシメチル) メチルプロパノエート] -ラパマイシン (CC1779としても知られている); 40-エピー (テトラゾリト) -ラパマイシン (ABT578とも呼ばれる); 32-デオキソラパマイシン; 16-ベンチニルオキシ-32 (S) -ジヒドロラパマイシン; WO05/005434に開示される誘導体; 米国特許番号 5,258,389、5,118,677、5,118,678、5,100,883、5,151,413、5,120,842、及び5,256,790、ならびにWO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807、及びWO2018204416に開示される誘導体; ならびにリン含有ラパマイシン誘導体 (例えば、WO05/016252) を含む) が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、二立体 (bisteric) 阻害剤 (例えば、WO2018204416、WO2019212990及びWO2019212991を参照されたい)、例えば、構造

【化37】



10

20

30

40

50

を有する R M C - 5 5 5 2 である。

【 0 2 8 1 】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る B R A F 阻害剤には、例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、及びエンコラフェニブが含まれる。B R A F は、クラス 3 の B R A F 変異を含み得る。いくつかの実施形態では、クラス 3 の B R A F 変異は、ヒト B R A F における以下のアミノ酸置換のうちの 1 つ以上から選択される：D 2 8 7 H；P 3 6 7 R；V 4 5 9 L；G 4 6 6 V；G 4 6 6 E；G 4 6 6 A；S 4 6 7 L；G 4 6 9 E；N 5 8 1 S；N 5 8 1 I；D 5 9 4 N；D 5 9 4 G；D 5 9 4 A；D 5 9 4 H；F 5 9 5 L；G 5 9 6 D；G 5 9 6 R 及び A 7 6 2 E。

【 0 2 8 2 】

M C L - 1 阻害剤には、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5、及び S 6 3 8 4 5 が含まれるがこれらに限定されない。骨髓細胞白血病 - 1 (M C L - 1) タンパク質は、B - 細胞リンパ腫 - 2 (B C L - 2) タンパク質ファミリーの肝要な抗アポトーシスメンバーの 1 つである。M C L - 1 の過剰発現は、腫瘍進行及び従来の化学療法だけでなく、A B T - 2 6 3 等の B C L - 2 阻害剤を含む標的化治療剤に対する耐性に密接に関連している。

【 0 2 8 3 】

プロテアソーム阻害剤には、カルフィルゾミブ (K y p r o l i s (登録商標))、ボルテゾミブ (V e l c a d e (登録商標))、及びオプロゾミブが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 2 8 4 】

免疫療法には、モノクローナル抗体、免疫調節性イミド (I M i D)、G I T R アゴニスト、遺伝子操作された T 細胞 (例えば、C A R - T 細胞)、二重特異的抗体 (例えば、B i T E)、ならびに抗 P D - 1、抗 P D - L 1、抗 C T L A 4、抗 L A G 3、及び抗 O X 4 0 剤) が含まれるがこれらに限定されない。

【 0 2 8 5 】

免疫調節剤 (I M i D) は、イミド基を含有する免疫調節性薬物 (免疫反応を調整する薬物) のクラスである。I M i D クラスには、サリドマイド及びそのアナログ (レナリドミド、ボマリドミド、及びアプレミラスト) が含まれる。

【 0 2 8 6 】

例示的な抗 P D - 1 抗体及びそれらの使用のための方法は、G o l d b e r g e t a l . , B l o o d 2 0 0 7 , 1 1 0 (1) : 1 8 6 - 1 9 2 ; T h o m p s o n e t a l . , C l i n . C a n c e r R e s . 2 0 0 7 , 1 3 (6) : 1 7 5 7 - 1 7 6 1 ; 及び W O 0 6 / 1 2 1 1 6 8 A 1) によって記載されており、また、本明細書の他の箇所に記載されている。

【 0 2 8 7 】

G I T R アゴニストには、G I T R 融合タンパク質及び抗 G I T R 抗体 (例えば、二価抗 G I T R 抗体)、例えば、米国特許番号 6 , 1 1 1 , 0 9 0、米国特許番号 8 , 5 8 6 , 0 2 3、W O 2 0 1 0 / 0 0 3 1 1 8 及び W O 2 0 1 1 / 0 9 0 7 5 4 に記載の G I T R 融合タンパク質；または例えば、米国特許番号 7 , 0 2 5 , 9 6 2、E P 1 9 4 7 1 8 3、米国特許番号 7 , 8 1 2 , 1 3 5、米国特許番号 8 , 3 8 8 , 9 6 7、米国特許番号 8 , 5 9 1 , 8 8 6、米国特許番号 7 , 6 1 8 , 6 3 2、E P 1 8 6 6 3 3 9、及び W O 2 0 1 1 / 0 2 8 6 8 3、W O 2 0 1 3 / 0 3 9 9 5 4、W O 0 5 / 0 0 7 1 9 0、W O 0 7 / 1 3 3 8 2 2、W O 0 5 / 0 5 5 8 0 8、W O 9 9 / 4 0 1 9 6、W O 0 1 / 0 3 7 2 0、W O 9 9 / 2 0 7 5 8、W O 0 6 / 0 8 3 2 8 9、W O 0 5 / 1 1 5 4 5 1、及び W O 2 0 1 1 / 0 5 1 7 2 6 に記載の抗 G I T R 抗体が含まれるがこれらに限定されない。

【 0 2 8 8 】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、抗血管形成剤である。抗血管形成剤は、限定されないが、i n v i t r o で合成的に調製された化学的組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種、ならびにその

10

20

30

40

50

組み合わせ及びコンジュゲートを含む。抗血管形成剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節剤、毒素であり得、または、より一般的には、その標的を阻害または刺激するように作用し得（例えば、受容体または酵素活性化または阻害）、それにより細胞死を促進し、または細胞成長を停止させる。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の療法には、抗血管形成剤が含まれる。

【0289】

抗血管形成剤は、MMP-2（マトリックスメタロプロテイナーゼ2）阻害剤、MMP-9（マトリックスメタロプロテイナーゼ9）阻害剤、及びCOX-II（シクロオキシゲナーゼ11）阻害剤であり得る。抗血管形成剤の非限定的な例には、ラパマイシン、テムシロリムス（CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、ソラフェニブ、スニチニブ、及びベバシズマブが含まれる。有用なCOX-II阻害剤の例には、アレコキシブ、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが含まれる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578、及びUS20090012085、ならびに米国特許番号5,863,949及び5,861,510に記載されている。好ましいMMP-2及びMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をほとんど有しないまたは有しないものである。他のマトリックスメタロプロテイナーゼ（すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、及びMMP-13）と比べてMMP-2またはAMP-9を選択的に阻害するものがより好ましい。MMP阻害剤のいくつかの具体的な例は、AG-3340、RO32-3555、及びRS13-0830である。

【0290】

さらに例示的な抗血管形成剤には、KDR（キナーゼドメイン受容体）阻害剤（例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域）、抗VEGF剤（例えば、VEGFに特異的に結合する抗体または抗原結合領域（例えば、ベバシズマブ）、または可溶性VEGF受容体またはそのリガンド結合領域）、例えば、VEGF-TRAP（商標）、及び抗VEGF受容体剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、EGFR阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、例えば、Vectibix（登録商標）（パニツムマブ）、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、抗Ang1及び抗Ang2剤（例えば、それにまたはそれらの受容体、例えば、Tie2/Tekに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）、及び抗Tie2キナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）が含まれる。他の抗血管形成剤には、Campath、IL-8、B-FGF、Tekアンタゴニスト（US2003/0162712；US6,413,932）、抗TWEAK剤（例えば、特異的に結合する抗体もしくは抗原結合領域、または可溶性TWEAK受容体アンタゴニスト；US6,727,225を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合をアンタゴナイズするためのADAMジスインテグリンドメイン（US2002/0042368）、特異的に結合する抗eph受容体または抗エフリン抗体もしくは抗原結合領域（米国特許番号5,981,245；5,728,813；5,969,110；6,596,852；6,232,447；6,057,124及びその特許ファミリーメンバー）、及び抗PDGF-BBアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体または抗原結合領域）ならびにPDGF-BBリガンドに特異的に結合する抗体または抗原結合領域、及びPDGFRキナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域）が含まれる。追加の抗血管形成剤には、SD-7784（Pfizer, USA）；シレンギチド（Merck KGaA, Germany, EPO0770622）；ペガブタニブオクタナトリウム（Gilead Sciences, US

10

20

30

40

50

A) ; アルファスタチン (BioActa, UK) ; M-PGA (Celgene, USA, US5712291) ; イロマスタット (Arriva, USA, US5892112) ; エマキサニブ (Pfizer, USA, US5792783) ; バタラニブ (Novartis, Switzerland) ; 2-メトキシエストラジオール (EntreMed, USA) ; TLC ELL-12 (Elan, Ireland) ; 酢酸アネコルタブ (Alcon, USA) ; アルファ-D148Mab (Amgen, USA) ; CEP-7055 (Cephalon, USA) ; 抗Vn Mab (CruceCell, Netherlands) ; DAC抗血管形成剤 (ConjuChem, Canada) ; Angiocidin (InKine Pharmaceutical, USA) ; KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan) ; SU-0879 (Pfizer, USA) ; CGP-79787 (Novartis, Switzerland, EP0970070) ; ARGENT技術 (Ariad, USA) ; YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA) ; フィブリノゲン-E断片 (BioActa, UK) ; 血管形成阻害剤 (Trigen, UK) ; TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, USA) ; SC-236 (Pfizer, USA) ; ABT-567 (Abbott, USA) ; メタスタチン (EntreMed, USA) ; マスピン (Sosei, Japan) ; 2-メトキシエストラジオール (Oncology Sciences Corporation, USA) ; ER-68203-00 (IV AX, USA) ; BeneFin (Lane Labs, USA) ; Tz-93 (Tsumura, Japan) ; TAN-1120 (Takeda, Japan) ; FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP02233610) ; 血小板因子4 (Repligen, USA, EP407122) ; 血管内皮成長因子アンタゴニスト (Boreau, Denmark) ; ペバシズマブ (pINN) (Genentech, USA) ; 血管形成阻害剤 (SUGEN, USA) ; XL784 (Exelixis, USA) ; XL647 (Exelixis, USA) ; Mab、アルファ5ベータ3インテグリン、第2世代 (Applied Molecular Evolution, USA及びMedImmune, USA) ; エンザスタウリン塩酸塩 (Lilly, USA) ; CEP7055 (Cephalon, USA及びSanofi-Synthelabo, France) ; BC1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy) ; rBPI21及びBPI由来抗血管形成剤 (XOMA, USA) ; PI88 (Progen, Australia) ; シレンジチド (Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA) ; AVE8062 (Ajinomoto, Japan) ; AS1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand) ; SG292 (Telios, USA) ; エンドスタチン (Boston Childrens Hospital, USA) ; ATN161 (Attenuon, USA) ; 2-メトキシエストラジオール (Boston Childrens Hospital, USA) ; ZD6474 (AstraZeneca, UK) ; ZD6126 (Angiogene Pharmaceuticals, UK) ; PPI2458 (Praecis, USA) ; AZD9935 (AstraZeneca, UK) ; AZD2171 (AstraZeneca, UK) ; バタラニブ (pINN) (Novartis, Switzerland及びSchering AG, Germany) ; 組織因子経路阻害剤 (EntreMed, USA) ; ペガプタニブ (Pinn) (Gilead Sciences, USA) ; キサントルリゾール (Yonsei University, South Korea) ; ワクチン、遺伝子ベース、VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, USA) ; SPV5.2 (Supratek, Canada) ; SDX103 (University of California at San Diego, USA) ; PX478 (ProlX, USA) ; メタスタチン (EntreMed, USA) ; トロポニンI

10

20

30

40

50

(Harvard University, USA) ; SU6668 (SUGEN, USA) ; OXI4503 (OXIGENE, USA) ; オーグアニジン (Dimensional Pharmaceuticals, USA) ; モツボラミンC (British Columbia University, Canada) ; CDP791 (Celltech Group, UK) ; アチプリモド (pINN) (GlaxoSmithKline, UK) ; E7820 (Eisai, Japan) ; CYC381 (Harvard University, USA) ; AE941 (Aeterna, Canada) ; ワクチン、血管形成 (EntreMed, USA) ; ウロキナーゼプラスミノージェン活性化因子阻害剤 (Dendreon, USA) ; オグルファニド (pINN) (Melmott, USA) ; HIF- α 阻害剤 (Xenova, UK) ; CEP5214 (Cephalon, USA) ; BAY RES2622 (Bayer, Germany) ; アンジオシジン (InKine, USA) ; A6 (Angstrom, USA) ; KR31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea) ; GW2286 (GlaxoSmithKline, UK) ; EHT0101 (ExonHit, France) ; CP868596 (Pfizer, USA) ; CP564959 (OSI, USA) ; CP547632 (Pfizer, USA) ; 786034 (GlaxoSmithKline, UK) ; KRN633 (Kirin Brewery, Japan) ; 薬物送達システム、眼内、2-メトキシエストラジオール ; アンギネックス (Maastricht University, Netherlands、及びMinnesota University, USA) ; ABT510 (Abbott, USA) ; AAL993 (Novartis, Switzerland) ; VEGI (ProteomTech, USA) ; 腫瘍壊死因子- α 阻害剤 ; SU11248 (Pfizer, USA及びSUGEN USA) ; ABT518 (Abbott, USA) ; YH16 (Yantai Rongchang, China) ; S-3APG (Boston Childrens Hospital, USA及びEntreMed, USA) ; MAbs、KDR (ImClone Systems, USA) ; MAbs、 α 5 β (Protein Design, USA) ; KDRキナーゼ阻害剤 (Celltech Group, UK、及びJohnson & Johnson, USA) ; GFB116 (South Florida University, USA及びYale University, USA) ; CS706 (Sankyo, Japan) ; コンプレスタチンA4プロドラッグ (Arizona State University, USA) ; コンドロイチナーゼAC (IBEX, Canada) ; BAY RES2690 (Bayer, Germany) ; AGM1470 (Harvard University, USA、Takeda, Japan、及びTAP, USA) ; AG13925 (Agouron, USA) ; テトラチオモリブデート (University of Michigan, USA) ; GCS100 (Wayne State University, USA) ; CV247 (Ivy Medical, UK) ; CKD732 (Chong Kun Dang, South Korea) ; イルソグラジン (Nippon Shinyaku, Japan) ; RG13577 (Aventis, France) ; WX360 (Willex, Germany) ; スクアラミン (Genaera, USA) ; RPI4610 (Sirna, USA) ; ヘパナーゼ阻害剤 (Insight, Israel) ; KL3106 (Kolon, South Korea) ; ホノキオール (Emory University, USA) ; ZKCDK (Schering AG, Germany) ; ZK Angio (Schering AG, Germany) ; ZK229561 (Novartis, Switzerland、及びSchering AG, Germany) ; XMP300 (XOMA, USA) ; VGA1102 (Taisho, Japan) ; VE-カドヘリン-2アンタゴニスト (ImClone Systems, USA) ; バソスタチン (National Institutes of Health, USA) ; Flk-1 (ImClone Systems, USA) ; TZ93 (Tsumura, Japan) ; Tums

10

20

30

40

50

tatin (Beth Israel Hospital, USA) ; 切断型可溶性 FLT1 (血管内皮成長因子受容体1) (Merck & Co, USA) ; Tie-2 リガンド (Regeneron, USA) ; 及び トロンボスポンジン1 阻害剤 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA) が含まれる。。

【0291】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る治療剤のさらなる例には、成長因子に特異的に結合し、その活性を阻害する薬剤 (例えば、抗体、抗原結合領域、または可溶性受容体)、例えば、肝細胞成長因子 (HGF、分散因子としても知られている) のアンタゴニスト、及びその受容体 c-Met に特異的に結合する抗体または抗原結合領域が含まれる。

10

【0292】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、オートファジー阻害剤である。オートファジー阻害剤には、クロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (商標))、バフィロマイシン A1、5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド (AICAR)、オカダ酸、2A 型または 1 型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制性藻類毒素、cAMP のアナログ、及び cAMP レベルを上昇させる薬物、例えば、アデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド、及びビンブラスチンが含まれるがこれらに限定されない。また、ATG5 (オートファジーに関与する) を含むがこれらに限定されないタンパク質の発現を阻害するアンチセンスまたは siRNA も使用され得る。いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の療法には、オートファジー阻害剤が含まれる。

20

【0293】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る治療剤の別の例は、抗新生物剤である。いくつかの実施形態では、1 つ以上の追加の療法には、抗新生物剤が含まれる。抗新生物剤の非限定的な例には、アセマンナン、アクリルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンサー、アンセスチム、アルグラビン、三酸化ヒ素、BAM-002 (Novellos)、ベキサロテン、ビカルタミド、プロクスリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクホスフェート、DA3030 (Dong-A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサソ、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキシセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HIT ジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキシソルピシン、トレチノイン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルピシン、エポエチンベータ、エトポシドホスフェート、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナスチリド、フルダラビンホスフェート、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガミシン、ギメラシル／オテラシル／テガフルの組み合わせ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルピシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ、天然、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-l1a、インターフェロンベータ-l1b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ-l1a、インターフェロンガンマ-l1b、インターロイキン-1ベータ、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC9018 (Yakult)、レフル

30

40

50

ノミド、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リユープロレリン、レバミゾール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチ二本鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成刺激タンパク質、NSC 631570 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルピシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント、レニウム Re 186 エチドロネート、RIE レチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム (153 Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、ストロンチウム-89 クロリド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン、チロトリピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトトレキサート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、天然、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫ライセートワクチン、バルルピシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビルリジン、ジノスタチンスチマラマー、またはゾレドロン酸；アバレリックス；AE941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、APC8015 (Dendreon)、デシタビン、デキサミノグルテチミド、ジアジコン、EL532 (Elan)、EM800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (Amgen)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17免疫源、HLA-B7 遺伝子療法 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM862 (Cytran)、インターロイキン-2、イブロキシフェン、LDI200 (Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA125MAb (Biomira)、がんMAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2 及び Fc MAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (Trilex)、LYM-1-ヨウ素131MAb (Techniclone)、多型上皮ムチン-イトリウム90MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX6 (Galderna)、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグピソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL0903 (Shire)、ルビテカン、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルフォシン酸、SRL172 (SR Pharma)、SU5416 (SUGEN)、TA077 (Tanabe)、テトラチオモリブデート、タリブラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオブルプリン、チラパザミン、がんワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (New York University)、黒色腫ワクチン (Sloan Kettering Institute)、黒色腫腫瘍溶解産物ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性黒色腫細胞ライセートワクチン (Royal Newcastle Hospital)、またはバルスポダールが含まれる。

10

20

30

40

50

【0294】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用され得る治療剤の追加の例には、イピリムマブ (Yervoy (登録商標))；トレメリムマブ；ガリキシマブ；BMS-936558 (Opdivo (登録商標))としても知られているニボルマブ；ペムブロリズマブ (Keytruda (登録商標))；アベルマブ (Bave

ncio（登録商標））；AMP224；BMS-936559；RG7446としても知られているMPDL3280A；MEDI-570；AMG557；MGA271；IMP321；BMS-663513；PF-05082566；CDX-1127；抗OX40（Providence Health Services）；huMAbOX40L；アタシセプト；CP-870893；ルカツムマブ；ダセツズマブ；ムロモナブーCD3；イピルマブ；MEDI4736（Imfinzi（登録商標））；MSB0010718C；AMP224；アダリマブ（Humira（登録商標））；アドートラスツズマブエムタンシン（Kadcyla（登録商標））；アフリベルセプト（Eylea（登録商標））；アレムツズマブ（Campath（登録商標））；バシリキシマブ（Simulect（登録商標））；ベリムマブ（Benlysta（登録商標））；バシリキシマブ（Simulect（登録商標））；ベリムマブ（Benlysta（登録商標））；ブレンツキシマブベドチン（Adcetris（登録商標））；カナキヌマブ（Ilaris（登録商標））；セルトリズマブペゴル（Cimzia（登録商標））；ダクリズマブ（Zenapax（登録商標））；ダラツムマブ（Darzalex（登録商標））；デノスマブ（Prolia（登録商標））；エクリズマブ（Soliris（登録商標））；エファリズマブ（Raptiva（登録商標））；ゲムツズマブオゾガマイシン（Mylotarg（登録商標））；ゴリムマブ（Simpsoni（登録商標））；イブリツモマブチウキセタン（Zevalin（登録商標））；インフリキシマブ（Remicade（登録商標））；モタビズマブ（Numax（登録商標））；ナタリズマブ（Tysabri（登録商標））；オビヌツズマブ（Gazyva（登録商標））；オフアツムマブ（Arzerra（登録商標））；オマリズマブ（Xolair（登録商標））；パリビズマブ（Synagis（登録商標））；ペルツズマブ（Perjeta（登録商標））；ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））；ラキシバクマブ（Abthrax（登録商標））；トシリズマブ（Actemra（登録商標））；トシツモマブ；トシツモマブーi-131；ウステキヌマブ（Stelara（登録商標））；AMG102；AMG386；AMG479；AMG655；AMG706；AMG745；及びAMG951が含まれる。

10

20

30

40

50

【0295】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下のうちの1つ以上と組み合わせて使用され得る：SOS1阻害剤、Ras阻害剤（例えば、Ras（ON）阻害剤、例えば、RMC-6291またはRMC-6236）またはRas（OFF）阻害剤、例えば、アダグラシブまたはソトラシブ）、MEK阻害剤、EGFR阻害剤、または免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗PD1阻害剤、例えば、ペムブロリズマブ）。

【0296】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、ERRK阻害剤及びBRAF阻害剤と組み合わせて使用される（すなわち、三重の組み合わせ療法の一部として）。

【0297】

本開示に記載の化合物は、処置されている病態に応じて、本明細書に開示される薬剤または他の好適な薬剤と組み合わせて使用され得る。よって、いくつかの実施形態では、式（I）の1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される他の療法と共投与されるであろう。組み合わせ療法において使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第2の薬剤と同時にまたは別々に投与され得る。この組み合わせでの投与には、同じ投薬形態での2つの薬剤の同時投与、別々の投薬形態での同時投与、及び別々の投与が含まれ得る。すなわち、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び本明細書に記載の薬剤のいずれかは、同じ投薬形態と一緒に製剤化され、同時に投与され得る。代替的には、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び本明細書に記載の療法のいずれかは、同時に投与され得、その場合、薬剤の両方が別々の製剤に存在する。別の代替手段では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩

が投与され、続いて本明細書に記載の療法のいずれかが投与され得、またはその逆もあり得る。別々の投与プロトコルのいくつかの実施形態では、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び本明細書に記載の療法のいずれかは、数分空けて、または数時間空けて、または数日空けて投与される。

【0298】

本明細書に記載の方法のいくつかのいくつかの実施形態では、第1の療法（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩）及び1つ以上の追加の療法は、いずれかの順序で、同時にまたは逐次に投与される。第1の治療剤は、1つ以上の追加の療法から直ちに、最大で1時間、最大で2時間、最大で3時間、最大で4時間、最大で5時間、最大で6時間、最大で7時間、最大で8時間、最大で9時間、最大で10時間、最大で11時間、最大で12時間、最大で13時間、14時間、最大で16時間、最大で17時間、最大で18時間、最大で19時間、最大で20時間、最大で21時間、最大で22時間、最大で23時間、最大で24時間、または最大で1～7、1～14、1～21もしくは1～30日前または後に投与され得る。

10

【0299】

キット／製造品

本明細書には、所定の実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の化合物、組成物、または方法と共に使用するためのキット及び製造品が開示される。そのようなキットには、1つ以上の容器、例えば、バイアル、チューブ等を受容するように区画化された担体、パッケージ、または容器が含まれ、容器（複数可）の各々は、本明細書に記載の方法において使用される別の要素のうちの1つを含む。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が含まれる。1つの実施形態では、容器は、多様な物質、例えば、ガラスまたはプラスチックから形成される。

20

【0300】

キットは、典型的には、含有物を列挙したラベル及び／または使用のための指示書、及び使用のための指示書を有するパッケージ挿入物が含まれる。指示書のセットもまた、典型的に含まれるであろう。

【0301】

1つの実施形態では、ラベルは、容器上にあり、または容器に関連付けられている。1つの実施形態では、文字、数またはラベルを形成する他の特徴が容器自体に結合され、成形され、または刻み込まれる場合、ラベルは容器上にあり、それが、例えば、パッケージ挿入物として容器も保持する入れ物または担体内に存在する場合、ラベルは容器に関連付けられる。1つの実施形態では、ラベルは、含有物が特定の治療的用途のために使用されるべきことを示すために使用される。ラベルはまた、本明細書に記載の方法等における、含有物の使用のための指示を示す。

30

【0302】

所定の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書で提供される化合物を含有する1つ以上の単位投薬形態を含有するパックまたはディスペンサーデバイスで提供される。パックは、例えば、金属またはプラスチックホイル、例えば、ブリストアパックを含有する。1つの実施形態では、パックまたはディスペンサーデバイスは、投与のための指示書が付随する。1つの実施形態では、パックまたはディスペンサーはまた、医薬品の製造、仕様、または販売を規制する政府当局によって規定された形態の容器に関連付けられた警告が付随し、これは、ヒトまたは動物投与のための薬物の形態の当局による承認を反映する。そのような警告は、例えば、薬物のための米国食品医薬品局によって承認されたラベル、または承認された製品挿入物である。1つの実施形態では、適合性薬学的担体中で製剤化された本明細書で提供される化合物を含有する組成物もまた、調製され、適切な容器内に入れられ、示される病態の処置のためにラベル付けされる。

40

【0303】

例示的な実施形態

本開示は、以下の実施形態によってさらに説明される。実施形態の各々の特徴は、適切

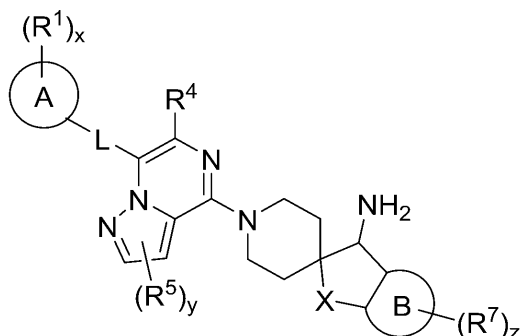
50

かつ実用的な場合、他の実施形態のいずれかと組み合わせ可能である。

【0304】

実施形態 P 1 . 式 (I) の化合物：

【化 3 8】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩（式中、

環 A は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールを形成し、これらの各々は、1～4 個の R^6 基で任意に置換されており、前記縮合ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

L は、結合、S、O、C(O)、または $N(R^d)$ であり；

R^d は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

X は、 $CR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^{3a} 、または O であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、または $-NH_2$ であり；

各 R^5 は、独立して、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $-(C_1 - C_6$ アルキレン) $(C_1 - C_6$ アルコキシ)、または $C_1 - C_6$ アルキル-OH であり；

環 B は、縮合フェニルまたは N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリールであり；

各 R^6 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^7 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル-OH、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R$

10

20

30

40

50

a) (R^b)、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

x は、0～5 であり；

y は、0～2 であり；

z は、0～4 であり；

前記化合物における 1 つ以上の水素原子は、重水素によって任意に置き換えられている。

【0305】

実施形態 P 2 .

環 A は、 C_3-C_5 シクロアルキル、フェニル、6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有する、

実施形態 P 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0306】

実施形態 P 3 .

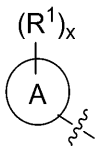
環 A は、シクロプロピル、フェニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソキサゾリル、またはチオフェニルである、

実施形態 P 1 または P 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0307】

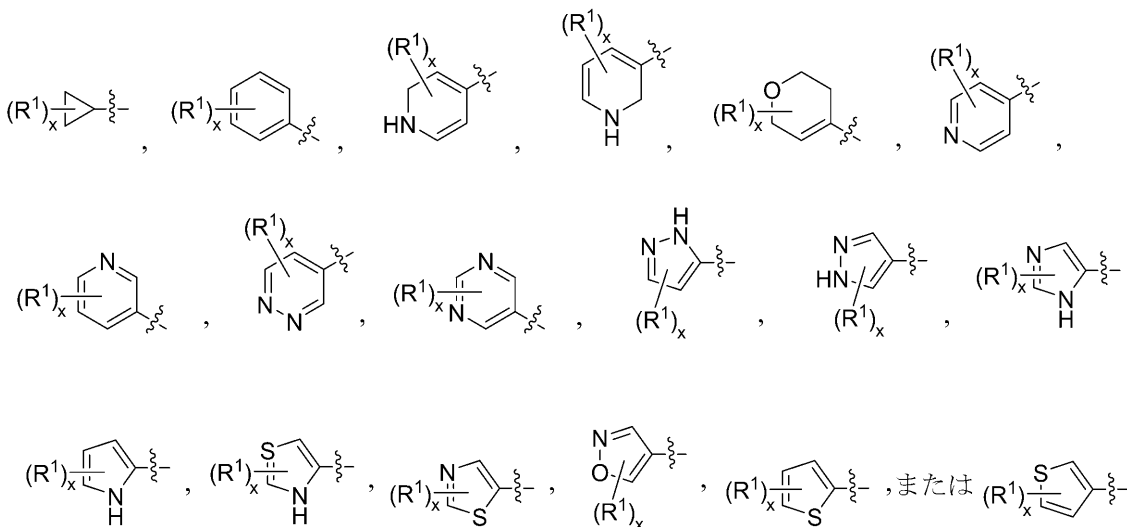
実施形態 P 4 .

【化 3 9】



は、

【化 4 0】



である、

実施形態 P 1～P 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0308】

10

20

30

40

50

実施形態 P 5 .

x は、0、1、2、または3である、

実施形態 P 1～P 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0309】

実施形態 P 6 .

各 R^1 は、独立して、ハロ、シアノ、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 C_1-C_3 アルキル、オキソ、ヒドロキシ、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキル-OH、 C_1-C_3 アルキル-CN、 $-C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-C(O)(C_1-C_3$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_3$ アルキル)、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 C_3-C_5 シクロアルキル、フェニル、または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、N 及び O から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有し；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって縮合フェニル、5～6 員ヘテロシクロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールを形成し、これらの各々は、1～2 個の R^6 基で任意に置換されており、縮合ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは、N、O、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含有し；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、 C_1-C_3 アルキルまたは C_1-C_3 アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_5 シクロアルキルであり；

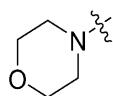
各 R^6 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、または C_1-C_3 ハロアルキルである、実施形態 P 1～P 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0310】

実施形態 P 7 .

各 R^1 は、独立して、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、シクロプロピル、または

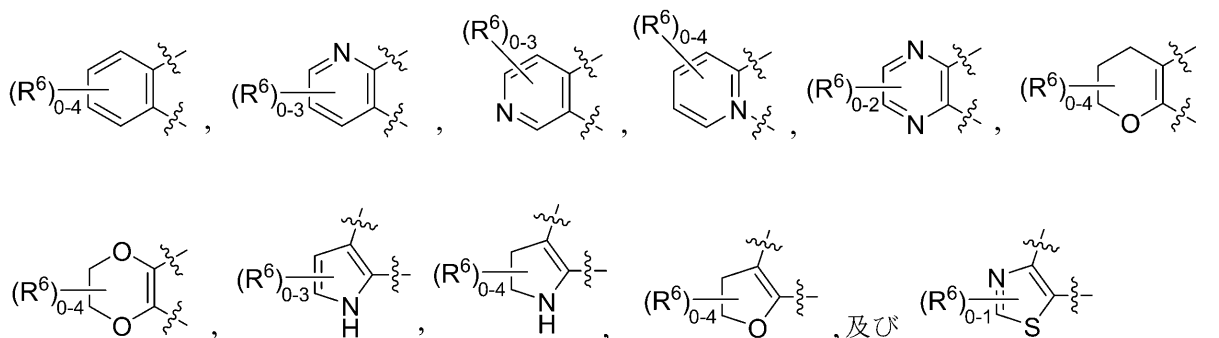
【化 4 1】



であり；

または 2 つの R^1 基は、それらが結合した炭素原子またはヘテロ原子と一緒になって

【化 4 2】



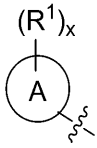
から選択される縮合基を形成する、

実施形態 P 1 ～ P 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 1 1 】

実施形態 P 8 .

【 化 4 3 】



10

は、

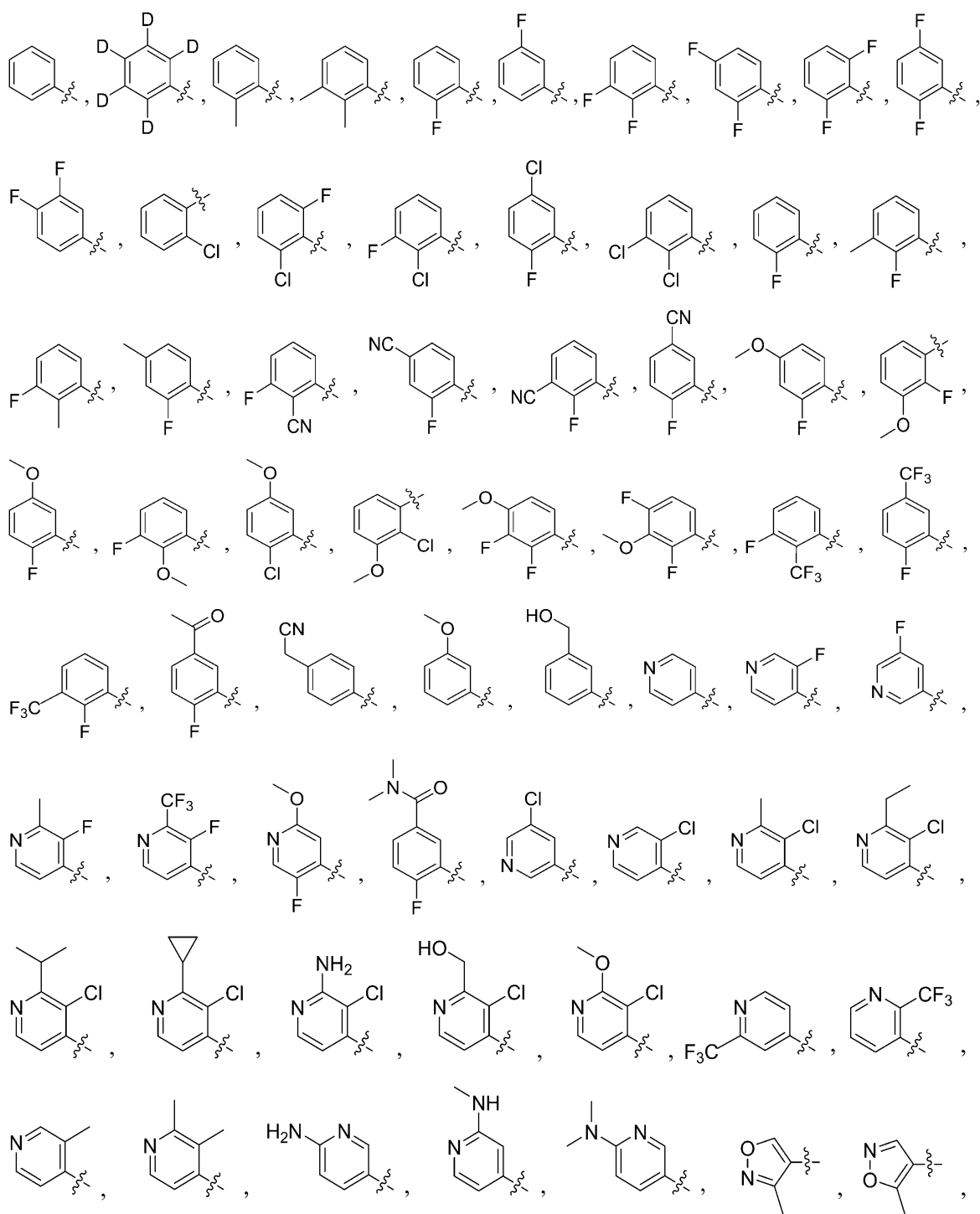
20

30

40

50

【化 4 4 - 1】



10

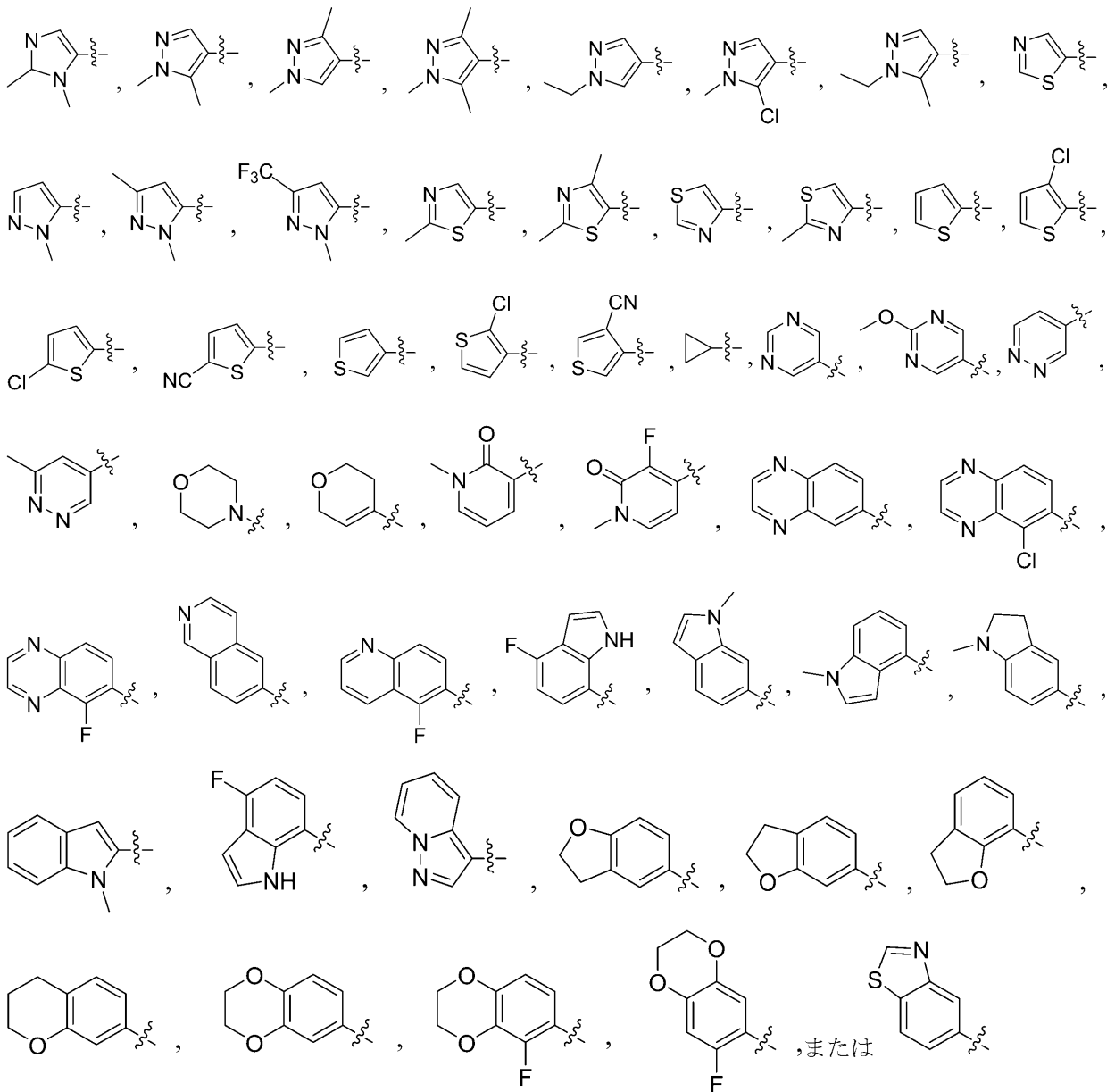
20

30

40

50

【化 4 4 - 2】



10

20

30

である、

実施形態 P 1 ~ P 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0 3 1 2】

実施形態 P 9 .

L は、結合である、実施形態 P 1 ~ P 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【0 3 1 3】

実施形態 P 1 0 .

L は、S である、

実施形態 P 1 ~ P 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0 3 1 4】

実施形態 P 1 1 .

L は、O である、実施形態 P 1 ~ P 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0 3 1 5】

50

実施形態 P 1 2 .

L は、C (O) である、実施形態 P 1 ~ P 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0316】

実施形態 P 1 3 .

L は、N (R^d) であり；

R^d は、H または C₁ - C₃ アルキルである、

実施形態 P 1 ~ P 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0317】

実施形態 P 1 4 .

X は、C R^{3 a} R^{3 b}、N R^{3 a}、または O であり；

R^{3 a} 及び R^{3 b} は、独立して、H または C₁ - C₃ アルキルである、

実施形態 P 1 ~ P 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0318】

実施形態 P 1 5 .

X は、CH₂、N (H)、N (CH₃)、または O である、実施形態 P 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0319】

実施形態 P 1 6 .

R⁴ は、H、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキル - OH、C₁ - C₃ ハロアルキル、または - NH₂ である、

実施形態 P 1 ~ P 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0320】

実施形態 P 1 7 .

R⁴ は、H、CH₃、- CH₂OH、- CH₂F、または - CHF₂ である、

実施形態 P 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0321】

実施形態 P 1 8 .

y は、0 または 1 である、

実施形態 P 1 ~ P 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0322】

実施形態 P 1 9 .

各 R⁵ は、独立して、ハロ、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ ハロアルキル、- (C₁ - C₃ アルキレン) (C₁ - C₃ アルコキシ)、または C₁ - C₃ アルキル - OH である、実施形態 P 1 ~ P 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0323】

実施形態 P 2 0 .

各 R⁵ は、独立して、Cl、F、- CH₂F、- CHF₂、- CH₂OCH₃、または - CH₂OH である、

実施形態 P 1 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0324】

実施形態 P 2 1 .

環 B は、縮合フェニルまたは N、O、及び S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、

実施形態 P 1 ~ P 2 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【0325】

実施形態 P 2 2 .

環 B は、縮合フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリル、またはオキサゾリルである、

実施形態 P 2 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0326】

実施形態 P 2 3 .

z は、0、1、または2である、

実施形態 P 1 ~ P 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【0327】

実施形態 P 2 4 .

各 R^7 は、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル-OH、ヒドロキシ、シアノ、 $-Si(R^a)(R^b)(R^c)$ 、 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-OP(O)(R^a)(R^b)$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または $C_1 - C_3$ ハロアルキルであり；

各 R^a 、 R^b 、及び R^c は、独立して、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_5$ シクロアルキルである、

20

実施形態 P 1 ~ P 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0328】

実施形態 P 2 5 .

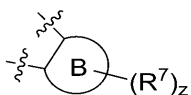
各 R^7 は、独立して、 CH_3 、F、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、または $-CHF_2$ である、実施形態 P 2 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0329】

実施形態 P 2 6 .

【化 4 5】

30

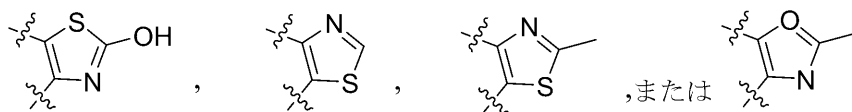
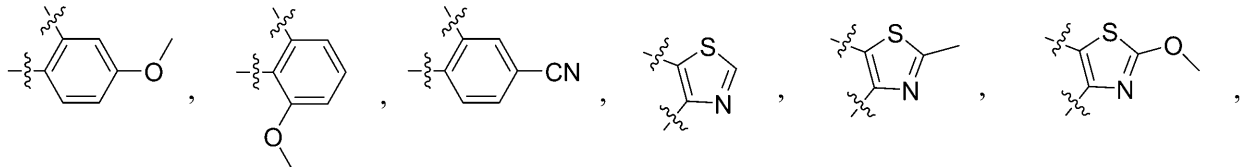
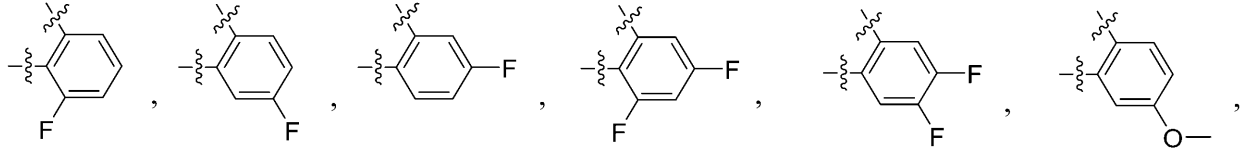
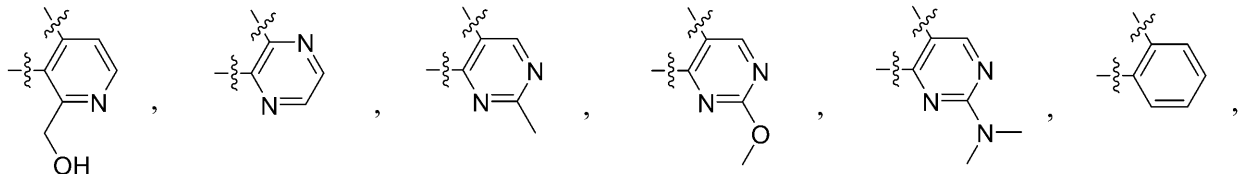
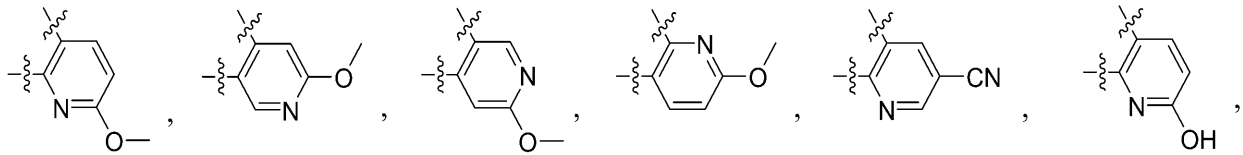
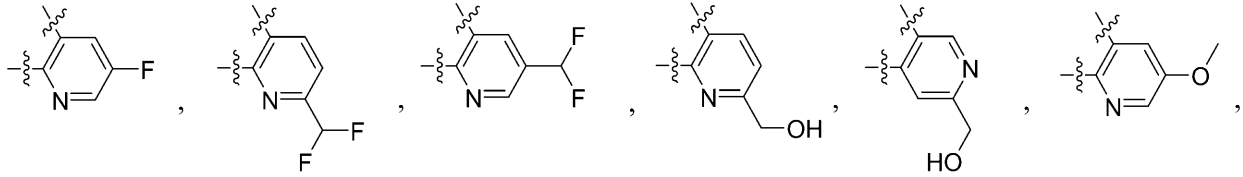
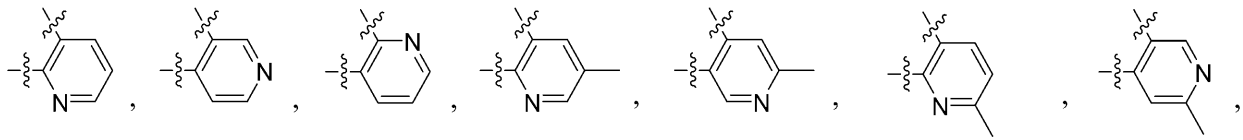


は、

40

50

【化 4 6】



である、

実施形態 P 1 ～ P 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0330】

実施形態 P 2 7 . 前記化合物は、式 (I I a) 、 (I I b) 、 (I I c) 、または (I I d) :

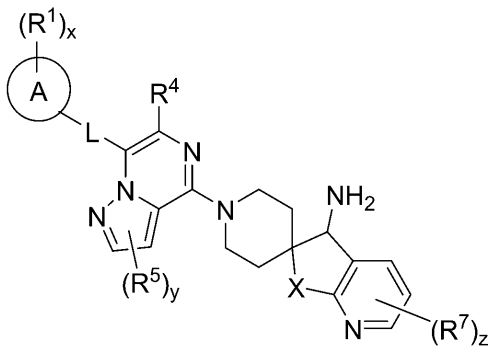
10

20

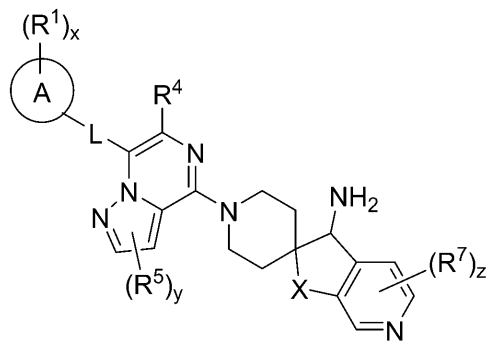
30

40

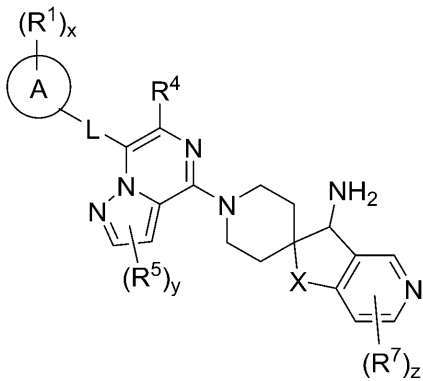
【化 4 7】



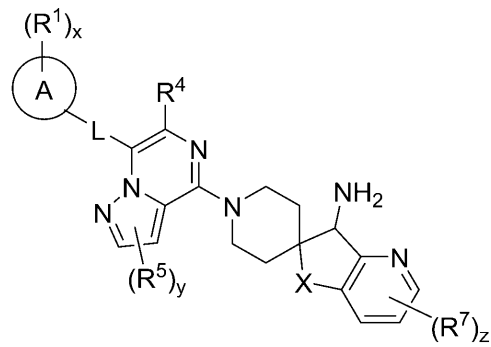
(IIa)



(IIb)



(IIc)



(IIId)

のものである、

実施形態 P 1 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 3 1】

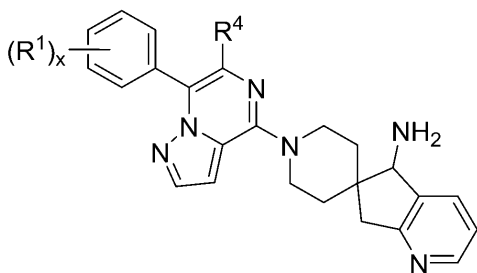
実施形態 P 2 8 .

L は、結合である、実施形態 P 2 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 3 2】

実施形態 P 2 9 . 前記化合物は、式 (I I a - 1) :

【化 4 8】



(IIa-1)

のものである、

実施形態 P 2 7 に記載の化合物または P 2 8、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 3 3】

実施形態 P 3 0 .

各 R^1 は、独立して、ハロであり；

x は、0、1、または2であり；

R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである、

実施形態 P 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【0334】

実施形態 P 3 1 .

R^1 は、F であり；

x は、0 または 1 であり；

R^4 は、 $-CH_3$ である、

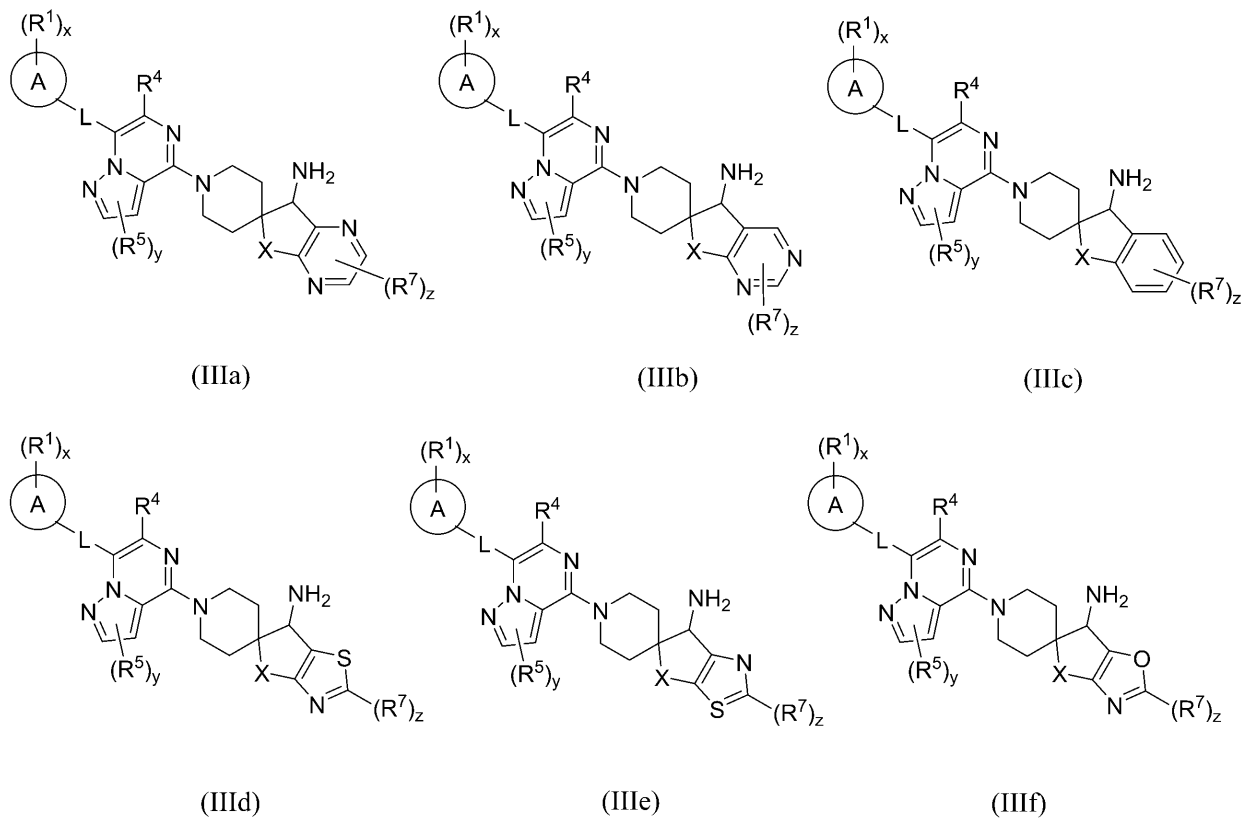
実施形態 P 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【0335】

実施形態 P 3 2 . 前記化合物は、式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、または (IIIf)：

【化49】



20

30

のものである、実施形態 P 1 ~ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

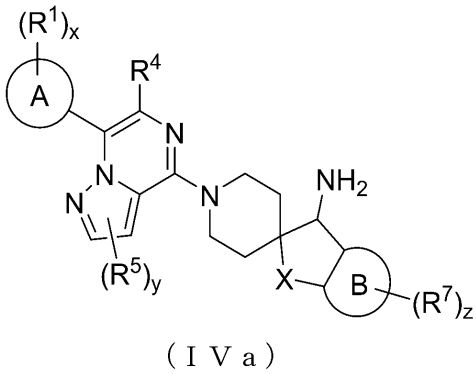
40

【0336】

実施形態 P 3 3 . 前記化合物は、式 (IVa)：

50

【化 5 0】



10

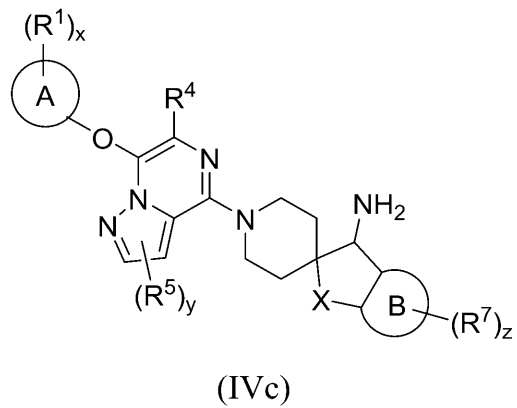
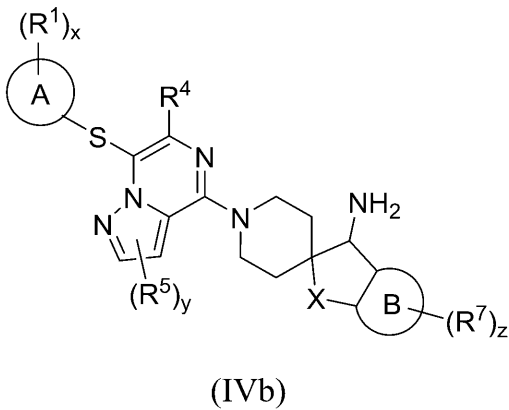
である、実施形態 P 1 ～ P 9 及び P 1 4 ～ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 3 7 】

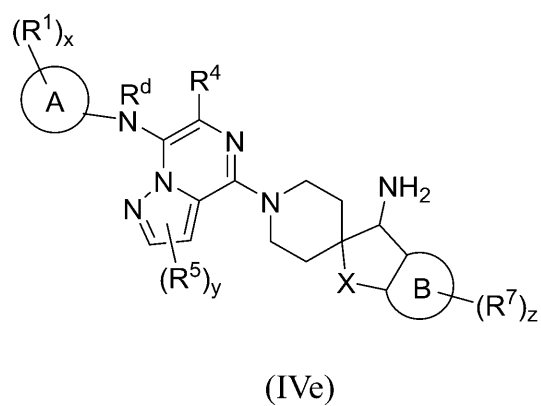
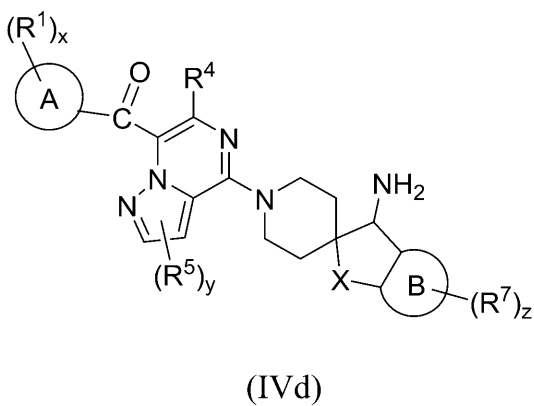
実施形態 P 3 4 . 前記化合物は、式 (I V b) 、 (I V c) 、 (I V d) 、または (I V e) :

【化 5 1】

20



30



40

のものである、実施形態 P 1 ～ P 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【 0 3 3 8 】

実施形態 P 3 5 . 表 1 の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

50

【0339】

実施形態 P 3 6 . 実施形態 P 1 ~ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

【0340】

実施形態 P 3 7 . S H P 2 を阻害する方法であって、S H P 2 を有効量の実施形態 P 1 ~ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または実施形態 P 3 6 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【0341】

実施形態 P 3 8 . S H P 2 調節に関連する疾患の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の実施形態 P 1 ~ P 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、または実施形態 P 3 6 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

10

【0342】

実施形態 P 3 9 . 前記疾患は、ヌーナン症候群、レオパード症候群、若年性骨髄単球性白血病、神経芽細胞腫、黒色腫、急性骨髄性白血病、乳癌、肺癌、結腸癌、または脳癌である、実施形態 P 3 8 に記載の方法。

【0343】

実施形態 P 4 0 . 前記脳癌は、膠芽腫である、実施形態 P 3 9 に記載の方法。

【実施例】

【0344】

20

以下に提供される実施例及び調製は、本開示の化合物及びそのような化合物を試験するための方法をさらに示し、例示する。本開示の範囲は、どのようなも以下の実施例の範囲に限定されないことを理解されたい。

【0345】

記載される実施例における化学的反応は、本明細書に開示される多数の他の化合物を調製するために容易に適応され得、本開示の化合物を調製するための代替的方法是、本開示の範囲内とみなされる。例えば、本開示による例示されていない化合物の合成は、当業者に明らかな修飾によって、例えば、適切に保護する干渉基によって、記載されているもの以外の当該技術分野で知られている他の好適な試薬を利用することによって、または反応条件、試薬、及び出発物質の慣用の修飾を行うことによって実施され得る。代替的には、本明細書に開示されるまたは当該技術分野で知られている他の反応は、本開示の他の化合物を調製するための適用可能性を有するものとして認識されるであろう。

30

【0346】

以下の略語は、本出願のために関係し得る。

略語

A C N または M e C N : アセトニトリル

A c O H : 酢酸

A I B N : アゾビスイソブチロニトリル

a q : 水性

B F ₃ . E t ₂ O : 三フッ化ホウ素エーテレート

40

B i s - p i n : ビス (ピナコラト) ジボロン

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

B o c ₂ O : ジ- t e r t - ブチルデカルボネート

B S A : ウシ血清アルブミン

c o n c . : 濃縮

D A S T : ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

D C M : ジクロロメタン

D I B A L - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D I E A または D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

D i F M U P : 6 , 8 - ジフルオロ - 4 - メチルウンベリフェリルホスフェート

50

ジオキサン：1，4-ジオキサン	
DMA：N，N-ジメチルアセトアミド	
DMF：ジメチルホルムアミド	
DMSO：ジメチルスルホキシド	
DTT：ジチオスレイトール	
EDTA：エチレンジアミン四酢酸	
Et ₂ O：ジエチルエーテル	
Et ₃ N：トリエチルアミン	
EtOAc：酢酸エチル	
EtOH：エタノール	10
h：時（複数可）	
HEPES：4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
HPLC：高速液体クロマトグラフィー	
IBX：2-ヨードキシ安息香酸	
iPr ₂ O：ジイソプロピルエーテル	
iPrOH：イソプロピルアルコール	
KOAc：酢酸カリウム	
L：リットル	
LCMS：液体クロマトグラフィー／質量分析	
LDA：リチウムジイソプロピルアミド	20
m-CPBA：3-クロロ過安息香酸	
mCPBA：メタ-クロロペルオキシ安息香酸	
Max：最大	
2-MeTHF：2-メチルテトラヒドロフラン	
MeOH：メタノール	
min：分	
Min：最小	
MTBE：tert-ブチルメチルエーテル	
NBS：N-ブロモスクシンイミド	
n-BuLi：n-ブチルリチウム	30
NMP：N-メチルピロリジノン	
NMR：核磁気共鳴	
Pd（AmPhos） ₂ Cl ₂ ：ジクロロビス（p-メチルアミノフェニル-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（II）	
Pd（dba） ₂ ：パラジウム（0）ビス（ジベンジリデンアセトン）	
Pd（dppf）Cl ₂ ：ジクロロビス（1，1'-ジフェニルホスフィノフェロセン）-パラジウム（II）	
Pd（PPh ₃ ） ₄ ：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）	
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）	
PPTS：ピリジニウムp-トルエンスルホネート	40
psi：平方インチ当たりのポンド	
Py・HBr ₃ ：ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド	
rt：保持時間	
RT：室温	
SFC：超臨界流体クロマトグラフィー	
SPhos Pd G2：クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジメトキシ-1，1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル）]パラジウム（II）	
SPhos Pd G4：メタンスルホナト（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）（2'-メチルアミノ-1，1'-ビフェニル-2-イル）	50

パラジウム (I I)

S P h o s : 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

T B A B : テトラブチルアンモニウムブロミド

T B S : t e r t -ブチルジメチルシリル

t -B u O K : カリウム t e r t -ブトキシド

T E A : トリエチルアミン

T F A : トリフルオロ酢酸

T F A A : 無水トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T i (O E t) ₄ : チタン (I V) エトキシド

T I P S : トリイソプロピルシリル

T I P S C l : トリイソプロピルシリルクロリド

X a n t P h o s : 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサント

ン
X P h o s P d G 4 : メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (I I)

X P h o s : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル

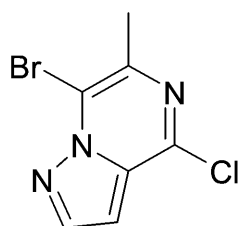
【0347】

合成例

中間体化合物

実施例 i - 1 . 中間体 A - 1 (7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン)

【化52】



工程 a : D M F (3 L) 中のエチルピラゾール-3-カルボキシレート (510 g、3.64 mol) の溶液に1-クロロプロパン-2-オン (504 g、5.46 mol) 及び炭酸カリウム (1005 g、7.27 mol) を室温で N₂ 下で添加し、混合物を2時間攪拌した。残渣を水 (7.00 L) に注いだ。水性相を酢酸エチル (3.00 L * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (3.00 L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 1 / 1) によって精製してエチル2-アセトニルピラゾール-3-カルボキシレート (139 g、680 mmol) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (400 M H z, C D C l₃) δ 7.56 (d, J = 2.0 H z, 1 H), 6.91 (d, J = 2.0 H z, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 4.31 (q, J = 7.2 H z, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.2 H z, 3 H)。

【0348】

工程 b : C H₃ C O₂ H (690 mL) 中のエチル2-アセトニルピラゾール-3-カルボキシレート (139 g、708 mmol) の溶液に C H₃ C O₂ N H₄ (273 g、3.54 mol) を室温で N₂ 下で添加した。反応物を130℃で16時間攪拌した。溶

液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～1／1）によって精製して6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(68.0g、433mmol)を茶色の固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.8(s, 1H), 7.79(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.06(d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.31(d, J = 1.2 Hz, 3H)。

【0349】

工程c: DMF(340mL)中の6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(68.0g、455mmol)の溶液にNBS(89.2g、501mmol)を0℃で N_2 下で添加した。反応物を0℃で5分間攪拌した。残渣を亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液(2.00L)及び H_2O (2.00L)に注いだ。水性相を酢酸エチル(1.50L×3)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(2.00L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をMTBE(80.0mL)で室温で30分間トリチュレートして7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(43.0g、182mmol)を白色の固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 11.1(s, 1H), 7.90(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22(d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.49(s, 3H)。

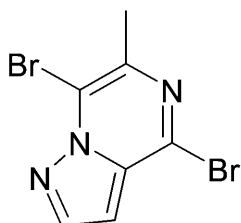
【0350】

工程d: PCl_3 (215mL)中の7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(43.0g、188mmol)の溶液を110℃で20分間 N_2 下で攪拌した。残渣を水(1.50L)に慎重に注ぎ、5分間攪拌した。水性相のpH値を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で約7に調整した。水性相を酢酸エチル(1.00L×2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(1.00L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～1／1)によって精製して7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(33.0g、131mmol)をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.68(s, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.9。

【0351】

実施例i-2. 中間体A-2(4,7-ジブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン)

【化53】



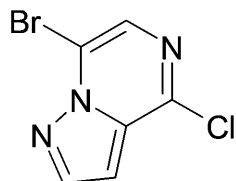
DCM(200mL)中の7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン(19.0g、83.3mmol)の溶液に臭化ホスホリル(11mL、108mmol)及びDMF(6mL)を添加した。混合物を40℃で6時間攪拌した。混合物を水(200mL)に徐々に注ぎ、酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～0／1)によって精製して4,7-ジブロモ-6-メチル

ーピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (15.0 g、51.5 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【0352】

実施例 i-3. 中間体 A-3 (7-ブロモ-4-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン)

【化54】



10

工程 a: ジオキサン (1400 mL) 中のピラゾール-3-カルボン酸 (200 g、1.78 mol) の混合物に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (318 g、1.96 mol) を一度に室温で添加した。反応混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。次いで混合物にアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (214 mL、1.96 mol) を一度に 50℃ で添加した。反応混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。次いで混合物に HCl の水溶液 (12 M、743 mL) を一度に 50℃ で添加した。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。次いで混合物を真空下で濃縮した。残渣に水 (2.00 L) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、水 (500 mL * 2) で洗浄して粗製ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H)-オン (100 g) を茶色の固体として得、これを精製をせずに次の工程さらなるに使用した。

20

【0353】

工程 b: DMF (700 mL) 中の先に得られた粗製ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H)-オン (100 g) の溶液に AcOH (127 mL、2.22 mol) 及び NBS (132 g、0.74 mol) を 0℃ で N₂ 下で添加した。反応物を 0℃ で 5 分間攪拌し、次いで氷水に注いだ。水性相を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製 7-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H)-オン (80 g) を得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

30

【0354】

工程 c: PCl₃ (800 mL、8.61 mol) 中の粗製 7-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H)-オン (80 g) の溶液を 100℃ で 2 時間攪拌した。残渣を水 (500 mL) に慎重に注いだ。水性相の pH 値を NaHCO₃ の飽和溶液で約 7 に調整した。水性相を酢酸エチル (300 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 1/1) によって精製し、続いて prep-HPLC (中性条件) によって精製して 7-ブロモ-4-クロロ-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (30.0 g、128 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 233.9。

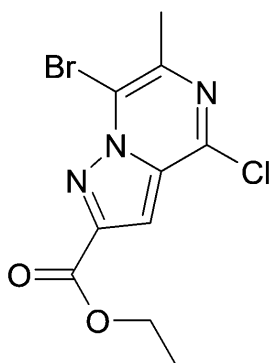
40

【0355】

実施例 i-4. 中間体 A-4 (エチル 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート)

50

【化 5 5】



10

工程 a：アセトン（100 mL）中のジエチル 3, 5-ピラゾールジカルボキシレート（4.4 g、21 mmol）の混合物に炭酸カリウム（3.9 g、28.2 mmol）、次いで 1-クロロプロパン-2-オン（1.8 mL、23.0 mmol）を室温で添加した。反応混合物を 55℃で 3 時間撹拌した。次いで混合物を真空下で濃縮した。残渣に水（100 mL）を添加し、水性相を酢酸エチル（150 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してエチル 4-ヒドロキシ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（5.83 g）を茶色の油として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

20

【0356】

工程 b：AcOH（90 mL）中の先に得られた粗製ジエチル 3, 5-ピラゾールジカルボキシレート（5.83 g）の混合物に酢酸アンモニウム（33.5 g、435.0 mmol）を添加した。反応混合物を 120℃で 20 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで水（300 mL）に注ぎ、15 分間撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して粗製エチル 7-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.01 g）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

30

【0357】

工程 c：0℃に冷却されたジクロロメタン（40 mL）中の先に得られた粗製エチル 7-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.01 g）の混合物に NBS（1.95 g、11.0 mmol）を添加した。次いで反応物を 0℃で 1 時間撹拌した。ジクロロメタン（120 mL）及びチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液（200 mL）を添加し、混合物を 30 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して粗製エチル 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.43 g）を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

40

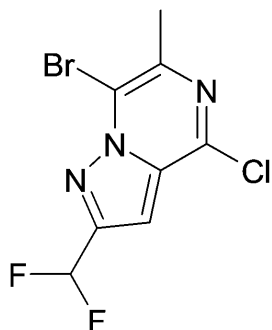
【0358】

工程 d：PCl₃（38 mL、408 mmol）中の粗製エチル 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.43 g）の溶液を 120℃で 2 時間撹拌した。残渣を水（500 mL）に慎重に注いだ。水性相の pH 値を NaHCO₃ の飽和溶液で約 7 に調整した。水性相を酢酸エチル（300 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してエチル 7-ブロモ-6-メチル-4-（5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート（2.18 g、6.84 mmol）を薄茶色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.60（s

50

, 1 H), 4.41 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 320.0。
【0359】

実施例 i-5. 中間体 A-5 (エチル 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート)
【化56】



10

工程 a: -78℃で冷却された無水 THF (40 mL) 中のエチル 7-ブロモ-6-メチル-4-(5-オキソスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボキシレート (1 g、3.14 mmol) の混合物に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、7 mL、7 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -78℃で 1.5 時間攪拌し、次いで 0℃に温めた。ロッシェル塩の飽和水溶液 (10 mL) を添加し、次いで水 (40 mL) 及び酢酸エチル (40 mL) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 8/2 ~ 6/4) によって精製して 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メタノール (535 mg、1.93 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.97 (s, 1 H), 5.42 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 277.9。
【0360】

20

30

工程 b: 0℃に冷却されたジクロロメタン (20 mL) 中の 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) メタノール (0.53 g、1.92 mmol) の混合物にデスマーチンペルヨージナン (1.0 g、2.36 mmol) を部分ずつ添加した。反応物を 0℃で 45 分間、次いで 45 分室温で攪拌した。チオ硫酸ナトリウム (20 mL)、重炭酸ナトリウム (20 mL) 及びジクロロメタン (20 mL) の飽和水溶液を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して粗製 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルバルデヒド (0.82 g) を茶色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。

40

【0361】

工程 c: -20℃で冷却されたジクロロメタン (20 mL) 中の粗製 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルバルデヒド (0.82 g) の混合物にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.6 mL、12.1 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -20℃で 2 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。混合物を 0℃に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (20 mL) を徐々に添加し、次いで

50

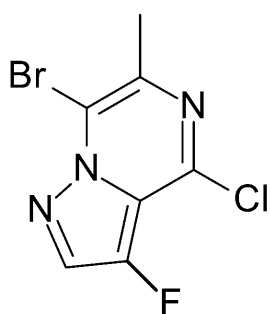
固体重炭酸ナトリウムを添加して水性相のpH値を約8に調整した。水(20mL)及びジクロロメタン(30mL)を添加し、混合物を疎水性カートリッジ(液/液抽出カラム、Radleys(登録商標))で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=100/0~95/5)によって精製して7-ブromo-4-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン(437mg、1.47mmol)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 (br s, 1H), 7.37 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 297.9。

【0362】

10

実施例 i-6. 中間体 A-6 (7-ブromo-4-クロロ-3-フルオロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン)

【化57】



20

工程 a: DMSO(110mL)中の4-フルオロ-1H-ピラゾール(5g、58mmol)の混合物に炭酸セシウム(2.8g、87mmol)次いで1-ブromo-2,2-ジメトキシプロパン(11g、8.2mL、61mmol)を室温で添加した。反応混合物を120℃で5日間攪拌した。反応混合物を水(600mL)に注ぎ、水性相を酢酸エチル(2*150mL)で抽出した。組み合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して黄色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=85/15)によって精製して1-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-フルオロ-ピラゾール(7.69g)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (dd, J = 4.4 Hz, J = 0.8 Hz 1H), 7.46 (dd, J = 4.4 Hz, J = 0.8 Hz 1H), 4.13 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 1.08 (s, 3H)。

30

【0363】

工程 b: 乾燥THF(150mL)中の1-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-フルオロ-ピラゾール(7.69g、40.9mmol)の溶液にLDA(ヘキサン中の2.1mLのnBuLi 2.5M及び10mLのTHF中の7.5mLのジイソプロピルアミンを用いて新たに調製された、52.5mmol)を-70℃でN₂下で滴下して添加した。反応混合物を1時間-70℃で攪拌し、次いでエチルクロロホルメート(6.65g、61.3mmol)を-70℃で滴下して添加した。反応混合物を30分攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物をNH₄Clの溶液に注ぎ、酢酸エチル(2*150mL)で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して橙色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=9/1)によって精製してエチル2-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-フルオロ-ピラゾール-3-カルボキシレート(9.73g)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J =

40

50

4.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H), 1.30 (m, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS m/z [M+Na]⁺ 283.2。

【0364】

工程c: 混合物THF/水1/1 (25 mL) 中のエチル2-(2,2-ジメトキシプロピル)-4-フルオロ-ピラゾール-3-カルボキシレート (9.73 g、37.4 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (4.26 g、28.6 mL、374 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮して粗製エチル2-アセトニル-4-フルオロ-ピラゾール-3-カルボキシレートを白色の固体として得 (7.95 g)、これをさらなる精製をせずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 215.1。

10

【0365】

工程d: AcOH (10.6 mL) 中のエチル2-アセトニル-4-フルオロ-ピラゾール-3-カルボキシレート (7.95 g、37.1 mmol) の混合物に酢酸アンモニウム (14.3 g、186 mmol) を添加した。反応混合物を還流下で15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。水 (300 mL) 及び酢酸エチル (300 mL) を添加し、水性層を分離し、DCM (300 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して粗生成物を得、これをジイソプロピルエーテル (40 mL) 及び酢酸エチル (2 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して3-フルオロ-6-メチル-5H-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-オン (5.03 g、30.1 mmol) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 168.1。

20

【0366】

工程e: 0℃に冷却されたDMF (150 mL) 中の3-フルオロ-6-メチル-5H-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-オン (5.03 g、30.1 mmol) の混合物にNBS (5.62 g、31.6 mmol) を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈した。チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液 (700 mL) を添加し、混合物を30分間室温で攪拌し、次いで酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。固体を相間から濾過して粗生成物 (1.1 g) を提供した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して茶色の固体 (4.9 g) を提供した。得られた組み合わせた粗生成物をアセトニトリル (20 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して7-ブロモ-3-フルオロ-6-メチル-5H-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-オン (5.17 g、21 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 2.25 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 246.0。

30

【0367】

工程f: PCl₃ (66 g、40 mL、430 mmol) 中のエチル7-ブロモ-3-フルオロ-6-メチル-5H-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-オン (5.3 g、22 mmol) の溶液を2時間加熱して還流した。残渣を室温に冷却し、氷冷水 (800 mL) に慎重に注ぎ、得られた混合物を45分間攪拌した。水性相を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。水性相のpH値をNaHCO₃の飽和溶液で約7に調整した。水性相を酢酸エチル (300 mL×2) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをジイソプロピルエーテル (40 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して7-ブロモ-4-クロロ-3-フルオロ-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン (4.95 g、18.7 mmol) をベージュ色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMS

40

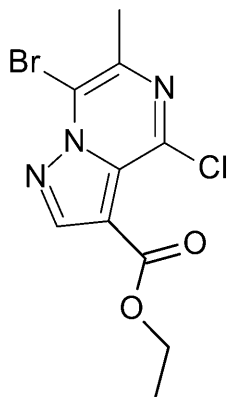
50

O-d 6) d 8.44 (s, 1H), 2.57 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 264.0。

【0368】

実施例 i-7. 中間体 A-7 (エチル 7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-3-カルボキシレート)

【化58】



10

20

工程 a: DMSO (210 mL) 中のエチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (15 g、107.0 mmol) の混合物に炭酸カリウム (5.2 g、161 mmol) を、次いで 1-ブロモ-2,2-ジメトキシプロパン (21 g、15.90 mL、117.7 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 120℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) に注ぎ、水性相を酢酸エチル (2×400 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して橙色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 7/3) によって精製してエチル 1-(2,2-ジメトキシプロピル)ピラゾール-4-カルボキシレート (17.5 g) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 243.2。

30

【0369】

工程 b: 乾燥 THF (130 mL) 中のエチル 1-(2,2-ジメトキシプロピル)ピラゾール-4-カルボキシレート (8.5 g、35.1 mmol) の溶液に LDA (THF 中に 2 M、23 mL、46 mmol) を -70℃で N₂ 下で滴下して添加した。反応混合物を 30 分 -70℃で攪拌し、次いでエチルクロロホルメート (5.71 g、52.6 mmol) を -70℃で滴下して添加した。反応混合物を 30 分攪拌し、次いで室温に温めた。反応混合物をブラインの溶液に注ぎ、酢酸エチル (2×150 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して橙色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 8/2) によって精製してジエチル 2-(2,2-ジメトキシプロピル)ピラゾール-3,4-ジカルボキシレート (3.67 g、11.7 mmol) を黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d 7.92 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H)。

40

【0370】

工程 c: 混合物 THF/水 1/1 (20 mL) 中のジエチル 2-(2,2-ジメトキシ

50

プロピル)ピラゾール-3,4-ジカルボキシレート(3.67g、11.7mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(2.66g、17.9mL、234mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応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(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=6/4)によって精製してジエチル2-アセトニルピラゾール-3,4-ジカルボキシレートを無色の油として得た(2.18g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) d 7.92 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.21-4.31 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.24-1.28 (m, 6H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 269.2。

【0371】

工程d: AcOH(1.34mL)中のジエチル2-アセトニルピラゾール-3,4-ジカルボキシレート(1.62g、4.7mmol)の混合物に酢酸アンモニウム(1.8g、23.4mmol)を添加した。反応混合物を還流下で5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで水(300mL)に注ぎ、15分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄して粗製エチル6-メチル-4-オキソ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキシレート(1.1g)をベージュ色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) d 11.5 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.24 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 222.1。

【0372】

工程e: 0℃に冷却されたDMF(25mL)中の先に得られたエチル6-メチル-4-オキソ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキシレート(1.1g)の混合物にNBS(929mg、5.2mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。酢酸エチル及びチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液を添加し、混合物を30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して粗製エチル7-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキシレート(1g)を桃色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) d 11.9 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 300.0。

【0373】

工程f: PCl₃(16.4g、10mL、106.2mmol)中の粗製エチル7-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキシレート(1.14g)の溶液を2時間加熱して還流した。残渣を氷冷水(500mL)に慎重に注いだ。水性相のpH値を飽和NaHCO₃で約7に調整した。水性相を酢酸エチル(300mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をNaHCO₃の飽和水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにトリチュレートし、氷冷し、濾過してエチル7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキシレート(1.11g、3.5mmol)をベージュ色の粉末として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) d 8.68 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.1Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 318.0。

【0374】

実施例i-8. 中間体A-8((7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル)メタノール)

10

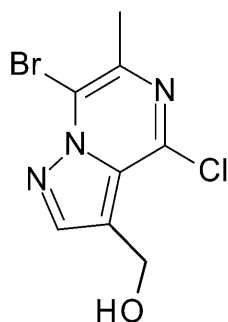
20

30

40

50

【化 5 9】



10

−78℃で冷却された無水THF（40mL）中の中間体A-7（980mg、3.47mmol）の溶液にDIBAL-H（トルエン中に1M、6.9mL、6.9mmol）を滴下して添加した。反応混合物を−78℃で1.5時間攪拌し、次いで0℃に温めた。ロッシェル塩の飽和水溶液（10mL）を添加し、次いで水（40mL）及び酢酸エチル（40mL）を添加した。混合物を室温で10分間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル（40mL）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル）メタノール（980mg、3.47mmol）を白色の固体として得、これをいかなるさらなる精製もせずに次の工程において使用した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.24（s, 1H）, 5.28（t, J = 5.4 Hz, 1H）, 4.85（d, J = 5.4 Hz, 2H）, 2.57（s, 3H）。LCMS m/z [M+H]⁺ 276.0。

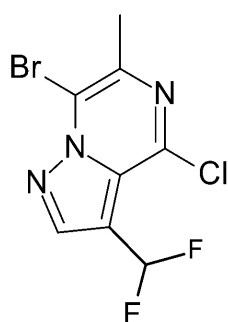
20

【0375】

実施例 i - 9. 中間体A-9（7-ブロモ-4-クロロ-3-（ジフルオロメチル）-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン）

【化 6 0】

30



40

工程 a：0℃に冷却されたジクロロメタン（20mL）中の中間体A-8（400mg、1.45mmol）の混合物にデス-マーチンペルヨージナン（736mg、1.74mmol）を部分ずつ添加した。反応物を0℃で10分間、次いで1時間室温で攪拌した。追加の部分のデス-マーチンペルヨージナン（150mg）を添加した。チオ硫酸ナトリウム（20mL）、重炭酸ナトリウム（20mL）及びジクロロメタン（20mL）の飽和水溶液を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物を疎水性PTFEカートリッジ（液／液抽出カラム、Radleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮して粗製7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルバルデヒド（506mg）をベージュ色の固体として得、これをさらなる精製をせずに次の

50

工程に使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+ 276.0$ 。

【0376】

工程b: -20°C で冷却されたジクロロメタン (20 mL) 中の先に得られた粗製7-ブロモ-4-クロロ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-カルバルデヒドの混合物にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.2 mL、8.66 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -20°C で2時間、次いで室温で48時間攪拌した。混合物を激しい攪拌下で重炭酸ナトリウムの氷冷飽和水溶液 (20 mL) に注いで水性相のpH値を約8に調整した。水 (20 mL) 及びジクロロメタン (30 mL) を添加し、混合物を疎水性PTFEカートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル=90/10) によって精製して7-ブロモ-4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン (345 mg、1.16 mmol) を白色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.61 (s, 3H)。LCMS m/z $[M+H]^+ 298.0$ 。

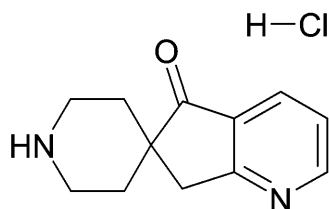
10

【0377】

実施例 i-10. 中間体B-1 (スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-オン塩酸塩)

20

【化61】



ジクロロメタン (200 mL) 及びメタノール (100 mL) 中のtert-ブチル5-オキソ-5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (Lab network、20 g、66.14 mmol) の混合物にHClの溶液 (ジオキサン中に4 M、165.3 mL、661.4 mmol) を室温で滴下して添加した。混合物を18時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に取り入れ、5分間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、ペンタン (50 mL) で洗浄してスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-オン塩酸塩 (18.1 g) を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.30-3.37 (m, 4H), 3.01-3.10 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H)。

30

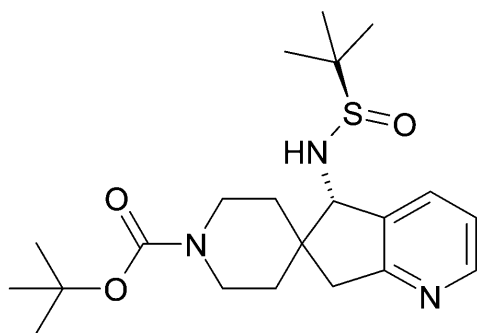
40

【0378】

実施例 i-11. 中間体B-2 (tert-ブチル (5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート)

50

【化 6 2】



10

工程 a : 2-メチルテトラヒドロフラン (100 mL) 中の tert-ブチル 5-オキソ-5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (Lab network、14 g、46.30 mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.45 g、92.59 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で加熱し、Ti(OEt)₄ (58 mL、185.2 mmol) を滴下して添加した。混合物を 80℃ で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、2-メチルテトラヒドロフラン (150 mL)、Na₂SO₄ の 5% 水溶液 (100 mL) 及びジカライト (15 g) を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで濾過し、固体を 2-メチルテトラヒドロフランで洗浄した。次いで濾液を水 (6 × 300 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル (5Z) -5- [(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (15.42 g、38.02 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 406.2。

20

【0379】

工程 b : -78℃ で冷却された無水 THF (115 mL) 中の tert-ブチル (5Z) -5- [(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (5.7 g、14.07 mmol) の混合物に DIBAL-H (トルエン中に 1M、17 mL、17 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -78℃ で 15 分間攪拌し、酢酸エチル (140 mL) を添加し、続いてロッシェル塩の飽和水溶液 (100 mL) を添加した。冷却バッチを除去し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水性層を分離し、次いで酢酸エチル (50 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール = 100/0 ~ 95/5) によって精製して tert-ブチル (5S) -5- [[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (5.2 g、12.8 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 408.2。

30

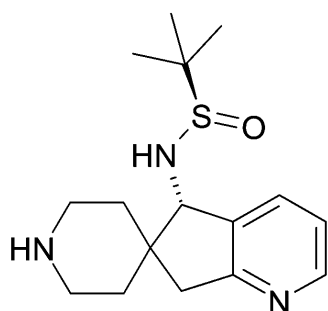
40

【0380】

実施例 i-12. 中間体 B-3 ((R)-2-メチル-N-[(5S)-スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-イル] プロパン-2-スルフィンアミド)

50

【化 6 3】



10

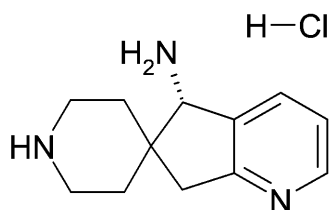
ジクロロメタン（5 mL）中の中間体 B-2（0.7 g、1.71 mmol）の溶液に TFA（1.5 mL、20 mmol）を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタン（10 mL）及び水（10 mL）を添加し、水性相の pH 値を 1 N の水性 NaOH 溶液で 11～12 に調整し、混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、Raddleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮して（R）-2-メチル-N-[(5S)-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]プロパン-2-スルフィンアミド（0.34 g、1.12 mmol）をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 308.2。

20

【0381】

実施例 i-13. 中間体 B-4（（5S）-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩）

【化 6 4】



30

HCl の溶液（エタノール中に 2.5 M、30 mL、75 mmol）中の中間体 B-2（2.35 g、5.77 mmol）の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を次いで真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（50 mL）及びジイソプロピルエーテル（50 mL）に取り入れ、トリチュレートし、濾過し、ジイソプロピルエーテル（2×50 mL）、ペンタン（50 mL）で洗浄して（5S）-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩（1.8 g、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

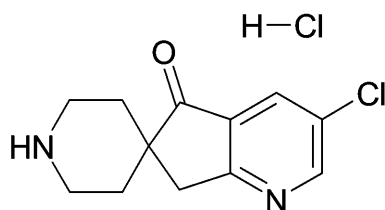
【0382】

40

実施例 i-14. 中間体 B-5（3-クロロスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-オン塩酸塩）

50

【化 6 5】



工程 a：無水ジクロロメタン（15 mL）中の（3-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イル）メタノール（1.25 g、5.62 mmol）の溶液にトリエチルアミン（1.7 mL、12.2 mmol）を、続いて塩化メタンスルホニル（0.5 mL、6.4 mmol）を-15℃で添加した。添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、水（20 mL）を添加し、混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、Radleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮して（3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル）メチルメタンスルホネート（1.2 g、3.99 mmol）を油として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 301.8$ 。

【0383】

工程 b：無水THF（15 mL）中のエチル N-Boc-ピペリジン-4-カルボキシレート（2.48 g、9.64 mmol）の溶液に LDA（2 M、6 mL、12 mmol）を-78℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で1.5時間攪拌し、無水THF（6 mL）中の（3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル）メチルメタンスルホネート（2.85 g、9.48 mmol）を滴下して添加した。得られた混合物を次いで徐々に0℃に温めた。反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液（10 mL）の添加によってクエンチした。水（30 mL）を添加し、混合物EtOAc（40 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル=95／5）によって精製してO1-tert-ブチルO4-エチル4-[(3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル)メチル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート（3.23 g、6.99 mmol）を橙色の油として得た。LCMS m/z $[M-56+H]^+ = 406.9$ 。

【0384】

工程 c：メタノール（30 mL）及び水（6 mL）中のO1-tert-ブチルO4-エチル4-[(3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル)メチル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート（3.22 g、6.97 mmol）の溶液に水酸化ナトリウムの水溶液（35%、6 mL、72.12 mmol）を室温で添加した。混合物を65℃で18時間攪拌し、次いで室温に冷却した。水を添加し、混合物を濾過した；沈殿物をアセトニトリルで洗浄して4-[(3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボキシレートのナトリウム塩（1.96 g、4.30 mmol）を白色の固体として得た。

【0385】

工程 d：無水THF（10 mL）中の4-[(3-ブロモ-5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボキシレートのナトリウム塩（1.96 g、4.30 mmol）の懸濁液に n-BuLi（ヘキサン中に2.1 M、3 mL、6.3 mmol）を-20℃で滴下して添加した。添加の最後に、混合物をこの温度で1時間攪拌し、反応混合物を水（40 mL）の添加によってクエンチし、次いでEtOAc（40 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル=8／2）によって精製してtert-ブチル3-クロロ-5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-

ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (175 mg、0.52 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 337.1$ 。

【0386】

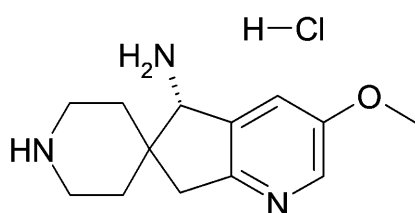
工程 e: メタノール (10 mL) 中の tert-ブチル 3-クロロ-5-オキソスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (390 mg、1.16 mmol) の混合物に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、1.5 mL、6 mmol) を滴下して添加した。混合物を 16 時間室温で攪拌し、次いで真空下で濃縮して粗製 3-クロロスピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] - 5-オン塩酸塩 (352 mg) を桃色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

10

【0387】

実施例 i-15. 中間体 B-6 ((5S)-3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] - 5-アミン塩酸塩)

【化 66】



20

工程 a: THF (150 mL) 中の 3-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシピリジン (15.0 g、67.4 mmol) の溶液に i-PrMgCl (THF 中に 2 M、40.5 mL、91 mmol) を 0°C で N₂ 下で滴下して添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。次いで溶液に THF (75 mL) 中の tert-ブチル 4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (23.0 g、101 mmol) の溶液を 0°C で滴下して添加した。反応物を室温で 30 分間攪拌した。次いで混合物を水 (200 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 1/1) によって精製して粗製 tert-ブチル 4-((2-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (26.0 g) を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

30

【0388】

工程 b: DCM (260 mL) 中の粗製 tert-ブチル 4-((2-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (26.0 g) の溶液にデスマーチンペルヨージナン (59.5 g、140 mmol) を 0°C で N₂ 下で添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液 (300 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (80 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 1/1) によって精製して tert-ブチル 4-((2-クロロ-5-メトキシニコチノイル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (22.0 g、59.6 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 3H)。

40

【0389】

50

工程 c：メシチレン（220 mL）中の *tert*-ブチル 4-（2-クロロ-5-メトキシニコチノイル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（22.0 g、59.6 mmol）の溶液に Pd(OAc)₂（670 mg、2.98 mmol）、Cs₂CO₃（23.4 g、71.6 mmol）、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート（2.20 g、5.96 mmol）及びピバリン酸（2.06 mL、17.9 mmol）を室温で N₂ 下で添加した。溶液を N₂ で 10 分間脱気した。次いで反応物を 160 °C で 4 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、次いで水（500 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチル（150 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（150 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～1／1）によって精製して *tert*-ブチル 3-メトキシ-5-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（15.0 g、45.1 mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.57（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 7.43（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 4.15（s, 2H）, 3.89（s, 3H）, 3.12（s, 2H）, 3.02（s, 2H）, 1.90–1.98（m, 2H）, 1.41–1.49（m, 11H）。

10

【0390】

工程 d：Ti(OEt)₄（70.0 mL）中の *tert*-ブチル 3-メトキシ-5-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（14.0 g、21.1 mmol）の溶液に（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（12.7 g、105.0 mmol）を室温で N₂ 下で添加した。反応物を 110 °C で 13 時間撹拌した。混合物を水（500 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチル（200 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（200 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～1／1）によって精製して *tert*-ブチル（R,Z）-5-（（*tert*-ブチルスルフィニル）イミノ）-3-メトキシ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（6.80 g、15.6 mmol）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.41–8.42（m, 2H）, 4.09–4.17（m, 2H）, 3.90（s, 3H）, 3.09（s, 2H）, 2.94（s, 2H）, 1.94–1.97（m, 2H）, 1.39–1.57（m, 11H）, 1.35（s, 9H）。

20

30

【0391】

工程 e：THF（50 mL）中の *tert*-ブチル（R,Z）-5-（（*tert*-ブチルスルフィニル）イミノ）-3-メトキシ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（6.8 g、15.6 mmol）の溶液に DIHAL-H（1M、62.4 mL、62.4 mmol）を -78 °C で N₂ 下で添加した。反応物を -78 °C で 1 時間撹拌した。水（40 mL）を次いで徐々に添加し、混合物を 15 分間撹拌した。無水 Na₂SO₄（100 g）を添加し、混合物を 5 分間撹拌し、次いで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 50／1～1／1）によって精製して *tert*-ブチル 5-[[（R）-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-メトキシ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.40 g、7.72 mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.11–8.14（m, 1H）, 7.26（s, 1H）, 4.50（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 4.01–4.04（m, 2H）, 3.86（s, 3H）, 3.63（s, 1H）, 2.81–3.14（m, 4H）, 2.05（s, 1H）, 1.46–1.73（m, 11H）, 1.23–1.45（m, 10H）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 438.2。

40

50

【0392】

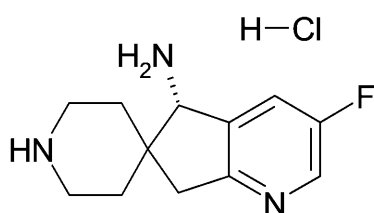
工程 f：ジクロロメタン（6 mL）及びメタノール（2 mL）中の *tert*-ブチル 5-[[（R）-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メトキシスピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.4 g、0.91 mmol）の溶液に HCl の溶液（ジオキサン中に 4 M、2 mL、8 mmol）を室温で滴下して添加した。混合物を 4 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル（40 mL）に取り入れ、5 分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して 3-メトキシスピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩（0.32 g、粗製）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

10

【0393】

実施例 i-16．中間体 B-7（（5S）-3-フルオロスピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩）

【化 67】



20

工程 a：THF（420 mL）中の 3-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロピリジン（21.0 g、99.8 mmol）の溶液に *i*-PrMgCl-LiCl（THF 中に 1.30 M、92.1 mL、119.7 mmol）を滴下して 0℃で N₂ 下で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで THF（210 mL）中の *tert*-ブチル 4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（29.5 g、130 mmol）の溶液を 0℃で滴下して添加した。反応混合物を 30 分間室温で攪拌し、次いで飽和水性塩化アンモニウム溶液（800 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチル（300 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（800 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～10／1）によって精製して *tert*-ブチル 4-（（2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル）（ヒドロキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（26.7 g、74.4 mmol）を黄色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.19–8.21（m, 1H），7.67（dd, J = 12 Hz, 1H），4.91（s, 1H），3.95（s, 2H），2.86–2.94（m, 3H），1.79–1.80（m, 1H），1.54–1.61（m, 3H），1.45–1.46（m, 11H），1.04–1.05（m, 3H）。LCMS m/z [M-^tBu+H]⁺ = 303.0。

30

【0394】

工程 b：DCM（160 mL）中の *tert*-ブチル 4-（（2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル）（ヒドロキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（26.7 g、74.4 mmol）の攪拌溶液に デスマーチンペルヨージナン（58.1 g、137 mmol）を 0℃で添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで Na₂SO₃ の飽和水溶液（200 mL）に注ぎ、次いで DCM（150 mL）で希釈した。懸濁液を濾過し、濾液を DCM（100 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～10／1）によって精製して *tert*-ブチル 4-（2-クロロ-5-フルオロニコチノイル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（13.9 g、38.4 mmol）を得た。

40

50

9 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27–7.30 (m, 1H), 3.72–3.78 (m, 2H), 3.25–3.31 (m, 2H), 1.98–2.05 (m, 2H), 1.59–1.65 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 3H)。

【0395】

工程c: メシチレン (80 mL) 中のtert-ブチル 4-(2-クロロ-5-フルオロニコチノイル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (6.50 g、18.2 mmol) の攪拌溶液にトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (671 mg、1.82 mmol)、ピバリン酸 (0.63 mL、5.46 mmol) 及び Cs₂CO₃ (7.12 g、21.9 mmol) を添加し、混合物をN₂で5分間脱気した。Pd(OAc)₂ (204 mg、0.91 mmol) を反応混合物に添加し、再度N₂で脱気した。反応混合物を160℃で2時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次いで水 (150 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~10/1) によって精製して3-フルオロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート (4.50 g、14.1 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.68 (s, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11–4.15 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.00–3.07 (m, 2H), 1.90–1.97 (m, 2H), 1.44–1.48 (m, 12H)。

【0396】

工程d: Ti(OEt)₄ (25.0 mL) 中の3-フルオロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート (5.00 g、15.6 mmol) の攪拌溶液に(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (3.78 g、31.2 mmol) を室温で添加し、反応混合物を次いで100℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル 80 mL で希釈し、懸濁液を濾過した。濾液を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン 150 mL で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~10/1) によって精製してtert-ブチル (R,Z)-5-(tert-ブチルスルフィニル)イミノ-3-フルオロ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート (5.80 g、13.7 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.12–4.17 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.95–3.05 (m, 2H), 1.92–1.97 (m, 2H), 1.50 (s, 11H), 1.36 (s, 9H)。

【0397】

工程e: THF (26.0 mL) 中のtert-ブチル (R,Z)-5-(tert-ブチルスルフィニル)イミノ-3-フルオロ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1-カルボキシレート (5.10 g、12.0 mmol) の攪拌溶液にDIBAL-H (1M、48 mL、48 mmol) を-70℃で添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、懸濁液を濾過した。濾液を酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~10/1) によって精製してtert-ブチル (5S)-5-(tert-ブチルスルフィニル

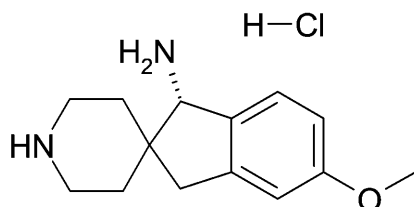
アミノ) - 3 - フルオロースピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (2.5 g、5.87 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.6 Hz 1H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz 1H), 4.04 - 4.15 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.87 - 2.96 (m, 3H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.45 - 1.73 (m, 12H), 1.29 - 1.49 (m, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 426.2。【0398】

工程 f: メタノール (10 mL) 中の tert-ブチル (5S) - 5 - (tert-ブチルスルフィニルアミノ) - 3 - フルオロースピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (1.5 g、3.53 mmol) の混合物に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、8.8 mL、35.3 mmol) を 0℃ で滴下して添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、メタノール (14 mL) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。次いで混合物を真空下で濃縮して粗製 (5S) - 3 - フルオロスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - アミン塩酸塩 (1.24 g、粗製) を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0399】

実施例 i - 17. 中間体 B - 8 ((1S) - 5 - メトキシスピロ [インダン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン塩酸塩)

【化68】



工程 a: 無水 THF (60 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (3.0 g、14.27 mmol) の溶液に LDA (2 M、10 mL、20 mmol) を -78℃ で Ar 下で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、2-ブロモ-5-メトキシベンジルブロミド (4.8 g、17.27 mmol) を滴下して添加した。得られた混合物を -78℃ で 3 時間攪拌し、次いで 0℃ に温めた。反応混合物を水 (100 mL × 2) の添加によってクエンチし、次いで EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 95/5 ~ 80/20) によって精製して tert-ブチル 4 - [(2-ブロモ-5-メトキシフェニル) メチル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.93 g、12.0 mmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M-100+H]⁺ = 309.0。

【0400】

工程 b: DMA (80 mL) 及び H₂O (15 mL) 中の tert-ブチル 4 - [(2-ブロモ-5-メトキシフェニル) メチル] - 4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.93 g、12 mmol)、DIPEA (10 mL、57.4 mmol)、Pd (AmPhos)₂Cl₂ (0.86 g、1.21 mmol) の混合物を Ar で 3 分間脱気し、次いで混合物を 140℃ で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (350 mL) 及び EtOAc (350 mL) ならびに次いで HCl の水溶液 (37%、3 mL) を添加して pH 約 2 に到達させた。有機層を分離し、水性層を EtOAc (350 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過

し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル（50 mL）に取り入れ、エーテル性層を水（50 mL × 3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製メトキシ-1-オキソスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.72 g）を橙色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0401】

工程c：粗製メトキシ-1-オキソスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.72 g）、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （13.0 mL、62.01 mmol）及び（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド（3.0 g、24.75 mmol）の混合物を105℃で16時間攪拌した。 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （3.0 mL、14.31 mmol）を添加し、混合物を105℃で24時間攪拌し、次いで室温に冷却した。水（150 mL）及び酢酸エチル（100 mL）を添加し、混合物を濾過した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル＝8／2～6／4）によって精製して粗製tert-ブチル（1Z）-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-5-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.01 g）を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝435.3。

【0402】

工程d：-78℃で冷却された無水THF（35 mL）中の粗製tert-ブチル（1Z）-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-5-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.0 g）の混合物にDIBAL-H（トルエン中に1 M、6 mL、6 mmol）を滴下して添加した。反応混合物を-78℃で45分間攪拌し、次いで-20℃に温めた。ロッシェル塩の飽和水溶液（10 mL）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製tert-ブチル（1S）-1-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-5-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（984 mg）を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝437.3。

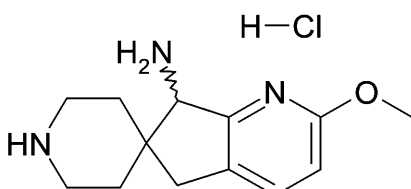
【0403】

工程e：ジクロロメタン（12 mL）及びメタノール（4 mL）中の粗製tert-ブチル（1S）-1-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-5-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（984 mg）の混合物にHClの溶液（ジオキサン中に4 M、3.5 mL、14 mmol）を滴下して添加した。混合物を16時間室温で攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル（40 mL）に取り入れ、濾過して粗製（1S）-5-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩（755 mg）を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0404】

実施例i-18．中間体B-9（2-メトキシ-5, 7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン塩酸塩）

【化69】



10

20

30

40

50

工程 a : MeOH (294 mL) 中の 2-ブロモ-6-メトキシニコチンアルデヒド (42.0 g、194 mmol) の溶液に NaBH₄ (3.64 g、96.2 mmol) を室温で N₂ 下で添加した。次いで反応物を 30 分間室温で攪拌した。残渣を水 (500 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して (2-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル) メタノール (42.0 g、193 mmol) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76–7.80 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)。

10

【0405】

工程 b : DCM (210 mL) 中の (2-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル) メタノール (42.0 g、193 mmol) 及び CBr₄ (76.7 g、231 mmol) の溶液に DCM (126 mL) 中の PPh₃ (60.6 g、231 mmol) の溶液を室温で N₂ 下で添加した。次いで反応物を室温で 30 分間攪拌した。残渣を水 (500 mL) に注いだ。水性相を DCM (200 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 0/1) によって精製して 2-ブロモ-3-(プロモメチル)-6-メトキシピリジン (43.0 g、153 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91–7.94 (m, 1H), 6.89–6.93 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

20

【0406】

工程 c : THF (215 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (35.4 g、168 mmol) の溶液に LDA (2.00 M、153 mL、306 mmol) を 0℃ で N₂ 下で添加した。反応物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで反応物に THF (215 mL) 中の 2-ブロモ-3-(プロモメチル)-6-メトキシピリジン (43.0 g、153 mmol) の溶液を 0℃ で N₂ 下で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。残渣を NH₄Cl 溶液 (1 L) に注いだ。水性相を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 1/1) によって精製した。得られた固体を石油エーテル (100 mL) で室温で 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させて tert-ブチル 4-[(2-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (17.0 g、41.4 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96–3.03 (m, 4H), 1.72–1.89 (m, 2H), 1.64–1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

30

【0407】

工程 d : DMA (170 mL) 及び H₂O (17 mL) 中の tert-ブチル 4-[(2-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (17.0 g、41.4 mmol) の溶液に Pd(AmpHos)₂Cl₂ (2.93 g、4.14 mmol、2.93 mL) 及び TEA (16.8 g、166 mmol、23.1 mL) を室温で N₂ 下で添加した。反応物を 12 時間 120℃ で N₂ 下で攪拌した。残渣を水 (600 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 1/1) によって精製して tert-ブチル 2-メトキシ-7-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6,

40

50

4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (12.0 g、36.1 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.99–3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.91–1.99 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38–1.43 (m, 2H)。

【0408】

工程 e: 2-Me THF (84 mL) 中の tert-ブチル 2-メトキシ-7-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (12.0 g、36.1 mmol) 及び Ti(OEt)₄ (71.9 mL、347 mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (17.5 g、144 mmol) を室温で N₂ 下で添加した。反応物を 90℃ で 16 時間攪拌した。残渣を水 (300 mL) に注いだ。懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル (7Z)-2-メトキシ-7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (8.00 g、18.4 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.64 (m, 1H), 6.86–6.89 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89–3.00 (m, 4H), 2.10–2.17 (m, 1H), 1.90–1.98 (m, 1H), 1.44–1.43 (m, 12H), 1.25–1.32 (m, 9H)。

【0409】

工程 f: THF (56 mL) 中の tert-ブチル (7Z)-2-メトキシ-7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (8.00 g、18.4 mmol) の溶液に NaBH₄ (2.08 g、55.1 mmol) を 0℃ で N₂ 下で添加した。反応物を 1 時間室温で攪拌した。残渣を水 (100 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (75 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (75 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、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 (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル 2-メトキシ-7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.00 g、4.55 mmol) を黄色の固体として及びジアステレオ異性体の 3/2 の混合物として得、さらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 438.1。

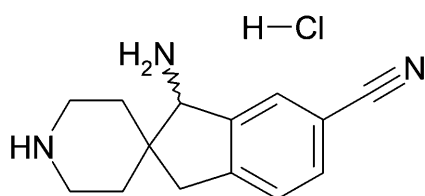
【0410】

工程 g: メタノール (20 mL) 中の tert-ブチル 2-メトキシ-7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートのジアステレオ異性体の 3/2 混合物 (875 mg、2 mmol) に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、3 mL、12 mmol) を室温で滴下して添加した。混合物を 4 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して 2-メトキシ-5,7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン塩酸塩 (800 mg、粗製) を黄色の固体として及びエナンチオマーの混合物として得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 234.2。

【0411】

実施例 i-19. 中間体 B-10 (3-アミノスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-5-カルボニトリル塩酸塩)

【化 7 0】



工程 a：無水 THF（20 mL）中の 1-boc-4-シアノピペリジン（2.0 g、9.51 mmol）の溶液に LDA（2 M、7 mL、14 mmol）を -78°C で Ar 下で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、3-ブロモ-4-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（2.65 g、9.64 mmol）を -78°C で滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で 3 時間攪拌し、次いで 0°C に温めた。反応混合物を NH_4Cl の飽和水溶液（10 mL）の添加によってクエンチし、次いで EtOAc（50 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル = 95／5 ~ 80／20）によって精製して tert-ブチル 4-〔（2-ブロモ-4-シアノフェニル）メチル〕-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（2.1 g、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

10

20

【0412】

工程 b：DMA（30 mL）及び H_2O （5 mL）中の粗製 tert-ブチル 4-〔（2-ブロモ-4-シアノフェニル）メチル〕-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（2.1 g）、DIPEA（4.5 mL、26 mmol）、 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ （0.35 g、0.5 mmol）の混合物を Ar で 3 分間脱気し、次いで混合物を 140°C で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水（100 mL）及び EtOAc（100 mL）ならびに次いで HCl の水溶液（37%、3 mL）を添加した。有機層を分離し、水性層を EtOAc（100 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル = 95／5 ~ 80／20）によって精製して tert-ブチル 6-シアノ-1-オキソスピロ〔インダン-2,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（1.14 g、3.49 mmol）を白色の固体として得た。

30

【0413】

工程 c：tert-ブチル 6-シアノ-1-オキソスピロ〔インダン-2,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（680 mg、2.08 mmol）、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （6.0 mL、28.62 mmol）及び（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（770 mg、6.35 mmol）の混合物を 100°C で 1 時間、次いで室温で 16 時間攪拌した。水及びジクロロメタンを添加し、混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、Radleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル及び水に取り入れ、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗製 tert-ブチル（1Z）-1-〔（R）-tert-ブチルスルフィニル〕イミノ-6-シアノスピロ〔インダン-2,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（806 mg）を黄色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

40

【0414】

工程 d： -50°C で冷却された無水 THF（7 mL）中の粗製 tert-ブチル（1Z）-1-〔（R）-tert-ブチルスルフィニル〕イミノ-6-シアノスピロ〔インダン-2,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（250 mg）の混合物に Na B 50

H₄ (45 mg、1.19 mmol) を一度に添加した。反応混合物を -50 °C で 30 分間攪拌し、次いで 0 °C に温めた。NH₄Cl の飽和水溶液 (3 mL) を徐々に添加し、次いで水 (20 mL) 及び酢酸エチル (20 mL) を添加した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗製 tert-ブチル 1-[[(R) -tert-ブチルスルフィニル] アミノ] -6-シアノスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (260 mg) をジアステレオ異性体の混合物として得、これをさらなる精製をしなかった。

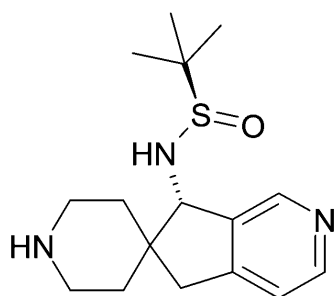
【0415】

工程 e : ジクロロメタン (4 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の粗製 tert-ブチル 1-[[(R) -tert-ブチルスルフィニル] アミノ] -6-シアノスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (260 mg) の混合物に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、0.85 mL、3.4 mmol) を 0 °C で滴下して添加した。混合物を 16 時間室温で攪拌し、ジエチルエーテルを添加し、混合物を濾過して 3-アミノスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -5-カルボニトリル塩酸塩 (140 mg、粗製) を白色の固体として、エナンチオマーの混合物として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0416】

実施例 i-20. 中間体 B-11 ((R) -2-メチル-N-[(7S) -スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -7-イル] プロパン-2-スルフィニアミド)

【化71】



工程 a : DCM (200 mL) 中の 3-ブロモ-4-ピリジンメタノール (40.0 g、212 mmol) の溶液に DMF (1.64 mL、21.2 mmol)、次いで SOCl₂ (滴下) (30.8 mL、425 mmol) を室温で N₂ 下で添加した。混合物を 35 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ の水溶液 (500 mL) の添加によって 10 °C でクエンチし、EtOAc (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 3-ブロモ-4-(クロロメチル)ピリジン (35.4 g、171 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H)。

【0417】

工程 b : THF (720 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (36.0 g、171 mmol) の溶液に LDA (2 M、111 mL、222 mmol) を -78 °C で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、3-ブロモ-4-(クロロメチル)ピリジン (35.4 g、171 mmol) を次いで滴下して添加した。得られた混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C で NH₄Cl の水溶液 (500 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせ

た有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～0／1）によって精製してtert-ブチル4-[(3-ブロモ-4-ピリジニル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（32.2 g、84.6 mmol）をオフホワイト色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.76（s, 1H）, 8.51（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 7.46（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 4.17（s, 2H）, 3.10（s, 2H）, 2.99（s, 2H）, 1.85–1.88（m, 2H）, 1.64–1.71（m, 2H）, 1.46（s, 9H）。

【0418】

工程c：DMA（436 mL）及び H_2O （44 mL）中のtert-ブチル4-[(3-ブロモ-4-ピリジニル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（32.0 g、84.1 mmol）、DIPEA（58.6 mL、336 mmol）、 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ （5.96 g、8.41 mmol）の混合物を N_2 で脱気し、次いで100℃で18時間 N_2 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を室温で H_2O （700 mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（200 mL×7）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（200 mL×3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をMTBE（80 mL）で室温で1時間トリチュレートし、濾過してtert-ブチル7-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（21.0 g、69.4 mmol）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.99（s, 1H）, 8.72（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 7.43（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 4.09（s, 2H）, 3.08（s, 2H）, 2.97–3.03（m, 2H）, 1.85–1.92（m, 2H）, 1.46（s, 9H）, 1.36–1.40（m, 2H）。

【0419】

工程d：2-MeTHF（130 mL）中のtert-ブチル7-オキソ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（18.5 g、61.2 mmol）の溶液に $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （76.1 mL、367 mmol）及び（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（29.6 g、244 mmol）を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O （200 mL）の添加によってクエンチし、濾過した。フィルターケーキをEtOAc（2.0 L）で洗浄し、水性相をEtOAc（200 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をMTBE（100 mL）で室温で30分間トリチュレートしてtert-ブチル7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（20.0 g、49.3 mmol）を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.59（s, 1H）, 8.64（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 7.36（d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H）, 4.13（s, 2H）, 3.06（s, 2H）, 2.94（s, 2H）, 1.94–1.99（m, 2H）, 1.47（s, 9H）, 1.39–1.42（m, 2H）, 1.33（s, 9H）。

【0420】

工程e：THF（140 mL）中のtert-ブチル7-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（20.0 g、49.3 mmol）の溶液にDIBAL-H（トルエン中に1 M、98.6 mL、98.6 mmol）を-78℃で N_2 下で滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃で NH_4Cl の水溶液（200 mL）の添加によってクエンチし、室温で30分間攪拌し、続いて濾過した。フィルターケーキをEtOAc（500 mL）で洗浄し

、水性相をEtOAc (100 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をMTBE (80 mL) で室温で1時間トリチュレートし、濾過してtert-ブチル (7S) - 7 - [[(R) - tert-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (14.0 g、33.8 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.45 - 8.48 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.68 - 3.07 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.44 - 1.60 (m, 11H), 1.28 (s, 9H)。

10

【0421】

工程 f : ジクロロメタン (7 mL) 中の tert-ブチル (7S) - 7 - [[(R) - tert-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (900 mg、2.14 mmol) の混合物にTFA (1.64 mL、21.4 mmol) を室温で添加した。混合物を1時間攪拌し、混合物をNaOHの2N水溶液に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ (液 / 液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して (R) - 2 - メチル - N - [(7S) - スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 7 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド (663 mg、2.09 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.89 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 3H), 1.78 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.40 (m, 1H), 1.13 - 1.21 (m, 10H)。LCMS m/z [M + H]⁺ = 308.1。

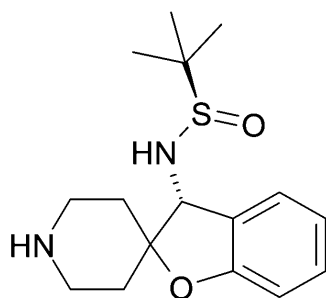
20

【0422】

実施例 i - 21. 中間体 B - 12 ((R) - 2 - メチル - N - [(3R) - スピロ [3H - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド)

30

【化72】



40

工程 a : DCM (225 mL) 中の 2 - フルオロベンズアルデヒド (45.0 g、362 mmol) の溶液に 1, 3 - プロパンジチオール (36.3 mL、362 mmol) 及び I₂ (2.76 g、10.9 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。残渣をNa₂S₂O₃の水溶液 (180 mL) 及びNaOH (150 mL) に注いだ。混合物をDCM (180 mL * 3) で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エ

50

チル＝100／1～0／1）によって精製して2-（2-フルオロフェニル）-1,3-ジチオラン（41.0g、191mmol）が白色の固体として得られた。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.62-7.63（m, 1H）, 7.28-7.30（m, 1H）, 7.17-7.19（m, 1H）, 7.07-7.09（m, 1H）, 5.57（s, 1H）, 3.11-3.17（m, 2H）, 2.92-2.97（m, 2H）, 2.18-2.22（m, 1H）, 1.95-1.99（m, 1H）。

【0423】

工程b：THF（90mL）中の2-（2-フルオロフェニル）-1,3-ジチオラン（18.0g、84.0mmol）の混合物にLDA（ヘプタン／THF中に2M、84.0mL、168mmol）を-78℃でN₂下で徐々に添加した。次いで混合物を-20℃で30分間攪拌し、次いで-78℃に冷却し、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（16.7g、84.0mmol）を添加した。混合物を2時間-78℃で攪拌した。混合物をNH₄Clの水溶液（180mL）の添加によってクエンチした。混合物をEtOAc（180mL×3）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝30／1～0／1）によって精製してtert-ブチル4-〔2-（2-フルオロフェニル）-1,3-ジチアン-2-イル〕-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（16.0g、38.7mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 8.04-8.08（m, 1H）, 7.34-7.36（m, 1H）, 7.19-7.22（m, 1H）, 7.09-7.13（m, 1H）, 3.92（d, J = 12 Hz, 2H）, 2.99-3.00（m, 2H）, 2.82-2.86（m, 2H）, 2.64-2.68（m, 2H）, 2.60（s, 1H）, 1.85-1.90（m, 2H）, 1.77（s, 4H）, 1.42（s, 9H）。

【0424】

工程c：DCM（10mL）及びH₂O（2.5mL）中のtert-ブチル4-〔2-（2-フルオロフェニル）-1,3-ジチアン-2-イル〕-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（10.0g、24.2mmol）、TBAB（2.34g、7.25mmol）、Py・HBr₃（11.6g、36.3mmol）及びピリジン（5.85mL、72.5mmol）の混合物を室温で8時間攪拌した。水（50mL）を添加し、混合物をDCM（50mL×3）で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～0／1）によって精製してtert-ブチル4-（2-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（7.5g、23.2mmol）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.36-7.50（m, 1H）, 7.35-7.36（m, 1H）, 7.23-7.25（m, 1H）, 7.15-7.17（m, 1H）, 4.04（d, J = 12 Hz, 2H）, 3.31（s, 1H）, 3.12-3.20（m, 2H）, 1.98-2.03（m, 2H）, 1.64（d, J = 12.0 Hz, 2H）, 1.45（s, 9H）。

【0425】

工程d：ジオキサン（65mL）中のtert-ブチル4-（2-フルオロベンゾイル）-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（13.0g、40.2mmol）及びt-BuOK（4.96g、44.2mmol）の混合物を室温で2時間N₂下で攪拌した。水（65mL）を添加し、混合物をEtOAc（65mL×3）で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル＝50／1でトリチュレートし、濾過し、フィルターケーキを減圧下で乾燥させてtert-ブチル3-オキソ-3H-スピロ〔1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（5.80g、19.1mmol）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.36-7.50 7.63-7.69（m, 2H）, 7.08-7.14（m, 2H）, 4.15（d, J = 12 Hz,

2 H), 3.21–3.28 (m, 2 H), 1.91–1.99 (m, 2 H), 1.58 (d, J = 12 Hz, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0426】

工程 e: Ti(OEt)₄ (23.9 mL) 中の tert-ブチル 3-オキソ-3H-スピロ [1-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (4.78 g、15.8 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.5 g、94.5 mmol) の混合物を 80℃ で 2 時間 N₂ 下で撹拌した。混合物を水 (75 mL) 及び EtOAc (30 mL × 3) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ]スピロ [3H-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (4.68 g、11.53 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.51–7.55 (m, 1 H), 7.03–7.08 (m, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 3.20 (s, 2 H), 1.93–1.96 (m, 2 H), 1.71–1.74 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 12 Hz, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H)。

10

【0427】

工程 f: THF (40 mL) 中の tert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ]スピロ [3H-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (7.50 g、18.5 mmol) の混合物に DIBAL-H (1 M、73.8 mL、73.8 mmol) を滴下して添加した。混合物を -78℃ で 45 分間 N₂ 下で撹拌し、次いで -78℃ で水 (120 mL) の添加によってクエンチし、次いで室温に温めた。混合物を EtOAc (40 mL × 3) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 15/1 ~ 0/1) によって精製し、次いで粗生成物を石油エーテル/酢酸エチル = 15/1 で室温でトリチュレートし、濾過し、フィルターケーキを減圧下で乾燥させて tert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]スピロ [3H-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (2.26 g、5.55 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.29 (m, 2 H), 6.90–6.94 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.66 (s, 1 H), 3.17 (s, 2 H), 1.69–2.01 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.26 (s, 9 H)。

20

30

【0428】

工程 g: ジクロロメタン (10 mL) 中の tert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]スピロ [3H-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (1.5 g、3.67 mmol) の混合物に TFA (2.81 mL、36.7 mmol) を室温で添加した。混合物を 2 時間撹拌し、混合物を NaOH の 2 N 水溶液に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して (R)-2-メチル-N-[(3R)-スピロ [3H-ベンゾフラン-2, 4'-ピペリジン] -3-イル]プロパン-2-スルフィンアミド (1.13 g、3.66 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.16–7.20 (m, 1 H), 6.85–6.89 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.97 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.75–2.90 (m, 4 H), 1.58–1.85 (m, 4 H), 1.18 (s, 9 H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 309.5。

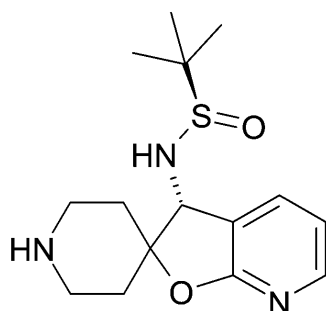
40

【0429】

50

実施例 i-22. 中間体 B-13 ((R)-2-メチル-N-[(3R)-スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]プロパン-2-スルフィナムド)

【化73】



10

工程 a: DCM (240 mL) 中の 2-フルオロニコチンアルデヒド (48.0 g、384 mmol) 及び 1,3-プロパンジチオール (42.4 mL、422 mmol) の溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47.0% の純度、31.2 mL、119 mmol) を室温で滴下して添加した。得られた混合物を 16 時間室温で撹拌した。反応物を NaHCO_3 の飽和水溶液 (300 mL) でクエンチし、DCM (150 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して 3-(1,3-ジチアン-2-イル)-2-フルオロピリジン (46.0 g、214 mmol) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.01–8.05 (m, 1H), 7.20–7.27 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.09–3.16 (m, 2H), 2.92–2.96 (m, 2H), 2.18–2.23 (m, 1H), 1.93–1.96 (m, 1H)。

20

【0430】

工程 b: THF (150 mL) 中の 3-(1,3-ジチアン-2-イル)-2-フルオロピリジン (30.0 g、138.9 mmol) の溶液に LDA (2 M、146.4 mL、292.8 mmol) を -78°C で滴下して添加した。混合物を 1 時間 -20°C で撹拌した。THF (60 mL) 中の tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (55.5 g、278.7 mmol) の溶液を -78°C で添加した。反応物を -78°C で 1 時間撹拌した。反応混合物を NH_4Cl の水溶液 (300 mL) に 0°C で注いだ。水性相を酢酸エチル (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル 4-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-ジチアン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (21.0 g、50.7 mmol) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49–8.54 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.27–7.31 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.98–2.99 (m, 2H), 2.84–2.88 (m, 2H), 2.57–2.61 (m, 2H), 1.88–1.92 (m, 2H), 1.74–1.81 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

30

40

【0431】

工程 c: H_2O (14.0 mL) 及び DCM (70.0 mL) 中の tert-ブチル 4-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-ジチアン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (13.5 g、32.6 mmol) の溶液に

50

TBAB (3.15 g、9.77 mmol)、ピリジン (3.15 mL、39.1 mmol) 及び Py·HBr₃ (12.5 g、39.1 mmol) を添加した。混合物を室温で10時間攪拌した。残渣をH₂O (300 mL) に0℃で注いだ。水性相をDCM (150 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～0／1) によって精製してtert-ブチル4-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (14.3 g、44.1 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.88–7.92 (m, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.11–3.19 (m, 2H), 1.98–2.02 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

10

【0432】

工程d：ジオキサン (70 mL) 中のtert-ブチル4-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (14.3 g、44.1 mmol) の溶液にt-BuOK (5.44 g、48.5 mmol) を室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。残渣をH₂O (200 mL) に0℃で注いだ。水性相を酢酸エチル (100 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル＝50／1 (25.0 mL) で室温で30分間トリチュレートしてtert-ブチル3-オキソスピロ [フロ [2, 3-b] ピリジン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (9.20 g、30.2 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61–8.62 (m, 1H), 8.04–8.06 (m, 1H), 7.13–7.16 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.27–3.33 (m, 2H), 1.95–2.04 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

20

【0433】

工程e：2-MeTHF (94 mL) 中のtert-ブチル3-オキソスピロ [フロ [2, 3-b] ピリジン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (9.2 g、30.2 mmol) の混合物に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (22.0 g、181.4 mmol) 及び Ti(OEt)₄ (25 mL、121 mmol) を室温でN₂下で添加した。混合物を85℃で2時間攪拌した。反応物を水 (80 mL) に注いだ。懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル (30.0 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～0／1) によって精製してtert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ] スピロ [3H-フロ [2, 3-b] ピリジン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (10.2 g、25.0 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.43–8.44 (m, 1H), 7.06–7.09 (m, 1H), 4.11–4.19 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.89–2.04 (m, 2H), 1.77–1.81 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

30

40

【0434】

工程f：THF (30.0 mL) 中のtert-ブチル (3R)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ] スピロ [3H-フロ [2, 3-b] ピリジン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (6.00 g、14.7 mmol) の溶液にDIBAL (1M、58.9 mL、58.9 mmol) を-78℃で滴下して添加した。混合物を1時間-78℃で攪拌した。混合物をH₂O (50 mL) に-20℃で注いだ。水性相を酢酸エチル (30.0 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル

50

クロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝100／1～0／1）によって精製してtert-ブチル（3R）-3-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.07g、7.51mmol）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 8.12（d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H）, 7.63（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 6.86–6.89（m, 1H）, 4.66（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 4.11（s, 2H）, 3.76（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 3.23（s, 2H）, 1.89–1.99（m, 2H）, 1.71–1.79（m, 2H）, 1.46（s, 9H）, 1.25（s, 9H）。

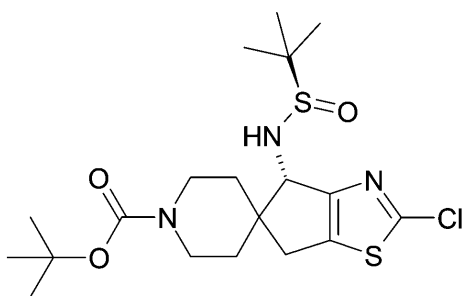
【0435】

工程g：ジクロロメタン（2mL）中のtert-ブチル（3R）-3-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（300mg、0.73mmol）の混合物にTFA（0.56mL、7.33mmol）を室温で添加した。混合物を2時間攪拌し、混合物をNaOHの2N水溶液に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、Radleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮して（R）-2-メチル-N-[(3R)-スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]プロパン-2-スルフィンアミド（225mg、0.73mmol）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.04（m, 1H）, 7.65（m, 1H）, 6.92（m, 1H）, 6.10（d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H）, 4.57（d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 1H）, 2.78–2.94（m, 4H）, 1.65–1.88（m, 4H）, 1.17（s, 9H）。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.5$ 。

【0436】

実施例i-23．中間体B-14（tert-ブチル（4S）-4-（tert-ブチルスルフィニルアミノ）-2-クロロスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート）

【化74】



工程a：THF（500mL）中の1-tert-ブチル4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート（90g、350mmol）の溶液にLDA（2M、192.4mL、384.8mmol）を -78°C で滴下して添加した。混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで2-クロロ-5-（クロロメチル）-1,3-チアゾール（58.8g、350mmol）を -78°C で滴下して添加した。反応物を -78°C で1時間攪拌した。次いで反応物を室温で12時間攪拌した。反応物を水（800mL）に注ぎ、石油エーテル／酢酸エチル（1／1、500mL×3）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（500mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～0／1）によって精製して1-（tert-ブチル）4-エチル4-（（2-クロロチアゾール-5-イル）メチル）ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート（50.0g、129mmol）を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 8.12（d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H）, 7.63（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 6.86–6.89（m, 1H）, 4.66（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 4.11（s, 2H）, 3.76（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H）, 3.23（s, 2H）, 1.89–1.99（m, 2H）, 1.71–1.79（m, 2H）, 1.46（s, 9H）, 1.25（s, 9H）。

ol)を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1H), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.88–2.93 (m, 4H), 2.04 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.33–1.36 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0437】

工程b: THF (500 mL)中の1-(tert-ブチル)4-エチル4-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (50.0 g、128.6 mmol)の溶液にLDA (2M、160.8 mL、321.6 mmol)を-78℃で添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応物を水 (1.0 L)に徐々に注ぎ、EtOAc (200 mL×3)で抽出し、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、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~0/1)によって精製してtert-ブチル2-クロロ-4-オキソ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (14.0 g、40.8 mmol)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08–4.16 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.97 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.92–2.00 (m, 2H), 1.43–1.47 (m, 12H)。

10

20

【0438】

工程c: Ti(OEt)₄ (70 mL)中のtert-ブチル2-クロロ-4-オキソ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (10.0 g、29.2 mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (10.6 g、87.5 mmol)の混合物をN₂で脱気し、次いで混合物を100℃で16時間N₂下で攪拌した。反応物を水 (200 mL)及びEtOAc (200 mL)に注ぎ、懸濁液を濾過し、濾液をEtOAc (200 mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=30/1~0/1)によって精製してtert-ブチル(R,Z)-4-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (10.72 g、24.03 mmol)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02–4.11 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.03–2.11 (m, 1H), 1.92–1.96 (m, 1H), 1.45–1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

30

【0439】

工程d: THF (50 mL)中のtert-ブチル(R,Z)-4-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (10.0 g、22.4 mmol)の溶液にDIBAL-H (1M、89.7 mL、89.7 mmol)を-78℃で滴下して添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応物を0℃未満でH₂O (30 mL)の滴下添加によってクエンチし、混合物を室温で12時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液をEtOAc (30 mL×2)で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=5/1~0/1)によって精製してtert-ブチル(4S)-4-((tert-ブチルスルフィニルアミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (6.0 g、13.4 mmol)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (d, J = 9.2 Hz,

40

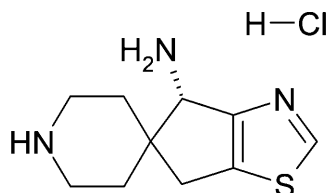
50

1 H), 3.84 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 2.96 – 3.03 (m, 2 H), 2.69 – 2.78 (m, 2 H), 1.79 – 1.92 (m, 2 H), 1.44 – 1.55 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.18 (s, 9 H)。

【0440】

実施例 i – 24. 中間体 B – 15 ((4S) – スピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 4 – アミン塩酸塩)

【化75】



10

工程 a: MeOH (30 mL) 及び TEA (6 mL) 中の中間体 B – 14 (6.0 g、13.4 mmol) の溶液に Pd/C (10%、3 g) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を H₂ 下 (40 psi) で 50 °C で 2 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル (4S) – 4 – ((R) – tert-ブチルスルフィニルアミノ) スピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 1' – カルボキシレート (2.74 g、6.47 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 3.87 – 3.98 (m, 2 H), 3.09 – 3.19 (m, 2 H), 2.94 (q, J = 9.2 Hz, 2 H), 1.89 – 1.93 (m, 1 H), 1.47 – 1.76 (m, 3 H), 1.26 (s, 9 H), 1.23 (s, 9 H)。

20

【0441】

工程 b: ジクロロメタン (25 mL) 中の tert-ブチル (4S) – 4 – ((R) – tert-ブチルスルフィニルアミノ) スピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 1' – カルボキシレート (1.5 g、3.6 mmol) の混合物に HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 M、25 mL、62.5 mmol) を室温で滴下して添加した。混合物を 3 時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (50 mL) に取り入れ、濾過し、ジイソプロピルエーテル (30 mL)、次いでペンタン (30 mL) で洗浄して (4S) – スピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 4 – アミン塩酸塩 (1.2 g、粗製) を得、これをさらなる精製をせずに使用した。

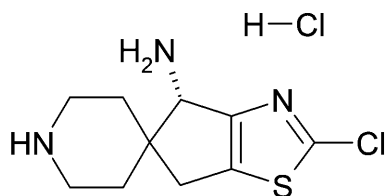
30

【0442】

実施例 i – 25. 中間体 B – 16 ((4S) – 2 – クロロスピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 4 – アミン塩酸塩)

40

【化76】



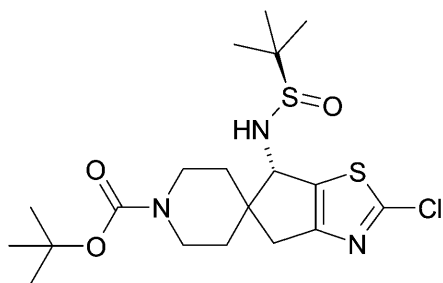
HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 M、15 mL、37.5 mmol) 中の中間体 B

50

【 0 4 4 3 】

【化 7 7】

10



20

30

【 0 4 4 4 】

40

50

工程 c: $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (65 mL) 中の *tert*-ブチル 2-クロロ-6-オキソ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (13.0 g、37.9 mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (13.8 g、114 mmol) を添加した。混合物を 100°C で 16 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応物を水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) に注ぎ、懸濁液を濾過し、濾液を EtOAc (20 mL * 3) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して *tert*-ブチル (R,Z)-6-((*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (11.0 g、24.7 mmol) を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06–4.13 (m, 2H), 2.80–2.92 (m, 4H), 1.84–2.01 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.16 (s, 9H)。

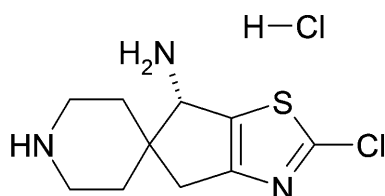
【0446】

工程 d: THF (60 mL) 中の *tert*-ブチル 6-((R)-*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (12.0 g、26.9 mmol) の溶液に DIBAL-H (1M、108 mL、108 mmol) を -78°C で滴下して添加した。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。反応物を 0°C 未満で H_2O (50 mL) の滴下添加によってクエンチし、混合物を室温で 12 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を EtOAc (50 mL * 2) で抽出し、組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 0/1) によって精製して *tert*-ブチル (6S)-6-((R)-*tert*-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (7.00 g、15.6 mmol) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95–3.98 (m, 2H), 3.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.79–3.30 (m, 4H), 1.73–1.84 (m, 2H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

【0447】

実施例 i-27. 中間体 B-18 ((6S)-2-クロロスピロ [4,6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩)

【化78】

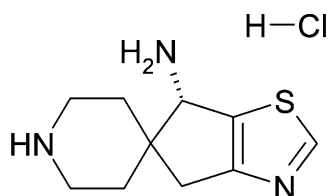


HCl の溶液 (ジオキサン中に 4M、15 mL、60 mmol) 中の中間体 B-17 (0.81 g、2.3 mmol) の混合物を 24 時間室温で攪拌した。次いで混合物を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して (6S)-2-クロロスピロ [4,6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩 (813 mg、粗製) を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0448】

実施例 i-28. 中間体 B-19 ((6S)-スピロ [4,6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩)

【化 7 9】



工程 a : MeOH (35 mL) 及び TEA (7 mL) 中の中間体 B-17 (7.00 g、15.6 mmol) の溶液に Pd/C (10%、3.00 g、15.6 mmol) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を H₂ 下 (40 psi) で 50℃ で 5 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 0/1) によって精製して tert-ブチル (6S)-6-((R)-tert-ブチルスルフィニル) アミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (4.5 g、10.8 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.90 (q, J = 15.6 Hz, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.76-1.77 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。

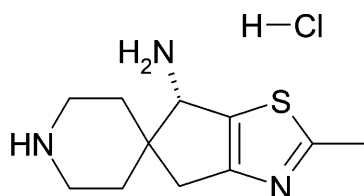
【0449】

工程 b : HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 M、10 mL、25 mmol) 中の tert-ブチル (6S)-6-((R)-tert-ブチルスルフィニル) アミノ)-2-クロロ-4,6-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (500 mg、1.21 mmol) の混合物を 3 時間室温で撹拌した。次いで混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に取り入れ、濾過し、ジイソプロピルエーテル (30 mL)、次いでペンタン (30 mL) で洗浄して (6S)-スピロ [4,6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -6-アミン塩酸塩 (320 mg、粗製) を得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0450】

実施例 i-29. 中間体 B-20 ((6S)-2-メチルスピロ [4,6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5,4'-ピペリジン] -6-アミン塩酸塩)

【化 8 0】



工程 a : ジオキサン (5 mL) 中の中間体 B-17 (2.50 g、5.58 mmol)、トリメチルボロキシン (50% の純度、2.34 mL、8.37 mmol) 及び K₂CO₃ (1.54 g、11.2 mmol) の混合物に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (227 mg、0.28 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を 115℃ で 2 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 0/1) によって精製して tert-

tert-ブチル (6S)-6-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-2-メチルスピロ [4, 6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.00 g、7.02 mmol) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.54 (s, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

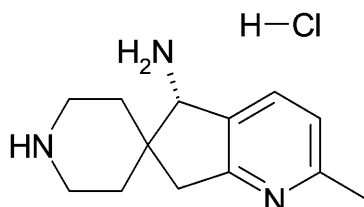
【0451】

工程 b: HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、15 mL、60 mmol) 中の tert-ブチル (6S)-6-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-2-メチルスピロ [4, 6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.0 g、2.3 mmol) の混合物を 24 時間室温で撹拌した。次いで混合物を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して (6S)-2-メチルスピロ [4, 6-ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール-5, 4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩 (763 mg、粗製) を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0452】

実施例 i-30. 中間体 B-21 ((5S)-2-メチルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩)

【化 81】



工程 a: 75 °C の N₂ 下の CHCl₃ (1.12 L) 中の 3-ブロモ-2, 6-ジメチルピリジン (160 g、860 mmol) の溶液に NBS (184 g、1.03 mol) 及び AIBN (42.4 g、258 mmol) を添加し、混合物を 4 時間撹拌した。残渣を水 (500 mL) に注いだ。水性相を DCM (350 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、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 (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/0 ~ 0/1) によって精製して化合物 3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-メチルピリジン (33.3 g、119.5 mmol) を茶色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

【0453】

工程 b: -78 °C の N₂ 下の THF (91.0 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (21.0 g、86.3 mmol) の混合物に LDA (2.00 M、64.7 mL、129.4 mmol) を滴下して添加した。次いで混合物を室温で 1 時間撹拌した。3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-6-メチルピリジン (32.3 g、104 mmol) を添加し、混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (200 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、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 (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して 1-(tert-ブチル) 4-メチル 4-((3-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル) メチル) ピペリジン-1, 4-ジカ

ルボキシレート (17.0 g、39.0 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.03 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (t, J = 2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0454】

工程c: H₂O (134 mL) 及び MeOH (468 mL) 中の1-(tert-ブチル)4-メチル4-((3-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (66.9 g、157 mmol) の混合物に NaOH (31.3 g、783 mmol) を室温で添加した。混合物を65℃で16時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、粗製物を水 (50 mL) で溶解し、MTBE (20 mL) で洗浄した。水性層を分離し、HCl の2N水溶液の添加によってpH 6~7とした。化合物をEtOAc (25 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((3-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (75.0 g、粗製) を白色の固体として得た。

【0455】

工程d: THF (105 mL) 中の粗製1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((3-ブロモ-6-メチル-2-ピリジニル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (75.0 g) の混合物に NaH (60%, 6.97 g、174 mmol) を一度に-15℃でN₂下で添加した。混合物を-15℃で15分間攪拌し、次いで-60℃に冷却し、n-BuLi (1.79 M、114 mL、204 mmol) を滴下して添加し、次いで温度を30分にわたって-20℃に上昇させた。反応混合物を0℃で水 (350 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (400 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1~0/1) によって精製してtert-ブチル2-メチル-5-オキソスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (11.0 g、34.8 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 3.2, 1H), 7.20 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.01 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

【0456】

工程e: Ti(OEt)₄ (87.5 mL) 中のtert-ブチル2-メチル-5-オキソスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (12.5 g、39.5 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (14.4 g、119 mmol) の混合物を110℃で11時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を水 (100 mL) の添加によってクエンチし、次いで濾過し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1~0/1) によって精製してtert-ブチル(5S)-5-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-メチルスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (18.5 g、粗製) を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0457】

工程f: THF (116 mL) 中のtert-ブチル(5S)-5-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-2-メチルスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b]

〕ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (18.5 g、粗製) の混合物に DIBAL-H (1.00 M、172 mL、172 mmol) を -78℃ で滴下して添加した。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ で水 (300 mL) の添加によってクエンチし、40 分間攪拌し、次いで濾過し、酢酸エチル (200 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (100 mL * 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を MTBE (100 mL) で室温で 20 分間トリチュレートし、濾過して tert-ブチル (5S) -5-((tert-ブチルスルフィニル) アミノ) -2-メチルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.90 g、6.81 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.945 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.561 (s, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (s, 1H), 1.26 (s, 9H)。

10

【0458】

工程 g: ジクロロメタン (5 mL) 中の tert-ブチル (5S) -5-((tert-ブチルスルフィニル) アミノ) -2-メチルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.0 g、2.37 mmol) の混合物に HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 M、15 mL、38 mmol) を添加した。混合物を 3 時間室温で攪拌し、次いで真空下で濃縮して (5S) -2-メチルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩 (1.045 g、粗製) を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

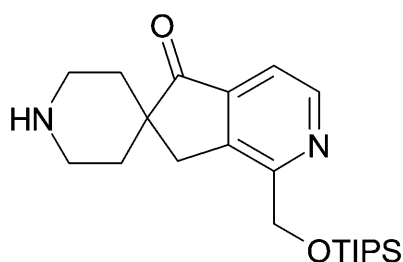
20

【0459】

実施例 i-31. 中間体 B-22 (1-(トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-オン)

【化 82】

30



工程 a: DCM (120 mL) 中の (3-クロロ-2-ピリジニル) メタノール (24.0 g、167 mmol) 及び TIPSCl (39.3 mL、184 mmol) の溶液に イミダゾール (22.7 g、334 mmol) を 0℃ で添加し、次いで混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を添加し (100 mL)、混合物を DCM で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1) によって精製して 3-クロロ-2-(トリイソプロピルシリルオキシメチル) ピリジン (50.0 g、167 mmol) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, J = 4.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.16-1.22 (m, 3H), 1.08-1.10 (m, 18H)。

40

50

【0460】

工程b：THF（600mL）中の3-クロロ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）ピリジン（30.0g、100mmol）の溶液にLDA（2M、60.0mL、120mmol）を-78℃でN₂下で滴下して添加し、混合物を-78℃で1.5時間攪拌した。THF（30mL）中のtert-ブチル4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（22.7g、100mmol）を混合物に添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を水（1000mL）によってクエンチ、EtOAc（500mL×2）で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=1／0～0／1）によって精製してtert-ブチル4-[[3-クロロ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）-4-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート（19.0g、36.0mmol）を白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.45（d，J = 4.8 Hz，1H），7.40（d，J = 5.2 Hz，1H），4.96-5.05（m，3H），3.92（m，2H），2.81-2.89（m，2H），2.23（s，1H），1.79-1.82（m，1H），1.55-1.61（m，2H），1.45（s，9H），1.17-1.20（m，4H），1.06-1.09（m，18H），1.03（s，3H）。

10

【0461】

工程c：MeCN（150mL）及びDCM（50mL）中のtert-ブチル4-[[3-クロロ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）-4-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート（10.0g、19.0mmol）の溶液にIBX（10.6g、37.9mmol）を添加し、混合物を65℃で12時間攪拌した。水（100mL）を添加し、混合物をDCM（100mL）で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=1／0～0／1）によって精製してtert-ブチル4-[[3-クロロ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）ピリジン-4-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート（9.00g、17.1mmol）を無色の油として得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.52（d，J = 5.2 Hz，1H），6.99（d，J = 4.8 Hz，1H），5.01（s，2H），3.69-3.73（m，2H），3.20-3.27（m，2H），1.96-2.02（m，2H），1.50-1.53（m，2H），1.46（s，9H），1.34（s，3H），1.15-1.21（m，3H），1.07-1.09（m，18H）。

20

30

【0462】

工程d：メシチレン（59.5mL）中のtert-ブチル4-[[3-クロロ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）ピリジン-4-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート（8.50g、16.2mmol）、Cs₂CO₃（6.33g、19.4mmol）、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート（596mg、1.62mmol）及びピバリン酸（496mg、4.86mmol）の混合物をN₂で脱気し、次いでPd（OAc）₂（182mg、0.81mmol）を添加した。溶液を160℃で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水（100mL）を添加した。混合物をEtOAc（200mL）で抽出し、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=1／0～0／1）によって精製してtert-ブチル5-オキソ-1-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）スピロ[7H-シクロペンタ[c]ピリジン-6，4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（6.03g、12.0mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.59（d，J = 4.8 Hz，1H），7.50（d，J = 4.8 Hz，1H），5.10（s，2H），4.14（s，2H），3.33（s，2H），2.98-3.04（m

40

50

, 2 H), 1.86–1.92 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.35–1.42 (m, 2 H), 1.11–1.23 (m, 3 H), 1.08–1.10 (m, 18 H)。

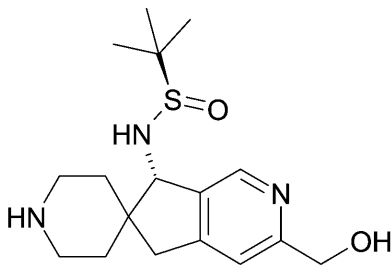
【0463】

工程 e: ジクロロメタン (10 mL) 中の tert-ブチル 5-オキソ-1-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.0 g、2.05 mmol) の溶液に TFA (1.6 mL、21.6 mmol) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタン (20 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、水性相の pH 値を水性 35% NaOH 溶液で 11~12 に調整し、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、R
adley's (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して 1-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-オン (739 mg、1.9 mmol) を橙色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 389.7。

【0464】

実施例 i-32. 中間体 B-23 ((R)-N-[(7S)-3-(ヒドロキシメチル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド)

【化 83】



工程 a: DCM (420 mL) 中の 5-ブロモ-2-メチルピリジン (70.0 g、406 mmol) の混合物に m-CPA (85% 純粋、99.1 g、488 mmol) を 0℃ で添加し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を Na₂SO₃ の水溶液に注いだ。混合物を 10 分間攪拌し、次いで NaHCO₃ の水溶液を添加した。水性層を分離し、次いで DCM で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 5-ブロモ-2-メチルピリジン 1-オキシド (77 g、粗製) を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0465】

工程 b: H₂SO₄ (350 mL) 中の 5-ブロモ-2-メチルピリジン 1-オキシド (70.0 g、粗製) の混合物に HNO₃ (83.7 mL、1.86 mol) を 60℃ で添加した。混合物を 90℃ で 4 時間攪拌した。組み合わせた反応混合物を氷水 (1 L) に注ぎ、DCM (300 mL * 6) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を MTBE (100 mL) で室温でトリチュレートし、濾過した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1~0/1) によって精製して 5-ブロモ-2-メチレン-4-ニトロ-1, 2-ジヒドロピリジン 1-オキシド (50 g、214 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0466】

工程 c: DCM (300 mL) 中の 5-ブロモ-2-メチレン-4-ニトロ-1, 2-ジヒドロピリジン 1-オキシド (50.0 g、214 mmol) の混合物に PCl₃ (5

9. 8 mL、643 mmol) を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、次いで水 (750 mL) に徐々に注いだ。水性層を分離し、次いでDCM (300 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をMTBE (100 mL) で室温でトリチュレートし、濾過して5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルピリジン1-オキシド (35.7 g、160 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)。

【0467】

工程d: CHCl₃ (225 mL) 中の5-ブロモ-4-クロロ-2-メチルピリジン1-オキシド (45.0 g、202 mmol) の混合物にTFAA (84.4 mL、606 mmol) を0℃でN₂下で添加した。混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) に注いだ。水性層のpHをNaOHの水溶液でpH約8に調整し、DCM (500 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~0/1) によって精製して(5-ブロモ-4-クロロ-2-ピリジニル)メタノール (27 g、121 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.53 (s, 2H)。

10

【0468】

工程e: DCM (75 mL) 中の(5-ブロモ-4-クロロ-2-ピリジニル)メタノール (15.0 g、67.4 mmol) の混合物に3,4-ジヒドロピラン (9.25 mL、101 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.28 g、6.74 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで水 (100 mL) に注いだ。水性層のpHをNaHCO₃の水溶液でpH約7に調整し、DCM (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~0/1) によって精製して5-ブロモ-4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン (19.0 g、61.9 mmol) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1H), 1.56-1.83 (m, 6H)。

20

30

【0469】

工程f: THF (47.5 mL) 中の5-ブロモ-4-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン (19.0 g、61.9 mmol) の混合物にi-PrMgCl-LiCl (1.30 M、57.2 mL、74.4 mmol) を0℃でN₂下で添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いでTHF (47.5 mL) 中のtert-ブチル4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (16.9 g、74.3 mmol) の溶液を0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでNH₄Clの水溶液 (400 mL) に注ぎ、酢酸エチル (500 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~0/1) によって精製してtert-ブチル4-[[4-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (16.0 g、35.1 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.85-4.88 (m, 1H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.62-4.63 (m, 1H), 3.88-3.93 (m, 3H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 3H), 1

40

50

． 58－1． 64 (m, 5H), 1． 45 (s, 9H), 1． 05 (s, 3H)。

【0470】

工程 g: MeCN (80 mL) 中の tert-ブチル 4-[[4-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (16.0 g、35.1 mmol) の混合物に IBX (19.6 g、70.3 mmol) を室温で N₂ 下で添加した。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過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 (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~0/1) によって精製して tert-ブチル 4-[[4-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (14.0 g、30.9 mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 3H)。

10

【0471】

工程 h: メシチレン (60 mL) 中の tert-ブチル 4-[[4-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (12.0 g、26.4 mmol) の混合物に Pd(OAc)₂ (297 mg、1.32 mmol)、炭酸セシウム (10.3 g、31.7 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (975 mg、2.65 mmol) 及びピバリン酸 (0.91 mL、7.95 mmol) を室温で N₂ 下で添加した。混合物を N₂ で 10 分間脱気した。次いで混合物を 160℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=50/1~0/1) によって精製して tert-ブチル 7-オキソ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (6.90 g、16.2 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.78-4.84 (m, 2H), 4.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.37-1.38 (m, 2H)。

20

30

【0472】

工程 i: 2-MeTHF (4.5 mL) 中の tert-ブチル 7-オキソ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.5 g、3.6 mmol) の溶液に Ti(OEt)₄ (4 mL、18.0 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.1 g、9.0 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。水及びジクロロメタンを添加し、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキササン/酢酸エチル=1/1~1/9) によって精製して tert-ブチル rac-(7Z)-7-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.3 g、2.5 mmol) を黄

40

50

色のワックスとして得た。LCMS m/z $[M+H]^+ 520.4$ 。

【0473】

工程 j：乾燥 THF (25 mL) 中の *tert*-ブチル *rac*-(7Z)-7-[[*(R)*-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5H-シクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.3 g、2.5 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、5.3 mL、5.3 mmol) を -78℃ で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -78℃ で 3 時間攪拌した。ロッシェル塩 (30 mL) の濃縮水溶液、次いで酢酸エチル (30 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1 と、それに続く酢酸エチル/メタノール 95/5) によって精製して *tert*-ブチル (7S)-7-[[*(R)*-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.14 g、2.19 mmol) を白色の発泡体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ 522.7$ 。

10

【0474】

工程 k：ジクロロメタン (6 mL) 中の *tert*-ブチル (7S)-7-[[*(R)*-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.13 g、2.17 mmol) の溶液に TFA (2.23 mL、29.5 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌した。ジクロロメタン (10 mL) 及び水 (10 mL) を添加し、水性相の pH 値を 1 N 水性 NaOH 溶液で 11 ~ 12 に調整し、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radyes (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して (*R*)-N-[(7S)-3-(ヒドロキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィニアミド (0.43 g、粗製) をベージュ色のワックスとして得、これをさらなる精製をせずに使用した。

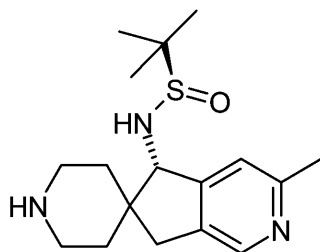
20

【0475】

実施例 i-33. 中間体 B-24 ((*R*)-2-メチル-N-[(7S)-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]プロパン-2-スルフィニアミド)

30

【化 84】



40

工程 a：THF (50 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (4.42 g、20 mmol) の溶液に LDA (1 M の THF：ヘキサン、21.4 mL、21.4 mmol) を -78℃ で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、THF (100 mL) 中の 4-ブromo-5-(ブromoメチル)-2-メチル-ピリジン (4.42 g、15.8 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0℃ で NH₄Cl の水溶液 (

50

100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 6/4) によって精製して tert-ブチル 4-[(4-ブロモ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5.31 g、13.5 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 394.1。

10

[0476]

工程 b: DMA (270 mL) 及び H₂O (30 mL) 中の tert-ブチル 4-[(4-ブロモ-6-メチルピリジン-3-イル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5.29 g、13.4 mmol)、DIPEA (6.94 g、53.7 mmol)、Pd(Amphos)₂Cl₂ (712 mg、1.01 mmol) の混合物を N₂ で脱気し、次いで混合物を 130 °C で 18 時間 N₂ 雰囲気下で攪拌した。反応混合物を室温で H₂O (150 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL * 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 80/20) によって精製して粗生成物を提供し、これを iPr₂O (50 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して tert-ブチル 3-メチル-5-オキソスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレートをベージュ色の固体として得た (3.05 g、9.64 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.88-3.99 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.40 (m, 2H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 317.2。

20

[0477]

工程 c: 2-MeTHF (20 mL) 中の tert-ブチル 3-メチル-5-オキソスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (3.04 g、9.61 mmol) の溶液に Ti(OEt)₄ (33% の TiO₂ を含有する 67% 純粋、12 mL、38.4 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (2.38 g、19.2 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物をブライン (20 mL) の添加によってクエンチし、15 分攪拌してから、ジカライトで濾過した。濾液溶液を乾燥するまで濃縮して黄色の油を得、これを Et₂O (50 mL) に取り入れ、有機層をブライン (20 mL * 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を iPr₂O (30 mL) でトリチュレートし、氷冷し、濾過して tert-ブチル (5E)-5-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メチルスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (3.38 g、7.89 mmol) を黄色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 3.92-3.99 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 1.47 (s, 11H), 1.23 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 420.2。

30

40

[0478]

工程 d: THF (74 mL) 中の tert-ブチル (5E)-5-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メチルスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (3.10 g、7.4 mmol) の溶

50

液にDIBAL-H (トルエン中に1M、30mL、30mmol)を-78℃でN₂下で滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で-65℃で希釈し、次いでロッシェル塩の溶液(1M、41mL)の添加によってクエンチした。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで濾過した。分離した有機相を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)、トルエン(10mL)及びブライン(200mL)に取り入れた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をiPr₂O(50mL)及びAcOEt(40mL)で室温で1時間トリチュレートし、氷冷し、濾過してtert-ブチル(5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(2.37g、5.61mmol)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.68 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 2H), 3.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.72-3.01 (m, 2H), 2.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.08 (m, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 422.7。

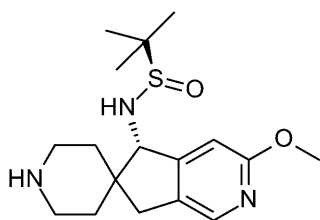
【0479】

工程e:ジクロロメタン(8mL)中のtert-ブチル(5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(975mg、2.31mmol)の混合物にTFA(1.77mL、23.3mmol)を室温で添加した。混合物を5時間攪拌し、混合物をNaOHの2N水溶液(30mL)に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ(液/液抽出カラム、Radleys(登録商標))で濾過し、次いで真空中で濃縮して(R)-2-メチル-N-[(7S)-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]プロパン-2-スルフィニアミド(704mg、2.19mmol)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.38-1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 2H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 322.2。

【0480】

実施例i-34. 中間体B-25((R)-N-[(5S)-3-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド)

【化85】



工程a: THF(11mL)及び水(3mL)中の4-ブロモ-6-メトキシピリジン

−3−カルバルデヒド (500 mg、2.31 mmol) の溶液に NaBH_4 (96 mg、2.54 mmol) を室温で N_2 下で添加した。次いで反応物を45分間室温で撹拌した。残渣を NH_4Cl の飽和水溶液 (15 mL) に注いだ。水性相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して (4−ブロモ−6−メトキシ−3−ピリジル) メタノール (417 mg、1.91 mmol) を橙色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.30 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 218.0$ 。

【0481】

工程b: DCM (9.5 mL) 中の (4−ブロモ−6−メトキシ−3−ピリジル) メタノール (415 mg、1.90 mmol) の溶液に DMF (0.5 mL)、次いで SOCl_2 (滴下) (271 mg、2.28 mmol) を 0°C で N_2 下で添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を 10°C で NaHCO_3 の水溶液 (5 mL) の添加によってクエンチした。混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して4−ブロモ−5−(クロロメチル)−2−メトキシピリジン (365 mg、1.54 mmol) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 236.0$ 。

【0482】

工程c: THF (45 mL) 中の1−boc−4−シアノピペリジン (1.64 g、7.4 mmol) の溶液に LDA (1 M の THF:ヘキサン、7.8 mL、7.8 mmol) を -78°C で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で1時間撹拌し、THF (15 mL) 中の4−ブロモ−5−(クロロメチル)−2−メトキシピリジン (1.58 g、6.74 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で30分間撹拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0°C で NH_4Cl (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル = 8/2 と、それに続く第2のカラム、 SiO_2 、ジクロロメタン/メタノール (10%の NH_4OH を含有する) 99.5/0.5) によって精製してtert−ブチル4−[(4−ブロモ−6−メチルピリジン−3−イル)メチル]−4−シアノピペリジン−1−カルボキシレート (0.82 g、2.0 mmol) を無色のゴム状の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.83–1.86 (m, 2H), 1.58–1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.1$ 。

【0483】

工程d: DMA (27 mL) 及び H_2O (3 mL) 中のtert−ブチル4−[(4−ブロモ−6−メチルピリジン−3−イル)メチル]−4−シアノピペリジン−1−カルボキシレート (710 mg、1.73 mmol)、DIPEA (1.21 mL、6.92 mmol)、 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (62 mg、0.09 mmol) の混合物を N_2 で脱気し、次いで混合物を 130°C で3時間撹拌した。 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (62 mg、0.09 mmol) を添加し、混合物を 130°C でさらに3時間撹拌した。酢酸エチルを添加し、有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル = 7/3) によって精製してtert−ブチル3−メトキシ−5−オキソスピロ [7H−シクロペンタ [c]ピリジン−6, 4′−ピペリジン] −1′−カルボキシレート (38 50

0 mg、1.14 mmol) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97–3.08 (m, 4H), 1.53–1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39–1.40 (m, 2H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 333.2。

【0484】

工程 e: 2-MeTHF (3 mL) 中の tert-ブチル 3-メトキシ-5-オキソスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (440 mg、1.32 mmol) の溶液に Ti(OEt)₄ (1.7 mL、5.3 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (327 mg、2.65 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (20 mL)、次いで水 (2 mL) を添加した。混合物をジカライトで濾過し、乾燥するまで濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に取り入れ、有機層をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 6/4) によって精製して tert-ブチル (5E)-5-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メトキシスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (525 mg、1.21 mmol) を黄色の半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 3.92–3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.95–2.97 (m, 2H), 1.44–1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 436.2。

10

20

【0485】

工程 f: THF (12 mL) 中の tert-ブチル (5E)-5-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メトキシスピロ [7H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (525 mg、1.21 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、3.6 mL、3.6 mmol) を -78 °C で N₂ 下で滴下して添加した。得られた混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で -65 °C で希釈し、次いでロッシェル塩の 1 M 水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、室温で 1 時間攪拌し、続いて濾過した。有機相を分離し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) 及びブライン (50 mL) に取り入れ、有機層を分離し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を iPr₂O (50 mL) でトリチュレートし、氷冷し、濾過して tert-ブチル (5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (524 mg、1.14 mmol) をベージュ色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.86–3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.61–2.96 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.44–1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (m, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 438.1。

30

40

【0486】

工程 g: ジクロロメタン (4 mL) 中の tert-ブチル (5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (520 mg、1.13 mmol) の混合物に TFA (0.9 mL、11.29 mmol) を室温で添加した。混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで NaOH の 2 N 水溶液 (10 mL) に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾

50

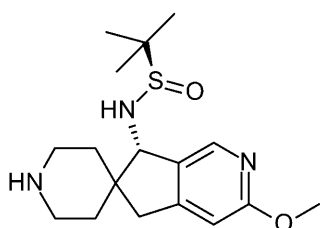
過し、次いで真空中で濃縮して (R) - N - [(5 S) - 3 - メトキシスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (380 mg、1.13 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.98 - 1.02 (m, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 338.1。

10

【0487】

実施例 i - 35. 中間体 B - 26 ((R) - N - [(7 S) - 3 - メトキシスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 7 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド)

【化86】



20

工程 a: THF (30 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (1.56 g、7.44 mmol) の溶液に LDA (THF:ヘキサン中に 1 M、7.8 mL、7.8 mmol) を -78℃ で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、THF (10 mL) 中の 5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-メトキシピリジン (2.00 g、6.76 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0℃ で NH₄Cl の水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 9/1 ~ 8/2 と、それに続く第 2 のカラム、SiO₂、ジクロロメタン/メタノール 99.5/0.5) によって精製して tert-ブチル 4-[(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.68 g、4.1 mmol、純度 62%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 1.84 - 1.87 (m, 2H), 1.60 - 1.68 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.84 - 0.88 (m, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 410.0。

30

40

【0488】

工程 b: DMA (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の tert-ブチル 4-[(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (993 mg、2.42 mmol、純度 62%)、DIPEA (1.6 g、12.4 mmol)、Pd(AmpPhos)₂Cl₂ (171 mg、0.25 mmol) の混合物を N₂ で脱気し、次いで混合物を 130℃ で 18 時間 N₂ 雰囲気下で攪拌した。水及び酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラ

50

ムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝85／15) によって精製してtert-ブチル3-メトキシ-7-オキソスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (406mg、1.22mmol) を黄色の油として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 11H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 333.2。

【0489】

工程c: 2-MeTHF (3mL) 中のtert-ブチル3-メトキシ-7-オキソスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (577mg、1.74mmol) の溶液にTi(OEt)₄ (33%のTiO₂を含有する67%純粋、2.17mL、6.94mmol) 及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (421mg、3.47mmol) を添加した。混合物を90℃で3日間撹拌した。酢酸エチル (20mL) 及び次いで水 (3mL) を添加した。混合物を45分間室温で撹拌し、次いでジカライトで濾過した。有機層を水 (20mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝8／2) によって精製してtert-ブチル(7E)-7-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-3-メトキシスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (509mg、1.17mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.41 (m, 11H), 1.23 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 436.1。

【0490】

工程d: THF (6mL) 中のtert-ブチル(7E)-7-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-3-メトキシスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (467mg、1.07mmol) の溶液にDIBAL-H (トルエン中に1M、4.3mL、4.3mmol) を-78℃でN₂下で滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で1時間撹拌した。酢酸エチル (25mL) を-65℃で添加し、続いてロッシェル塩の1M水溶液 (10mL) を添加し、反応混合物を2時間室温で撹拌した。有機層を分離し、次いで水 (15mL×3) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル(7S)-7-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (393mg、0.90mmol) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (m, 5H), 2.99 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (m, 10H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 438.2。

【0491】

工程e: ジクロロメタン (2.5mL) 中のtert-ブチル(7S)-7-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (393mg、0.9mmol) の混合物にTFA (0.7mL、9mmol) を室温で添加した。混合物を1.5時間撹拌し、混合物をNaOHの2N水溶液 (10mL) に注いだ。混合物を疎水性カートリッジ (液／液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し

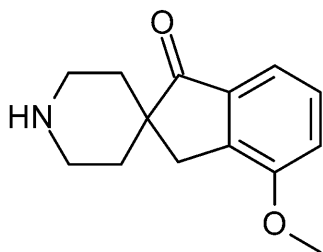
、次いで真空中で濃縮して (R) - N - [(7 S) - 3 - メトキシスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 7 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (249 mg、0.82 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.00 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10 - 3.16 (m, 2H), 3.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.35 - 1.55 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z [M + H]⁺ 338.2。

10

【0492】

実施例 i - 36. 中間体 B - 27 (4 - メトキシスピロ [3H - インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - オン)

【化87】



20

工程 a: THF (100 mL) 中の 1 - boc - 4 - シアノピペリジン (3.74 g、17.8 mmol) の溶液に LDA (1 M の THF / ヘキサン、20 mL、20 mmol) を -78 °C で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、THF (4 mL) 中の 1 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 3 - メトキシベンゼン (4.5 g、16 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0 °C で NH₄Cl の水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン / 酢酸エチル = 85 / 15) によって精製して tert - ブチル 4 - [(2 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.6 g、11.2 mmol) を無色の半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7.22 - 7.24 (m, 2H), 7.05 - 7.08 (m, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 1.84 - 1.87 (m, 2H), 1.59 - 1.67 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS m/z [M + H]⁺ 409.1。

30

40

【0493】

工程 b: DMA (100 mL) 及び H₂O (15 mL) 中の tert - ブチル 4 - [(2 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - シアノピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.6 g、11 mmol)、DIPEA (7.3 g、56.5 mmol)、Pd (AmPhos)₂Cl₂ (820 mg、1.16 mmol) の混合物を Ar で脱気し、次いで混合物を 130 °C で 18 時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗製 tert - ブチル 4 - メトキシ - 1 - オキソスピロ [インダン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレートを得、これをさらなる精製をせずに次の工程において使用した。

50

【0494】

工程c：メタノール（40 mL）及びHClの水溶液（2 M、55 mL、110 mmol）中の先に得られた粗製tert-ブチル4-メトキシ-1-オキソスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートの混合物を還流下で2時間攪拌した。メタノールを次いで減圧下で蒸発させた。NaOHの2 N水溶液及び酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ジクロロメタン／メタノール＝90／10、次いでジクロロメタン／メタノール（10%濃NH₃ aqを含有する）＝90／10）によって精製して4-メトキシスピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-オン（2.17 g、9.4 mmol）を橙色の粘性油として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.40–7.42（m, 1H）, 7.22–7.27（m, 2H）, 3.88（s, 3H）, 2.93–3.00（m, 5H）, 2.66（m, 2H）, 1.62–1.70（m, 2H）, 1.23–1.34（m, 2H）。LCMS m/z [M+H]⁺ 231.1。

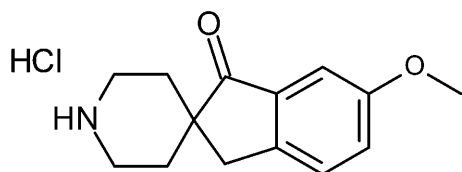
10

【0495】

実施例i-37. 中間体B-28（6-メトキシスピロ[インデン-2, 4'-ピペリジン]-1（3H）-オン塩酸塩）

【化88】

20



工程a：乾燥THF（70 mL）中の1-boc-4-シアノピペリジン（2.43 g、10.97 mmol）の溶液にLDA（1 MのTHF／ヘキサン、11.5 mL、11.5 mmol）を−78℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、乾燥THF（12 mL）中の2-ブロモ-1-（ブロモメチル）-4-メトキシベンゼン（2.94 g、9.98 mmol）の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を−78℃で30分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を0℃でNH₄Clの水溶液（100 mL）の添加によってクエンチし、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝70／30）によって精製してtert-ブチル4-（2-ブロモ-4-メトキシベンジル）-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（3.87 g、9.44 mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 409.2。

30

【0496】

工程b：DMA（20 mL）及びH₂O（3.4 mL）中のtert-ブチル4-（2-ブロモ-4-メトキシベンジル）-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート（3.78 g、9.24 mmol）、DIPEA（8.3 mL、47.2 mmol）、Pd（AmPhos）₂Cl₂（650 mg、0.92 mmol）の混合物をArで脱気し、次いで混合物を130℃で18時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝9／1～7／3）によって精製してtert-ブチル6-メトキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（2.76 g、8.3 mmol）を得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 332.2。

40

50

【0497】

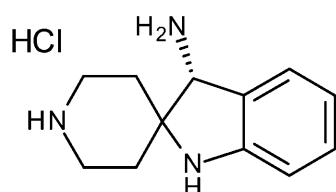
工程c：メタノール（70 mL）中のtert-ブチル6-メトキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（2.37 g、7.15 mmol）の溶液にHClの溶液（ジオキサン中に4 M、12.5 mL、50 mmol）を添加した。混合物を18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をiPr₂Oにトリチュレートして6-メトキシスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1(3H)-オン塩酸塩（1.9 g、7.15 mmol）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z [M+H]⁺=232.1。

【0498】

実施例i-38. 中間体B-29（(3R)-スピロ[1,3-ジヒドロインドール-2,4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩）

10

【化89】



20

工程a：乾燥氷酢酸（80 mL）中の1-boc-4-ピペリドン（11.58 g、8.13 mmol）及び2-ブロモアニリン（10 g、53.13 mmol）の溶液にシアニ化トリメチルシリル（8.0 mL、63.95 mmol）を室温で慎重に滴下して添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。NaOH（100 mL）及びEtOAc（50 mL）の5 M水溶液を添加し、水性層を分離し、次いでEtOAc（50 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をiPr₂O（30 mL）及び石油エーテル（50 mL）の混合物にトリチュレートし、氷冷し、濾過してtert-ブチル4-（2-ブロモアニリノ）-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート（19.24 g、50.59 mmol）を白色の粉末として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.56（dd, J=7.9, 1.5 Hz 1H）；7.31（td, J=7.8, 1.4 Hz 1H）；7.17（dd, J=7.9, 1.5 Hz 1H）；6.80（td, J=7.5, 1.5 Hz 1H）；5.20（s, 1H）；3.68（m, 2H）；3.23（m, 2H）；2.32（m, 2H）；1.95（m, 2H）；1.41（s, 9H）。LCMS m/z [M-100+H₂O]⁺297.0；[M+Na]⁺402.1。

30

【0499】

工程b：DMA（180 mL）及びH₂O（40 mL）中のtert-ブチル4-（2-ブロモアニリノ）-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート（10 g、26.3 mmol）、トリエチルアミン（14.7 mL、105.2 mmol）、Pd（Amphos）₂Cl₂（1.86 g、2.63 mmol）の混合物をArで脱気し、次いで混合物を120℃で18時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=1/0～65/35）によって精製してtert-ブチル3-オキソスピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.05 g、10.2 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.82（s, 1H）；7.45（m, 2H）；6.89（d, J=8.4 Hz, 1H）；6.71（m, 1H）；3.96（m, 2H）；3.13（brsl, 2H）；1.59（m, 2H

40

50

); 1.42 (s, 9H); 1.29 (m, 2H)。LCMS m/z [M-H]⁻ 301.1。

【0500】

工程c: 2-MeTHF (30mL) 及びTi(OEt)₄ (38.7mL) 中のtert-ブチル3-オキソスピロ [インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.75g、12.4mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (6.0g、49.6mmol) を添加した。混合物を90℃で16時間撹拌した。(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (6.0g、49.6mmol) を添加し、混合物を90℃で3日間撹拌した。酢酸エチル及び次いでブライン (10mL) を添加した。混合物を15分間室温で撹拌し、次いでジカライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をEt₂O (50mL) に取り入れ、有機層をブライン (20mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=1/1) によって精製してtert-ブチル (3E)-3-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.05g、5.05mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-8.00 (m, 1H); 7.42-7.38 (m, 1H); 6.84-6.82 (m, 1H); 6.72-6.68 (m, 1H); 4.05-3.95 (m, 2H); 3.1 (brs, 2H); 1.74-1.60 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.40-1.33 (m, 2H); 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 406.6。

10

20

【0501】

工程d: THF (40mL) 中のtert-ブチル (3E)-3-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.37g、3.38mmol) の溶液にDIBAL-H (トルエン中に1M、13.5mL、13.5mmol) を-78℃でN₂下で滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で1.5時間撹拌した。酢酸エチル (100mL) を-65℃で添加し、続いてロッシェル塩の1M水溶液 (20mL) を添加し、反応混合物を1時間室温で撹拌した。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。次いで組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=45/55) によって精製して予期された生成物を提供し、これをiPr₂O (15mL) でトリチュレートし、氷冷し、濾過してtert-ブチル (3S)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.15g、2.82mmol) を白色の粉末として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (d, J=7.3Hz 1H); 7.01-6.97 (m, 1H); 6.59-6.54 (m, 1H); 6.49 (d, J=7.5Hz 1H); 6.15 (s, 1H); 5.75 (d, J=10.5Hz 1H); 4.38 (d, J=10.6Hz 1H); 3.91-3.79 (m, 2H); 3.02 (sbr, 2H); 1.81 (td, J=13.0, 3.7Hz 1H); 1.67 (td, J=12.5, 4.3Hz 1H); 1.50-1.43 (m, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.20 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 408.2。

30

40

【0502】

工程e: メタノール (30mL) 中のtert-ブチル (3S)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (950mg、2.3mmol) の混合物にHClの溶液 (ジオキサン中に4M、8.2mL、32.6mmol) を室温で滴下して添加した。混合物を室温で18時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (4mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して粗製 (3R)-スピロ [1, 3-ジヒドロインドール-2, 4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩 (707mg) を白色の固体として得、こ

50

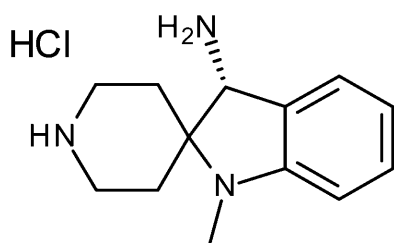
れをさらなる精製をせずに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (br d, $J=9.6\text{ Hz}$ 1H); 9.00 (br d, $J=9.6\text{ Hz}$ 1H); 8.45 (br s, 3H); 7.43 (d, $J=7.2\text{ Hz}$ 1H); 7.13–7.17 (m, 1H); 6.66–6.70 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 3.10–3.40 (m, 4H); 2.16–2.23 (m, 1H); 1.78–1.85 (m, 2H); 1.61–1.65 (m, 1H)。

【0503】

実施例 i-39. 中間体 B-30 ((3R)-1-メチルスピロ[3H-インドール-2, 4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩)

【化90】

10



20

工程 a: 不活性雰囲気下の THF (70 mL) 中の tert-ブチル (3E)-3-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.94 g、4.78 mmol) の溶液に NaHMD S (THF 中に 1 M、7 mL、7 mmol) を 0℃ で添加した。添加後、混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、メチルヨード (15 mL、24 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (250 mL * 3) 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、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=1/1) によって精製して tert-ブチル (3E)-3-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-1-メチルスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.89 g、4.50 mmol) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, $J=7.4\text{ Hz}$ 1H); 7.47–7.43 (m, 1H); 6.86 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H); 6.73–6.69 (m, 1H); 3.88–3.77 (m, 2H); 3.73–3.60 (m, 2H); 2.89 (s, 3H); 1.99–1.87 (m, 2H); 1.57–1.47 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.22 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 420.1。

30

【0504】

工程 b: THF (60 mL) 中の tert-ブチル (3E)-3-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-1-メチルスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.89 g、4.50 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、18 mL) を -78℃ で N₂ 下で滴下して添加した。得られた混合物を -78℃ で 1.5 時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) を -65℃ で添加し、続いてロッシェル塩の 1 M 水溶液 (20 mL) を添加し、反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。次いで組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=2/3) によって精製して tert-ブチル (3S)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-1-メチルスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.13 g、2

40

50

．68mmol)を白色の粉末として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 05 (d, J=7.2Hz 1H); 7.01-6.95 (m, 1H); 6.52-6.46 (m, 1H); 6.33 (d, J=7.9Hz 1H); 5.66 (d, J=9.3Hz 1H); 4.48 (d, J=9.3Hz 1H); 3.82-3.72 (m, 2H); 2.88 (br s, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.92-1.85 (m, 2H); 1.61 (td, J=13.2, 5.1Hz 1H); 1.47 (td, J=13.3, 4.9Hz 1H); 1.31 (s, 9H); 1.21-1.02 (m, 2H); 1.00 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 422.2。

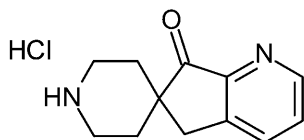
【0505】

工程c:メタノール(20mL)中のtert-ブチル(3S)-3-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-1-メチルスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(1.13g、2.68mmol)の混合物にHClの溶液(ジオキサン中に4M、6.7mL、26.8mmol)を室温で滴下して添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル(10mL)にトリチュレートし、氷冷し、濾過して粗製(3S)-1-メチルスピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩(878mg)を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br s, 3H); 8.40 (br s, 2H); 7.42 (d, J=6.5Hz, 1H); 7.24 (td, J=7.8Hz及び1.1Hz, 1H); 6.73 (td, J=7.4Hz及び0.76Hz, 1H); 6.59 (d, J=7.9Hz, 1H); 4.82 (q, J=4.7Hz, 1H); 3.37-3.17 (m, 4H); 2.67 (s, 3H); 1.89 (d, J=14.2Hz, 1H); 1.29 (d, J=13.9Hz, 1H); 1.10 (s, 1H); 1.04 (s, 1H)。

【0506】

実施例i-40. 中間体B-31 (スピロ[5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-オン塩酸塩)

【化91】



工程a:THF(75mL)中の1-boc-4-シアノピペリジン(2.75g、12.4mmol)の溶液にLDA(1MのTHF/ヘキサン、13mL、13mmol)を-78℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、THF(25mL)中の2-ブロモ-3-(ブロモメチル)ピリジン(2.95g、11.3mmol)の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を0℃でNH₄Clの水溶液(100mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(50mL*3)で抽出した。組み合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=3/2)によって精製してtert-ブチル4-[(2-ブロモ-3-ピリジル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート(4.2g、11.0mmol)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2

H), 1.62–1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0507】

工程b: THF (27mL) 中のtert-ブチル4-[(2-ブロモ-3-ピリジル)メチル]-4-シアノ-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.66g、4.4mmol) の溶液にTurbo Grignard試薬iPrMgCl・LiCl複合体 (1.3M、6.7mL、8.7mmol) を0℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で2時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中に2.5M、1.92mL、4.8mmol) を滴下して添加した。得られた混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いでNH₄Clの水溶液 (100mL) に0℃で注ぎ、EtOAc (50mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50mL) で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=7/3) によって精製して予期された生成物をtert-ブチル7-オキソスピロ[5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート及びtert-ブチル7-イミノスピロ[5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートのケトン/イミン混合物 (ケトン/イミン9/1、542mg) としてベージュ色の固体として提供した。メタノール (18mL) 中の得られた生成物の溶液にHClの水溶液 (2N、9mL、18mmol) を添加した。混合物を加熱して還流し、1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮してスピロ[5H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-オン塩酸塩 (0.55g、4.4mmol) をベージュ色の固体として得、これをい

10

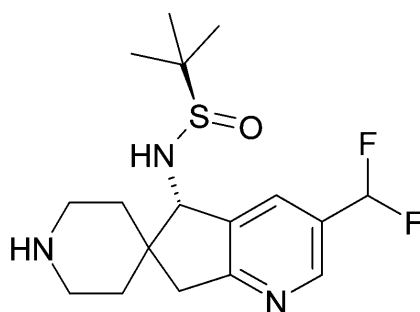
20

【0508】

実施例i-41. 中間体B-32 ((R)-N-[(5S)-3-(ジフルオロメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)

【化92】

30



40

工程a: DCM (40mL) 中の(5-ブロモ-6-クロロ-3-ピリジル)メタノール (4.0g、18.0mmol) の溶液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.38mL、36mmol) 及びピリジニウムp-トルエンスルホネート (0.46g、1.8mmol) を添加し、混合物を40℃で18時間攪拌した。NaOHの1N水溶液を添加し、有機層を分離し、次いでブラインで洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~8/2) によって精製して3-ブロモ-2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン (5.27g、17.2mmol) を無色の油として得た。

50

【0509】

工程b: THF (60 mL) 中の3-ブromo-2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン (5.25 g、17.1 mmol) の溶液に n-BuLi (2.1 M、9.4 mL、19.7 mmol) を -78℃ で Ar 下で滴下して添加し、混合物を -78℃ で35分間攪拌した。THF (20 mL) 中のtert-ブチル4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (4.5 g、19 mmol) を混合物に滴下して添加し、混合物を -78℃ で2時間攪拌した。混合物を水 (75 mL) によってクエンチし、EtOAc (75 mL * 2) で抽出し、有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~1/1) によって精製してtert-ブチル4-[[2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.51 g、3.32 mmol) をベージュ色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 455.3。

10

【0510】

工程c: DCM (16 mL) 中のtert-ブチル4-[[2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.51 g、3.3 mmol) の溶液にデスマーチンペルヨージナン (2.1 g、5.0 mmol) を0℃でAr下で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を亜硫酸ナトリウムの20%水溶液に注いだ。有機層を分離し、次いでNaHCO₃の飽和水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~7/3) によって精製してtert-ブチル4-[[2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.2 mmol) を黄色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.3。

20

【0511】

工程d: メシチレン (11 mL) 中のtert-ブチル4-[[2-クロロ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.2 mmol)、Cs₂CO₃ (0.86 g、2.2 mmol)、ピバリン酸 (67 mg、0.66 mmol)、Pd(OAc)₂ (25 mg、0.11 mmol)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (81 mg、0.22 mmol) の混合物をArで10分間脱気した。次いで反応物を140℃で20時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水を添加した。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残存メシチレンをエタノールと2回共沸した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~3/7) によって精製してtert-ブチル5-オキソ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.5 g、1.2 mmol) を橙色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 417.5。

30

【0512】

工程e: Ti(OEt)₄ (1.0 mL) 及びMe-THF (1.5 mL) 中のtert-ブチル5-オキソ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.5 g、1.2 mmol) の溶液に(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.3 g、2.4 mmol) を室温でAr下で添加した。反応物を100℃で18時間攪拌した。残渣を水及びジクロロメタンに取り入れ、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~0/1

50

）によって精製して *tert*-ブチル (5*Z*)-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) スピロ [7*H*-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.475 g、粗製) を黄色のワックスとして得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0513】

工程 f：乾燥 THF (8 mL) 中の粗製 *tert*-ブチル (5*Z*)-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノ-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) スピロ [7*H*-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.475 g) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1*M*、1.7 mL、1.7 mmol) を -78℃ で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し；酢酸エチル及び次いでロッシェル塩の飽和水溶液を添加し、混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで 2 回抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1、次いでジクロロメタン/メタノール = 9/1) によって精製して *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.44 g、0.84 mmol) をオフホワイト色の発泡体として得た。LCMS *m/z* [M+H]⁺ = 522.7。

【0514】

工程 g：メタノール (4.2 mL) 中の *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.44 g、0.84 mmol) 及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (29 mg、0.17 mmol) の混合物を 50℃ で 24 時間攪拌した。さらなる *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (29 mg、0.17 mmol) を添加し、混合物を 50℃ で 20 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル及び NaHCO₃ の飽和水溶液に取り入れ、有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-(ヒドロキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.3 g、粗製) を黄色の発泡体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0515】

工程 h：DCM (6.6 mL) 中の *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-(ヒドロキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.3 g、粗製) の溶液にデスマーチンペルヨージナン (0.43 g、1.0 mmol) を 0℃ で Ar 下で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を亜硫酸ナトリウムの 20% 水溶液に注ぎ、次いで 2 時間攪拌した。有機層を分離し、次いで NaHCO₃ の飽和水溶液、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-ホルミルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.27 g、粗製) をオフホワイト色の発泡体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0516】

工程 i：ジクロロメタン (6.2 mL) 中の *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-ホルミルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.27 g、粗製) の溶液に DAST (0.4 mL、3 mmol) を -20℃ で Ar 下で滴下して添加した。混合物を 10℃ に温め (およそ 2 時間で)、混合物を 0℃ に冷却し、Na

HCO₃の飽和水溶液を徐々に添加した。ジクロロメタンを添加し、有機層を分離した。水性相をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してtert-ブチル(5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-3-(ジフルオロメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート及び副生成物の7/3の混合物(0.3g、粗製)をベージュ色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0517】

工程j：ジクロロメタン(3mL)中の先に得られた粗生成物(0.3g)にTFA(0.48mL、6.2mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。ジクロロメタン(5mL)及びNaOHの35%溶液を添加し、有機層を分離した。水性相をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して(R)-N-[(5S)-3-(ジフルオロメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド及び副生成物の7/3の混合物(0.22g、粗製)を茶色の発泡体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

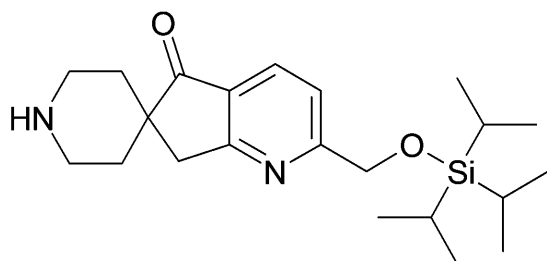
10

【0518】

実施例i-42. 中間体B-33(2-(トリイソプロピルシリルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-オン)

20

【化93】



30

工程a：DCM(45mL)中の(5-ブロモ-6-クロロ-2-ピリジル)メタノール(4.0g、18.0mmol)の溶液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(3.35mL、35.6mmol)及びピリジニウムp-トルエンスルホネート(0.45g、1.8mmol)を添加し、混合物を40℃で16時間攪拌した。NaOHの1N水溶液を添加し、有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~95/5)によって精製して3-ブロモ-2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン(5.5g、18mmol)を無色の油として得た。

40

【0519】

工程b：THF(80mL)中の3-ブロモ-2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン(5.5g、18mmol)の溶液にn-BuLi(2.1M、9.9mL、20.7mmol)を-78℃でAr下で滴下して添加し、混合物を-78℃で25分間攪拌した。THF(20mL)中のtert-ブチル4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(4.95g、20.7mmol)を混合物に滴下して添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を水(100mL)によってクエンチし、EtOAc(75mL*2)で抽出し、有機層をブライン(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル=1/0~6/4)によって

50

精製して *tert*-ブチル 4-[[2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.45 g、3.2 mmol) をオフホワイト色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 455.3。

【0520】

工程 c: DCM (16 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[[2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-3-ピリジル]-ヒドロキシ-メチル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.45 g、3.2 mmol) の溶液にデスマーチンペルヨージナン (2.0 g、4.8 mmol) を 0℃で Ar 下で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を亜硫酸ナトリウムの 20% 水溶液に注いだ。有機層を分離し、次いで NaHCO₃ の飽和水溶液、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 75/25) によって精製して *tert*-ブチル 4-[2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (0.94 g、2.07 mmol) を無色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.3。

10

【0521】

工程 d: メシチレン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[2-クロロ-6-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)ピリジン-3-カルボニル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (0.935 g、2.06 mmol)、Cs₂CO₃ (0.81 g、2.5 mmol)、ピバリン酸 (63 mg、0.62 mmol)、Pd(OAc)₂ (23 mg、0.1 mmol)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (76 mg、0.2 mmol) の混合物を Ar で 10 分間脱気した。次いで反応物を 140℃で 22 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、ジカライトのパッドを介して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残存メシチレンをエタノールと 2 回共沸した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 7/3) によって精製して *tert*-ブチル 5-オキソ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.52 g、1.26 mmol) を橙色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 417.3。

20

30

【0522】

工程 e: メタノール (3.4 mL) 中の *tert*-ブチル 5-オキソ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.28 g、0.67 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸-水和物 (25 mg、0.15 mmol) の混合物を 50℃で 2.5 時間攪拌した。次いで混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル及び NaHCO₃ の飽和水溶液に取り入れ、有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して *tert*-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.22 g、0.67 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 333.3。

40

【0523】

工程 f: ジクロロメタン (2.7 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.22 g、0.67 mmol) の溶液にイミダゾール (91 mg、1.34 mmol) 及びトリイソプロピルシリルクロリド (0.16 mL、0.74 mmol) を 0℃で Ar 下で添加した。30 分後、混合物を室温で 4 時間攪拌した。イミダゾール (91 mg、1.34 mmol) 及びトリイソプロピルシリルクロリド (0.16 mL、0.74 mmol) を 0℃で添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。ジ

50

クロロメタン及び水を添加し、有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／0～9／1）によって精製してtert-ブチル5-オキソ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.2g、0.41mmol）をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝489.6。

【0524】

工程g：ジクロロメタン（2mL）中のtert-ブチル5-オキソ-2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.2g、0.41mmol）の溶液にTFA（0.31mL、4.1mmol）を0℃で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。ジクロロメタン及びNaOHの35%溶液を添加し、有機層を分離した。水性相をジクロロメタンで4回抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して2-（トリイソプロピルシリルオキシメチル）スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-オン（0.16g、0.41mmol）を黄色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝389.4。

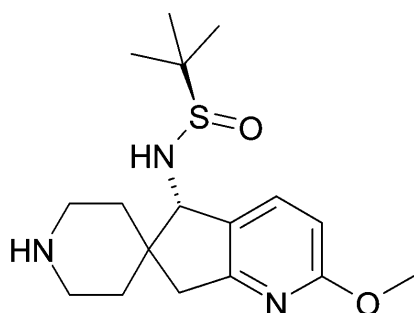
10

【0525】

実施例i-43．中間体B-34（（R）-N-[(5S)-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド）

20

【化94】



30

工程a：DCM（60mL）中の（3-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-イル）メタノール（14.0g、64.2mmol）及び CBr_4 （25.4g、77.0mmol）の混合物にDCM（30mL）中の PPh_3 （20.2g、77mmol）を0℃で添加し、混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水（300mL）に注ぎ、DCM（100mL×3）で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝50／1～0／1）によって精製して3-ブロモ-2-（ブロモメチル）-6-メトキシピリジン（12.0g、42.7mmol）を黄色の油として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 7.66（d, J＝8.8Hz, 1H）, 6.59（d, J＝4.0Hz, 1H）, 4.60（s, 2H）, 3.93（s, 3H）。

40

【0526】

工程b：THF（80mL）中の1-boc-4-シアノピペリジン（8.00g、38.0mmol）の溶液にLDA（2M、18.4mL、36.8mmol）を-78℃で添加し、混合物をこの温度で1時間攪拌した。THF（40mL）中の3-ブロモ-2-（ブロモメチル）-6-メトキシピリジン（7.98g、28.3mmol）を-78℃で添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応混合物を水（500mL）に注ぎ

50

、酢酸エチル（200 mL × 3）で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 0 / 1）によって精製して *tert*-ブチル 4-[(3-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート（10.0 g、24.3 mmol）を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.67（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 6.56（d, $J = 4.4$ Hz, 1H）, 4.10–4.15（m, 2H）, 4.06（s, 3H）, 3.16（s, 2H）, 3.07–3.14（m, 2H）, 2.07（d, $J = 12.4$ Hz, 2H）, 1.57–1.68（m, 2H）, 1.46（s, 9H）。

【0527】

工程 c：DMA（200 mL）及び H_2O （10 mL）中の *tert*-ブチル 4-[(3-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート（10.0 g、24.3 mmol）の混合物に TEA（13.5 mL、97.4 mmol）及び $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ （1.73 g、2.44 mmol）を室温で N_2 下で添加した。溶液を N_2 で 10 分間脱気した。混合物を 130 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水（500 mL）に注ぎ、酢酸エチル（100 mL × 3）で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 0 / 1）によって精製して *tert*-ブチル 2-メトキシ-5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（4.00 g、12.0 mmol）を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.87（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 6.73（d, $J = 8.4$ Hz, 1H）, 4.11–4.18（m, 2H）, 4.05（s, 3H）, 3.04（s, 2H）, 2.95–3.01（m, 2H）, 1.90–1.98（m, 2H）, 1.48（s, 9H）, 1.40（d, $J = 13.6$ Hz, 2H）。

【0528】

工程 d：2-MeTHF（27 mL）中の *tert*-ブチル 2-メトキシ-5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（4.50 g、13.5 mmol）の混合物に（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（9.85 g、81.2 mmol）及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （14.0 mL、67.6 mmol）を添加し、次いで混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水（200 mL）に注ぎ、酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 50 / 1 ~ 0 / 1）によって精製して *tert*-ブチル（5Z）-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-2-メトキシスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.00 g、6.89 mmol）を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.59（d, $J = 8.4$ Hz, 1H）, 6.70（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 4.03–4.18（m, 2H）, 4.00（s, 3H）, 3.04（s, 2H）, 2.88–2.95（m, 2H）, 1.96–2.04（m, 2H）, 1.48（s, 9H）, 1.31（s, 9H）。

【0529】

工程 e：THF（21 mL）中の *tert*-ブチル（5Z）-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-2-メトキシスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（3.00 g、6.89 mmol）の混合物に DIBAL-H（1 M、27.5 mL、27.5 mmol）を -78 °C で N_2 下で添加した。混合物を -78 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を水（200 mL）に注いだ。水性相を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル／酢酸エチル = 30 / 1 で室温でトリチュレートし、濾過し、フィルターケーキを減圧下で乾燥させて *tert*-ブチル

10

20

30

40

50

(5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.27 g、5.14 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.92-2.99 (m, 3H), 2.72-2.80 (m, 1H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.27-1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 338.2。

【0530】

10

工程 f: ジクロロメタン (10 mL) 中の tert-ブチル (5S)-5-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.5 g、1.1 mmol) に TFA (0.78 mL、10.5 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。ジクロロメタン (10 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、水性相の pH 値を 35% 水性 NaOH 溶液で 11~12 に調整し、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して (R)-N-[(5S)-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (0.36 g、1.07 mmol) を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

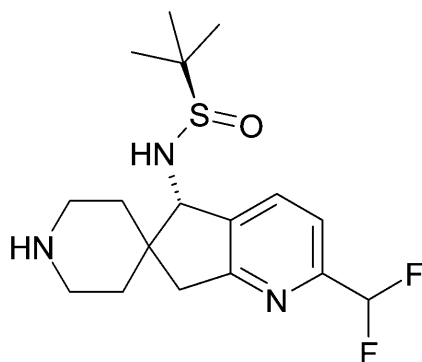
20

【0531】

実施例 i-44. 中間体 B-35 ((R)-N-[(5S)-2-(ジフルオロメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド)

【化95】

30



工程 a: Ti(OEt)₄ (1.7 mL) 及び Me-THF (2.3 mL) 中の tert-ブチル 5-オキソ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.79 g、1.9 mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (0.47 g、3.8 mmol) を室温で Ar 下で添加した。反応物を 100℃ で 18 時間攪拌した。残渣を水及びジクロロメタンに取り入れ、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0~0/1) によって精製して tert-ブチル (5Z)-5-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (0.85 mg、粗製) を黄色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

40

50

【0532】

工程b：乾燥THF（15mL）中の粗製tert-ブチル（5Z）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.58g）の溶液にDIBAL-H（トルエン中に1M、3.1mL、3.1mmol）を-78℃でAr下で滴下して添加した。混合物を-78℃で2時間攪拌した。ロッシェル塩の飽和水溶液及び次いで酢酸エチルを添加し、混合物を室温に温め、2時間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで2回抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、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（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル=1／0～0／1）によって精製してtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.58g、1.11mmol）をオフホワイト色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=522.4。

10

【0533】

工程c：メタノール（5.5mL）中のtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.56g、1.11mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（43mg、0.25mmol）の混合物を60℃で16時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物（38mg、0.17mmol）を添加し、混合物を70℃で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル及びNaHCO₃の飽和水溶液に取り入れ、有機層を分離し、次いでブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（ヒドロキシメチル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.45g、粗製）をオフホワイト色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

20

【0534】

工程d：DCM（10mL）中のtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（ヒドロキシメチル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.45g、粗製）の溶液にデスマーチンペルヨージナン（0.65g、1.5mmol）を0℃でAr下で添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を亜硫酸ナトリウムの20%水溶液に注ぎ、次いで30分間攪拌した。有機層を分離し、次いでNaHCO₃の飽和水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-ホルミルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（0.45g、粗製）をオフホワイト色の発泡体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

30

40

【0535】

工程e：ジクロロメタン（10mL）中のtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-ホルミルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（445mg、粗製）の溶液にDAST（0.67mL、5.1mmol）を-20℃でAr下で滴下して添加した。混合物を0℃に温め（およそ2時間で）、混合物を0℃に冷却し、NaHCO₃の飽和水溶液を徐々に添加した。ジクロロメタンを添加し、有機層を分離した。水性相をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してtert-ブチル（5S）-5-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-2-（ジフルオロメチル）スピロ[

50

5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート及び副生成物の約 1 / 1 の混合物 (0.46 g、粗製) をベージュ色の半固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0536】

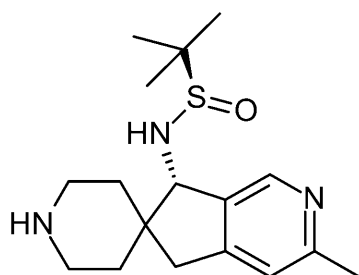
工程 f: ジクロロメタン (7 mL) 中の先に得られた混合物 (0.46 g、粗製) に TFA (1.1 mL、14 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。ジクロロメタン (5 mL) 及び NaOH の 35% 溶液を添加し、有機層を分離した。水性相をジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して (R)-N-[(5S)-2-(ジフルオロメチル)スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムドを含有する混合物 (0.36 g、粗製) を茶色の発泡体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

10

【0537】

実施例 i-45. 中間体 B-36 ((R)-2-メチル-N-[(7S)-3-メチルスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル]プロパン-2-スルフィナムド)

【化96】



20

工程 a: THF (79 mL) 中の tert-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (4.74 g、21.4 mmol) の溶液に LDA (n-BuLi (ヘキサン中に 2.5 M、9 mL) 及び THF (3.2 mL) 中のジイソプロピルアミン (3.18 mL) を用いて新たに調製された) を -78°C で滴下して添加した。次いで混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、THF (20 mL) 中の 4-ブロモ-5-(ブromoメチル)-2-メチル-ピリジン (3.15 g、11.9 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0°C で NH₄Cl の水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 9 / 1 ~ 7 / 3) によって精製して tert-ブチル 4-[(5-ブロモ-2-メチル-4-ピリジル)メチル]-4-シアノ-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.75 g、4.31 mmol) を淡黄色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 394.2。

30

40

【0538】

工程 b: DMA / H₂O 9 / 1 (153 mL) 中の tert-ブチル 4-[(5-ブロモ-2-メチル-4-ピリジル)メチル]-4-シアノ-ピペリジン-1-カルボキシレート (2.85 g、7.23 mmol)、DIPEA (5.05 mL、28.9 mmol)、Pd(AmPhos)₂Cl₂ (384 mg、0.54 mmol) の混合物を Ar で脱気し、次いで混合物を 130°C で 18 時間攪拌した。水 (150 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチル (200 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 65 / 35)

50

によって精製して粗生成物を提供し、これを $i\text{Pr}_2\text{O}$ (40 mL) 及びアセトニトリル (3 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して *tert*-ブチル 3-メチル-7-オキソスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (400 mg、1.26 mmol) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.91–3.95 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.54–1.62 (m, 2H), 1.29–1.42 (m, 11H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 317.3$ 。

【0539】

工程 c: 2-MeTHF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-メチル-7-オキソスピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (396 mg、1.25 mmol) の溶液に $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (33% の TiO_2 を含有する 67% 純粋、1.6 mL、5.0 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (310 mg、2.5 mmol) を添加した。混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (70 mL) 及び次いでブライン (3 mL) を添加した。混合物を 5 分間室温で攪拌し、ジカライトで濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を Et_2O (50 mL) に取り入れ、有機層をブライン (20 mL * 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を $i\text{Pr}_2\text{O}$ (10 mL) でトリチュレートし、氷冷し、濾過して *tert*-ブチル (7Z)-7-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メチル-スピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (439 mg、1.05 mmol) を白色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.93–3.96 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.83–2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.62–1.81 (m, 2H), 1.41–1.59 (m, 11H), 1.23 (s, 9H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 420.6$ 。

【0540】

工程 d: THF (25 mL) 中の *tert*-ブチル (7Z)-7-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノ-3-メチル-スピロ [5H-シクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (435 mg、1.05 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1M、4.1 mL、4.1 mmol) を -78°C で N_2 下で滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (35 mL) を -65°C で添加し、続いてロッシェル塩の 1M 水溶液 (6 mL) を添加し、反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (25 mL) 及びブライン (25 mL) に取り入れ、有機層を分離し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を $i\text{Pr}_2\text{O}$ (25 mL) でトリチュレートし、氷冷し、濾過して *tert*-ブチル (7S)-7-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メチル-スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (378 mg、0.9 mmol) を白色の粉末として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.80–3.84 (m, 2H), 2.88–3.02 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.43 (m, 3H), 1.77–1.82 (m, 1H), 1.56–1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 422.4$ 。

【0541】

工程 e: ジクロロメタン (3 mL) 中の *tert*-ブチル (7S)-7-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ]-3-メチル-スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [c] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (375 mg

、0.89 mmol) に TFA (0.7 mL、8.9 mmol) を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、混合物を NaOH の2 N 水溶液 (15 mL) に注いだ。混合物を疎水性 PTFE カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮して粗製 (R) -2-メチル-N-[(7S)-3-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]プロパン-2-スルフィンアミド (289 mg) を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 1H), 1.19 (s, 10H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 322.3。

10

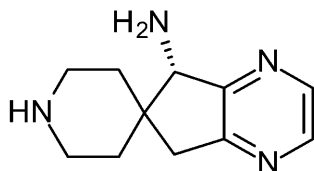
【0542】

実施例 i-46. 中間体 B-37 ((5S)-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩)

【化97】

ClH

20



工程 a: -78℃ の THF (380 mL) 中の nBuLi で新たに調製された LDA (ヘキサン中に 2.5 M、57 mL) 及びジイソプロピルアミン (19.5 mL) の溶液に THF (20 mL) 中の 2-ブロモピラジン (10 g、62.9 mmol) の溶液を滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で30分間攪拌し、ジメチルホルムアミド (12.1 mL、157 mmol) を滴下して添加した。得られた混合物を -78℃ で2時間攪拌した。この温度で、メタノール (150 mL) を滴下して添加し、反応混合物を10分間攪拌し、次いで NaBH₄ (4.76 g、126 mmol) を部分ずつ添加した。次いで温度を 0℃ に1時間温めた。反応混合物を 0℃ で NH₄Cl の水溶液 (1000 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (500 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタンで溶出) によって精製して (3-ブロモピラジン-2-イル)メタノール (4.04 g、21.4 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 191.0。

30

40

【0543】

工程 b: Et₂O (200 mL) 中の (3-ブロモピラジン-2-イル)メタノール (8 g、42.3 mmol) の溶液に三臭化リン (4.4 mL、46.5 mmol) を 0℃ で滴下して添加した。反応混合物を還流下で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (200 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル 9/1) によって精製して 2-ブロモ-3-(ブロモメチル)ピラジン (7.2 g、29 mmol) を桃

50

色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 252.9$ 。

【0544】

工程c：乾燥THF (200 mL) 中のエチル1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボキシレート (6.74 g、26.2 mmol) の溶液にLDA (THF中に1 M、33.3 mL、33.3 mmol) を -78°C で不活性雰囲気下で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、THF (30 mL) 中の2-ブロモ-3-(プロモメチル)ピラジン (6 g、23.8 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で30分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させた。反応混合物を 0°C で NH_4Cl の水溶液 (450 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (150 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル=7/3) によって精製して1-O-tert-ブチル4-O-エチル4-[(3-ブロモピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (7.74 g、18.1 mmol) を茶色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.06 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{BoC}]^+ 330.0$ 。

【0545】

工程d：不活性雰囲気下の -78°C の無水THF (350 mL) 中の1-O-tert-ブチル4-O-エチル4-[(3-ブロモピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (7.74 g、18.1 mmol) の溶液にn-BuLiの溶液 (ヘキサン中に2.5 M、13 mL、32.5 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -10°C に温め、この温度で3時間攪拌した。反応混合物を室温で飽和 NH_4Cl (500 mL) の添加によって室温でクエンチし、EtOAc (200 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL * 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を2連続カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/メタノール=98/2)、次いで(SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル=7/3) によって精製してtert-ブチル5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.54 g、10.9 mmol) を橙色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}-57-18] 230.0$ 。

【0546】

工程e：2-MeTHF (60 mL) 中のtert-ブチル5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.54 g、11.7 mmol) の溶液に $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (33%の TiO_2 を含有する67%純粋、14.6 mL、46.7 mmol) 及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (2.83 g、23.3 mmol) を添加した。混合物を 90°C で16時間攪拌した。酢酸エチル (300 mL) 及び次いでブライン (5 mL) を添加した。混合物を5分間室温で攪拌し、ジカライトで濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を Et_2O (100 mL) に取り入れ、有機層をブライン (40 mL * 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2

2、酢酸エチルで溶出) によって精製して *tert*-ブチル (5*Z*)-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [7*H*-シクロペンタ [b] ピラジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (1.2 g、3.0 mmol) を橙色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.90-3.09 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 407.3。

【0547】

10

工程 f: THF (18 mL) 中の *tert*-ブチル (5*Z*)-5-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] イミノスピロ [7*H*-シクロペンタ [b] ピラジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (745 mg、1.8 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、3.6 mL、3.6 mmol) を -78°C で N₂ 下で滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で 1.5 時間攪拌した。ロッシェル塩の飽和水溶液 (30 mL) 及び次いで酢酸エチル (20 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水性層を分離し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で、濾過し、減圧下で濃縮して *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピラジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (790 mg、粗製) を茶色のワックスとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (m, 2H), 5.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 2.79-3.12 (m, 4H), 1.50-1.78 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (m, 10H)。LCMS *m/z* [M+H]⁺ 409.4。

20

【0548】

工程 g: メタノール (20 mL) 中の *tert*-ブチル (5*S*)-5-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル] アミノ] スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピラジン-6, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート (752 mg、1.84 mmol) の溶液に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、4.6 mL、18.4 mmol) を 0°C で添加した。混合物を 18 時間室温で攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をアセトニトリルにトリチュレートし、固体を濾過し、次いでジエチルエーテルで洗浄して (5*S*)-スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピラジン-6, 4'-ピペリジン] -5-アミン塩酸塩 (476 mg、粗製) を黒色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

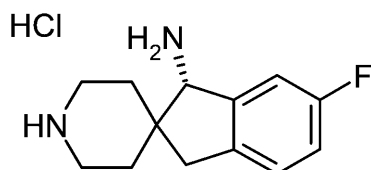
30

【0549】

実施例 i-47. 中間体 B-38 ((1*S*)-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミン塩酸塩)

【化98】

40



工程 a: テトラヒドロフラン (70 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (4.09 g、18.48 mmol) の溶液に LDA (1 M のテトラヒドロフラン/ヘキサン、19.32 mL、19.32 mmol) を -78°C で滴下して添加した。添加後、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌し、THF (20 mL) 中の 2-ブロモ-4-フルオロベンジ

50

ルブロミド (4.5 g、16.8 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させ、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液 (100 mL) の添加によってクエンチした。酢酸エチル (200 mL) を添加し、混合物をデカントした。有機層を水 ($5 \times 250\text{ mL}$)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 80/20) によって精製して *tert*-ブチル 4-[(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート *tert*-ブチル (5.75 g、14.12 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$ 。

【0550】

工程 b: DMA (250 mL) 及び H_2O (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g、12.59 mmol)、DIPEA (7.1 mL、50.34 mmol)、 $\text{Pd}(\text{AmPhos})_2\text{Cl}_2$ (0.45 g、0.63 mmol) の混合物を Ar で 10 分間脱気し、次いで混合物を 120°C で 18 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (500 mL) 及び EtOAc (500 mL) を添加した。有機層を分離し、水性層 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 75/25) によって精製して *tert*-ブチル 6-フルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.46 g、10.8 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$ 。

【0551】

工程 c: *tert*-ブチル 6-フルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2 g、6.26 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.52 g、12.52 mmol) 及びテトラエトキシチタン (5.71 g、25.05 mmol) の混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (150 mL) 及び水 (140 mL) で希釈した。3 時間の攪拌後、塩を濾過によって除去し、ジクロロメタン (100 mL) によって洗浄した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して *tert*-ブチル (1Z)-1-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.6 g、6.2 mmol) を黄色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

【0552】

工程 d: 乾燥 THF (30 mL) 中の *tert*-ブチル (1Z)-1-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (2.6 g、6.2 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、30 mL、30 mmol) を -65°C で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -65°C で 45 分間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液 (60 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を室温に温め、40 分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をロッシェル塩の飽和水溶液 ($2 \times 50\text{ mL}$)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 50/50) によって精製して *tert*-ブチル (1S)-1-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.75 g、4.12 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425$ 。

【0553】

工程 e: *tert*-ブチル (1S)-1-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキ

10

20

30

40

50

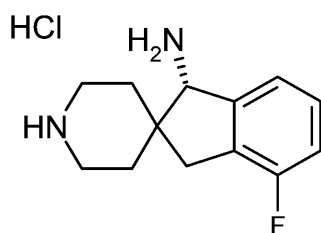
シレート (1.155 g、2.72 mmol) 及び HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 N、30 mL、75 mmol) の混合物を 3 時間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、溶液を減圧下で濃縮した。この操作を 1 回繰り返した。粗生成物を酢酸エチル (50 mL) 及びジイソプロピルエーテル (50 mL) でトリチュレートした。固体を濾過し、ジイソプロピルエーテル (2 × 50 mL) 及びペンタン (50 mL) で洗浄して (1S)-6-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩 (1.45 g) を白色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

【0554】

実施例 i-48. 中間体 B-39 ((1S)-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩)

10

【化99】



20

工程 a: テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (3.9 g、18 mmol) の溶液に LDA (1 M のテトラヒドロフラン/ヘキサン、19 mL、19 mmol) を -78 °C で滴下して添加した。添加後、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌し、THF (20 mL) 中の 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (4.5 g、17 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させ、塩化アンモニウムの飽和溶液 (500 mL) の添加によってクエンチした。酢酸エチル (400 mL) を添加し、混合物をデカントした。有機層を水 (5 × 250 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 80/20) によって精製して tert-ブチル 4-[(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)メチル]-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (5.7 g、14 mmol) を無色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 397。

30

【0555】

工程 b: DMA (250 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の tert-ブチル 4-フルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.8 g、12 mmol)、DIPEA (7.1 mL、50.34 mmol)、Pd(AmpPhos)₂Cl₂ (0.45 g、0.63 mmol) の混合物を Ar で 10 分間脱気し、次いで混合物を 120 °C で 18 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (500 mL) 及び EtOAc (500 mL) を添加した。有機層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 75/25) によって精製して tert-ブチル 4-フルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (3.8 g、12 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 320。

40

【0556】

工程 c: tert-ブチル 4-フルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1010 mg、3.16 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (766 mg、6.32 mmol) 及びテト

50

ラエトキシチタン (2.88 g、12.65 mmol) の混合物を 100℃ で 15 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。塩を濾過によって除去し、ジクロロメタンによって洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して tert-ブチル (1Z)-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.33 g、3.15 mmol) を固体として得、さらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 423。

【0557】

工程 d: 乾燥 THF (22 mL) 中の tert-ブチル (1Z)-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル] イミノ-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1330 mg、3.15 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、15.1 mL、15.1 mmol) を -65℃ で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -65℃ で 45 分間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液 (60 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を室温に温め、40 分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をロッシェル塩の飽和水溶液 (2×50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルに溶解した。シリカ (3 g) を添加し、懸濁液を 1 時間攪拌し、濾過し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して (tert-ブチル (1S)-1-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート) を白色の固体として得た (1.32 g、3.11 mmol)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 425。

10

20

【0558】

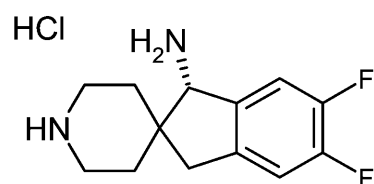
工程 e: tert-ブチル (1S)-1-[[(R)-tert-ブチルスルフィニル] アミノ]-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (1.32 g、3.11 mmol) 及び HCl の溶液 (エタノール中に 2.5 N、30 mL、75 mmol) の混合物を 3 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (50 mL) に溶解し、溶液を減圧下で濃縮した。この操作を 1 回繰り返した。粗生成物を酢酸エチル (50 mL) 及びジイソプロピルエーテル (50 mL) でトリチュレートした。固体を濾過し、ジイソプロピルエーテル (2×50 mL) 及びペンタン (50 mL) で洗浄して (1S)-4-フルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩 (0.985 g、粗製) を白色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

30

【0559】

実施例 i-49. 中間体 B-40 ((1S)-5, 6-Diフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩)

【化100】



40

工程 a: テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1-boc-4-シアノピペリジン (1.54 g、7.31 mmol) の溶液に LDA (2 M のテトラヒドロフラン/ヘキサン、3.82 mL、7.64 mmol) を -70℃ で滴下して添加した。添加後、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌し、THF (20 mL) 中の 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (2 g、6.65 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -70℃ で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させ、塩化ナトリウムの飽

50

和溶液の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル = 100 / 0 ~ 70 / 30) によって精製して *tert*-ブチル 4-[(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-フェニル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート (970 mg、2.34 mmol) を得た。LCMS m/z [$\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$] $^+=315$ 。

【0560】

工程 b: DMA (25 mL) 及び H_2O (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[(2-ブロモ-4, 5-ジフルオロ-フェニル)メチル]-4-シアノーピペリジン-1-カルボキシレート (970 mg、2.34 mmol)、DIPEA (1.3 mL、9.34 mmol)、Pd(AmpHos) $_2\text{Cl}_2$ (83 mg、0.117 mmol) の混合物を Ar で 10 分間脱気し、次いで混合物を 120 °C で 18 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) を添加した。有機層を分離し、水性層 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル = 100 / 0 ~ 75 / 25) によって精製して *tert*-ブチル 5, 6-ジフルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (150 mg) を得た。

【0561】

工程 c: *tert*-ブチル 5, 6-ジフルオロ-1-オキソスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (150 mg、0.444 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (108 mg、0.889 mmol) 及び テトラエトキシチタン (1014 mg、4.45 mmol) の混合物を 100 °C で 15 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (50 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。1 時間の攪拌後、塩を濾過によって除去し、ジクロロメタン (50 mL) によって洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル = 100 / 0 ~ 70 / 30) によって精製して *tert*-ブチル (1Z)-1-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-5, 6-ジフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (144 mg、0.327 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+=441$ 。

【0562】

工程 d: 乾燥 THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル (1Z)-1-[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]イミノ-5, 6-ジフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (144 mg、0.326 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、1.57 mL、1.57 mmol) を -65 °C で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -65 °C で 1 時間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液 (60 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をロッシェル塩の飽和水溶液 (2 × 50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル = 100 / 0 ~ 80 / 20) によって精製して *tert*-ブチル (1S)-1-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-5, 6-ジフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (120 mg、0.27 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+=443$ 。

【0563】

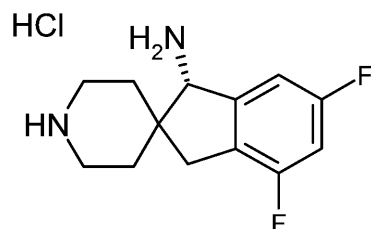
工程 e: *tert*-ブチル (1S)-1-[[(R)-*tert*-ブチルスルフィニル]アミノ]-5, 6-ジフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート (120 mg、0.271 mmol) 及び HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 N、5 mL、20 mmol) の混合物を 15 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。粗

生成物をジイソプロピルエーテルでトリチュレートした。固体を濾液して (1S) - 5, 6-ジフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミン塩酸塩 (85 mg) を黄色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

【0564】

実施例 i-50. 中間体 B-41 ((1S) - 4, 6-Diフルオロスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミン塩酸塩)

【化101】



10

工程 a: テトラヒドロフラン (75 mL) 中のエチル N-boc-ピペリジン-4-カルボキシレート (5 g、19.43 mmol) の溶液に LDA (2 M のテトラヒドロフラン/ヘキサン、11.66 mL、23.32 mmol) を -70 °C で滴下して添加した。添加後、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌し、THF (20 mL) 中の 2, 4-ジフルオロベンジルブロミド (4.22 g、20.4 mmol) の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を -70 °C で 30 分間攪拌し、次いで一晩で室温に到達させ、塩化ナトリウムの飽和溶液 (500 mL) の添加によってクエンチした。酢酸エチル (700 mL) 及び水 (200 mL) を添加し、混合物をデカントした。有機層を水 (500 mL)、ブライン (2 × 500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/ジイソプロピルエーテル = 100/0 ~ 50/50) によって精製して O1-tert-ブチル O4-エチル 4-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (6.4 g、17 mmol) を薄黄色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 384。

20

【0565】

工程 b: O1-tert-ブチル O4-エチル 4-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート (1.2 g、3.1 mmol)、エタノール (15 mL) 中の水酸化ナトリウムの溶液 (5 N、10 mL、50 mmol) の混合物を還流下で 20 時間加熱し、室温に冷却した。減圧下でのエタノールの除去後、混合物を塩酸の溶液 (2 N、25 mL) の添加によって酸性化し、ジクロロメタン (50 mL) で抽出した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸 (1.03 g、2.9 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 356。

30

【0566】

工程 c: ジクロロメタン (70 mL) 中の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]ピペリジン-4-カルボン酸 (3.2 g、9 mmol) 及び塩化チオニル (2.6 mL、36 mmol) の溶液を 1 時間室温で攪拌した。さらなる塩化チオニル (2.6 mL、36 mmol) を添加し、攪拌を 2 時間室温で進行させ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (70 mL) に溶解した。溶液を 0 °C に冷却し、塩化アルミニウム (2.4 g、18 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで氷 (40 g) 上に注いだ。水酸化ナトリウム 2 N の添加による pH 10 への塩基性化後、ジ-tert-ブチルピロカルボネート (18 mmol、3.9 g) を添加した。混合物を 2 時間室温で攪拌した。ジクロロメタン (50 mL) を添加し、有機相を水 (50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥さ

40

50

せ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～80／20）によって精製してtert-ブチル4,6-ジフルオロ-1-オキソスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（650mg、1.84mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝338。

【0567】

工程d：tert-ブチル4,6-ジフルオロ-1-オキソスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.2g、3.6mmol）、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド（0.86g、7.1mmol）及びテトラエトキシチタン（3.2g、14mmol）の混合物を100℃で15時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（150mL）及び水（550mL）で希釈した。3時間の攪拌後、塩を濾過によって除去し、ジクロロメタン（50mL）によって洗浄した。有機層をブライン（100mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮してtert-ブチル（1Z）-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-4,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.6g、3.6mmol）を黄色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

10

【0568】

工程e：乾燥THF（30mL）中のtert-ブチル（1Z）-1-[(R)-tert-ブチルスルフィニル]イミノ-4,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.6g、3.6mmol）の溶液にDIBAL-H（トルエン中に1M、17mL、17mmol）を-65℃でAr下で滴下して添加した。混合物を-65℃で45分間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液（60mL）及び水（20mL）を添加し、混合物を室温に温め、40分間攪拌した。混合物を酢酸エチル（200mL）で抽出した。組み合わせた有機相をロッシェル塩の飽和水溶液（2×50mL）、ブライン（100mL）で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～50／50）によって精製してtert-ブチル（1S）-1-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-4,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.15g、2.6mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝443。

20

30

【0569】

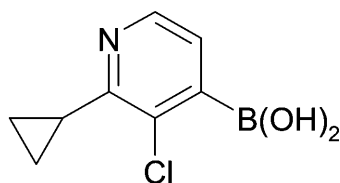
工程f：tert-ブチル（1S）-1-[[（R）-tert-ブチルスルフィニル]アミノ]-4,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート（1.15g、2.6mmol）及びHClの溶液（エタノール中に2.5N、30mL、75mmol）の混合物を3時間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をメタノール（50mL）に溶解し、溶液を減圧下で濃縮した。この操作を1回繰り返した。粗生成物を酢酸エチル（50mL）及びジイソプロピルエーテル（50mL）でトリチュレートした。固体を濾過し、ジイソプロピルエーテル（2×50mL）及びペンタン（50mL）で洗浄して（1S）-4,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩（745mg、2.14mmol）を白色の固体として得、さらなる精製をせずに使用した。

40

【0570】

実施例i-51．中間体C-1（（3-クロロ-2-シクロプロピル-4-ピリジル）ボロン酸）

【化 1 0 2】



無水THF（5 mL）中の3-クロロ-2-シクロプロピル-ピリジン（1.04 g、6.7 mmol）の溶液にLDA（2 M、6.7 mL、13.4 mmol）を -78°C で滴下して添加した。添加後、混合物を -78°C で2時間攪拌し、次いでトリイソプロピルボレート（2.49 mL、10.8 mmol）を滴下して添加した。混合物を -78°C で3時間攪拌し、次いで 0°C に温めた。次いで混合物を水（2.5 mL）の添加によってクエンチした。混合物を1時間室温で攪拌した。水を添加し、続いてNaOHの1 N水溶液を添加して11～12の水性相のpH値に到達させた。水性層を酢酸エチルで2回洗浄した。水性相のpH値をHClの5 N水溶液でpH6に調整した。水性層をEtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルにトリチュレートし、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して（3-クロロ-2-シクロプロピル-4-ピリジル）ボロン酸（507 mg、2.56 mmol）をベージュ色の固体として得た。

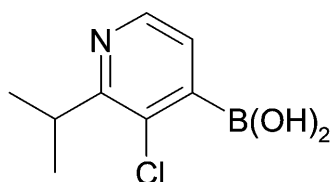
10

20

【0571】

実施例 i - 52. 中間体 C - 2（（3-クロロ-2-イソプロピル-4-ピリジル）ボロン酸）

【化 1 0 3】



30

工程 a：無水トルエン（5 mL）中の3-クロロ-2-フルオロ-ピリジン（600 mg、4.33 mmol）及びtert-ブチル 2-メチルプロパノエート（750 mg、5.2 mmol）の溶液にNaHMDS（THF中に1 M、6.5 mL、6.5 mmol）を 0°C で滴下して添加した。30分後、混合物を室温で16時間攪拌した。 NH_4Cl の濃縮水溶液（20 mL）を添加し、水性層をEtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～95／5）によって精製してtert-ブチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）-2-メチルプロパノエート（885 mg、3.46 mmol）を無色の油として得た。

40

【0572】

工程 b：トルエン（6.9 mL）中のtert-ブチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）-2-メチルプロパノエート（880 mg、3.44 mmol）及び4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物（327 mg、1.72 mmol）の混合物を 110°C で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルを次いで添加した。有機相をNaOHの1 N溶液、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して3-クロロ-2-イソプロピル-ピリジン（563 mg、粗製）を黄色の液体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

50

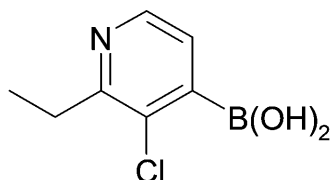
【0573】

工程 c：中間体 C-1 について記載されているように、同様の手順を 3-クロロ-2-イソプロピル-ピリジン（625 mg、粗製）から開始して実施して（3-クロロ-2-イソプロピル-4-ピリジナル）ボロン酸（332 mg、1.66 mmol）をベージュ色の固体として得た。

【0574】

実施例 i-53. 中間体 C-3（（3-クロロ-2-エチル-4-ピリジル）ボロン酸）

【化104】



工程 a：DMSO（45 mL）中の 3-クロロ-2-フルオロ-ピリジン（3.0 g、22.81 mmol）、マロン酸ジエチル（4.15 mL、27.4 mmol）及び炭酸セシウム（10.4 g、31.9 mmol）の混合物を 90℃で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（180 mL）を添加し、水性層を EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～8／2）によって精製してジエチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）プロパンジオート（3.09 g、11.4 mmol）を無色の油として得た。

【0575】

工程 b：DMF（25 mL）中のジエチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）プロパンジオート（3.09 g、11.4 mmol）、ヨウ化メチル（2.12 mL、34.1 mmol）及び炭酸カリウム（3.9 g、28.4 mmol）の混合物を室温で 18 時間撹拌した。水（100 mL）を添加し、水性層を EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝1／0～8／2）によって精製してジエチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）-2-メチル-プロパンジオート（2.67 g、9.34 mmol）を無色の油として得た。

【0576】

工程 c：メタノール（23 mL）中のジエチル 2-（3-クロロ-2-ピリジル）-2-メチル-プロパンジオート（2.66 g、9.3 mmol）の溶液に NaOH の 2 N 水溶液（28 mL、56 mmol）を添加した。混合物を 70℃で 18 時間撹拌し、次いでメタノールを減圧下で蒸発させた。混合物の pH 値を HCl の 5 M 水溶液で 4 に調整し、メタノール（20 mL）を添加し、混合物を 70℃で 20 時間撹拌した。HCl の 5 M 水溶液（5 mL）を添加し、混合物を 100℃で 4 時間撹拌し、次いでメタノールを減圧下で蒸発させた。混合物の pH 値を 1 N 水性 NaOH 溶液で 11～12 に調整した。水性層を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 3-クロロ-2-エチル-ピリジン（975 mg、6.89 mmol）を無色の油として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0577】

工程 d：中間体 C-1 について記載されているように、同様の手順を 3-クロロ-2-エチル-ピリジン（965 mg、6.81 mmol）から開始して実施して（3-クロロ-2-エチル-4-ピリジル）ボロン酸（710 mg、3.83 mmol）をベージュ色

10

20

30

40

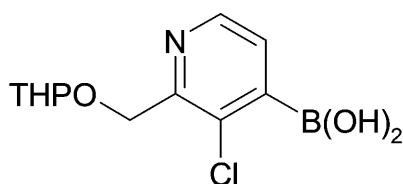
50

の固体として得た。

【0578】

実施例 i-54. 中間体 C-4 ([3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-4-ピリジル] ボロン酸)

【化105】



10

工程 a: ジクロロメタン (16.5 mL) 中の (3-クロロ-2-ピリジル) メタノール (1.0 g、6.62 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.24 mL、13.23 mmol) 及び PPTS (167 mg、0.66 mmol) の混合物を 40℃ で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、混合物を NaOH の 1 N 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0~7/3) によって精製して 3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) ピリジン (1.41 g、6.19 mmol) を無色の油として得た。

20

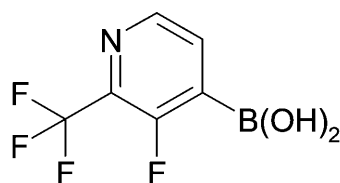
【0579】

工程 b: 中間体 C-1 について記載されているように、同様の手順を 3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) ピリジン (1.4 g、6.15 mmol) から開始して実施して [3-クロロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-4-ピリジル] ボロン酸 (540 mg、1.99 mmol) をベージュ色の固体として得た。

【0580】

実施例 i-55. 中間体 C-5 ([5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル] ボロン酸)

【化106】



30

中間体 C-1 について記載されているように、同様の手順を 5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ピリジン (1.0 g、5.92 mmol) から開始して実施して [5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル] ボロン酸 (206 mg、0.99 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。

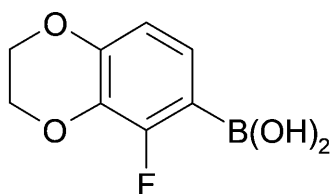
40

【0581】

実施例 i-56. 中間体 C-6 ((5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル) ボロン酸)

50

【化 1 0 7】



工程 a：メタノール（10 mL）中の 5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（780 mg、5.06 mmol）の溶液に NBS（900 mg、5.06 mmol）を室温で添加した。反応混合物を 70℃で 3 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を水（30 mL）及びジクロロメタン（70 mL）に取り入れ、混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、Radleys（登録商標））で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル＝100／0～95／5）によって精製して 6-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン及び 5-ブロモ-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（713 mg）の約 3／1 の混合物をベージュ色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

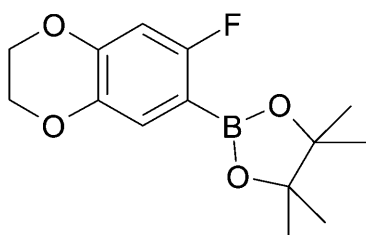
【0 5 8 2】

工程 b：無水 THF（10 mL）中の先に得られた混合物（713 mg）の溶液に n-BuLi（ヘキサン中に 2.1 M、2.2 mL、4.6 mmol）を -78℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、次いでトリイソプロピルボレート（1.1 mL、4.8 mmol）を滴下して添加した。-78℃で 1 時間後、混合物を 0℃に温め、次いで HCl の 2.5 N 溶液（6 mL）でクエンチした。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。水（25 mL）を添加し、混合物を EtOAc（25 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をペンタンに取り入れ、濾過して主要な生成物として（5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル）ボロン酸を含有する混合物（185 mg、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0 5 8 3】

実施例 i-57．中間体 C-7（2-（6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン）

【化 1 0 8】



工程 a：DMF（30 mL）中の 4-フルオロカテコール（2.0 g、15.6 mmol）の溶液に炭酸セシウム（12.7 g、39.0 mmol）を室温で添加した。反応混合物を 40℃で 30 分間攪拌し、次いで臭化エチレン（1.7 mL、19.7 mmol）を添加した。反応混合物を 80℃で 18 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。固体を濾過し、水（100 mL）及び EtOAc（200 mL）を濾液に添加した。水性層を分離し、次いで EtOAc（100 mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し

、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル＝95／5～80／20）によって精製して6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（365mg、2.35mmol）を無色の油として得た。

【0584】

工程b：アセトニトリル（5mL）中の6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（360mg、2.34mmol）の溶液にNBS（620mg、3.48mmol）及びTFA（20 μL 、0.26mmol）を室温で添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル＝100／0～95／5）によって精製して6-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（392mg、1.68mmol）を白色の固体として得た。

10

【0585】

工程c：ジオキサン（6mL）中の6-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン（670mg、2.76mmol）、酢酸カリウム（495mg、5.04mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（470mg、1.85mmol）及びPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ （45mg、0.05mmol）の混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物に酢酸カリウム（495mg、5.04mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（470mg、1.85mmol）及びPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ （90mg、0.11mmol）を添加し、混合物を80℃で24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水（100mL）及びEtOAc（100mL）を添加し、混合物をジカライトのパッドを介して濾過した。水性層を分離し、次いでEtOAc（100mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、シクロヘキサン／酢酸エチル＝95／5～80／20）によって精製して2-（6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを約1molのビス（ピナコラト）ジボロン（171mg）と一緒に白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

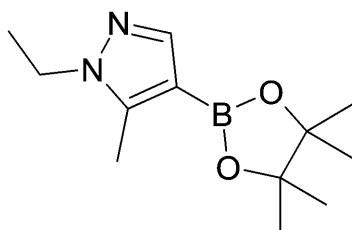
20

【0586】

実施例i-58．中間体C-8（1-エチル-5-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）ピラゾール）

30

【化109】



40

無水THF（6mL）中の4-ブロモ-1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール（400mg、2.11mmol）の懸濁液にn-BuLi（ヘキサン中に2.1M、1.2mL、2.5mmol）を-50℃で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で10分間攪拌し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（0.44mL、2.16mmol）を滴下して添加した。混合物を室温に温めた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで NH_4Cl の濃縮溶液（5mL）の添加によってクエンチした。水（40mL）を添加し、混合物をEtOAc（30mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して1-エチル-5-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1

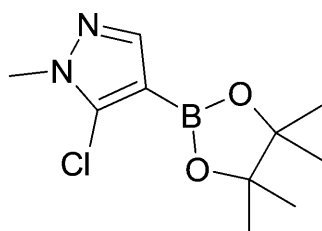
50

， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (508 mg、粗製) を黄色の油として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0587】

実施例 i-59. 中間体 C-9 (5-クロロ-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) ピラゾール)

【化110】



10

工程 a: 無水 THF (8 mL) 中の 4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール (1.0 g、4.8 mmol) の懸濁液に LDA (2 M、3.2 mL、6.4 mmol) を -78 °C で滴下して添加した。添加後、混合物をこの温度で 20 分間攪拌し、次いで無水 THF (2.5 mL) 中のヘキサクロエタンの溶液 (1.4 g、5.9 mmol) を滴下して添加した。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで -10 °C に温めた。次いで混合物を水 (5 mL) の添加によってクエンチした。NH₄Cl の濃縮溶液 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 95/5) によって精製して 5-クロロ-4-ヨード-1-メチル-ピラゾール (670 mg、2.76 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

20

【0588】

工程 b: DMSO (4 mL) 中の 5-クロロ-4-ヨード-1-メチル-ピラゾール (670 mg、2.76 mmol)、酢酸カリウム (820 mg、8.35 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.06 g、4.17 mmol) 及び XPhosPdG2 (220 mg、0.28 mmol) の混合物を 55 °C で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 0/1) によって精製して 5-クロロ-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) ピラゾール (820 mg、粗製) を黒色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

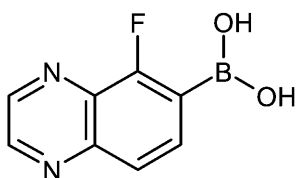
30

【0589】

実施例 i-60. 中間体 C-10 ((5-フルオロキノキサリン-6-イル) ボロン酸)

40

【化111】



工程 a: エタノール (5 mL) 中の 4-ブロモ-3-フルオロ-ベンゼン-1, 2-ジ

50

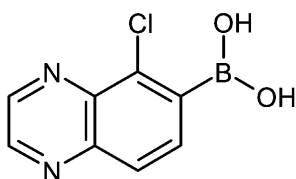
アミン (270 mg、1.3 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン-2, 3-ジオール (221 mg、1.8 mmol) の混合物を室温で 18 時間攪拌した。1, 4-ジオキサン-2, 3-ジオール (55 mg、0.45 mmol) を添加し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。次いで混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。水及び酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、酢酸エチルで 2 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル = 1 / 0 ~ 0 / 1) によって精製して 6-ブロモ-5-フルオロ-キノキサリン (190 mg、0.84 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 227$ 。

【0590】

工程 b: 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 6-ブロモ-5-フルオロ-キノキサリン (100 mg、0.44 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (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, 2-ジオキサボロラン (336 mg、1.32 mmol)、及び酢酸カリウム (130 mg、1.32 mmol) の混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。[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 (37 mg、0.053 mmol) を添加し、得られた混合物をアルゴン下でさらに 5 分間脱気し、100 °C で 10 時間加熱した。反応混合物を 0.45 μm の Whatman フィルターで濾過し、固体物質をメタノール及びアセトニトリルで洗浄した。得られた液体を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣を分取 HPLC クロマトグラフィー (カラム C18 Sun Fire 30 $\times$ 100、5 μm 、0.1 % ギ酸を有する水 / 0.1 % ギ酸を有するアセトニトリル、95 / 5 ~ 50 / 50) によって精製して (5-フルオロキノキサリン-6-イル) ボロン酸を白色の固体として得た (42 mg、0.21 mmol)。LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 193$ 。

【0591】

実施例 i-61. 中間体 C-11 ((5-クロロキノキサリン-6-イル) ボロン酸) 【化 112】

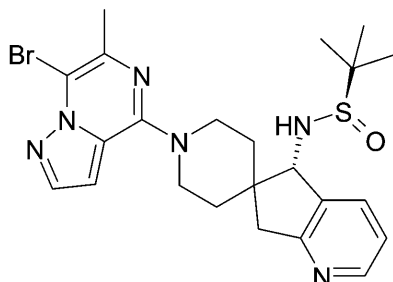


1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 6-ブロモ-5-クロロ-キノキサリン (200 mg、0.82 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (417 mg、1.64 mmol)、及び酢酸カリウム (242 mg、46 mmol) の混合物をアルゴンで 10 分間脱気した。[[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (72 mg、0.10 mmol) を次いで添加し、得られた混合物をアルゴンでさらに 5 分間脱気し、75 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0.45 μm の Whatman フィルターで濾過し、固体物質をメタノール及びアセトニトリルで洗浄した。得られた液体を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣を分取 HPLC クロマトグラフィー (カラム C18 Sun Fire 30 $\times$ 100、5 μm 、0.1 % ギ酸を有する水 / 0.1 % ギ酸を有するアセトニトリル、80 / 20 ~ 30 / 70) によって精製して 5-クロロキノキサリン-6-イル) ボロン酸を白色の固体として得た (115 mg)。LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 209$ 。1、純度 UV / DAD = 76 %。生成物をさらなる精製をせずに以下の工程において使用した。

【0592】

実施例 i-62. 中間体 D-1 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロ

ペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-イル] -2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)
【化113】



10

工程 a : NMP (300 mL) 中の中間体 B-1 (15.0 g、62.8 mmol) 及び中間体 A-1 (20.1 g、69.1 mmol) の溶液に DIEA (57 mL、327 mmol) を添加した。混合物を 90℃ で 6 時間攪拌した。混合物を水 (1.5 L) に注ぎ、次いで酢酸エチル (1.0 L * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して 1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-オン (20 g、48.5 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H)。

20

【0593】

工程 b : Ti(OEt)₄ (200 mL) 中の 1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-オン (20.0 g、48.5 mmol) の溶液に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (11.7 g、97.0 mmol) を添加した。混合物を 90℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水 (1.0 L) 及び EtOAc (1.0 L) に注ぎ、次いで濾過した。水性層を分離し、次いで EtOAc (1.0 L) 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、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) によって精製して (NZ, R)-N-[1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-イリデン] -2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (15.0 g、29.1 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95-1.97 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

30

40

【0594】

工程 c : 乾燥 THF (230 mL) 中の (NZ, R)-N-[1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-イリデン] -2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (11.5 g、22.3 mmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン

50

中に 1 M、33.5 mL、33.5 mmol) を -78°C で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、酢酸エチル (350 mL) 及び次いでロッシェル塩の 1 M 水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を室温に温め、30 分間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル (200 mL) に取り入れ、30 分間攪拌し、沈殿物を濾過し、ジイソプロピルエーテル (20 mL) 次いでペンタン (50 mL) で洗浄して (R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド (9.0 g、17.39 mmol) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.78 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 2H), 3.17-3.30 (m, 3H), 2.85 (d, $J=16.4\text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

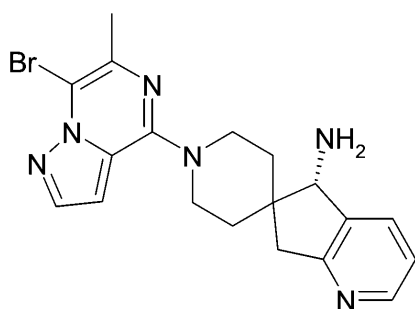
10

【0595】

実施例 i-63. 中間体 D-2 ((5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン)

20

【化114】



30

ジクロロメタン (10 mL) 及びメタノール (10 mL) 中の中間体 D-1 (980 mg、1.89 mmol) の混合物に HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 M、3 mL、12 mmol) を室温で滴下して添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに取り入れ、固体を濾過によって収集した。固体を酢酸エチル (25 mL) 及び水 (25 mL) に取り入れ、水性相の pH 値を 35% 水性 NaOH 溶液で 11~12 に調整した。水性層を分離し、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して (5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン (640 mg、1.55 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.2$ 。

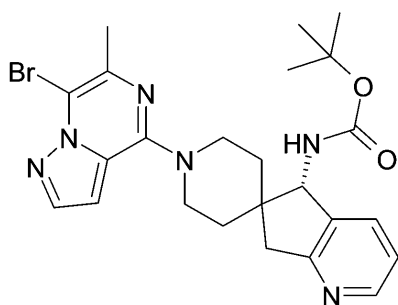
40

【0596】

実施例 i-64. 中間体 D-3 (tert-ブチル N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート)

50

【化 1 1 5】



10

工程 a：メタノール（60 mL）中の中間体 D-1（6.0 g、11.59 mmol）の混合物に HCl の溶液（ジオキサン中に 4 M、15 mL、60 mmol）を室温で徐々に添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに取り入れ、混合物を 16 時間攪拌し、次いで濾過して（5S）-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩（6.15 g、粗製）を白色の固体として得、これをさらなる精製をせずに使用した。

20

【0597】

工程 b：0℃のジクロロメタン（200 mL）中の（5S）-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩（6.15 g、粗製）の混合物に tert-ブチルジカルボネート（3.35 g、15.3 mmol）を、続いてトリエチルアミン（8.2 mL、59 mmol）を添加した。混合物を 3 時間室温で攪拌し、次いで 0℃に冷却し、tert-ブチルジカルボネート（1.0 g、4.6 mmol）及びトリエチルアミン（3 mL、21.5 mmol）を添加した。混合物を室温で 48 時間攪拌した。NaHCO₃ の濃縮水溶液（150 mL）を添加した。水性層を分離し、ジクロロメタン（200 mL）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル＝6／4～4／6）によって精製して tert-ブチル N-[(5S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート（4.87 g、9.49 mmol）を桃色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝513.2。

30

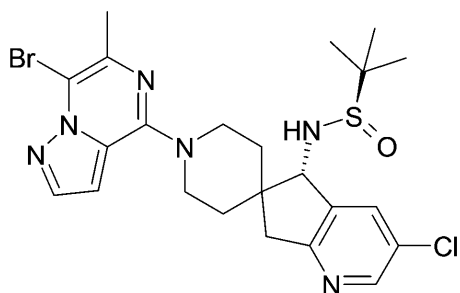
【0598】

実施例 i-65. 中間体 D-4（（R）-N-[(5S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）-3-クロロスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド）

40

50

【化 1 1 6】



10

工程 a：中間体 D-1 工程 a について記載されているように、同様の手順を中間体 B-5 (350 mg、1.28 mmol) 及び中間体 A-1 (340 mg、1.38 mmol) を使用して実施して 1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-クロロ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-オン (185 mg、0.41 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 446.0$ 。

【0599】

工程 b：中間体 D-1 工程 b について記載されているように、同様の手順を $Ti(OEt)_4$ (1.2 mL) 中の 1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-クロロ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-オン (170 mg、0.38 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (195 mg、1.61 mmol) を使用して実施して (NZ, R)-N-[1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-クロロ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イリデン)-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (147 mg、0.27 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 549.0$ 。

20

【0600】

工程 c：中間体 D-1 工程 c について記載されているように、同様の手順を (NZ, R)-N-[1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-クロロ-スピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イリデン)-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (145 mg、0.26 mmol) 及び DIHAL-H (トルエン中に 1 M、0.6 mL、0.6 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-クロロ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル)-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (167 mg、粗製) を橙色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 551.0$ 。

30

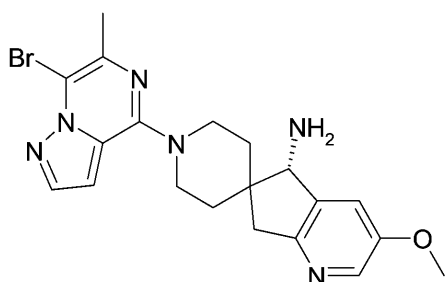
【0601】

実施例 i-66. 中間体 D-5 (1'-((7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン)

40

50

【化 1 1 7】



10

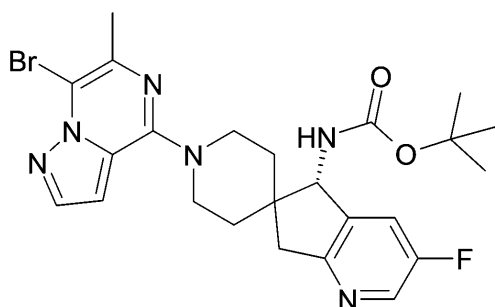
NMP (8 mL) 中の中間体 B-6 (320 mg、粗製) 及び中間体 A-1 (260 mg、1.05 mmol) の溶液に DIEA (1 mL、5.74 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 18 時間撹拌した。混合物を水 (40 mL) に注ぎ、酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン：メタノール = 1：0～95：5) によって精製して 1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -3-メトキシスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-アミン (76 mg、0.17 mmol) を茶色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 443.1。

20

【0602】

実施例 i-67. 中間体 D-6 (tert-ブチル N- [(5S)-1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -3-フルオロスピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-イル] カルバメート)

【化 1 1 8】



30

DMF (17.5 mL) 中の中間体 B-7 (900 mg、粗製) 及び中間体 A-1 (860 mg、3.5 mmol) の溶液に DIEA (3.1 mL、5.74 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 18 時間撹拌した。混合物を NaOH の 1 N 水溶液 (70 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を THF (10 mL) に取り入れ、この混合物に Boc₂O (1.15 g、5.27 mmol) 及びトリエチルアミン (1 mL、7.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 時間撹拌し、水及び酢酸エチルを次いで添加した。水性層を分離し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン：酢酸エチル = 1：0～6：4) によって精製して tert-ブチル N- [(5S)-1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -3-フルオロスピロ [5, 7-ジ

40

50

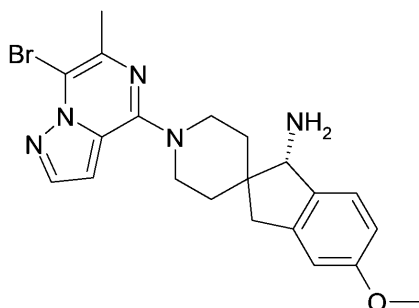
ヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル] カルバメート (855 mg、1.61 mmol) を白色の発泡体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 531.2$ 。

【0603】

実施例 i-68. 中間体 D-7 ((1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-5-メトキシスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン)

【化119】

10



中間体 D-5 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-8 (750 mg、2.46 mmol) 及び中間体 A-1 (730 mg、2.96 mmol) を使用して実施して (1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-5-メトキシスピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-アミン (62 mg、0.14 mmol) を得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 442.1$ 。

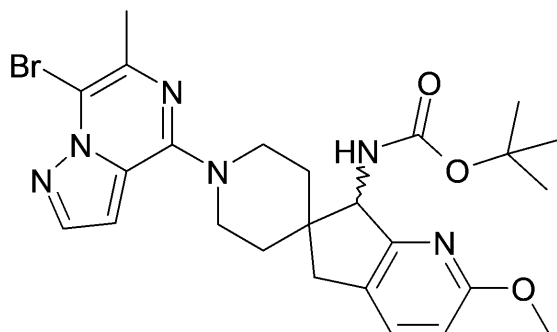
20

【0604】

実施例 i-69. 中間体 D-8 (tert-ブチル (1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2-メトキシ-5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル) カルバメート)

【化120】

30



40

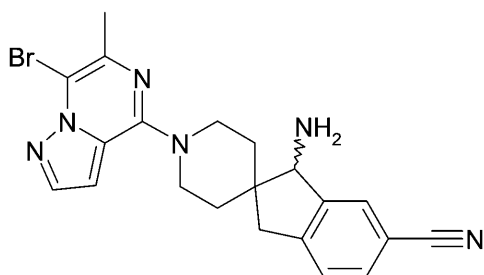
中間体 D-6 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-9 (685 mg、2 mmol) 及び中間体 A-1 (493 mg、2 mmol) を使用して実施して tert-ブチル (1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2-メトキシ-5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル) カルバメート (500 mg、0.92 mmol) を茶色の発泡体及びエナンチオマーの混合物として得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z $[M+H]^+ = 543.3$ 。

【0605】

実施例 i-70. 中間体 D-9 (3-アミノ-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラ

50

ゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -5-カルボニトリル)
【化121】



10

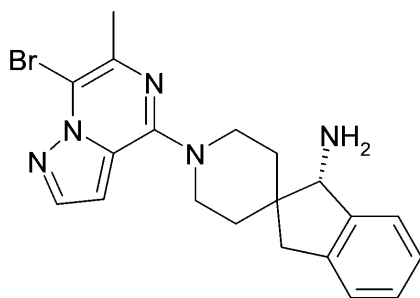
中間体 D-5 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-10 (335 mg、粗製) 及び中間体 A-1 (330 mg、1.34 mmol) を使用して実施して 3-アミノ-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] -5-カルボニトリル (167 mg、0.38 mmol) を橙色の固体として及びエナンチオマーの混合物として得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 443.1。

20

【0606】

実施例 i-71. 中間体 D-10 (1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-アミン)

【化122】



30

中間体 D-5 について記載されているように、同様の手順を (1S)-1,3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミン二塩酸塩 (750 mg、2.64 mmol) 及び中間体 A-1 (700 mg、2.84 mmol) を使用して実施して (S)-1'-(7-ブロモ-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -1,3-ジヒドロスピロ [インデン-2, 4'-ピペリジン] -1-アミン (461 mg、1.12 mmol) を赤色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 412.2。

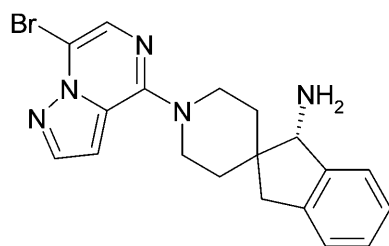
40

【0607】

実施例 i-72. 中間体 D-11 (1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) -スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-アミン)

50

【化 1 2 3】



10

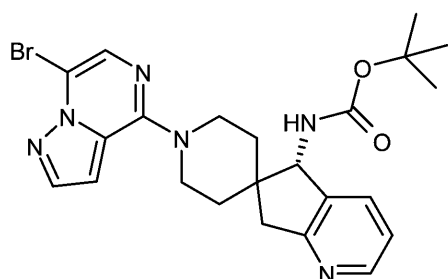
中間体 D-5 について記載されているように、同様の手順を (1S)-1,3-ジヒドロスピロ [インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン二塩酸塩 (240 mg、0.85 mmol) 及び中間体 A-3 (250 mg、1.08 mmol) を使用して実施して (S)-1'-(7-プロモピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル)-1,3-ジヒドロスピロ [インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン (137 mg、0.34 mmol) を橙色の油として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 398.1$ 。

【0608】

実施例 i-73. 中間体 D-12 (tert-ブチル N-[(5S)-1'-(7-プロモピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル)スピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート)

20

【化 1 2 4】



30

ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の中間体 B-4 (900 mg)、中間体 A-2 (703 mg、3.022 mmol)、炭酸カリウム (2.39 g、17.3 mmol) の混合物を 80℃で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。濾過による固体物質の除去後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (40 mL) に取り入れ、室温で攪拌下の得られた溶液にトリエチルアミン (1.2 mL、8.63 mmol) 及びジ-tert-ブチルピロカルボネート (659 mg、3.021 mmol) を添加した。室温で 20 時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (100 mL) を反応媒体に添加し、混合物をデカントした。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 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 (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 50/50~0/100) によって精製して tert-ブチル N-[(5S)-1'-(7-プロモピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル)スピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート (1.03 g、2.06 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 499$ 。

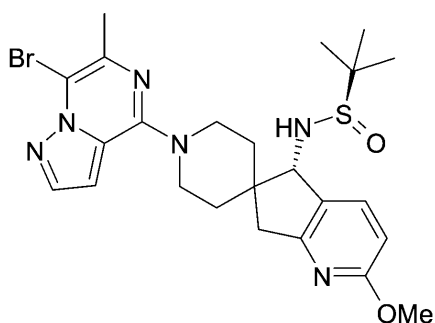
40

【0609】

実施例 i-74. 中間体 D-13 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-プロモ-6-メチルピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル)-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド)

50

【化 1 2 5】



10

DMF (6 mL) 中の中間体 B-34 (360 mg、1.07 mmol)、中間体 A-1 (290 mg、1.17 mmol) 及び炭酸カリウム (450 mg、3.26 mmol) の混合物を 85℃ で 1 時間攪拌した。水 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) を添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチル (30 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン／メタノール = 1／0～95／5) によって精製して (R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィнамド (421 mg、0.77 mmol) を桃色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 457.3。

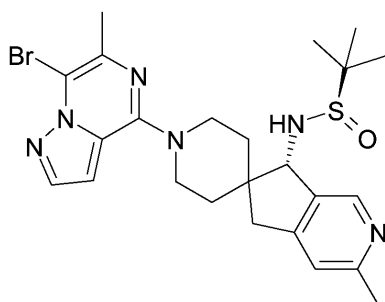
20

【0610】

実施例 i-75. 中間体 D-14 (N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド)

【化 1 2 6】

30



40

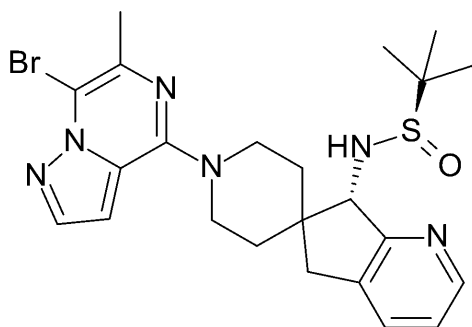
中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-36 (284 mg、0.88 mmol) 及び中間体 A-2 (298 mg、0.97 mmol) を使用して実施して N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (355 mg、0.67 mmol) を桃色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 531.2。

【0611】

実施例 i-76. 中間体 D-15 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロ

50

ペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド)
【化127】



10

工程 a : NMP (8 mL) 中の中間体 B-31 (490 mg、1.79 mmol) 及び中間体 A-1 (400 mg、1.79 mmol) の溶液に DIEA (1.07 g、8.14 mmol) を添加した。混合物を 90℃ で 4 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン：メタノール = 98 : 2) によって精製して予期された生成物を提供し、これをアセトニトリル (10 mL) にトリチュレートし、氷冷し、濾過して 1'-((7-ブromo-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-オン (515 mg、1.24 mmol) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.38-4.43 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H)。LCMS m/z [M+H]⁺ 412.1。

20

30

【0612】

工程 b : 酢酸エチル (14 mL) 中の 1'-((7-ブromo-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-オン (420 mg、1.02 mmol) の溶液に Ti(OEt)₄ (1.07 mL、5.1 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (252 mg、2.04 mmol) を添加した。反応混合物を 105℃ で 4 時間攪拌した。Ti(OEt)₄ (0.53 mL、2.55 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (126 mg、1.02 mmol) を添加し、反応混合物を 105℃ で 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 mL) の添加でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。反応混合物を 15 分間攪拌し、次いで濾過した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル = 100%) によって精製して (NZ, R)-N-[1'-((7-ブromo-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [5H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イルイデン)-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (367 mg、0.64 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

40

50

), 1.92–2.10 (m, 2H), 1.67–1.71 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。LCMS m/z $[M+H]^+ 515.2$ 。

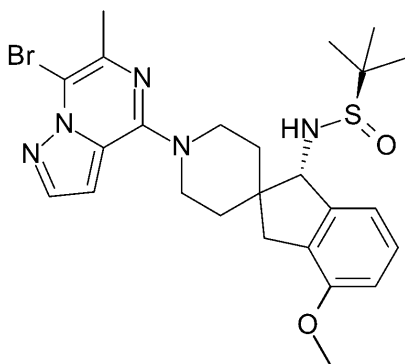
【0613】

工程c：乾燥THF (6 mL) 中の(NZ, R)–N–[1'–(7–ブromo–6–メチル–ピラゾロ[1, 5–a]ピラジン–4–イル)スピロ[5H–シクロペンタ[b]ピリジン–6, 4'–ビペリジン]–7–イルデン]–2–メチル–プロパン–2–スルフィンアミド (365 mg、0.63 mmol) の溶液にDIBAL–H (トルエン中に1 M、1.9 mL、1.9 mmol) を–78℃でAr下で滴下して添加した。混合物を–78℃で1.5時間攪拌し、酢酸エチル (15 mL) 及び次いでロッシェル塩の1 M水溶液 (3 mL) を添加し、混合物を室温に温め、30分間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン：メタノール=95：5) によって精製して(R)–N–[(7S)–1'–(7–ブromo–6–メチル–ピラゾロ[1, 5–a]ピラジン–4–イル)スピロ[5, 7–ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン–6, 4'–ビペリジン]–7–イル]–2–メチル–プロパン–2–スルフィンアミド (330 mg、0.59 mmol) を桃色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ 8.39 (m, 1H), 8.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.25–4.29 (m, 2H), 3.36–3.42 (m, 2H), 3.13 (d, J=16.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J=16.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.85–1.97 (m, 2H), 1.63–1.66 (m, 1H), 1.41–1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z $[M+H]^+ 517.2$ 。

【0614】

実施例 i–77. 中間体 D–16 ((R)–N–[(1S)–1'–(7–ブromo–6–メチル–ピラゾロ[1, 5–a]ピラジン–4–イル)–4–メトキシ–スピロ[インダン–2, 4'–ビペリジン]–1–イル]–2–メチル–プロパン–2–スルフィンアミド)

【化128】



工程a：DMF (50 mL) 中の中間体 B–27 (2.41 g、10.4 mmol) 及び中間体 A–1 (2.33 g、9.45 mmol) の溶液にDIEA (4.89 g、37.8 mmol) を添加した。混合物を90℃で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 mL) 及び水溶液NH₄Cl (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタ

ン：メタノール＝１００：０～９８：２）によって精製して予期される生成物を提供し、これを iPr_2O 及び酢酸エチル（１０ｍＬ）にトリチュレートし、氷冷し、濾過して 1' - (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) - 4-メトキシ-スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-オン（３．３３ｇ、７．５４ mmol）を橙色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 441. 1。

【0615】

工程 b：2-Me-THF（４．５ｍＬ）中の 1' - (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) - 4-メトキシ-スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-オン（３．２７ｇ、７．４ mmol）の溶液に Ti(OEt)₄（３３％の TiO₂ を含有する 67％純粋、２３．２ｍＬ、７４．１ mmol）及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（１．８３ｇ、１４．８ mmol）を添加した。反応混合物を 90℃で 18 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）及び THF（２００ｍＬ）で希釈した。ブライン（５０ｍＬ）を添加し、混合物を 15 分攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et₂O（５０ｍＬ）に取り入れた。エーテル性層をブライン（２５ｍＬ×３）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して出発物質及び予期される生成物の混合物を得た。同じプロトコルを粗生成物について実施して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ジクロロメタン：メタノール 99：1）によって精製して (NZ, R)-N-[1' - (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) - 4-メトキシ-スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-イリデン] - 2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド（２．７ｇ、４．６６ mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 8.04（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.87（m, 1H）, 7.44（m, 1H）, 7.24（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.17（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 4.46（d, J = 13.5 Hz, 1H）, 3.90（s, 3H）, 3.10（s, 2H）, 2.45（s, 3H）, 2.00（m, 2H）, 1.61（m, 2H）, 1.33（m, 1H）, 1.18（s, 9H）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 544. 1。

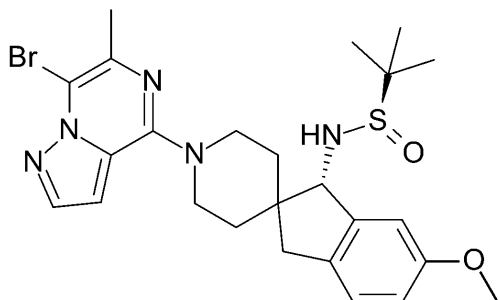
【0616】

工程 c：乾燥 THF（５０ｍＬ）中の (NZ, R)-N-[1' - (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) - 4-メトキシ-スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-イリデン] - 2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド（２．７ｇ、４．６６ mmol）の溶液に DIBAL-H（トルエン中に 1M、14 mL、14 mmol）を -78℃で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -78℃で 1.5 時間攪拌し、酢酸エチル（１５ｍＬ）及び次いでロッシェル塩の 1M 水溶液（３ｍＬ）を添加し、混合物を室温に温め、30 分間攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を 45℃に加熱されたジイソプロピルエーテル（４０ｍＬ）に取り入れ、音波浴において 30 分間攪拌し、沈殿物を氷冷し、濾過して (R)-N-[(1S) - 1' - (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) - 4-メトキシ-スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-イル] - 2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド（１．９７ｇ、３．６ mmol）を白色の粉末として得た。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 8.39（m, 1H）, 8.02（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.20（m, 1H）, 7.10（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 6.83-6.89（m, 2H）, 5.62（d, J = 10.4 Hz, 1H）, 4.39（m, 3H）, 3.79（s, 3H）, 3.04（d, J = 16.1 Hz, 1H）, 2.63（d, J = 16.1 Hz, 1H）, 2.42（s, 3H）, 2.00-2.07（m, 1H）, 1.79-1.85（m, 1H）, 1.60（m, 1H）, 1.36（m, 1H）, 1.17（s, 9H）。LCMS m/z [M+H]⁺ = 546. 1。

【0617】

実施例 i-78. 中間体 D-17 ((R)-N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィニアミド)

【化129】



10

工程 a: 中間体 D-16 工程 a について記載されているように、同様の手順を中間体 B-28 (1.98 g、7.38 mmol) 及び中間体 A-1 を使用して実施して (1.98 g、7.38 mmol) を得て 1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-オン (2.82 g、6.4 mmol) を得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 441.1$ 。

20

【0618】

工程 b: 中間体 D-16 工程 b について記載されているように、同様の手順を Ti(OEt)₄ (5.2 mL) 中の 1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-オン (2.20 g、4.99 mmol) (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.21 g、9.97 mmol) を使用して実施して (NZ, R)-N-[1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イリデン]-2-メチル-プロパン-2-スルフィニアミド (1.59 g、2.9 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.18 (s, 11H), 0.86 (m, 1H)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 544.1$ 。

30

【0619】

工程 c: 中間体 D-16 工程 c について記載されているように、同様の手順を (NZ, R)-N-[1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イリデン]-2-メチル-プロパン-2-スルフィニアミド (1.43 g、2.64 mmol) 及び DIHAL-H (トルエン中に 1M、7.9 mL、7.9 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-6-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィニアミド (1.40 g、2.56 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 3H)

40

50

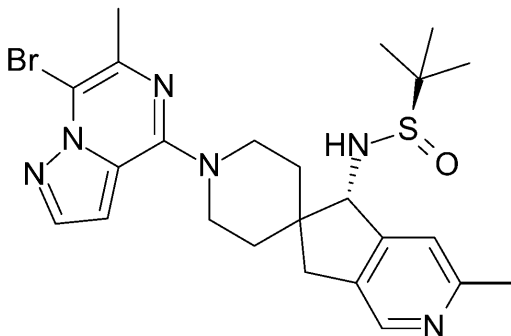
), 3.70 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06–2.12 (m, 1H), 1.75–1.82 (m, 1H), 1.62–1.65 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.19 (m, 10H)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 546.2$ 。

【0620】

実施例 i-79. 中間体 D-18 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

10

【化130】



20

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-24 (704 mg、2.19 mmol) 及び中間体 A-1 (500 mg、2.03 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (929 mg、1.75 mmol) をオフホワイト色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.35–4.48 (m, 3H), 3.17–3.28 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.73–1.80 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。LCMS、 m/z $[M+H]^+ = 531.1$ 。

30

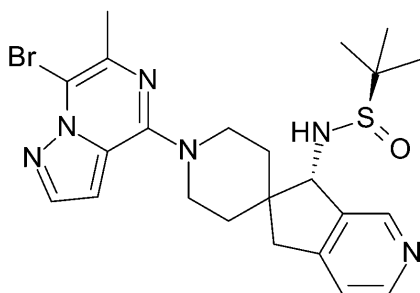
【0621】

実施例 i-80. 中間体 D-19 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

40

50

【化 1 3 1】



10

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-11 (660 mg、2.08 mmol) 及び中間体 A-1 (467 mg、1.89 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (827 mg、1.58 mmol) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 3.34 (m, 2H+H₂O), 3.16 (m, 1H), 2.80 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.19 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 517.0。

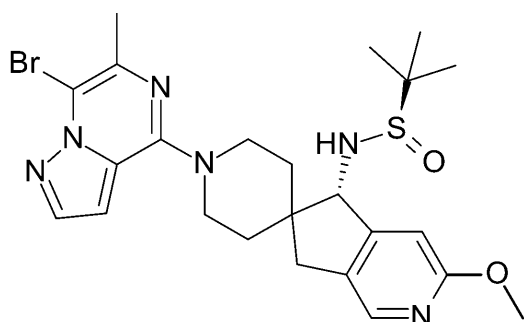
20

【0 6 2 2】

実施例 i-81. 中間体 D-20 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

30

【化 1 3 2】



40

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-25 (380 mg、1.13 mmol) 及び中間体 A-1 (252 mg、1.02 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-ス

50

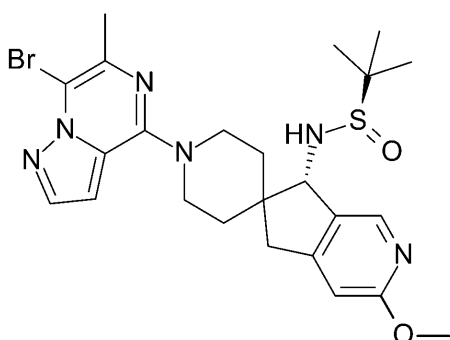
ルフィンアミド (510 mg、0.93 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.34–4.46 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.14–3.27 (m, 3H), 2.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10–2.17 (m, 1H), 1.66–1.76 (m, 2H), 1.22–1.25 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 547.1。

【0623】

実施例 i-82. 中間体 D-21 ((R)-N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド)

10

【化133】



20

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-26 (248 mg、0.63 mmol) 及び中間体 A-1 (140 mg、0.57 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (263 mg、0.48 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.08–3.12 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.30–2.42 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.79–1.86 (m, 1H), 1.58–1.61 (m, 1H), 1.37–1.40 (m, 1H), 1.17 (s, 10H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 547.1。

30

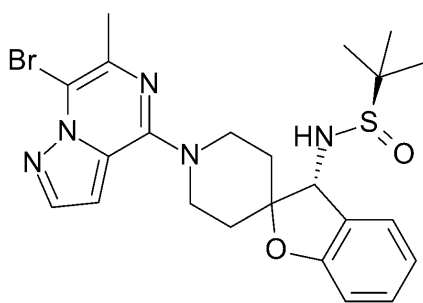
40

【0624】

実施例 i-83. 中間体 D-22 ((R)-N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド)

50

【化 1 3 4】



10

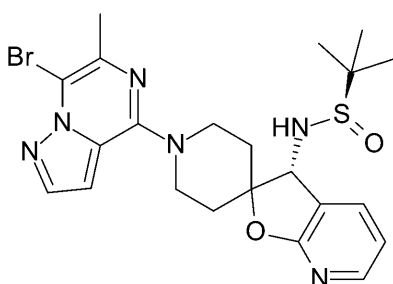
中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-12 (1.13 g、3.65 mmol) 及び中間体 A-1 (820 mg、3.33 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (1.46 g、2.66 mmol) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.17-7.29 (m, 3H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.40-4.49 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.84-2.10 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)。LCMS m/z [M+H]⁺ = 518.1。

20

【0625】

実施例 i-84. 中間体 D-23 ((R)-N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

【化 1 3 5】



30

40

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-13 (1.22 g、3.94 mmol) 及び中間体 A-1 (884 mg、3.59 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (1.59 g、2.75 mmol) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05-8.10 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 4.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.41-4.51 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (d, J = 15.5

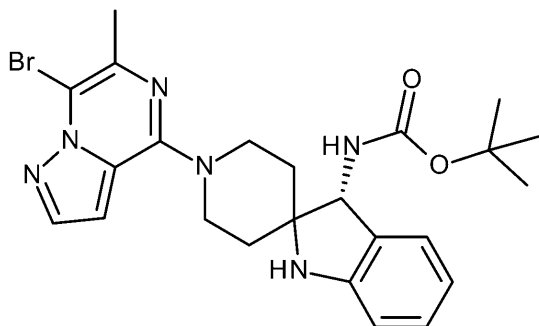
50

H z, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.87–2.11 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H)。LCMS m/z $[M+H]^+ = 519.2$ 。

【0626】

実施例 i-85. 中間体 D-24 (tert-ブチル N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]カルバメート)

【化136】



10

中間体 D-12 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-29 (419 mg、2.06 mmol) 及び中間体 A-1 (484 mg、1.98 mmol) を使用して実施して (3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩 (691 mg、1.67 mmol) を得、これを次いで THF (20 mL) 中の Boc_2O (438 mg、2.0 mmol) 及びトリエチルアミン (0.46 mL、3.34 mmol) で処置してクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン：酢酸エチル=7:3) 後に tert-ブチル N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]カルバメート (811 mg、1.58 mmol) を白色の発泡体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 513.2$ 。

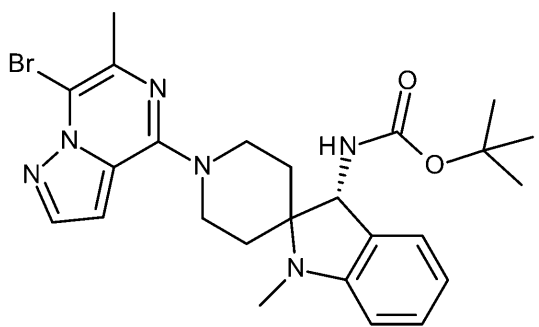
20

30

【0627】

実施例 i-86. 中間体 D-25 (tert-ブチル N-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1-メチル-スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]カルバメート)

【化137】



40

中間体 D-12 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-30 (780 mg、2.69 mmol) 及び中間体 A-1 (602 mg、2.44 mmol) を使用して実施して (3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジ

50

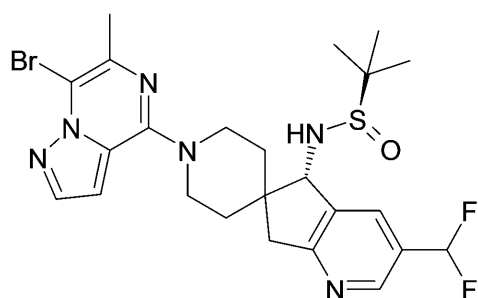
ン-4-イル)-1-メチル-スピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-3-アミン(769 mg、1.8 mmol)を得、これを次いでDCM(10 mL)中のBoc₂O(471 mg、2.16 mmol)及びトリエチルアミン(0.5 mL、3.60 mmol)で処置してクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン：酢酸エチル=8：2)後にtert-ブチルN-[(3R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-1-メチル-スピロ[インドリン-2, 4'-ピペリジン]-3-イル]カルバメート(703 mg、1.33 mmol)を桃色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=527.2。

【0628】

実施例 i-87. 中間体D-26 (N-[(5R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)

10

【化138】



20

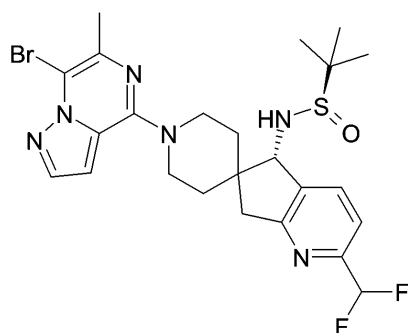
中間体D-13について記載されているように、同様の手順を中間体B-32(220 mg、粗製)及び中間体A-2(210 mg、0.67 mmol)を使用して実施してN-[(5R)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-3-(ジフルオロメチル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド(148 mg、0.26 mmol)を桃色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=567.2。

30

【0629】

実施例 i-88. 中間体D-27 (N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)-2-(ジフルオロメチル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)

【化139】



40

中間体D-13について記載されているように、同様の手順を中間体B-35(360 mg、粗製)及び中間体A-2(470 mg、1.5 mmol)を使用して実施して、カ

50

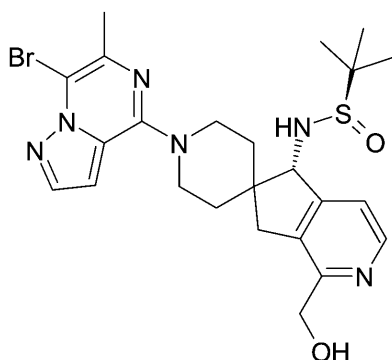
ラムクロマトグラフィー（ SiO_2 による精製後に、シクロヘキサン／酢酸エチル＝１／０～２／８）、 $\text{N}-[(5\text{S})-1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-2-(ジフルオロメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-イル}]-2\text{-メチル}-\text{プロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ （ 321mg 、 0.57mmol ）を桃色の発泡体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=567.2$ 。

【0630】

実施例 i-89. 中間体 D-28（（R）- $\text{N}-[(5\text{S})-1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(ヒドロキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-イル}]-2\text{-メチル}-\text{プロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ ）

10

【化140】



20

工程 a：について記載されているように中間体 D-13、同様の手順を中間体 B-22（ 735mg 、 1.89mmol ）及び中間体 A-1（ 515mg 、 2.09mmol ）を使用して実施して $1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(\text{トリイソプロピルシリルオキシメチル})スピロ[7\text{H}-シクロペンタ[c]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-オン}$ （ 841mg 、 1.40mmol ）を桃色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=598.3$ 。

30

【0631】

工程 b：中間体 D-1 工程 b について記載されているように、同様の手順を MeTHF（ 10mL ）中の $1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(\text{トリイソプロピルシリルオキシメチル})スピロ[7\text{H}-シクロペンタ[c]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-オン}$ （ 835mg 、 1.39mmol ）、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（ 375mg 、 3.09mmol ）及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ （ 1.5mL 、 7.2mmol ）を使用して実施して（NZ，R）- $\text{N}-[1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(\text{トリイソプロピルシリルオキシメチル})スピロ[7\text{H}-シクロペンタ[c]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-イリデン}]-2\text{-メチル}-\text{プロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ （ 834mg 、 1.19mmol ）を黄色の固体として得た。LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=701.3$ 。

40

【0632】

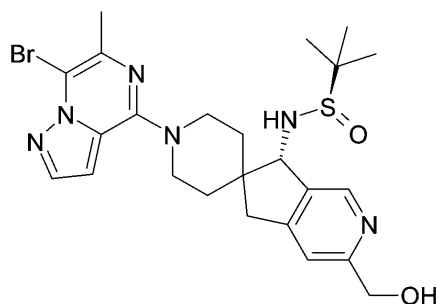
工程 c：中間体 D-1 工程 c について記載されているように、同様の手順を（NZ，R）- $\text{N}-[1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(\text{トリイソプロピルシリルオキシメチル})スピロ[7\text{H}-シクロペンタ[c]ピリジン}-6,4'\text{-ピペリジン}]-5\text{-イリデン}]-2\text{-メチル}-\text{プロパン}-2\text{-スルフィンアミド}$ （ 830mg 、 1.18mmol ）及び DIHAL-H（トルエン中に 1M 、 2.4mL 、 2.4mmol ）を使用して実施して（R）- $\text{N}-[(5\text{S})-1'-(7\text{-ブロモ}-6\text{-メチル}-\text{ピラゾロ}[1,5\text{-a}]\text{ピラジン}-4\text{-イル})-1-(ヒドロ$

50

キシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド(313mg、0.57mmol)を桃色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.2$ 。
【0633】

実施例 i-90. 中間体 D-29 (N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-(ヒドロキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)
【化141】

10

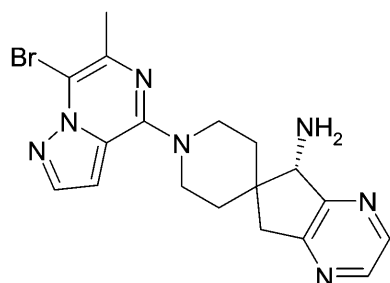


20

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-23 (430mg、粗製) 及び中間体 A-2 (610mg、2.1mmol) を使用して実施して (N-[(7S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-3-(ヒドロキシメチル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド(105mg、0.2mmol)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.3$ 。
【0634】

実施例 i-91. 中間体 D-30 ((5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン)
【化142】

30



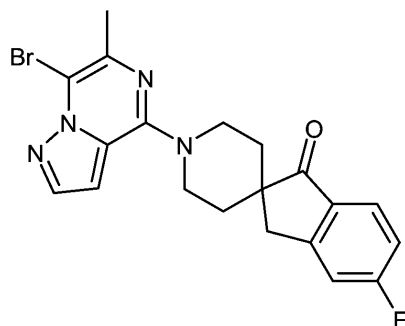
40

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-37 (476mg、粗製) 及び中間体 A-2 (470mg、1.5mmol) を使用して実施して、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール=1/0~9/1) による精製後に、(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン(46mg、0.11mmol)を茶色の半固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 414.2$ 。
【0635】

50

実施例 i-92. 中間体 D-31 (1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-オン)

【化143】



10

ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 5-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-オン塩酸塩 (702 mg、2.744 mmol)、中間体 A-1 (615 mg、2.49 mmol)、炭酸カリウム (1.03 g、7.49 mmol) の混合物を 90℃ で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) 及び水 (50 mL) で取り入れた。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 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 (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=100/0~77/23) によって精製して 1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-オン (860 mg、2 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=429。

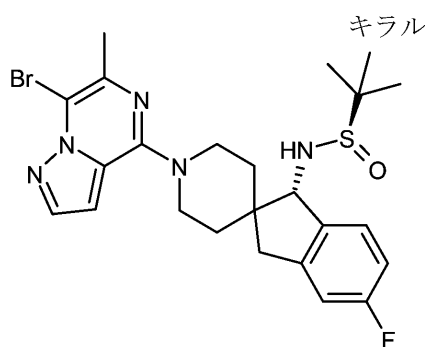
20

【0636】

実施例 i-93. 中間体 D-32 ((R)-N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド)

30

【化144】



40

工程 a: 中間体 D-31 (860 mg、2 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (486 mg、4 mmol) 及びテトラエトキシチタン (1.83 g、8.01 mmol) の混合物を 100℃ で 15 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (500 mL) 及び水 (550 mL) で希釈し、3 時間攪拌した。塩を濾過によって除去し、ジクロロメタン (50 mL) によって洗浄した。有機層を濾液から分離し、次いでブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラ

50

ムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝80／20～45／55) によって精製して (NZ, R)－N－[1'－(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)－5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]－1-イリデン]－2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイド (845 mg、1.53 mmol) を薄緑色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝532。
【0637】

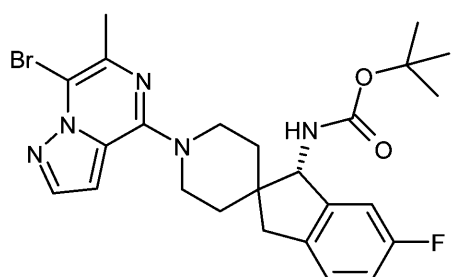
工程 b：乾燥 THF (22 mL) 中の (NZ, R)－N－[1'－(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)－5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]－1-イリデン]－2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイド (840 mg、1.56 mmol) の溶液に DIHAL-H (トルエン中に 1 M、7.57 mL、7.57 mmol) を -65℃ で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -65℃ で 1 時間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液 (80 mL) で希釈し、水 (20 mL) を添加した。次いで混合物を 40 分間室温で攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～50／50) によって精製して (R)－N－[(1S)－1'－(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)－5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]－1-イル]－2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイドを白色の固体 (501 mg、0.935 mmol) として無色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝534。

10

20

【0638】

実施例 i-94. 中間体 D-33 (tert-ブチル N－[(1S)－1'－(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)－6-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]－1-イル]カルバメート)
【化145】



30

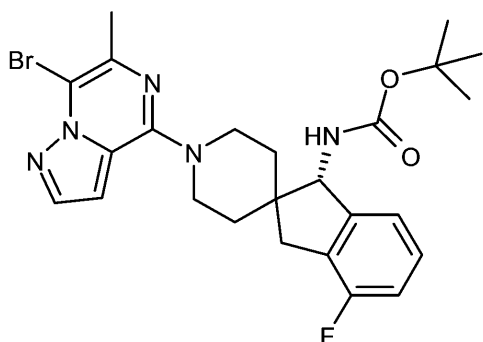
ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の中間体 B-38 (897 mg、2.72 mmol)、中間体 A-1 (704 mg、2.86 mmol)、炭酸カリウム (2.26 g、16.3 mmol) の混合物を 90℃ で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。固体を濾過し、ジメチルアセトアミド (5 mL) ですすいだ。攪拌下の濾液にトリエチルアミン (1.1 mL、8.1 mmol) 及びジ-tert-ブチルピロカルボネート (1.2 g、5.4 mmol) を添加した。室温で 15 時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) 及び酢酸エチル (150 mL) を反応媒体に添加した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液をデカントした。有機層を水 (25 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ 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 (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～75／25) によって精製して tert-ブチル N－[(1S)－1'－(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)－6-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]－1-イル]カルバメート (1.14 g、1.59 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝530。

40

【0639】

50

実施例 i-95. 中間体 D-34 (tert-ブチル N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-4-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート)
【化146】



10

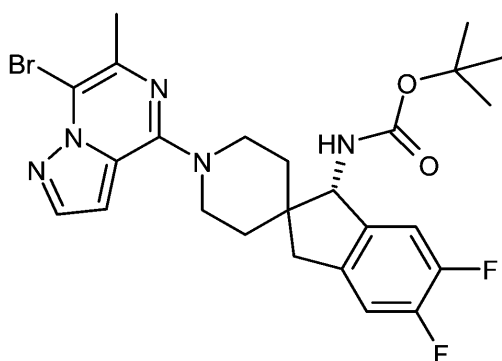
ジメチルアセトアミド (20 mL) 中の中間体 B-39 (980 mg、3 mmol)、中間体 A-1 (770 mg、3.1 mmol)、炭酸カリウム (2.5 g、18 mmol) の混合物を 90℃ で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。固体を濾過し、ジメチルアセトアミド (5 mL) ですすいだ。攪拌下の濾液にトリエチルアミン (1.3 mL、9.1 mmol) 及びジ-tert-ブチルピロカルボネート (690 mg、3.2 mmol) を添加した。室温で 15 時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 mL) 及び酢酸エチル (150 mL) を反応媒体に添加した。不溶性物質を濾過によって除去し、濾液をデカン

20

30

トした。有機層を水 (7×40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄ 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 (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=100/0~75/25) によって精製して tert-ブチル N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-4-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート (845 mg、1.59 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 530。

【0640】
実施例 i-96. 中間体 D-35 (tert-ブチル N-[(1S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5,6-ジフルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート)
【化147】



40

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の中間体 B-40 (85 mg、0.244 mmol) 中間体 A-1 (56 mg、0.227 mmol)、ジエチルイソプロピルアミン (0.119 mL、0.682 mmol) の混合物を 90℃ で 18 時間攪拌し、室温に冷却した

50

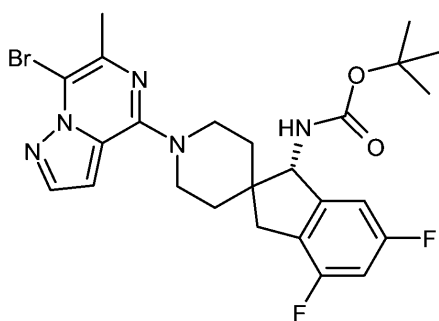
。攪拌下の溶液にジ-tert-ブチルピロカルボネート（198mg、0.908mmol）を添加した。室温で72時間後、反応媒体を減圧下で濃縮した。残渣をし酢酸エチル（100mL）に溶解、塩化アンモニウムの飽和溶液（100mL）を添加した。有機層をデカントし、水性相を酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～70／30）によって精製してtert-ブチルN-[(1S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）-5,6-ジフルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート（76mg、0.139mmol）を白色の固体として生成した。LCMS m/z [M+H]⁺＝548。

10

【0641】

実施例 i-97. 中間体D-36（tert-ブチルN-[(1S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）-4,6-ジフルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート）

【化148】



20

ジメチルアセトアミド（10mL）中の中間体B-41（400mg、1.15mmol）中間体A-1（298mg、1.21mmol）、炭酸カリウム（954mg、6.9mmol）の混合物を90℃で20時間攪拌し、室温に冷却した。固体を濾過し、ジメチルアセトアミド（5mL）ですすいだ。攪拌下の濾液にトリエチルアミン（0.481mL、3.45mmol）及びジ-tert-ブチルピロカルボネート（502mg、2.3mmol）を添加した。室温で20時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液（200mL）及び酢酸エチル（150mL）を反応媒体に添加した。濾液をデカントし、有機層を水（25mL）、ブライン（40mL）で洗浄し、MgSO₄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（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～75／25）によって精製してtert-ブチルN-[(1S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）-4,6-ジフルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート（510mg、0.81mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝548。

30

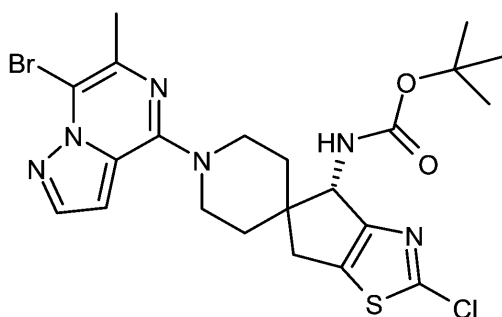
【0642】

実施例 i-98. 中間体D-37（tert-ブチルN-[(4S)-1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）-2-クロロ-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート）

40

50

【化 1 4 9】



10

ジメチルホルムアミド（10 mL）中の中間体 B-16（1.04 g）、中間体 A-1（1.1 g、4.48 mmol）、炭酸カリウム（2.36 g、17.1 mmol）の混合物を 80℃で 15 時間攪拌し、室温に冷却した。濾過による固体物質の除去後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（40 mL）に取り入れ、室温で攪拌下の得られた溶液にトリエチルアミン（1.19 mL、8.54 mmol）及び *tert*-ブチルピロカルボネート（1.03 g、4.7 mmol）を添加した。室温で 15 時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液（50 mL）を反応媒体に添加し、混合物をデカントした。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、MgSO₄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（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～70／30）によって精製して *tert*-ブチル N-[(4S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-クロロ-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート（854 mg、1.54 mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 553。

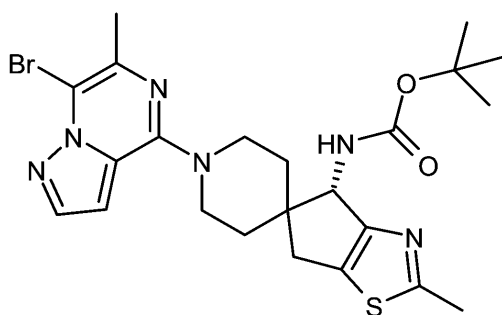
20

【0 6 4 3】

実施例 i-99. 中間体 D-38 (*tert*-ブチル N-[(4S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート)

30

【化 1 5 0】



40

ジオキサン（5 mL）中の中間体 D-37（400 mg、0.722 mmol）、トリメチルボロキシン（0.151 mL、1.083 mmol）及び K₂CO₃（200 mg、1.444 mmol）の混合物に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂（118 mg、0.144 mmol）を添加した。混合物を Ar で脱気し、次いで 95℃で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～50／50）によって精製して *tert*-ブチル N-[(4S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラ

50

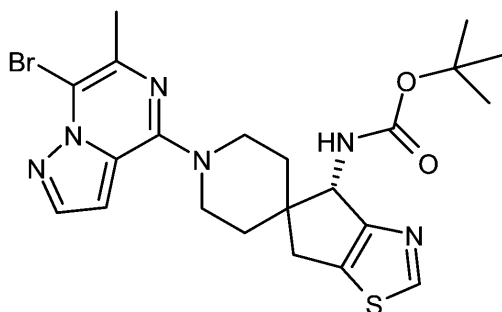
ジン-4-イル)-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート(285mg、0.534mmol)をベージュ色の固体として得た。

【0644】

実施例 i-100. 中間体 D-39 (tert-ブチル N-[(4S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート)

【化151】

10



20

ジメチルホルムアミド(30mL)中の中間体 B-15(1.21g)、中間体 A-1(1.11g、4.5mmol)、炭酸カリウム(3.56g、25.7mmol)の混合物を80℃で16時間撹拌した。さらなる炭酸カリウム(2.0g、14.44mmol)を反応媒体に添加した後、反応を同じ温度で6時間、次いで15時間室温で進行させた。濾過による固体物質の除去後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(70mL)に取り入れ、室温で撹拌下の得られた溶液に、トリエチルアミン(1.7mL、12.16mmol)及びジクロロメタン(15mL)中のジ-tert-ブチルピロカルボネート(983mg、4.46mmol)を添加した。室温で15時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液(150mL)を反応媒体に添加し、混合物をデカントした。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄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(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル=50/50~0/100)によって精製してtert-ブチル N-[(4S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-イル]カルバメート(770mg、1.48mmol)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=519。

30

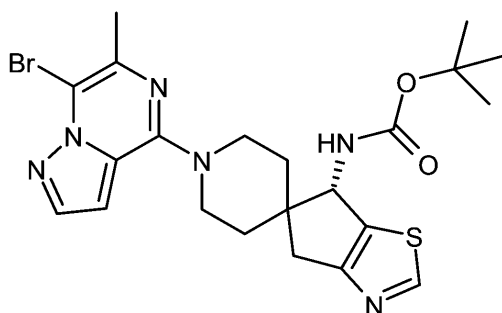
【0645】

実施例 i-101. 中間体 D-40 (tert-ブチル N-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート)

40

50

【化 1 5 2】



10

ジメチルホルムアミド（50 mL）中の中間体 B-19（1.2 g）、中間体 A-1（1.2 g、4.9 mmol）、炭酸カリウム（3.6 g、26.0 mmol）の混合物を 80℃で 3 時間及び室温で 15 時間撹拌した。濾過による固体物質の除去後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（85 mL）に取り入れ、室温で撹拌下の得られた溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート（1.09 g、4.96 mmol）及びトリエチルアミン（2.13 mL、15.26 mmol）を添加した。4 時間後、さらなるトリエチルアミン（1 mL、7.16 mmol）を添加し、混合物を室温で 48 時間撹拌した。炭酸ナトリウムの飽和溶液（150 mL）を反応媒体に添加し、混合物をデカントした。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応媒体を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝80／20～40／60）によって精製して tert-ブチル N-[(6S)-1'-(7-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート（1.96 g、3.77 mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 519。

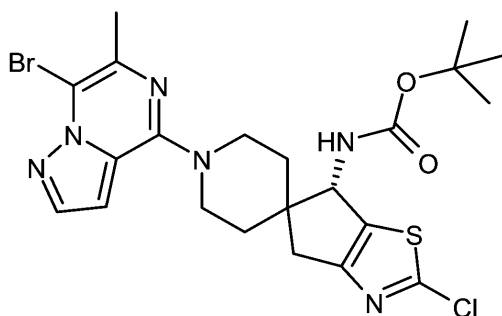
20

【0646】

実施例 i-102. 中間体 D-41 (tert-ブチル N-[(6S)-1'-(7-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-クロロスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート)

30

【化 1 5 3】



40

ジメチルホルムアミド（15 mL）中の中間体 B-18（813 mg）、中間体 A-1（565 mg、2.29 mmol）、ジエチルイソプロピルアミン（2.4 mL、13.75 mmol）の混合物を 90℃で 18 時間撹拌した。さらなる中間体 A-1（280 mg、1.146 mmol）の添加後、反応を 3 時間同じ温度で進行させた。次いで混合物を室温に冷却した。撹拌下の溶液にジ-tert-ブチルピロカルボネート（2.0 g、9.165 mmol）を添加した。室温で 15 時間後、反応媒体を減圧下で濃縮した。残

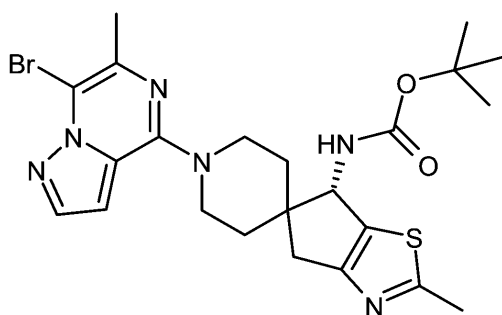
50

渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び塩化アンモニウムの飽和溶液（１００ｍＬ）に溶解した。有機層をデカントし、水性相を酢酸エチル（２＊１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄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（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝１００／０～８５／１５）によって精製してtert-ブチルN-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-クロロスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート（637mg、1.15mmol）を黄色の固体として生成した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 555。

【0647】

実施例 i-103. 中間体D-42 (tert-ブチルN-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メチルスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート)

【化154】



ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の中間体B-20（763mg）、中間体A-1（565mg、2.292mmol）、ジエチルイソプロピルアミン（1.2mL、6.877mmol）の混合物を90℃で18時間撹拌した。さらなる中間体A-1（280mg、1.146mmol）の添加後、反応を3時間同じ温度で進行させた。次いで混合物を室温に冷却した。撹拌下の溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート（2.0g、9.165mmol）を添加した。室温で15時間後、反応媒体を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び塩化アンモニウムの飽和溶液（１００ｍＬ）に溶解した。有機層をデカントし、水性相を酢酸エチル（２＊１００ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄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（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝１００／０～６５／３５）によって精製してtert-ブチルN-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メチルスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート（343mg、0.64mmol）をベージュ色の固体として生成した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 535。

【0648】

実施例 i-104. 中間体D-43 (tert-ブチルN-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート)

10

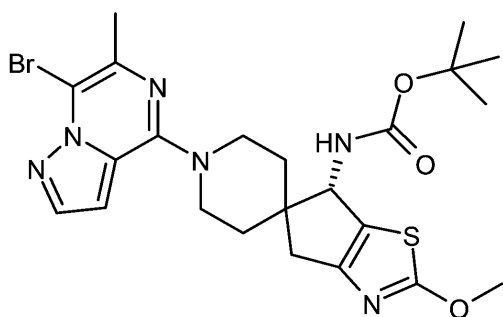
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

メタノール（10 mL）中の中間体 D-41（290 mg）の溶液にナトリウムメチレート（113 mg）を添加した。混合物を 90℃で 22 時間攪拌し、さらなるナトリウムメチレート（113 mg）を添加し、反応を 6 日間同じ温度で進行させた。反応媒体をリン酸二水素カリウムの飽和溶液に注ぎ、混合物を酢酸エチル（×3）によって抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄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（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～70／30）によって精製して tert-ブチル N-[(6S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート（200 mg、0.364 mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 549。

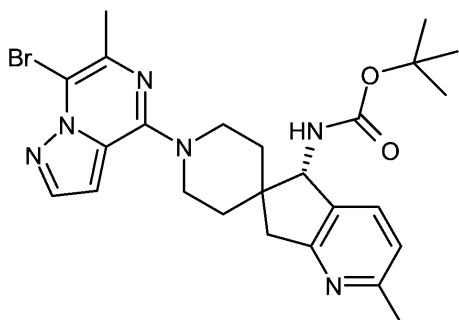
20

【0649】

実施例 i-105. 中間体 D-44（tert-ブチル N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート）

【化 1 5 6】

30



40

ジメチルホルムアミド（32 mL）中の中間体 B-21（774 mg、2.37 mmol）、中間体 A-1（613 mg、2.49 mmol）、炭酸カリウム（3.3 g、17 mmol）の混合物を 80℃で 20 時間攪拌し、室温に冷却した。濾過による固体物質の除去後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（100 mL）に取り入れ、室温で攪拌下の得られた溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート（1.31 g、5.93 mmol）及びトリエチルアミン（2.64 mL、19 mmol）を添加した。室温で 15 時間後、炭酸ナトリウムの飽和溶液（150 mL）を反応媒体に添加し、混合物をデカントした。有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応媒体を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝80／20～90／10）によって精製して tert-ブチル

50

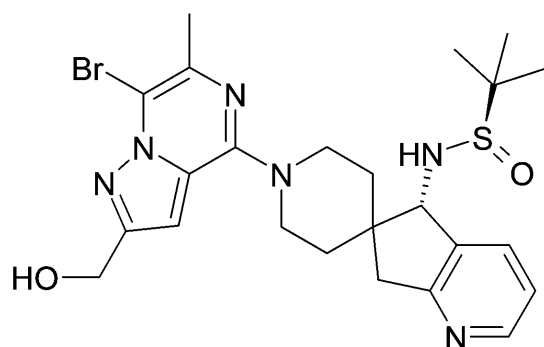
N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-2-メチルスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート(0.65g、1.24mmol)を白色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=527。

【0650】

実施例 i-106. 中間体 D-45 ((R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイド)

【化157】

10



20

工程 a: 中間体 D-1 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-1 (655mg、2.74mmol) 及び中間体 A-4 (680mg、2.13mmol) を使用して実施してエチル 7-ブロモ-6-メチル-4-(5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(803mg、1.66mmol)を橙色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=484.2。

【0651】

工程 b: 中間体 D-1-工程 b について記載されているように、同様の手順を Ti(OEt)₄ (3.5mL) 中のエチル 7-ブロモ-6-メチル-4-(5-オキソスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(760mg、1.57mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(800mg、6.60mmol)を使用して実施してエチル 7-ブロモ-4-[(5Z)-5-[(R)-tert-butylsulfonfyl]イミノスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(550mg、0.94mmol)を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=587.0。

30

【0652】

工程 c: 中間体 D-1-工程 c について記載されているように、同様の手順をエチル 7-ブロモ-4-[(5Z)-5-[(R)-tert-butylsulfonfyl]イミノスピロ[7H-シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(545mg、0.93mmol)及び DIHAL-H (トルエン中に 1M、4.0mL、4.0mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムイド(383mg、0.70mmol)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=547.1。

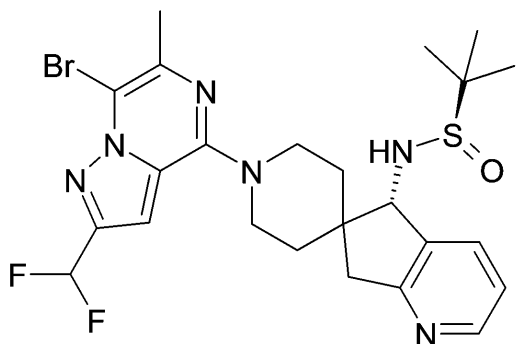
40

50

【0653】

実施例 i-107. 中間体 D-46 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)

【化158】



10

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-3 (355 mg、1.15 mmol) 及び中間体 A-5 (315 mg、1.06 mmol) を使用して実施して ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド (475 mg、0.84 mmol) を桃色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 567.2。

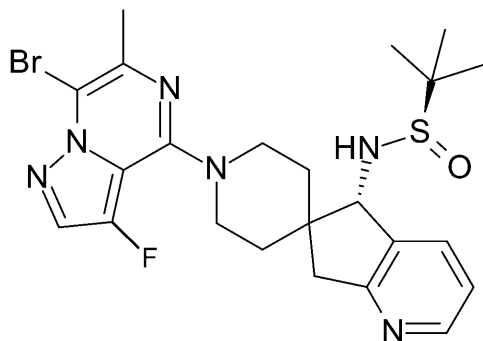
20

【0654】

実施例 i-108. 中間体 D-47 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-フルオロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド)

30

【化159】



40

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-3 (589 mg、1.92 mmol) 及び中間体 A-6 (469 mg、1.77 mmol) を使用して実施して ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-フルオロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド (911 mg、1.70 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 537.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.3

50

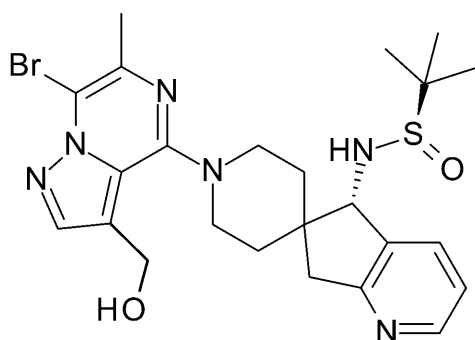
8 (s, 1H), 8.18 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.89–3.97 (m, 2H), 3.15–3.25 (m, 3H), 2.82–2.89 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.05–2.12 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1H), 1.63–1.70 (m, 1H), 1.35–1.42 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。

【0655】

実施例 i-109. 中間体 D-48 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

10

【化160】



20

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-3 (400 mg、1.3 mmol) 及び中間体 A-8 (300 mg、1.08 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (529 mg、0.97 mmol) を白色の粉末として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 547.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d 8.38 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 5.20–5.23 (m, 1H), 4.70–4.78 (m, 2H), 4.53 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.65–3.76 (m, 2H), 2.99–3.16 (m, 3H), 2.80 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14–2.21 (m, 1H), 1.94–2.01 (m, 1H), 1.64–1.68 (m, 1H), 1.39–1.42 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

30

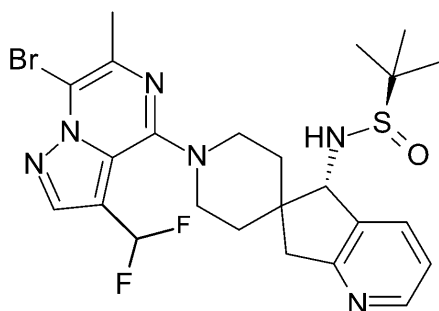
40

【0656】

実施例 i-110. 中間体 D-49 ((R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド)

50

【化 1 6 1】



10

中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-3 (423 mg、1.4 mmol) 及び中間体 A-9 (340 mg、1.15 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'-[7-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド (609 mg、1.04 mmol) を白色の粉末として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 567.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 3H), 2.82 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.36-1.39 (m, 1H), 1.23 (s, 9H)。

20

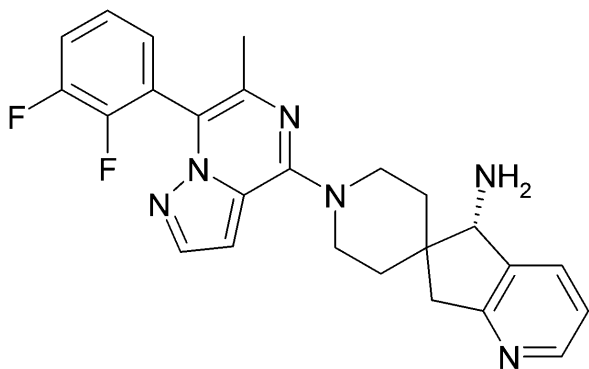
【0657】

最終化合物

実施例 S1. (5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン (化合物 1)

30

【化 1 6 2】



40

工程 a: ジオキサン (1.8 mL) 及び水 (0.3 mL) の混合物中の中間体 D-1 (120 mg、0.23 mmol)、2,3-ジフルオロフェニルボロン酸 (93 mg、0.58 mmol)、重炭酸ナトリウム (59 mg、0.70 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (8 mg、6.9 μmol) の混合物を Ar で 5 分

50

間脱気し、次いでマイクロ波照射下で120℃で30分間加熱した。反応が完了しなかったので、2,3-ジフルオロフェニルボロン酸(36.5mg、0.23mmol)、重炭酸ナトリウム(29.5mg、0.35mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(8mg、6.9μmol)を反応混合物に添加した。混合物をArで5分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で120℃で30分間加熱した。酢酸エチル(10mL)を添加し、有機層を水(5mL×2)、ブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル/メタノール=1/0~97/3)によって精製して(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド(104mg、0.19mmol)を白色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 551.2。

10

【0658】

工程b:ジクロロメタン(1mL)及びメタノール(1mL)の混合物中の(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド(101mg、0.18mmol)の溶液にHClの溶液(ジオキサン中に4N、0.23mL、0.92mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。水(5mL)を添加し、水性相のpH値をNaOHの1N水溶液で11~12に調整した。固体を濾過し、水で洗浄して(5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン(80mg、0.18mmol)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 447.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (br d, J=13Hz, 1H), 1.64 (br d, J=1Hz, 1H), 1.74-2.00 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.79 (d, J=16Hz, 1H), 3.15 (d, J=16Hz, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 7.01 (d, J=3Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8, 5Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (dt, J=8, 2Hz, 1H), 7.86 (d, J=2Hz, 1H), 8.32 (m, 1H)。SHP2 IC₅₀は、6nMである。

20

30

【0659】

実施例S1a. 化合物2~20

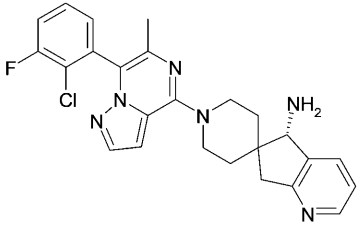
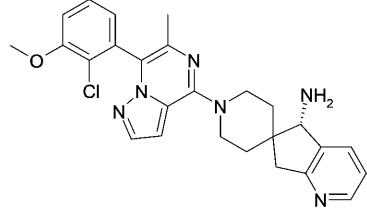
適切な出発物質及び中間体を使用して実施例S1(化合物1)について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表2に列挙される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの遊離塩基または塩酸塩として単離した。

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
2	 (5S)-1'-(7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 11 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.41 (td, J = 8, 4 Hz, 2 H), 6.99 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 7.67 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.31 (m, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 463.2	6
3	 (5S)-1'-(7-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.81 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.41 - 3.58 (m, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.42 - 4.66 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.31 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.86 (s, 3 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 475.2	3

10

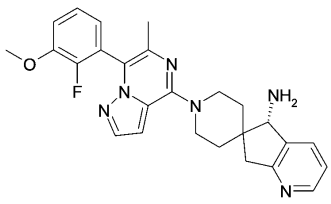
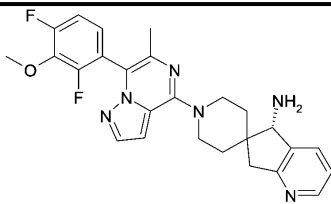
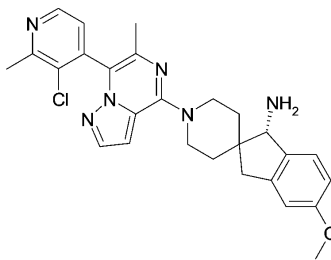
20

30

40

50

【表 2 - 2】

4	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 2.01 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 7.17 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.3	7
5	 (5S)-1'-[7-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (d, J = 12 Hz, 1 H), 1.62 (d, J = 12 Hz, 1 H), 1.75 - 1.96 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.22 - 2.37 (m, 2 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.41 (td, J = 8, 4 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.34 (m, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 477.3	3
6	 (1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 15 Hz, 1 H), 1.59 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.65 - 1.93 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.61 - 2.69 (m, 4 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.81 (s, 1 H), 4.31 - 4.47 (m, 2 H), 6.74 (dd, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 489.2	8

10

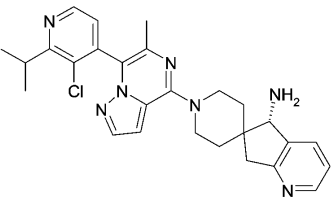
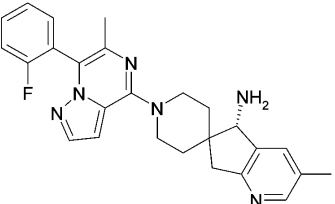
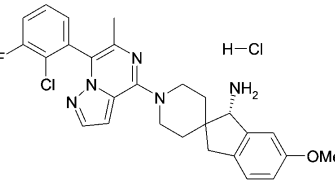
20

30

40

50

【表 2 - 3】

7	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-イソプロピル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (t, J = 6 Hz, 6 H), 1.67 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.88 - 2.03 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 3.26 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 3 H), 3.60 (dquin, J = 14, 7, 7, 7, 7 Hz, 1 H), 4.39 - 4.62 (m, 3 H), 7.08 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.59 - 8.71 (m, 2 H), 8.83 (br s, 3 H) LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.2$	13
8	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.73 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.34 - 4.45 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.17 (m, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.2$	6
9	 (1S)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.83 - 1.93 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.98 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.39 (m 隠蔽, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.33 - 4.53 (m, 3 H), 6.94 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.38 (br s, 3 H) LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492.2$	43

10

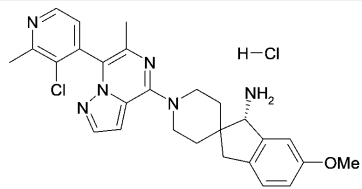
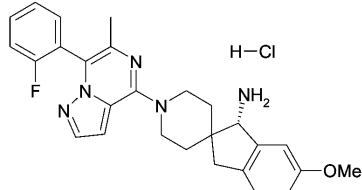
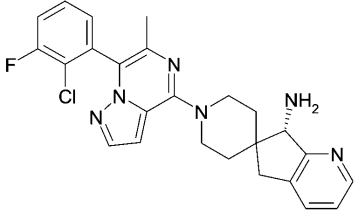
20

30

40

50

【表 2 - 4】

10	 (1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.99 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.53 (m 隠蔽, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.34 - 4.53 (m, 3 H), 6.95 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.30 (br s, 3 H), 8.56 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489.2$	11
11	 (1S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.98 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.48 (m 隠蔽, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.29 - 4.55 (m, 3 H), 6.94 (dd, $J = 8, 3$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.87 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.35 (br s, 3 H) LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.2$	23
12	 (7S)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.66 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.83 - 2.03 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.72 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.12 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.56 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 2 H), 7.00 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 7.62 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 4$ Hz, 1 H) LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.2$	14

10

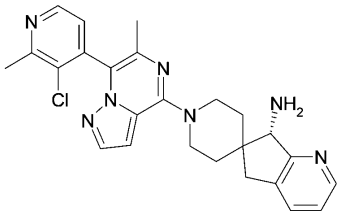
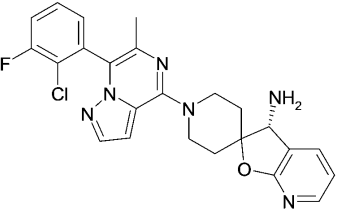
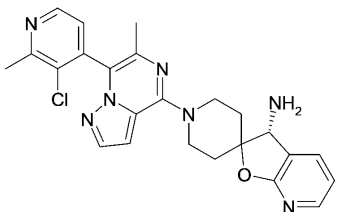
20

30

40

50

【表 2 - 5】

13	 (7S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.66 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.71 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.12 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (ddd, J = 17, 9, 5 Hz, 2 H), 7.02 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 460.3	7
14	 (3R)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.82 - 1.88 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 4 H), 2.17 - 2.30 (m, 2 H), 3.49 - 3.65 (m, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 4.37 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 465.2	40
15	 (3R)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.82 - 2.00 (m, 3 H), 2.01 - 2.21 (m, 6 H), 2.67 (s, 3 H), 3.50 - 3.68 (m, 2 H), 4.16 (s, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 462.2	20

10

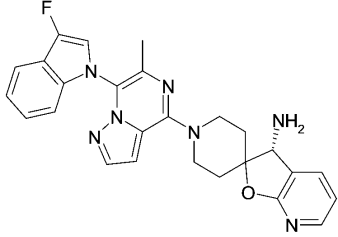
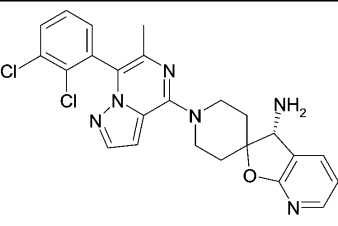
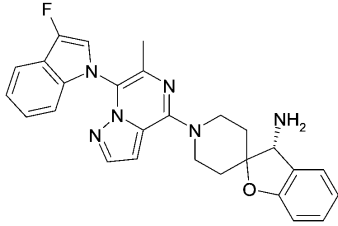
20

30

40

50

【表 2 - 6】

16	 (3R)-1'-[7-(4-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85 - 2.01 (m, 3 H), 2.06 - 2.17 (m, 6 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.33 - 4.50 (m, 2 H), 6.57 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.86 - 6.98 (m, 2 H), 7.02 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 11.05 (br s, 1 H) LCMS m/z [M+H]⁺ = 470.2	42
17	 (3R)-1'-[7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 - 1.97 (m, 3 H), 2.03 - 2.18 (m, 6 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 4.16 (s, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 6.93 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.80 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.02 (ddd, J = 5, 2, 1 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H]⁺ = 481.1	39
18	 (3R)-1'-[7-(4-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 - 1.95 (m, 3 H), 1.98 (br s, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 3.52 - 3.68 (m, 2 H), 4.14 (s, 1 H), 4.27 - 4.47 (m, 2 H), 6.57 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.94 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.17 (td, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 3 Hz, 1 H), 11.04 (br s, 1 H) LCMS m/z [M+H]⁺ = 469.2	132

10

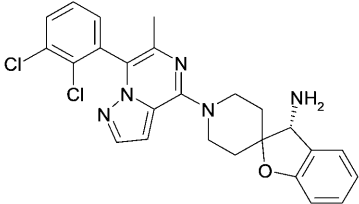
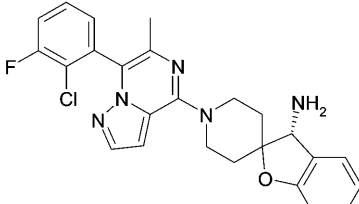
20

30

40

50

【表 2 - 7】

19	 (3R)-1'-[7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.73 - 2.07 (m, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 3.51 - 3.66 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.31 - 4.53 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.88 (td, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.16 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.45 - 7.59 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 480.1	102
20	 (3R)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.79 - 1.94 (m, 3 H), 1.96 (br s, 2 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 3.46 - 3.69 (m, 2 H), 4.13 (s, 1 H), 4.34 - 4.49 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.89 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 464.2	115

10

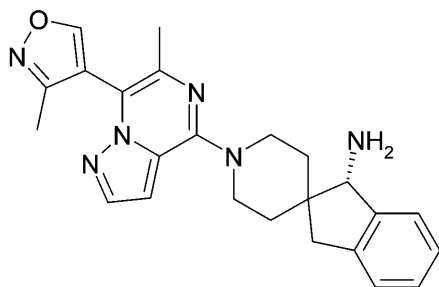
20

【0660】

実施例 S 2. (1S)-1'-[6-メチル-7-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン (化合物 21)

30

【化 163】



40

ジメトキシエタン (2 mL) 及び水 (1 mL) の混合物中の中間体 D-10 (75 mg、0.18 mmol)、3-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)イソキサゾール (55 mg、0.26 mmol)、重炭酸ナトリウム (40 mg、0.38 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (21 mg、18.2 μmol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で 150 °C で 25 分間加熱した。反応が完了しなかったため、3-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)イ

50

ソキサゾール (27 mg、0.13 mmol)、重炭酸ナトリウム (40 mg、0.37 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (11 mg、9.5 μ mol) を反応混合物に添加した。混合物を Ar で 3 分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で 150 °C で 15 分間加熱した。酢酸エチル (20 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、水性層を分離し、次いで酢酸エチル (20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC クロマトグラフィー (H₂O 中の 0.1% HCO₂H / CH₃CN (グラジエント溶出 90 : 10 ~ 0 : 100) XSELECT CSH Prep C18 5 μ m OBD 50 * 250 mm) によって精製した。固体をジクロロメタン及び水に取り入れ、水性層の pH 値を NaOH の 1 N 水溶液で 11 ~ 12 に調整した。混合物を疎水性カートリッジ (液 / 液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して (1S) - 1' - [6-メチル-7-(3-メチルイソキサゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピラジン-4-イル]スピロ [インダン-2, 4'-ピペリジン] - 1-アミン (13 mg、0.03 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 415.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.79 (td, J = 13, 4 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 19, 14 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。SHP2 IC₅₀ は、58 nM である。

10

20

【0661】

実施例 S2a. 化合物 22 ~ 26

適切な出発物質及び中間体を使用して実施例 S2 (化合物 21) について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 3 に列挙される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの遊離塩基、塩酸塩またはギ酸塩として単離した。

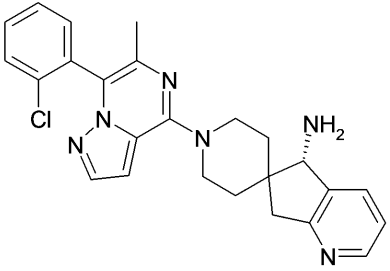
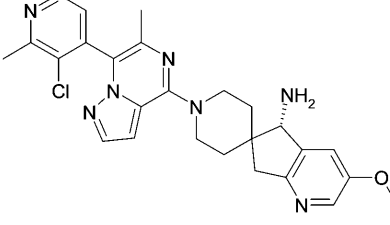
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
22	 (5S)-1'-[7-(2-クロロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 2.02 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.61 - 2.67 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.42 - 3.55 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 4.24 - 4.36 (m, 3 H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 445.2	11
23	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.12 - 2.31 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.72 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.08 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.44 (ddd, J = 13, 8, 4 Hz, 2 H), 7.01 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 490.2	10

10

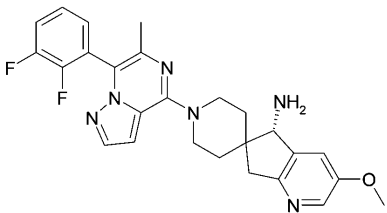
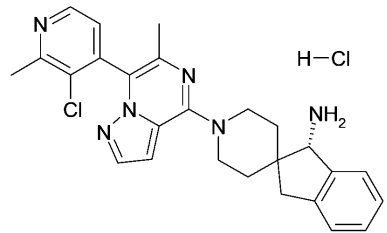
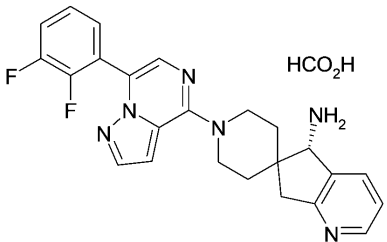
20

30

40

50

【表 3 - 2】

24	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.72 - 2.03 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.70 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (s, 1 H), 4.35 - 4.50 (m, 2 H), 7.00 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.50 - 7.66 (m, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 477.2	11
25	 (S)-1'-(7-(3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.23 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.45 - 3.56 (m 隠蔽, 2 H), 4.38 - 4.54 (m, 3 H), 7.03 - 7.06 (m, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 3 H), 8.56 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.1	6
26	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミンギ酸塩	HCO ₂ H 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.55 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.74 - 1.88 (m, 2 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.11 (br d, J = 16 Hz, 4 H), 3.22 - 3.27 (m 隠蔽, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 433.1	23

10

20

30

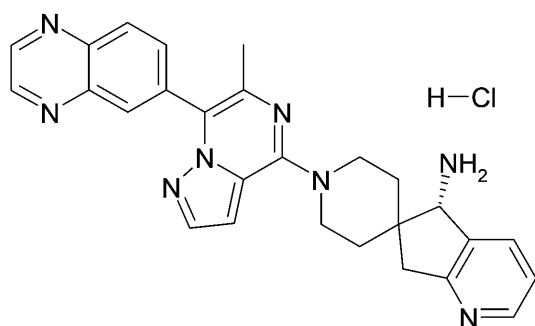
40

【0662】

実施例 S 3 . (5 S) - 1 ' - (6 - メチル - 7 - キノキサリン - 6 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル) スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン塩酸塩 (化合物 2 7)

50

【化 1 6 4】



10

工程 a：ジオキサン（4 mL）及び水（1 mL）の混合物中の中間体 D-3（80 mg、0.16 mmol）、キノキサリン-6-ボロン酸ピナコールエステル（126 mg、0.47 mmol）、重炭酸ナトリウム（39 mg、0.47 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（22 mg、19 μmol）の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で 150℃で 20 分間加熱した。反応混合物を濾過し、次いで水に注いだ。水性層を EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機層を水ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／0～0／1）によって精製して tert-ブチル N-[(5S)-1'-[(6-メチル-7-キノキサリン-6-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート（76 mg、0.135 mmol）を白色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 563.6。

20

【0663】

工程 b：HCl の溶液（エタノール中に 2.5 N、2 mL、5 mmol）中の tert-ブチル N-[(5S)-1'-[(6-メチル-7-キノキサリン-6-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]カルバメート（76 mg、0.135 mmol）の混合物を 18 時間室温で攪拌した。ジイソプロピルエーテルを添加し、次いで沈殿物を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して (5S)-1'-[(6-メチル-7-キノキサリン-6-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩（45 mg、0.09 mmol）を茶色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 463.2。 ¹H（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.69 (brd, J = 14 Hz, 1H), 1.81 (brd, J = 13 Hz, 1H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.28 (d, J = 18 Hz, 1H), 3.46-3.61 (m, 3H), 4.35-4.59 (m, 3H), 7.16 (brs, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.87 (brs, 3H), 9.02 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 3 Hz, 1H)。SHP2 IC₅₀ は、16 nM である。

30

40

【0664】

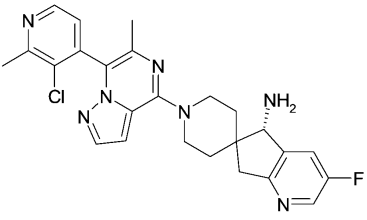
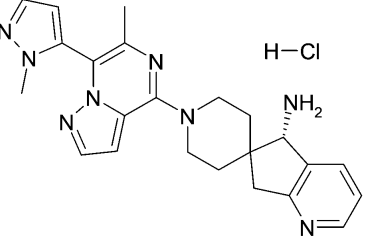
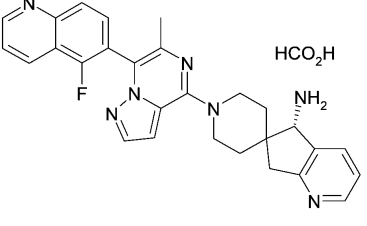
実施例 S3a. 化合物 28～30

適切な出発物質及び中間体を使用して実施例 S3（化合物 27）について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 4 に列挙される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの遊離塩基、塩酸塩またはギ酸塩として単離した。

50

【表 4】

表 4.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
28	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-フルオロ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 2 Hz, 1 H), 1.65 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, J = 14, 11, 4 Hz, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.77 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.34 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 478.1	15
29	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(2-メチルピラゾール-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 3.23 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.39 - 3.53 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.42 - 4.60 (m, 3 H), 6.45 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.75 (br s, 3 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 415.2	38
30	 (5S)-1'-[7-(5-フルオロ-6-キノリル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミンギ酸塩	HCO ₂ H 塩として: ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.32 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.87 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.19 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.49 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 4.42 - 4.48 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.71 (dt, J = 8, 4 Hz, 2 H), 7.82 - 7.88 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 8.36 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.07 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 480.2	17

【0665】

実施例 S 4. (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-5-メトキシーフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン (化合物 31)

10

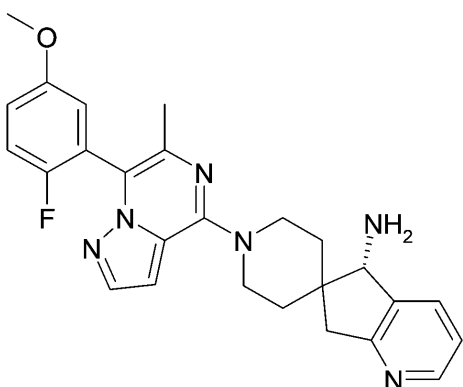
20

30

40

50

10



20

30

40

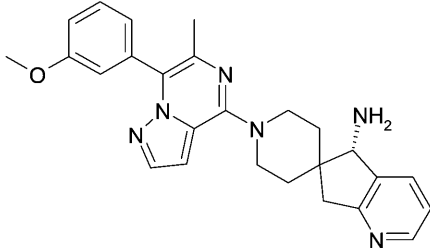
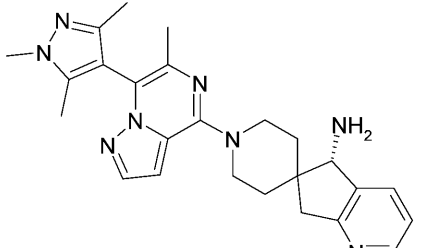
50

実施例 S 4 a . 化合物 3 2 ~ 6 1

適切な出発物質及び中間体を使用して実施例 S 4（化合物 3 1）について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 5 に列挙される以下の化合物を作製した。

【表 5 - 1】

表 5 .

化合物 番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
32	 (5S)-1'-[7-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.77 - 1.97 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.41 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.33 (tt, J = 9, 4 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 3 H), 7.17 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 441.2	6
33	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 11 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.93 (d, J = 45 Hz, 10 H), 2.11 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.47 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (td, J = 9, 4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.2	> 1000

10

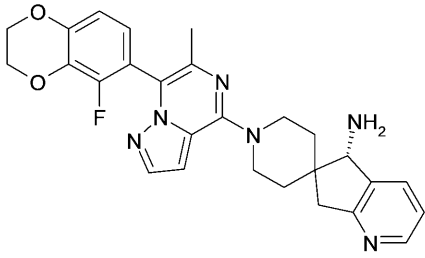
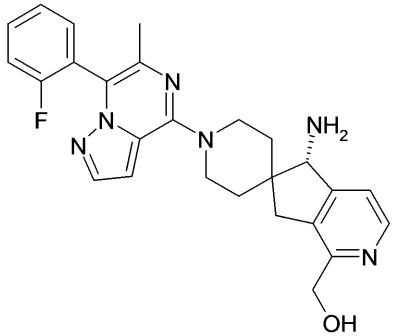
20

30

40

50

【表 5 - 2】

34	 (5S)-1'-[7-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 15 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 2.03 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (m, 1 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 6 H), 6.80 - 6.90 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 487.2	3
35	 [(5S)-5-アミノ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1-イル]メタノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.16 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 (t, J = 12 Hz, 1 H), 1.88 - 2.09 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.20 - 3.47 (m 隠蔽, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 4.31 - 4.47 (m, 2 H), 4.51 - 4.64 (m, 2 H), 5.05 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.44 - 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.1	8

10

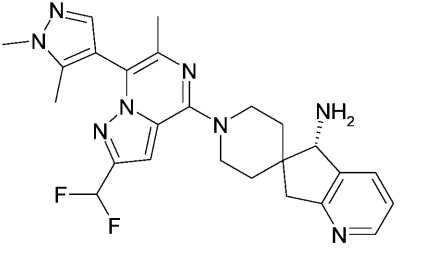
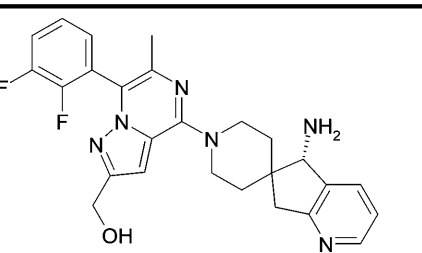
20

30

40

50

【表 5 - 3】

36	 (5S)-1'-[2-(ジフルオロメチル)-7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.98 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 54 Hz, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.2	228
37	 [4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル]メタノール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 2.03 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 2 H), 4.51 (d, J = 6 Hz, 2 H), 5.21 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.28 - 7.41 (m, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 477.2	9

10

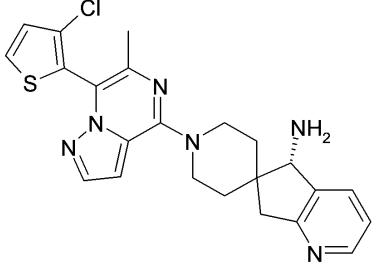
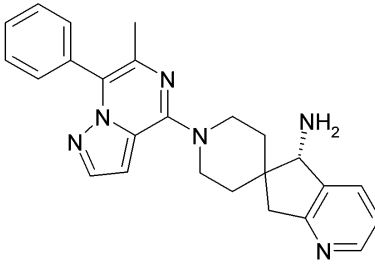
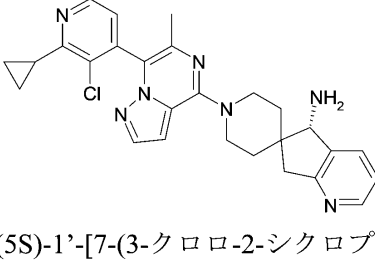
20

30

40

50

【表 5 - 4】

38	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-チエニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (s, 1 H), 1.62 (d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.37 - 4.51 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H) LCMS m/z [M+H] ⁺ = 451.1	12
39	 (5S)-1'-(6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 411.2	5
40	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-シクロプロピル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 - 1.15 (m, 4 H), 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 2.79 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 2 H), 7.01 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 486.2	10

10

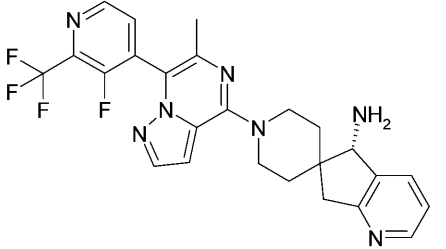
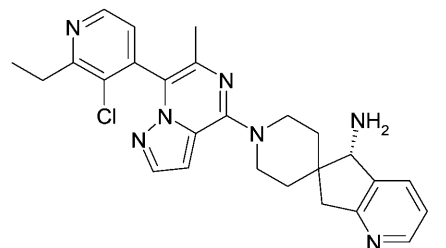
20

30

40

50

【表 5 - 5】

41	 (5S)-1'-[7-[3-フルオロ-2-(トリフル オロメチル)-4-ピリジル]-6-メチル -ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル] スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ [b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-ア ミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 2.11 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.07 (t, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 498.2	15
42	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-エチル-4-ピ リジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a] ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒ ドロシクロペンタ[b]ピリジン- 6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.99 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.00 (q, J = 8 Hz, 2 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.43 (ddd, J = 13, 9, 4 Hz, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 474.2	3

10

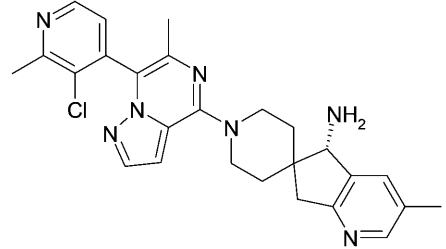
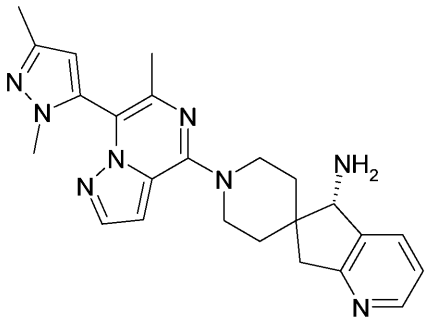
20

30

40

50

【表 5 - 6】

43	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.49 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.42 (t, J = 9 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 474.1	4
44	 (5S)-1'-[7-(2,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 2 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 (t, J = 9 Hz, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.02 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	15

10

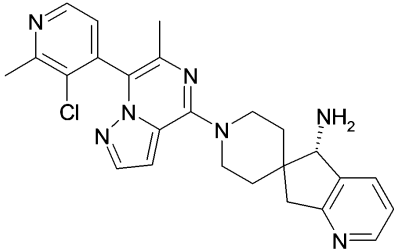
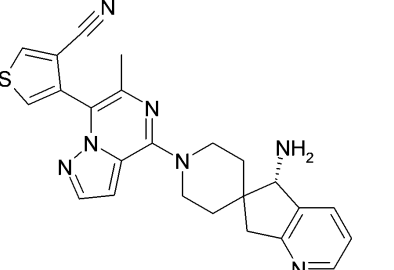
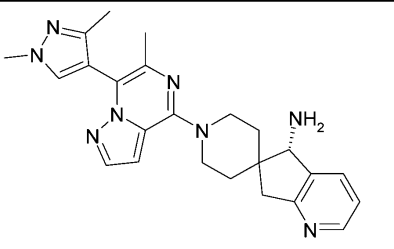
20

30

40

50

【表 5 - 7】

45	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.72 - 1.98 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.42 (td, J = 11, 4 Hz, 2 H), 7.01 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.59 - 7.74 (m, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 460.1	8
46	 4-[4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]チオフェン-3-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 2.05 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 (td, J = 9, 4 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 3 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 442.1	73
47	 (5S)-1'-[7-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 4 H), 1.94 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.27 - 3.30 (m 隠蔽, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.31 (td, J = 9, 4 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	154

10

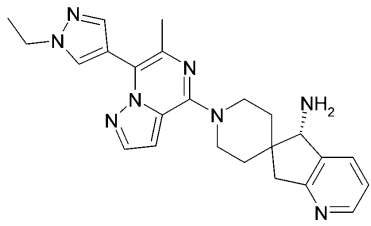
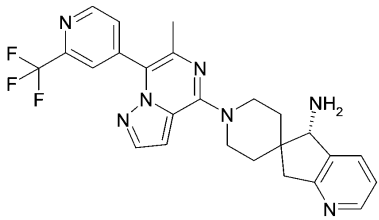
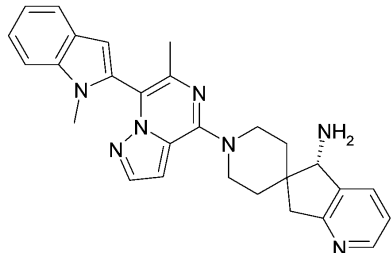
20

30

40

50

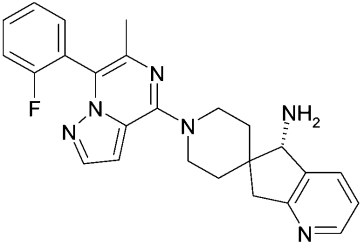
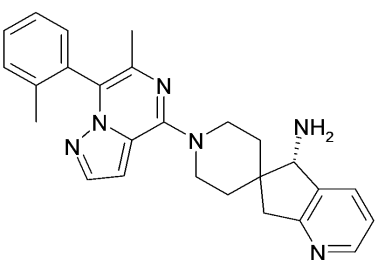
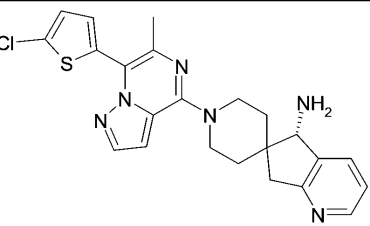
【表 5 - 8】

48	 (5S)-1'-[7-(1-エチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.59 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 1.97 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.22 - 3.27 (m 隠蔽, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.26 - 4.36 (m, 2 H), 6.94 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	17	10
49	 (5S)-1'-[6-メチル-7-[2-(トリフルオロメチル)-4-ピリジル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 1.98 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.10 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 480.3	130	20
50	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(1-メチルインドール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.98 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.02 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.67 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.36 (m, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 464.2	10	30

40

50

【表 5 - 9】

51	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.77 - 2.07 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.40 (td, J = 9, 5 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	5
52	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(o-トリル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.73 - 2.01 (m, 7 H), 2.05 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.35 (ddd, J = 13, 9, 5 Hz, 2 H), 6.95 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.31 (td, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.67 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 425.2	24
53	 (5S)-1'-[7-(5-クロロ-2-チエニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (m, 1 H), 1.60 (br d, J = 14, 1 H), 1.73 - 1.93 (m, 2 H), 1.95 - 2.14 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.48 (m, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 4.42 (td, J = 9, 4 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.22 (q, J = 4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 451.1	3

10

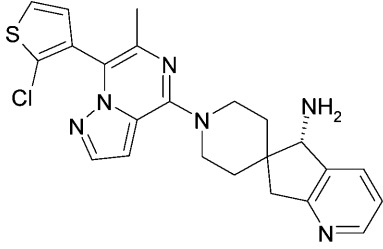
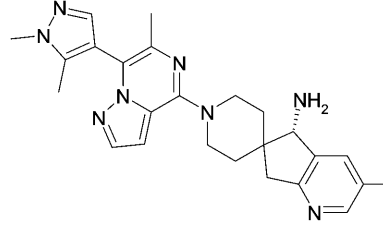
20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

54	 (5S)-1'-[7-(2-クロロ-3-チエニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 2.05 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 2 H), 3.92 (s, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 6.98 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 6, 1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 451.1	4
55	 (5S)-3-(ジフルオロメチル)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.84 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.21 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.38 (m 隠蔽, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 55 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 8.53 (d, J = 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.3	30

10

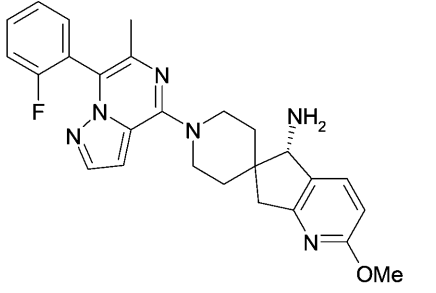
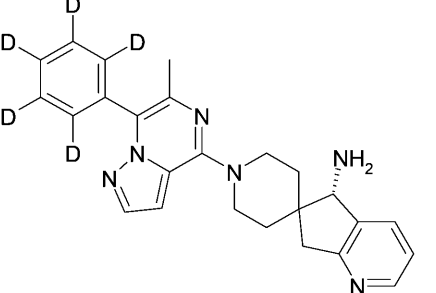
20

30

40

50

【表 5 - 1 1】

56	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.59 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.73 - 1.93 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.74 (d, J = 17 Hz, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 1 H), 3.35 - 3.57 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (br d, J = 14 Hz, 2 H), 6.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.47 - 7.65 (m, 3 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.3	17
57	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(2,3,4,5,6-ペンタジュウテリフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.84 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 4.00 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (br d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 416.3	10

10

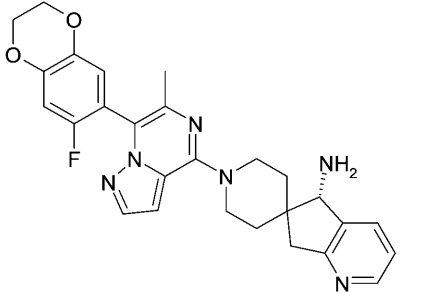
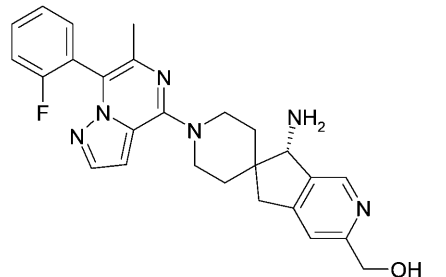
20

30

40

50

【表 5 - 1 2】

58	 (5S)-1'-[7-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-7-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (m, 1 H), 1.61 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.49 (m 隠蔽, 2 H), 4.23 - 4.41 (m, 6 H), 6.89 - 6.99 (m, 3 H), 7.17 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 497.3	35
59	 [(7S)-7-アミノ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-3-イル]メタノール	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 1 H), 1.58 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.77 - 1.92 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.97 (s, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 2 H), 4.54 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5.30 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 3 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 459.3	11

10

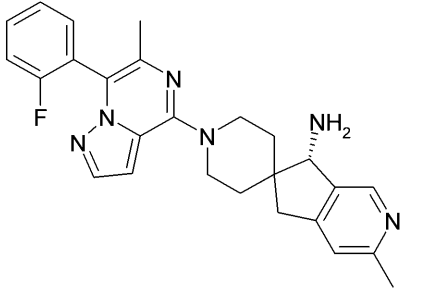
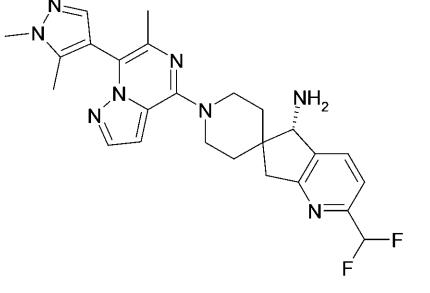
20

30

40

50

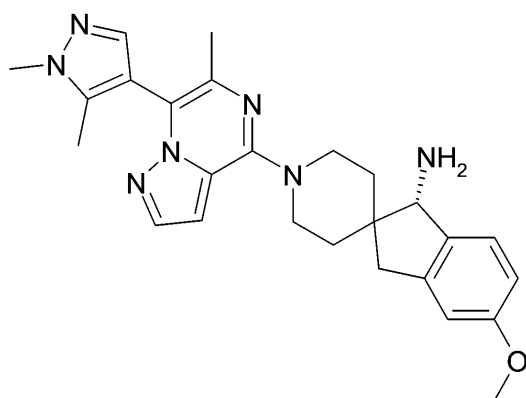
【表 5 - 1 3】

60	 (7S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.56 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.74 - 1.91 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.66 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.25 - 4.40 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.45 - 7.61 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.3	7
61	 (5S)-2-(ジフルオロメチル)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.78 - 1.99 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.83 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.20 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m 隠蔽, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.97 (br s, 1 H), 4.26 - 4.38 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 55 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 2 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.3	211

【0667】

実施例 S 5 . (1 S) - 1 ' - [7 - (1 , 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - スピロ [インダン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - アミン (化合物 6 2)

【化 1 6 6】



THF (2 mL) 及び水 (0.5 mL) の混合物中の中間体 D-7 (60 mg、0.14 mmol)、1,5-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)-1H-ピラゾール (45 mg、0.20 mmol)、 K_3PO_4 (65 mg、31 mmol) 及び XPhos (4 mg、8.4 μ mol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いで XPhos Pd G4 (6 mg、7 μ mol) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、水性層を EtOAc (20 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/メタノール = 1/0 ~ 9/1) によって精製して (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5-メトキシスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン (24 mg、0.05 mmol) を橙色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 458.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (br d, J = 12 Hz, 1H), 1.55 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.71 - 1.95 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.23 - 3.27 (m 隠蔽, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.27 (td, J = 9, 4 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.76 - 6.80 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1H)。SHP2 IC₅₀ は、17 nM である。

【0668】

実施例 S6. (1S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン (化合物 63)

10

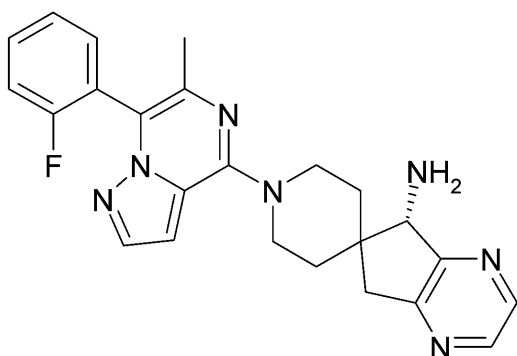
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

実施例 S 5（化合物 6 2）について記載されているように、同様の手順を中間体 D-30（45 mg、0.11 mmol）及び 2-フルオロフェニルボロン酸（21 mg、0.15 mmol）を使用して実施して（5S）-1'-[7-（2-フルオロフェニル）-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピラジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン（16 mg、0.04 mmol）をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 430.3$ 。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ ppm 1.27（br d, $J=13$ Hz, 1H）, 1.67（br d, $J=13$ Hz, 1H）, 1.84-2.04（m, 4H）, 2.15（s, 3H）, 2.87（d, $J=17$ Hz, 1H）, 3.20（d, $J=16$ Hz, 1H）, 3.43-3.54（m, 2H）, 4.00（s, 1H）, 4.26-4.38（m, 2H）, 6.99（dd, $J=2$, 1 Hz, 1H）, 7.32-7.39（m, 2H）, 7.48-7.60（m, 2H）, 7.84（d, $J=2$ Hz, 1H）, 8.37-8.41（m, 2H）。SHP2 IC_{50} は、112 nMである。

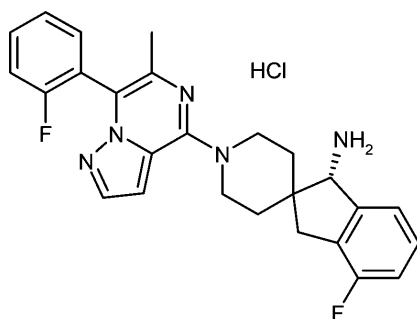
20

【0 6 6 9】

実施例 S 7.（1S）-4-フルオロ-1'-[7-（2-フルオロフェニル）-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩（化合物 6 4）

30

【化 1 6 8】



40

工程 a：中間体 D-34（125 mg、0.205 mmol）、三塩基性リン酸カリウム（91 mg、0.431 mmol）、XPhos（9.8 mg、0.0205 mmol）及びテトラヒドロフラン（4 mL）及び水（1 mL）の混合物を Ar 下で 10 分間脱気した。2-フルオロフェニルボロン酸（43 mg、0.308 mmol）及び XPhos Pd G4（17.6 mg、0.0205 mmol）の添加後、Ar 下の反応媒体をマイクロ波照射下で 70℃で 2 時間加熱し、室温に冷却した。混合物を濾過し、不溶性物質を酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、ブライン（3×10 mL）で洗浄し、MgSO

50

4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～85／15）によって精製してtert-ブチルN-[(1S)-4-フルオロ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート（98mg、0.175mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 546。

【0670】

工程b：HClの溶液（エタノール中に2.5M、15mL、37.5mmol）中のtert-ブチルN-[(1S)-4-フルオロ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]カルバメート（96mg、0.180mmol）の溶液を1時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、溶液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。操作をさらに1回繰り返した。生成物を酢酸エチル（5mL）にトリチュレートし、濾過し、固体をペンタンで洗浄して(1S)-4-フルオロ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩（76mg、0.137mmol）を白色の固体として生成した。LCMS m/z [M+H]⁺ = 446.1。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1H), 1.69 (br d, J = 12 Hz, 1H), 1.81 – 1.99 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.40 – 3.51 (m, 2H), 4.37 – 4.52 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.30 – 7.46 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.51 (br s, 3H)。IC₅₀は、46nMである。

【0671】

実施例S7a. 化合物65～107

適切な出発物質及び中間体を使用して実施例S7（化合物64）について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表6に列挙される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの塩酸塩またはギ酸塩として単離した。

10

20

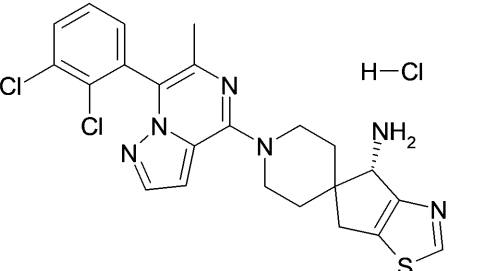
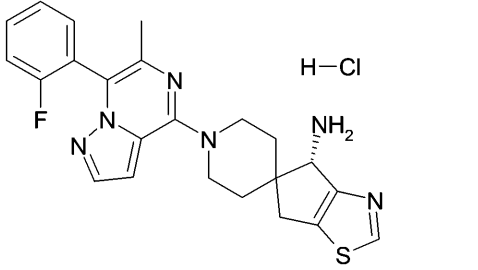
30

40

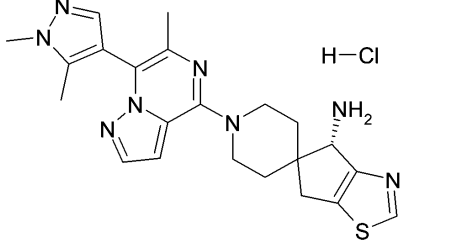
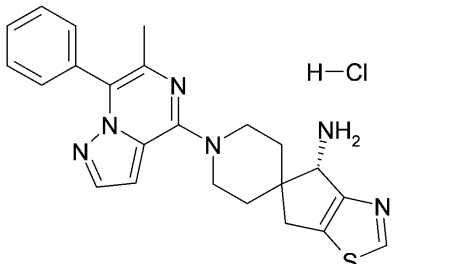
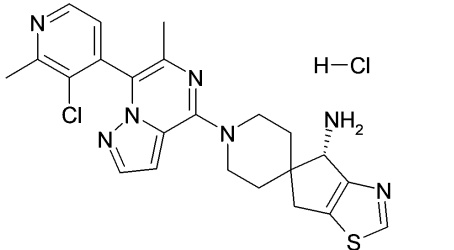
50

【表 6 - 1】

表 6.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
65	 (4S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.85 - 2.11 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 3.06 - 3.26 (m, 2 H), 3.34 - 3.59 (m, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 4.38 - 4.58 (m, 2 H), 7.09 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 7.60 (dtd, J = 10, 8, 8, 2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.48 (br d, J = 1 Hz, 3 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.1	22
66	 (4S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.85 - 2.12 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.32 - 3.55 (m, 2 H), 4.31 - 4.55 (m, 3 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.50 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.90 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.47 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 436.1	22

【表 6 - 2】

67	 (4S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m 隠蔽, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.27 - 4.55 (m, 3 H), 7.14 (br s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.37 - 8.65 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436.1$	115
68	 (4S)-1'-(6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.87 - 2.00 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 - 3.58 (m, 2 H), 4.30 - 4.50 (m, 3 H), 7.11 (br s, 1 H), 7.40 - 7.58 (m, 5 H), 7.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.50 (br s, 3 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417.1$	18
69	 (4S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.86 - 2.07 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.56 (m, 2 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.46 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H), 8.59 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.1$	10

10

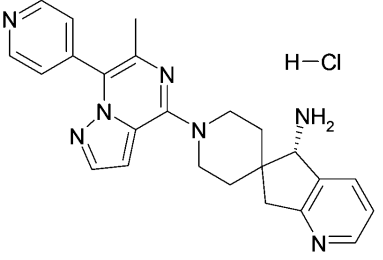
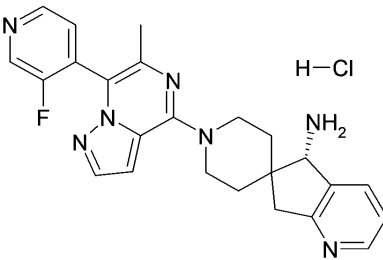
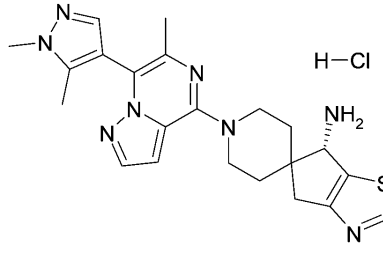
20

30

40

50

【表 6 - 3】

70	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(4-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.77 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.85 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.42 - 3.63 (m, 4 H), 4.46 - 4.65 (m, 3 H), 7.14 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.97 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.34 (m, 3 H), 8.62 (dd, $J = 5$, 1 Hz, 1 H), 8.73 - 8.89 (m, 3 H), 8.94 (m, 2 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.2$	73
71	 (5S)-1'-[7-(3-フルオロ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.71 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.80 - 1.99 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 3.20 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.37 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 4.37 - 4.66 (m, 3 H), 7.08 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.44 (br dd, $J = 7$, 5 Hz, 1 H), 7.65 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.50 - 8.68 (m, 5 H), 8.76 (d, $J = 2$ Hz, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.2$	30
72	 (6S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.31 - 3.44 (m 隠蔽, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.41 - 4.62 (m, 2 H), 7.10 (br s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.54 (br s, 3 H), 9.19 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436.1$	27

10

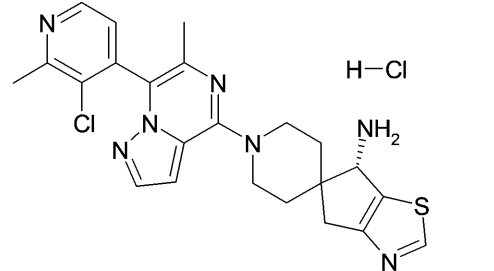
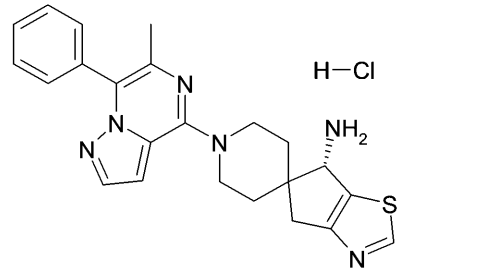
20

30

40

50

【表 6 - 4】

73	 (6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.80 - 2.07 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.95 - 3.19 (m, 2 H), 3.27 - 3.39 (m, 2 H), 4.37 - 4.66 (m, 3 H), 7.08 (dd, $J = 2$, 1 Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H), 8.58 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 9.20 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.1$	5
74	 (6S)-1'-(6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.86 - 2.01 (m, 2 H), 2.08 (td, $J = 12$, 3 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 3.08 (q, $J = 16$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.46 (m, 2 H), 4.35 - 4.59 (m, 3 H), 7.12 (br s, 1 H), 7.40 - 7.59 (m, 5 H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.57 (br d, $J = 2$ Hz, 3 H), 9.19 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417.1$	5

10

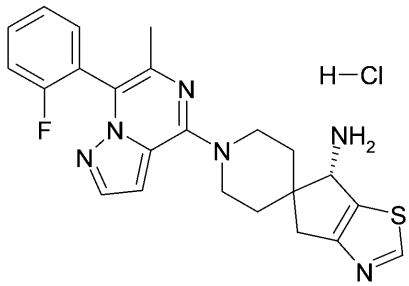
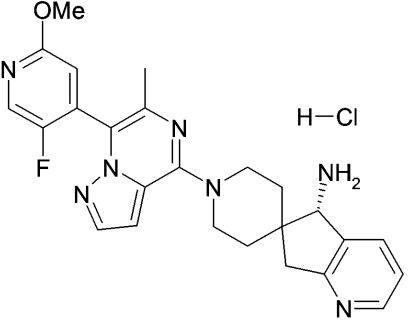
20

30

40

50

【表 6 - 5】

75	 (6S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.81 - 2.12 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.95 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 - 3.42 (m, 2 H), 4.34 - 4.62 (m, 3 H), 7.09 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.51 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.91 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.53 (br s, 3 H), 9.19 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.1$	7
76	 (5S)-1'-[7-(5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.78 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 3.28 (d, $J = 18$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.54 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.36 - 4.71 (m, 3 H), 7.05 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.69 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.85 (br d, $J = 2$ Hz, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.2$	72

10

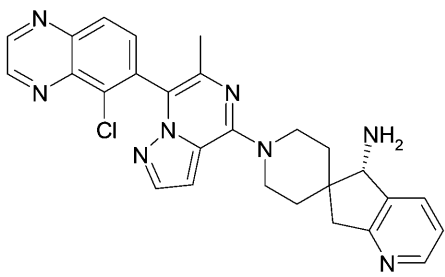
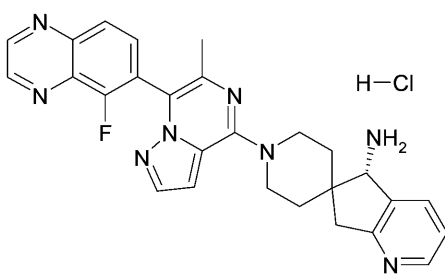
20

30

40

50

【表 6 - 6】

77	 (5S)-1'-[7-(5-クロロキノキサリン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.65 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.81 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.12 (s, 1 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.53 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.45 (td, J = 11, 2 Hz, 2 H), 7.03 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 9.13 (s, 2 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 497.2	4
78	 (5S)-1'-[7-(5-フルオロキノキサリン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 3 H), 4.43 - 4.64 (m, 3 H), 7.13 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.09 (dd, J = 9, 1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.66 (br d, J = 5 Hz, 1 H), 8.80 (br d, J = 1 Hz, 3 H), 9.08 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.13 (d, J = 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 481.2	12

10

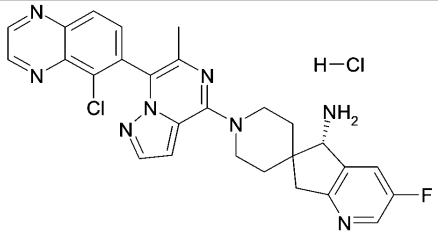
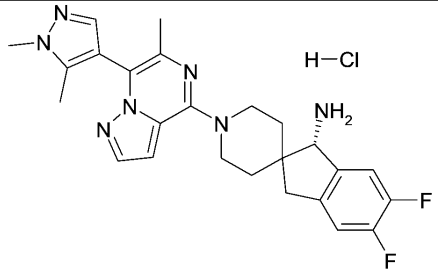
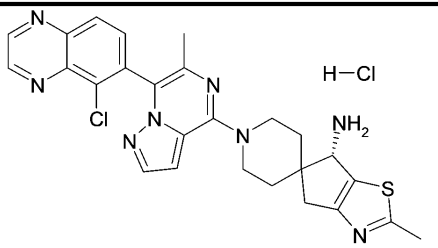
20

30

40

50

【表 6 - 7】

79	 (5S)-1'-[7-(5-クロロキノキサリン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-フルオロ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.78 (m, 2 H), 1.87 - 2.01 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 3.4 (m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 3 H), 4.40 - 4.63 (m, 3 H), 7.08 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 9, 1 Hz, 2 H), 8.22 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 8.60 - 8.79 (br s, 3 H), 9.03 - 9.24 (m, 2 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.1$	10
80	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5,6-ジフルオロ-スピロ[インダネン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (br s, 1 H), 1.72 (br s, 1 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.97 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 3.33 - 3.55 (m 隠蔽, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 4.36 - 4.48 (m, 2 H), 7.05 (br s, 1 H), 7.43 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.54 (br s, 2 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464.2$	17
81	 (6S)-1'-[7-(5-クロロキノキサリン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 - 2.10 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.91 - 3.10 (m, 2 H), 3.28 - 3.39 (m 隠蔽, 2 H), 4.40 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 7.87 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.41 (br s, 3 H), 9.14 (s, 2 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.1$	4

10

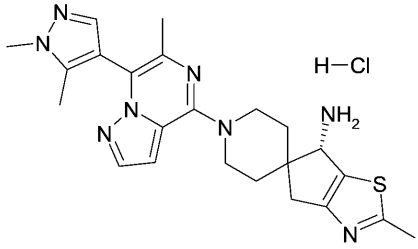
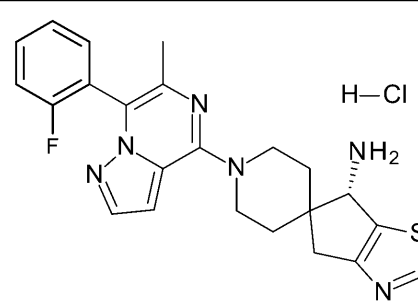
20

30

40

50

【表 6 - 8】

82	 (6S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.73 (br s, 1 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.03 - 2.14 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.90 - 3.06 (m, 2 H), 3.34 - 3.63 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.33 - 4.56 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.56 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 449.2	27
83	 (6S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.81 - 2.10 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.90 - 3.08 (m, 2 H), 3.34 (m, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 4.30 - 4.48 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.50 (td, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.90 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.48 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 449.1	10

10

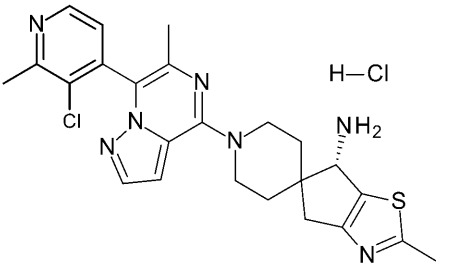
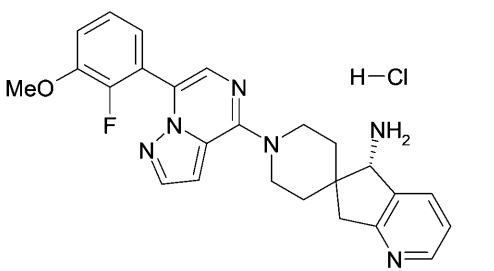
20

30

40

50

【表 6 - 9】

84	 (6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.78 - 2.05 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.89 - 3.09 (m, 2 H), 3.32 (t, J=13 Hz, 1 H), 3.48 (t, J=12 Hz, 1 H), 4.37 (m, J=4 Hz, 1 H), 4.46 (d, J=14 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=13 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.44 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.47 (br d, J=1 Hz, 3 H), 8.58 (d, J=5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 480.1	5
85	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.65 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.74 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 3.22 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.39 - 3.54 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.42 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.48 - 4.56 (m, 2 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.27 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.33 (td, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.70 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 445.2	27

10

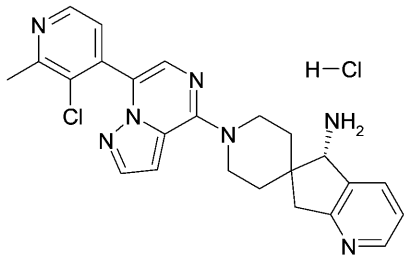
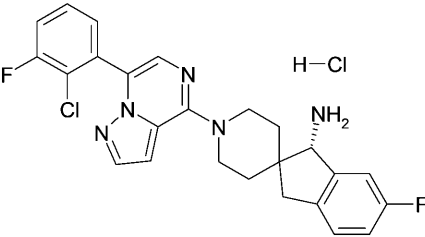
20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

86	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリ ジル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル] スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b] ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩 酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.74 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.86 - 2.00 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 3.23 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.41 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 4.46 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.49 - 4.58 (m, 2 H), 7.17 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.49 (q, $J = 4$ Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.18 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.62 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.69 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$	60
87	 (5S)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロ-フェ ニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル] スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b] ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩 酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.77 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.87 - 2.07 (m, 2 H), 3.25 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.59 (m, 3 H), 4.38 - 4.63 (m, 3 H), 7.20 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.51 - 7.69 (m, 3 H), 8.03 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.79 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.1$	22

10

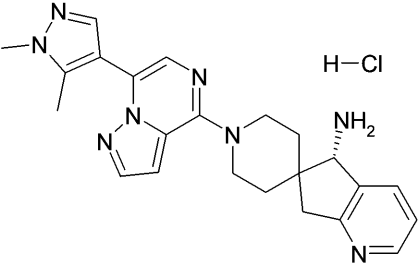
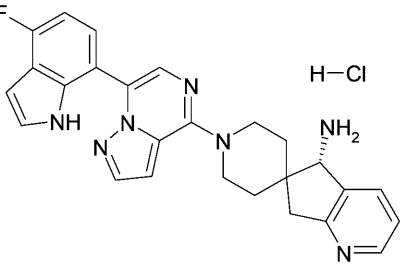
20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

88	 (5S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.82 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.26 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.51 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.36 (br d, J = 15 Hz, 1 H), 4.44 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.61 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.67 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.91 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.2$	346
89	 (5S)-1'-[7-(4-フルオロ-1H-インドール-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.80 (d, J = 14 Hz, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 2 H), 3.24 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 3 H), 4.43 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 6.58 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 10, 8 Hz, 1 H), 7.25 (dt, J = 8, 4 Hz, 2 H), 7.34 (t, J = 3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H), 8.72 - 8.99 (m, 3 H), 11.07 (br s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.2$	9

10

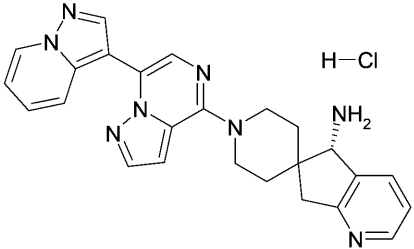
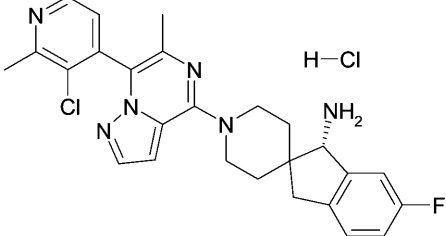
20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

90	 (5S)-1'-(7-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.81 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 3.27 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.39 - 3.48 (m 隠蔽, 3 H), 4.39 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 7.05 (td, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.39 (ddd, $J = 10, 7, 1$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.67 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.83 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.86 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.1$	13
91	 (1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.73 (m, 2 H), 1.81 - 1.97 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.02 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.21 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 3 H), 4.35 - 4.57 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.20 (td, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.89 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.46 - 8.70 (m, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477.2$	19

10

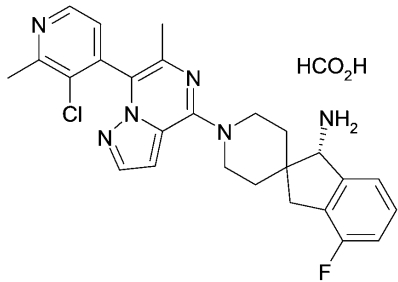
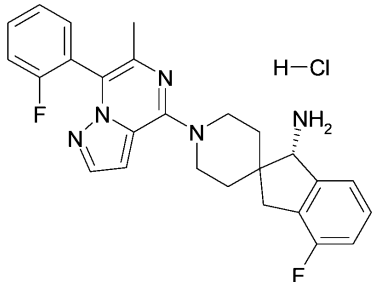
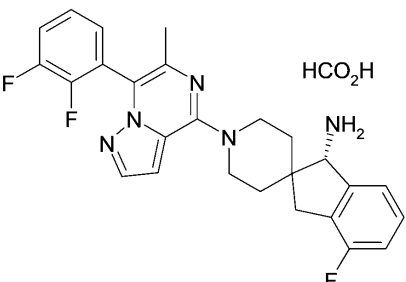
20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

92	 (1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンギ酸塩	HCO₂H 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.74 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.30 - 4.49 (m, 2 H), 6.97 - 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 477.2	8
93	 (1S)-4-フルオロ-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.69 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 4.37 - 4.52 (m, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 7.22 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 4 H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 446.1	46
94	 (1S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンギ酸塩	HCO₂H 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.74 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.50 (m, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 6.98 - 7.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 4 H), 7.58 (m, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 464.2	146

10

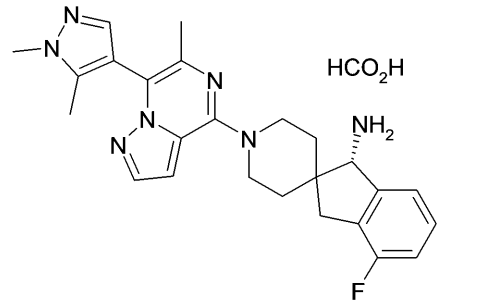
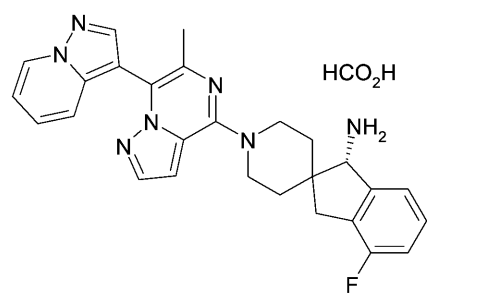
20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

95	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-フルオロ-スピロ[インダ-2,4'-ピペリジン]-1-アミンギ酸塩	HCO₂H 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.74 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.27 - 3.40 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.02 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.16 - 7.31 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (br s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 446.2	19
96	 (1S)-4-フルオロ-1'-(6-メチル-7-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[インダ-2,4'-ピペリジン]-1-アミンギ酸塩	HCO₂H 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.78 - 1.97 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.78 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.37 (m 隠蔽, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.28 - 4.43 (m, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.18 - 7.33 (m, 4 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.78 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 468.2	11

10

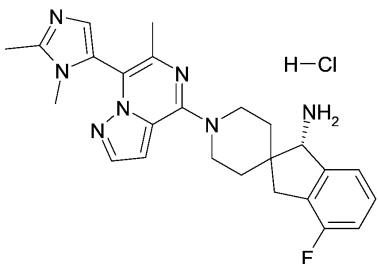
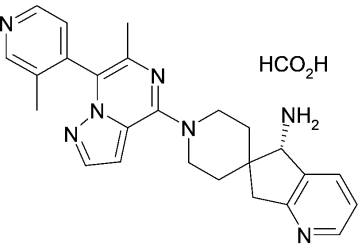
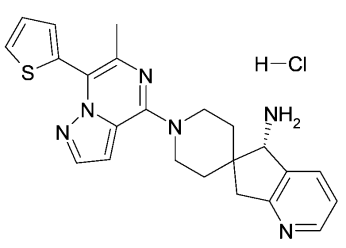
20

30

40

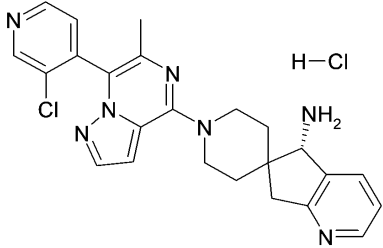
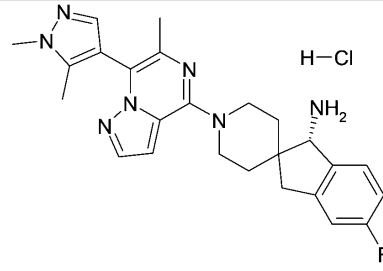
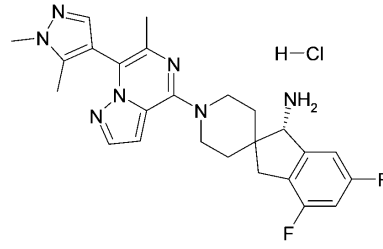
50

【表 6 - 1 5】

97	 (1S)-1'-[7-(2,3-ジメチルイミダゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.12 (br dd, $J = 16, 3$ Hz, 1 H), 3.27 (br dd, $J = 17, 2$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.52 - 3.59 (m, 2 H), 4.40 - 4.65 (m, 3 H), 7.13 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.39 (td, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 2$ Hz, 2 H), 14.56 - 15.09 (br s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.1$	42	10
98	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(3-メチル-4-ピリジル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミンギ酸塩	HCO₂H 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 - 1.65 (m, 2 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 3.02 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.24 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 4.35 - 4.54 (m, 2 H), 7.02 (dd, $J = 3, 1$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.46 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.2$	145	20
99	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(2-チエニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.63 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.74 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.83 - 2.04 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.22 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.31 - 3.52 (m, 3 H), 4.36 - 4.56 (m, 3 H), 7.08 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.80 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.22 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.75 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417.1$	9	30

40

【表 6 - 1 6】

100	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.78 (br d, $J = 12$ Hz, 1 H), 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.26 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.37 - 3.53 (m, 3 H), 4.37 - 4.65 (m, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 7.49 - 7.69 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.30 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.57 - 8.76 (m, 2 H), 8.76 - 9.00 (m, 4 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$	13
101	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.77 - 1.97 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.07 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.58 - 3.66 (m 隠蔽, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.20 - 4.50 (m, 3 H), 7.01 (br s, 1 H), 7.09 - 7.30 (m, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.60 (br dd, $J = 7, 6$ Hz, 1 H), 7.90 (br s, 1 H), 8.40 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$	15
102	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4,6-ジフルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 3.06 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.22 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.53 (m 隠蔽, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.36 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.44 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.27 (td, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.73 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464.2$	17

10

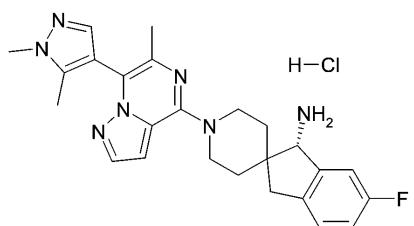
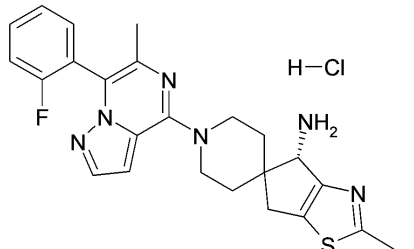
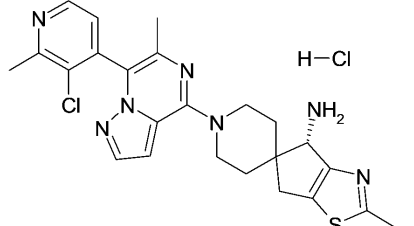
20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

103	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-フルオロ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.75 (m, 2 H), 1.93 (td, J = 12, 4 Hz, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.01 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.21 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.55 - 3.60 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.29 - 4.48 (m, 3 H), 7.09 (br s, 1 H), 7.20 (td, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.59 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.2$	12
104	 (4S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.76(m, 1 H), 1.84 - 2.12 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (m 隠蔽, 2 H), 4.24 (m, 1 H), 4.34 - 4.59 (m, 2 H), 7.09 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.50 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.91 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.43 (br d, J = 2 Hz, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.0$	9
105	 (4S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-4-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.84 - 2.05 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.03 - 3.18 (m, 2 H), 3.26 - 3.43 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 4.23 - 4.30 (m, 1 H), 4.36 - 4.57 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.42 (br s, 3 H), 8.58 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.3$	6

10

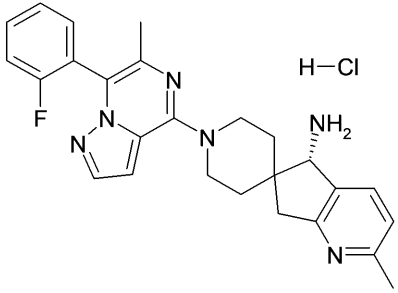
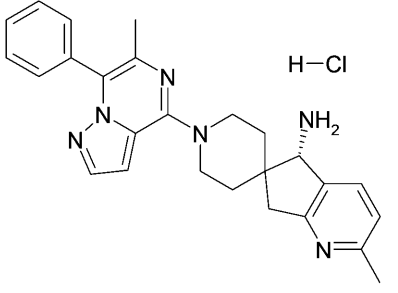
20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

106	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.66 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.82 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.85 - 2.07 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.28 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.50 (m, 2 H 水によって隠された), 4.34 - 4.61 (m, 3 H), 7.07 (br s, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.46 - 7.62 (m, 3 H), 7.90 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.31 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.81 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.3$	14	10
107	 (5S)-2-メチル-1'-[(6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.82 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.85 - 2.05 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 3.25 (br d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.30 - 3.50 (m, 2 H 水によって隠された), 4.30 - 4.58 (m, 3 H), 7.08 (br s, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 5 H), 7.91 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.28 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.79 (br s, 2 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.3$	12	20

N. D. = 未決定

30

【 0 6 7 2 】

実施例 S 8 . 化合物 1 0 8 ~ 1 4 7

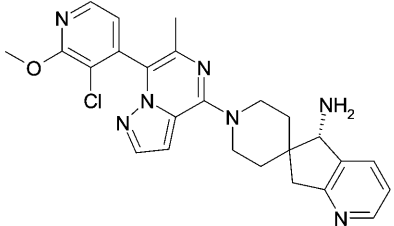
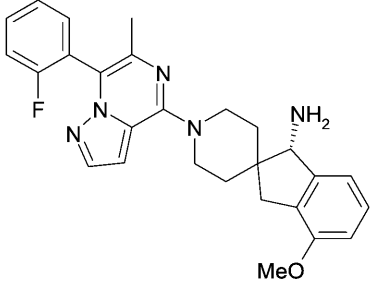
適切な出発物質及び中間体を使用して鈴木クロスカップリング反応のために X P h o s / X P h o s P d G 4 の代わりに S P h o s / S P h o s P d G 4 を使用すること以外は実施例 S 4 (化合物 3 1) に例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 7 に列挙される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの遊離塩基または塩酸塩として単離した。

40

50

【表 7 - 1】

表 7.

化合物 番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
108	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メトキシ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 11 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 2.01 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.48 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.33 - 4.48 (m, 2 H), 7.00 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.66 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (m, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 476.3	6
109	 (1S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.57 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.66 - 1.94 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 3.03 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.38 (m, J = 13, 13 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 458.2	10

10

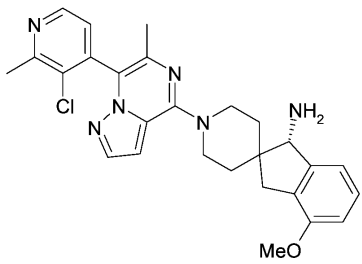
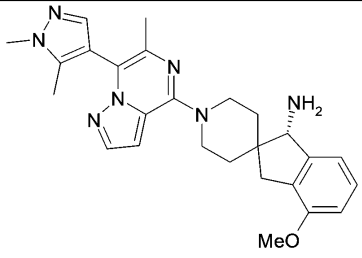
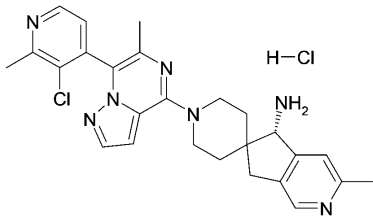
20

30

40

50

【表 7 - 2】

110	 (1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.58 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.67 - 1.93 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.55 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 3.03 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.20 - 4.52 (m, 2 H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 489.2	11
111	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-4-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.56 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.71 - 1.94 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.54 (m, 1 H), 3.01 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.26 (m, J = 3 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.89 - 6.95 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 458.2	16
112	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 (d, J = 13 Hz, 1 H), 1.87 (t, J = 13 Hz, 1 H), 2.11 (m 4 H), 2.68 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.51 (m, 2 H), 3.55 (d, J = 17 Hz, 1 H), 4.52 (t, J = 13 Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.29 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 474.2	5

10

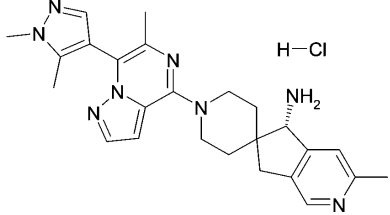
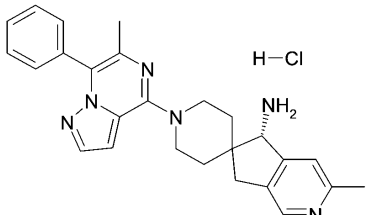
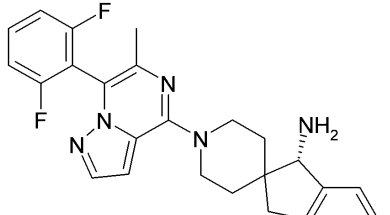
20

30

40

50

【表 7 - 3】

113	 (5S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.07 (d, $J = 1$ Hz, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.14 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.54 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.44 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 4.78 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.26 (m, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.2$	28
114	 (5S)-3-メチル-1'--(6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.60 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.88 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.14 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.48 (m, 2 H), 3.54 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 H), 4.77 (m, 1 H), 7.10 (br s, 1 H), 7.49 (m, 5 H), 7.92 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.23 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.2$	10
115	 (5S)-1'-[7-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.64 (d, $J = 1$ Hz, 1 H), 1.74 - 1.99 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.79 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.35 - 3.50 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.32 - 4.56 (m, 2 H), 7.01 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.28 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.55 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.39 (m, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.2$	11

10

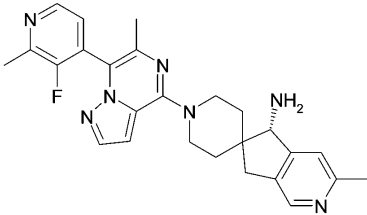
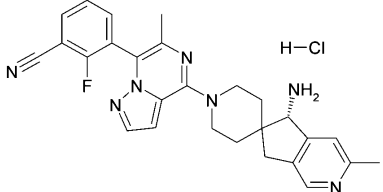
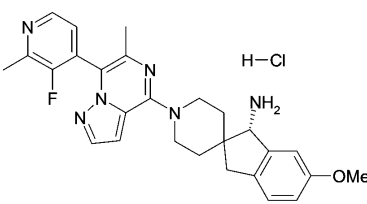
20

30

40

50

【表 7 - 4】

116	 (5S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.13 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.70 - 2.01 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.52 - 2.54 (m 隠蔽, 3 H), 2.64 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.38 - 3.44 (m 隠蔽, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 4.27 - 4.53 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.43 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 458.0	8
117	 3-[4-[(5S)-5-アミノ-3-メチル-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-2-フルオロ-ベンゼンニトリル塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.15 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.32 - 3.67 (m 隠蔽, 3 H), 4.44 - 4.60 (m, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 7.09 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.87 - 7.97 (m, 2 H), 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 8.78 (s, 1 H), 9.19 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 468.3	10
118	 (1S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.68 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.55 (d, J = 3 Hz, 3 H), 2.97 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.31 - 4.38 (m, 1 H), 4.45 (br d, J = 11 Hz, 1 H), 4.53 (br d, J = 10 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.48 (br d, J = 5 Hz, 1 H), 8.51 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 473.2	4

10

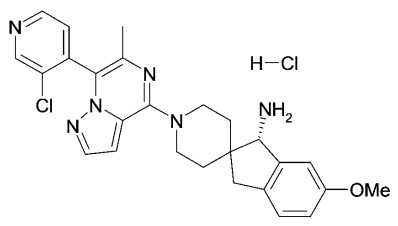
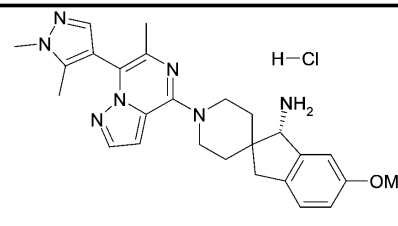
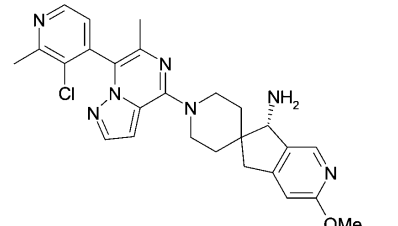
20

30

40

50

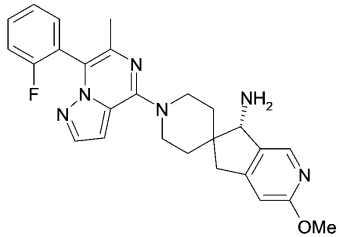
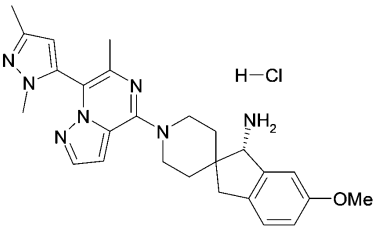
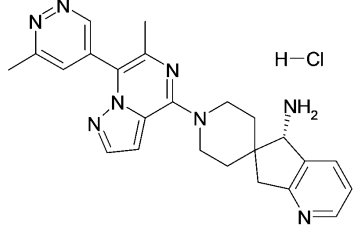
【表 7 - 5】

119	 (1S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.61 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.69 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.98 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.35 (br d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.44 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 4.52 (br d, $J = 14$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 5, 3$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.52 (br s, 3 H), 8.70 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.1$	4	10
120	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.71 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.48 (m, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.29 - 4.46 (m, 3 H), 6.93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.54 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.2$	11	20
121	 (7S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (d, $J = 14$ Hz, 1 H), 1.57 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.69 (m, 1 H), 3.08 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 (s, 1 H), 4.31 - 4.43 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.55 (d, $J = 5$ Hz, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490.2$	8	30

40

50

【表 7 - 6】

122	 (7S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.55 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.66 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 4.33 (dd, J = 12, 5 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.2	12
123	 (1S)-1'-[7-(2,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.67 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.88 (t, J = 12 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.97 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 (d, J = 13 Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.93 (dd, J = 8, 3 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.49 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 458.2	9
124	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(6-メチルピリダジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.67 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.87 - 2.02 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.28 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 3 H), 4.48 - 4.64 (m, 3 H), 7.16 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 7, 6 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (br d, J = 8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.90 (br s, 3 H), 9.40 (d, J = 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 427.2	391

10

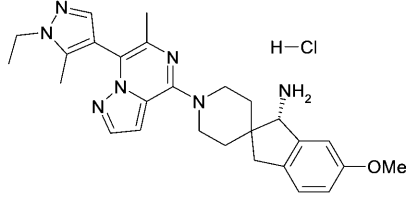
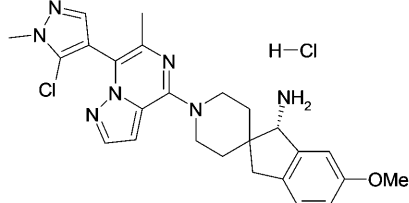
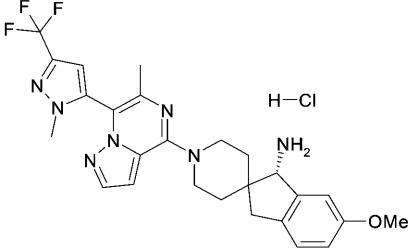
20

30

40

50

【表 7 - 7】

125	 (1S)-1'-[7-(1-エチル-5-メチル-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.68 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.97 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.40 - 3.51 (m 隠蔽, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.15 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 4.29 - 4.43 (m, 3 H), 6.92 - 6.98 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 8.33 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.2$	9
126	 (1S)-1'-[7-(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-6-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.97 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.46 - 3.54 (m 隠蔽, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.28 - 4.53 (m, 3 H), 6.94 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 8.34 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478.2$	4
127	 (1S)-6-メトキシ-1'-[6-メチル-7-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.37 - 3.50 (m 隠蔽, 2 H), 3.61 - 3.64 (m, 2 H), 3.74 - 3.79 (m, 3 H), 4.34 (m, 1 H), 4.43 - 4.60 (m, 2 H), 6.93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.10 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.95 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.48 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.2$	22

10

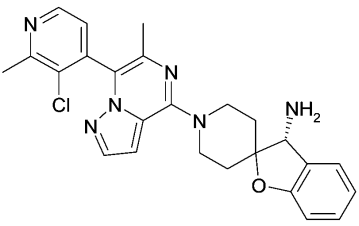
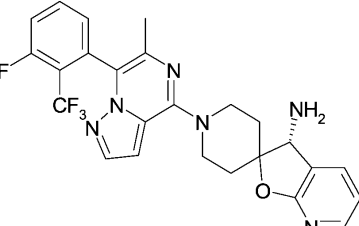
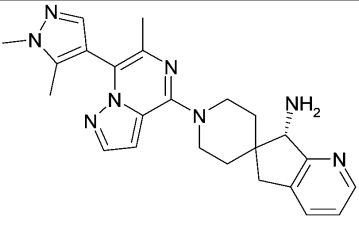
20

30

40

50

【表 7 - 8】

128	 (3R)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 2.01 - 2.14 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.58 - 3.71 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.40 - 4.56 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.94 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 461.2	17
129	 (3R)-1'-[7-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[3H-フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 - 1.97 (m, 3 H), 2.02 - 2.13 (m, 6 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 4.17 (s, 1 H), 4.28 - 4.53 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 2 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 8.02 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 499.2	> 1000
130	 (7S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.85 - 2.01 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.40 (tdd, J = 13, 13, 11, 3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (s, 1 H), 4.23 (tt, J = 12, 4 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	60

10

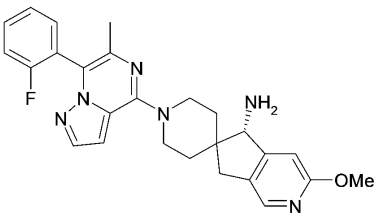
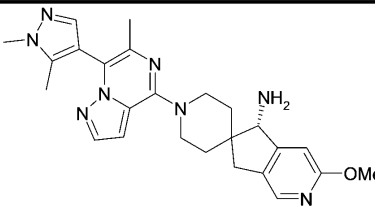
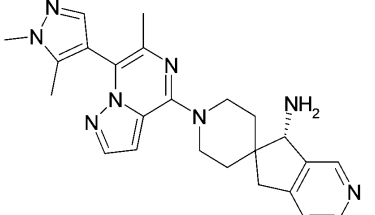
20

30

40

50

【表 7 - 9】

131	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.10 (br dd, J = 14, 2 Hz, 1 H), 1.62 (br dd, J = 13, 2 Hz, 1 H), 1.76 (tt, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.87 (br s, 2 H), 1.96 (tt, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.58 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.12 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.22 - 3.40 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.33 - 4.48 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.50 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.2	13
132	 (5S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.95 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.18 - 3.36 (m, 2 H), 3.29 - 3.31 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.24 - 4.45 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.2	34
133	 (7S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.57 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.92 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.71 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.12 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.26 - 3.39 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	21

10

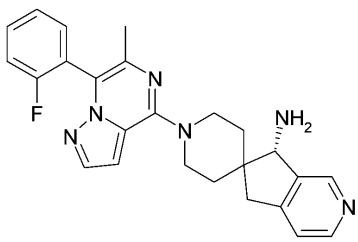
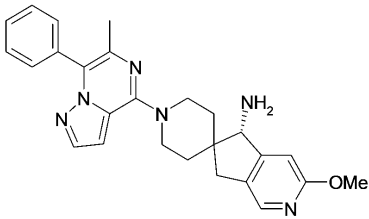
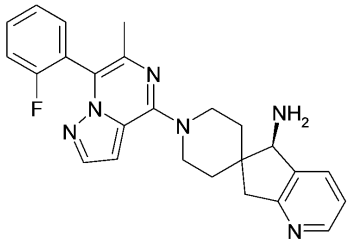
20

30

40

50

【表 7 - 10】

134	 (7S)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.52 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H), 1.90 - 2.05 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.66 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 6.91 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.43 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	4
135	 (5S)-3-メトキシ-1'-[6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.09 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.87 (br s, 2 H), 1.96 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.57 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.11 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.84 (s, 1 H), 4.30 - 4.43 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.53 (m, 5 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 441.2	12
136	 (5R)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 2.02 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.35 - 4.44 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	383

10

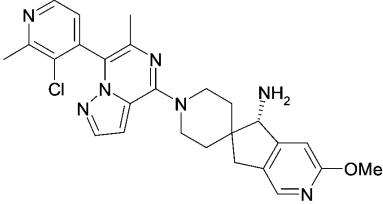
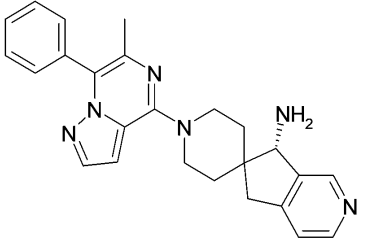
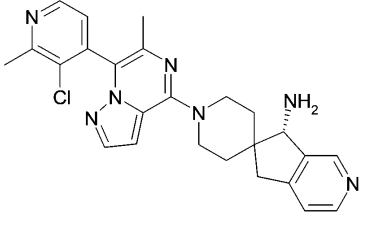
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

137	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-3-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.11 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.89 (br s, 2 H), 1.95 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.58 (d, J = 15 Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 3.12 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3.23 - 3.42 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.85 (s, 1 H), 4.34 - 4.53 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.01 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 490.2	6
138	 (7S)-1'-[6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br s, 1 H), 1.58 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.75 - 1.95 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.72 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 4.23 - 4.38 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.56 (m, 5 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 411.2	4
139	 (7S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.77 - 1.95 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.73 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.32 - 3.52 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 2 H), 7.01 (dd, J = 2, 2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 460.2	4

10

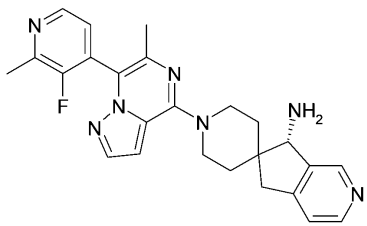
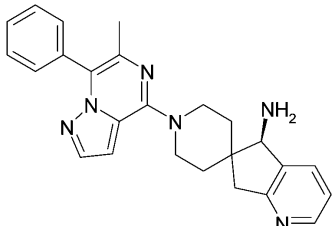
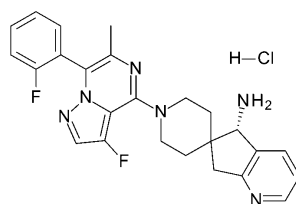
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

140	 (7S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[c]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.32 (m, 1 H), 1.59 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.53 - 2.54 (m, 3 H), 2.73 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.38 - 3.50 (m 隠蔽, 2 H), 4.40 (br t, J = 12 Hz, 2 H), 7.03 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 444.0	7
141	 (5R)-1'-[6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 411.2	853
142	 (5S)-1'-[3-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.69 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.82 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.88 - 2.11 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 3.21 - 3.43 (m, 3 H), 3.52 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.99 - 4.14 (m, 2 H), 4.63 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.51 (td, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.69 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.46 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 6, 1 Hz, 1 H), 8.94 (br d, J = 4 Hz, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 447.3	26

10

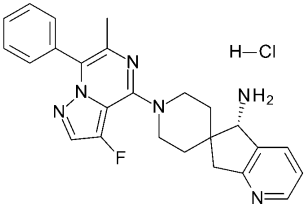
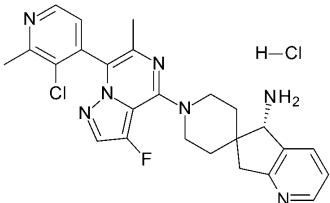
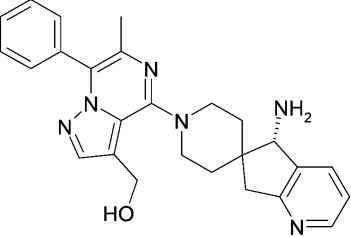
20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

143	 (5S)-1'-[3-(3-フルオロ-6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 3.20 - 3.36 (m, 3 H), 3.46 (br d, J = 17 Hz, 1 H), 3.94 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 4.04 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 7.39 - 7.57 (m, 5 H), 7.62 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.36 (br d, J = 8 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H), 8.86 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.3	39
144	 (5S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-3-(3-フルオロ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.88 - 2.07 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 3.23 - 3.42 (m, 4 H), 3.96 - 4.22 (m, 2 H), 4.64 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8, 6 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.73 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 8.93 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 478.3	17
145	 [4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イル]メタノール	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.84 - 2.07 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.02 - 3.15 (m, 3 H), 3.72 (br dd, J = 18, 13 Hz, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.79 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5.12 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 5 H), 7.69 (dt, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 441.3	> 1000

10

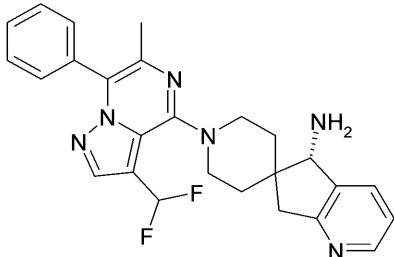
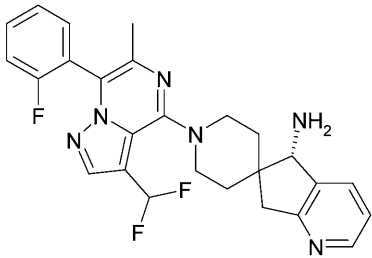
20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

146	 (5S)-1'-[3-(ジフルオロメチル)-6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.65 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.91 - 2.11 (m, 2 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.05 - 3.26 (m, 3 H), 3.61 (br t, J = 13 Hz, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 54 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 5 H), 7.69 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 461.3	> 1000	10
147	 (5S)-1'-[3-(ジフルオロメチル)-7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.65 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 - 2.12 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.12 - 3.27 (m, 2 H), 3.56 - 3.72 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 7.02 - 7.81 (m, 7 H), 8.26 (s, 1 H), 8.33 (m, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.3	> 1000	20 30

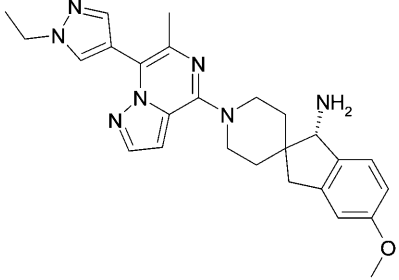
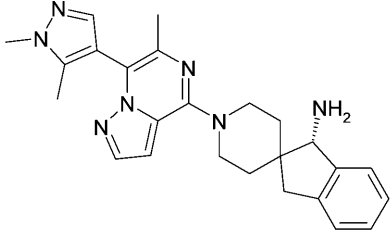
【0673】

実施例 S 9 . 化合物 1 4 8 ~ 1 5 2 .

適切な出発物質及び中間体を使用して鈴木クロスカップリング反応のために X P h o s / X P h o s P d G 4 の代わりに S P h o s / S P h o s P d G 4 を使用すること以外は実施例 S 5 (化合物 6 2) に例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 8 に列挙される以下の化合物を作製した。

【表 8 - 1】

表 8.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
148	 (1S)-1'-[7-(1-エチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5-メトキシ-スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.44 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.54 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 - 1.93 (m, 4 H), 2.37 (s, 3 H), 2.63 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.04 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.33 (m 隠蔽, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (s, 1 H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 2 H), 6.73 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 458.2	9
149	 (1S)-1'-[7-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.58 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.72 - 1.94 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.65 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 1 H), 4.30 (br t, J = 14 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 3 H), 7.31 (br d, J = 6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 428.2	17

10

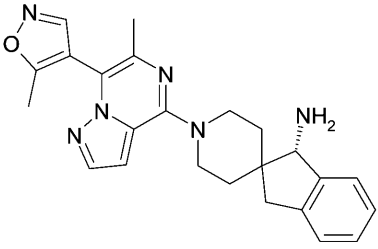
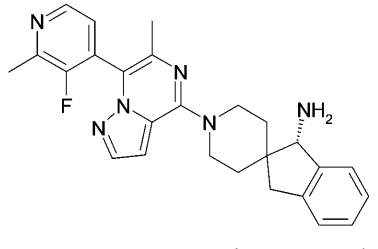
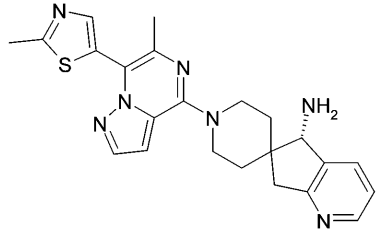
20

30

40

50

【表 8 - 2】

150	 (1S)-1'-[6-メチル-7-(5-メチルイソキサゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.12 - 1.29 (m, 1 H), 1.59 (br d, J = 12 Hz, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 1.89 (t, J = 10 Hz, 1 H), 1.98 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.67 (br d, J = 15 Hz, 1 H), 3.11 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.29 - 3.43 (m, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 4.37 (t, J = 14 Hz, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 7.32 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 415.1	140
151	 (1S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 2.06 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.53 (d, J = 4 Hz, 3 H), 2.68 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.45 (m, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 4.43 (br t, J = 15 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.26 (m, 3 H), 7.32 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.2	9
152	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.69 - 2.08 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.36 - 4.49 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.65 (dt, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 432.2	9

10

20

30

40

【0674】

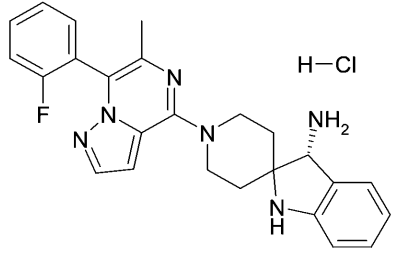
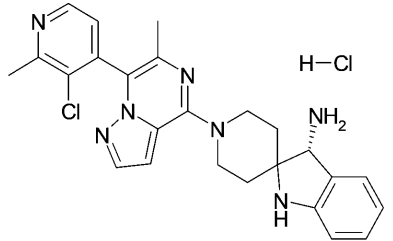
実施例 S 10 . 化合物 153 ~ 163 .

適切な出発物質及び中間体を使用して鈴木クロスカップリング反応のために X P h o s / X P h o s P d G 4 の代わりに S P h o s / S P h o s P d G 4 を使用すること以外は実施例 S 7 (化合物 64) に例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 9 に特定される以下の化合物を作製した。化合物をそれらの遊離塩基または塩酸塩として単離した。

50

【表 9 - 1】

表 9.

化合物 番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
153	 (3R)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.59 - 3.77 (m, 2 H), 4.32 - 4.46 (m, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 6.61 - 6.73 (m, 2 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.93 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.47 (br s, 3 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 429.2	15
154	 (3R)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.67 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.15 (m, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 3.51 - 3.73 (m, 2 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 6.62 - 6.71 (m, 2 H), 7.12 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.16 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.44 (br s, 3 H), 8.59 (d, J=5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M-H+HCO₂H] = 503.9	4

10

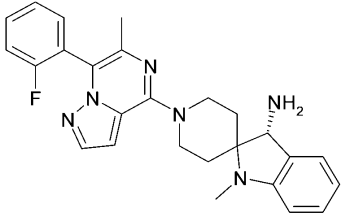
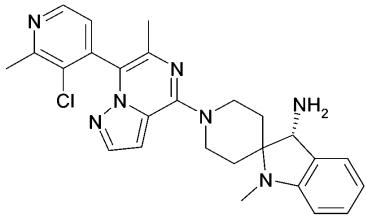
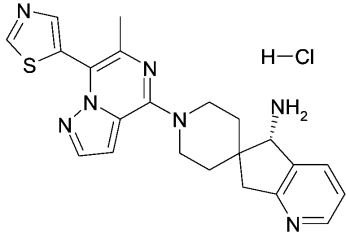
20

30

40

50

【表 9 - 2】

155	 (3R)-1'-[7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-1-メチル-スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.70 - 1.99 (m, 4 H), 2.06 - 2.19 (m, 4 H), 2.61 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 4.21 (s, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 2 H), 6.38 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.59 (td, J=7, 1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.04 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 - 7.60 (m, 2 H), 7.84 (d, J=3 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 443.2	202
156	 (3R)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-1-メチル-スピロ[インドリン-2,4'-ピペリジン]-3-アミン	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.86 (td, J=13, 5 Hz, 1 H), 1.96 (td, J=13, 5 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.83 - 3.14 (m, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.41 - 4.66 (m, 2 H), 6.41 (d, J=8 Hz, 1 H), 6.62 (td, J=8, 1 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=3, 2 Hz, 1 H), 7.07 (td, J=8, 2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=7, 1 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 474.1 (アトロプ異性体の約 1/1 の混合物として)	35
157	 (5S)-1'-(6-メチル-7-チアゾール-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.69 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.82 (d, J=13 Hz, 1 H), 1.89 - 2.07 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.33 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.58 (d, J=17 Hz, 1 H), 4.41 - 4.63 (m, 3 H), 7.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.51 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.99 (br s, 3 H), 9.36 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 418.1	72

10

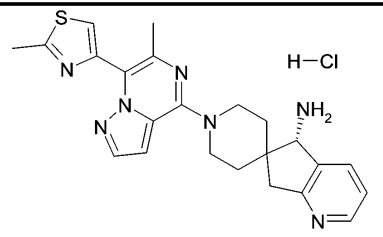
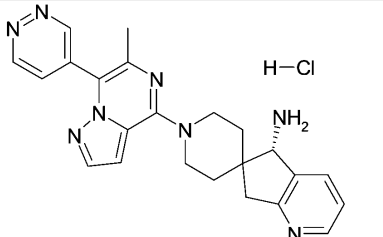
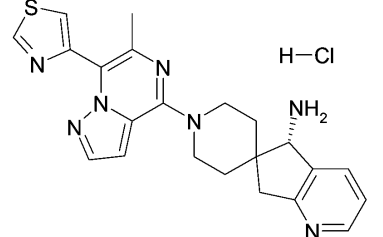
20

30

40

50

【表 9 - 3】

158	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.82 (d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 3.31 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 3.43 - 3.59 (m, 3 H), 4.43 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.68 (t, $J=7$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 8.95 (br s, 3 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.2$	47
159	 (5S)-1'-[6-メチル-7-ピリダジン-4-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	HCl 塩として: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64 (br d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.74 (br d, $J=14$ Hz, 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.22 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 3.40 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 2 H), 4.44 - 4.62 (m, 3 H), 7.11 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J=8, 5$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 2 H), 8.17 (br d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.61 (dd, $J=5, 1$ Hz, 1 H), 8.70 (br s, 3 H), 9.41 (dd, $J=5, 1$ Hz, 1 H), 9.43 (dd, $J=2, 1$ Hz, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.2$	649
160	 (5S)-1'-[6-メチル-7-チアゾール-4-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (br d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.80 (br d, $J=13$ Hz, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.29 (d, $J=17$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.59 (m, 3 H), 4.44 (br d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.52 (br d, $J=14$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.64 (dd, $J=8, 6$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 8.70 (dd, $J=5, 1$ Hz, 1 H), 8.89 (br s, 3 H), 9.28 (d, $J=2$ Hz, 1 H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.2$	63

10

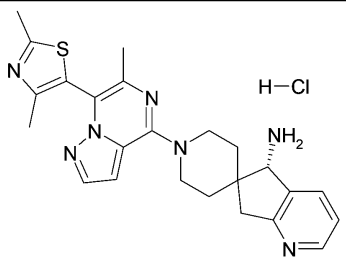
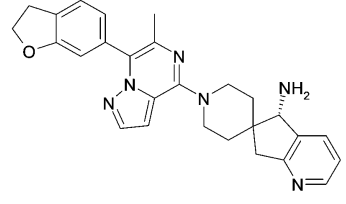
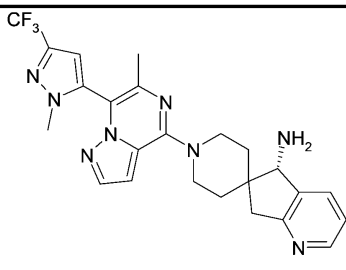
20

30

40

50

【表 9 - 4】

161	 (5S)-1'-[7-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.70 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.82 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.89 - 2.06 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.31 (d, J=18 Hz, 1 H), 3.42 - 3.69 (m, 3 H), 4.30 - 4.71 (m, 3 H), 7.15 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H), 8.83 - 9.13 (m, 3 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 446.1	29
162	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J=12 Hz, 1 H), 1.72 - 2.12 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.21 - 3.45 (m, 4 H), 3.93 (s, 1 H), 4.33 (td, J=9, 4 Hz, 2 H), 4.60 (t, J=9 Hz, 2 H), 6.82 (d, J=1 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=8, 5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=3 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=5, 1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 453.2	4
163	 (5S)-1'-[6-メチル-7-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J=13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.96 (m, 2 H), 2.03 (br d, J=14 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.81 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.17 (t, J=14 Hz, 1 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.94 (s, 1 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.07 (t, J=2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 483.1	30

10

20

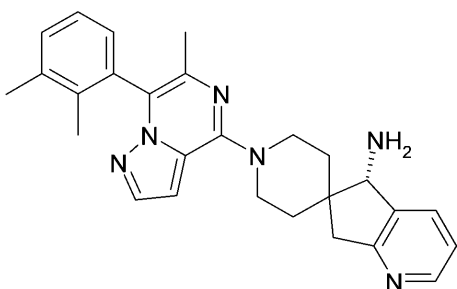
30

40

【0675】

実施例 S 1 1 . (5 S) - 1 ' - [7 - (2 , 3 - ジメチルフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - アミン (化合物 1 6 4)

【化 1 6 9】



10

中間体 D-2 (20.6 mg、50 μ mol)、2,3-ジメチルフェニルボロン酸 (15 mg、100 μ mol)、 K_3PO_4 (24 mg、110 μ mol) 及び XPhos Pd G4 (4.3 mg、10 μ mol) を添加し、混合物を 75 $^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) 及び NaCl の 5% 水溶液 (5 mL) で希釈した。有機層を Chromabond (登録商標) XTR カートリッジへの通過によって乾燥させ、酢酸エチルですすいだ。100 mg の Si-チオールスカベンジャーを有機相に添加した。混合物を 48 時間にわたって室温で振盪し、フリットを有するカートリッジで濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を 1.0 mL の DMF に溶解し、Captiva (登録商標) カートリッジで濾過し、0.50 mL の DMF ですすぎ、Viridis BEH-2-エチルピリジンカラム ($CO_2/MeOH = 85/15 \sim 70/30$) での SFC によって精製して (5S)-1'-[7-(2,3-ジメチルフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン (4 mg、0.009 mmol) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.62 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.30 - 3.40 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.30 - 4.40 (m, 2H), 6.93 - 6.95 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 5$ Hz, 1H)。LCMS m/z [$M+H$] $^+ = 439.1$ 。SHP2 IC₅₀ は、7 nM である。

20

30

【0676】

実施例 S11a. 化合物 165 ~ 206

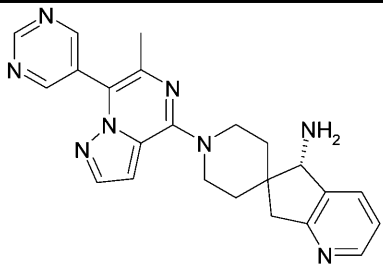
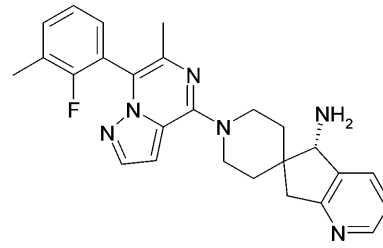
適切な出発物質を使用して実施例 S11 (化合物 164) について例示される手順またはその手順に対する修飾を使用して表 10 に列挙される以下の化合物を作製した。

40

50

【表 10 - 1】

表 10.

化合物番号	構造及び名称	特性化	SHP2 IC ₅₀ (nM)
165	 (5S)-1'-[6-メチル-7-ピリミジン-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 1.77 - 1.93 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.38-4.47 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5, Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.99 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 413.1	370
166	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-3-メチル-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.95 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 2 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.2	7

10

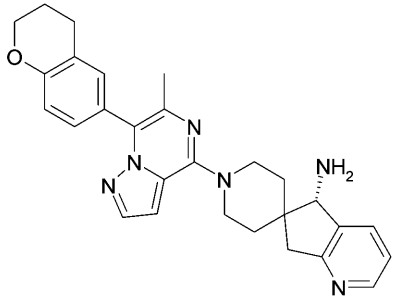
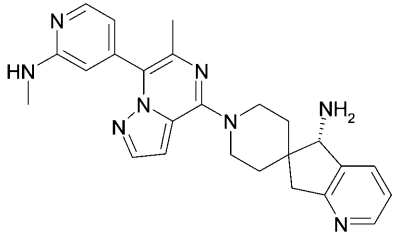
20

30

40

50

【表 10 - 2】

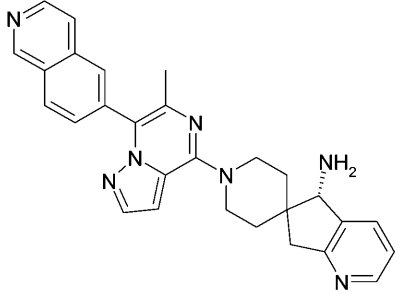
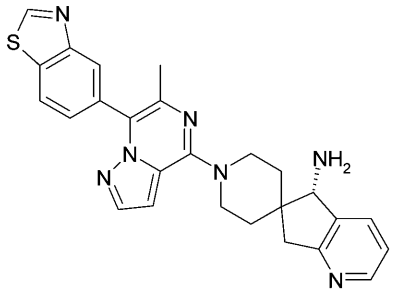
167	 (5S)-1'-(7-クロマン-6-イル-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 13, 4 Hz, 1H), 1.90 (td, J = 13, 4 Hz, 1H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3 H), 2.78 (br t, J = 6 Hz, 2 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.25 - 3.38 (m, 3H, 水によって部分的に隠された), 3.95 (s, 1 H), 4.20 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.28 - 4.36 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 467.1	9	10
168	 (5S)-1'-[6-メチル-7-[2-(メチルアミノ)-4-ピリジル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 5 Hz, 3 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 6.49 - 6.57 (m, 3 H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 441.1	30	20

30

40

50

【表 10 - 3】

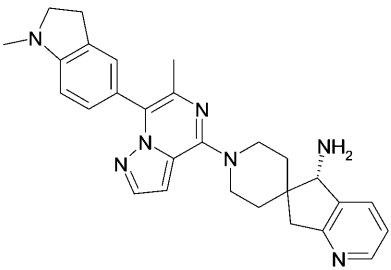
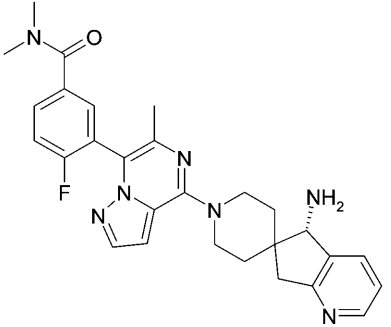
169	 (5S)-1'-[7-(6-イソキノリル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.92 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 6 Hz, 1 H), 9.39 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 462.1	16	10
170	 (5S)-1'-[7-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.92 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.67 - 7.70 (m, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 468.2	11	20

30

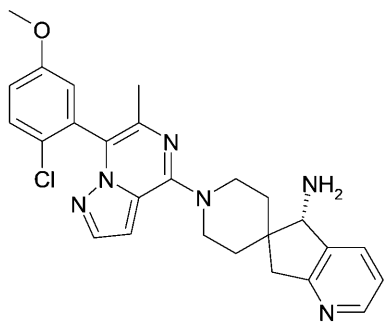
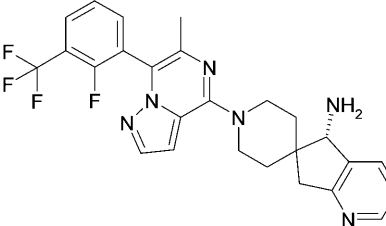
40

50

【表 10 - 4】

171	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(1-メチルインドリン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, J = 13, 4 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.27 - 3.37 (m, 4 H, 水によって部分的に隠された), 3.97 (s, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 2 H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 466.3	20	10
172	 4-フルオロ-N,N-ジメチル-3-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ベンズアミド	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.98 (br s, 6 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 2 H), 3.99 (s, 1 H), 4.37 - 4.46 (m, 2 H), 6.99-7.01 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 (ddd, J = 7, 5, 2 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 4 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 500.3	> 1000	20 30

【表 10 - 5】

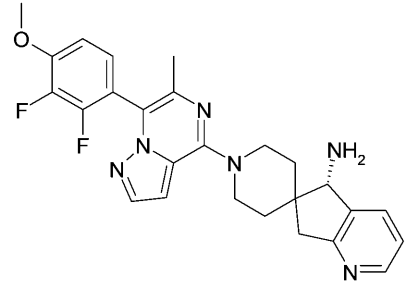
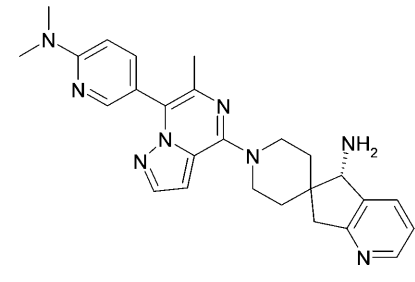
173	 (5S)-1'-[7-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.97 (s, 1 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 6.97 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 475.2	15	10
174	 (5S)-1'-[7-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.46 (m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 2 H), 7.01-7.05 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85-7.91 (m, 2 H), 7.93 (t, J = 7 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 497.2	5	20

30

40

50

【表 10 - 6】

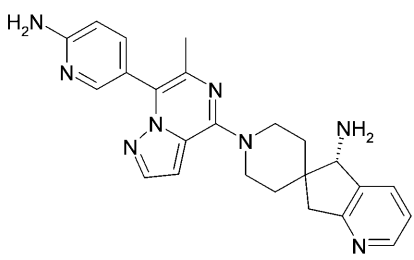
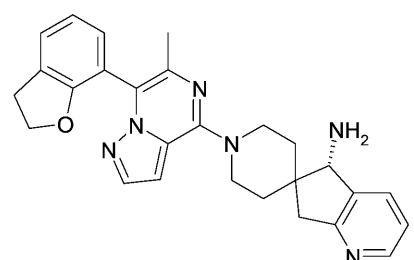
175	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 6.98-7.01 (m, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 7.27 (br t, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 477.2	4	10
176	 (5S)-1'-[7-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (s, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 2 H), 6.74 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 455.3	6	20

30

40

50

【表 10 - 7】

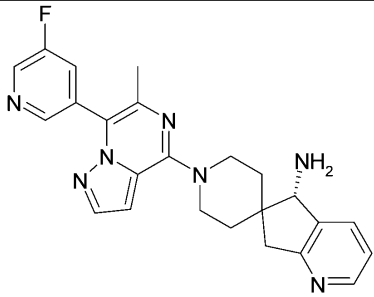
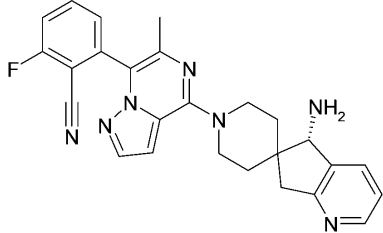
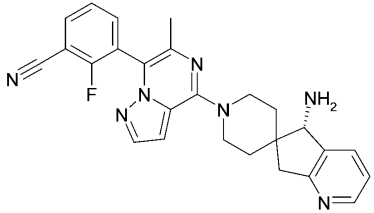
177	 (5S)-1'-[7-(6-アミノ-3-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.59 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.84 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 4.01 (br s, 1 H), 4.29 - 4.36 (m, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 6.55 (d, J = 8.62 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 427.2	27	10
178	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.26 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 4.00 (s, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H), 6.91 - 6.96 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 453.2	14	20

30

40

50

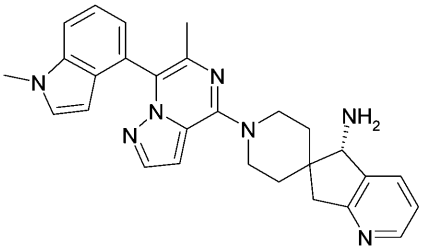
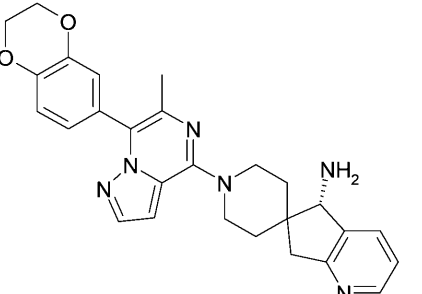
【表 10 - 8】

179	 (5S)-1'-[7-(5-フルオロ-3-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J = 9, 2, 1 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.57 (t, J = 1.65, 1.65 Hz, 1 H), 8.66 (d, J = 3 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 430.2	18	10
180	 2-フルオロ-6-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ベンゾニトリル	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 4.41 - 4.51 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.93 (dt, J = 8, 6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 454.2	39	20
181	 2-フルオロ-3-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ベンゾニトリル	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 2 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.93 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 454.2	5	30

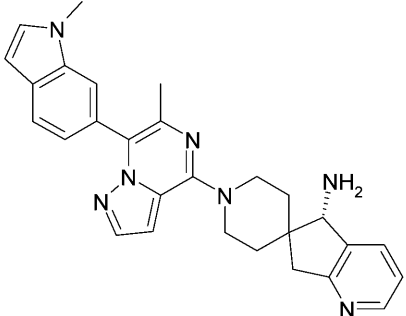
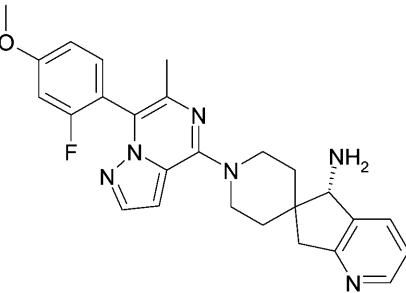
40

50

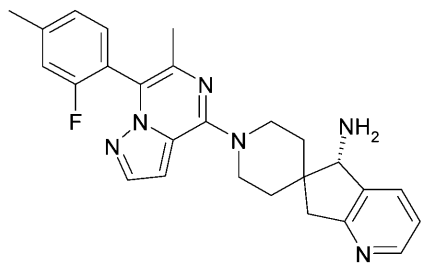
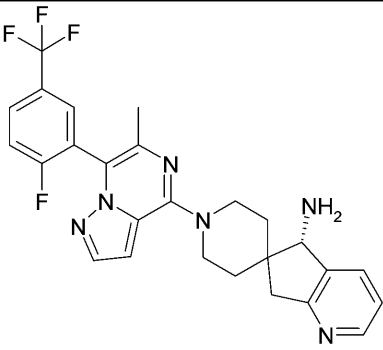
【表 10 - 9】

182	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(1-メチルインドール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.85 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 5.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.92 - 6.95 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 464.3	23	10
183	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.37 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.97 (s, 1 H), 4.27 - 4.37 (m, 6 H), 6.88 (dd, J = 8, 2, 1 H), 6.92 - 6.97 (m, 3 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 469.2	3	20 30

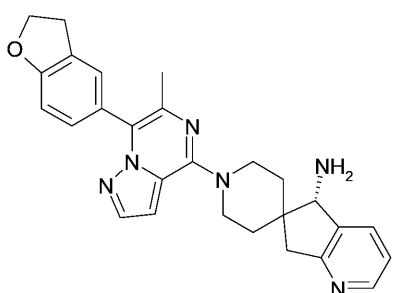
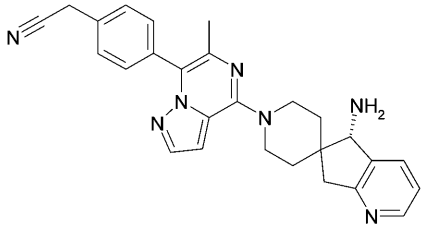
【表 10 - 10】

184	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(1-メチルインドール-6-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.85 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.92 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.80 (s, 3 H), 3.99 (s, 1 H), 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 6.50 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 464.3	11	10
185	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.98 (s, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 2 H), 6.92 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 6.95-7.00 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.2	7	20 30

【表 10 - 11】

186	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.95 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (s, 1 H), 4.34 - 4.43 (m, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 3 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 443.2	2	10
187	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 3.96 (s, 1 H), 4.39 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 2 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H]⁺ = 497.2	250	20 30

【表 10 - 12】

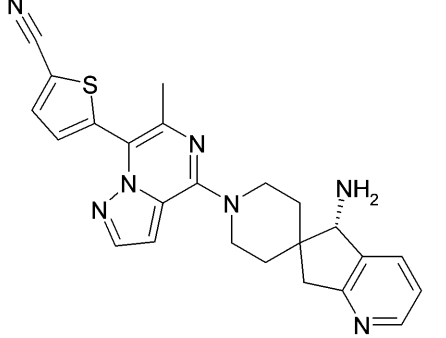
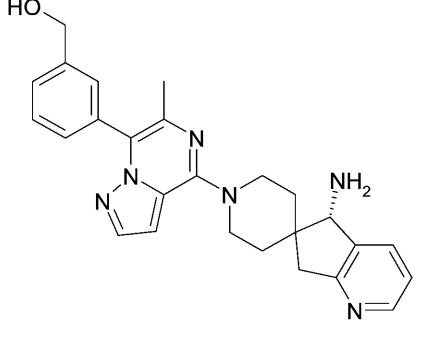
188	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.24 (t, J = 9 Hz, 2 H), 3.27 - 3.38 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (s, 1 H), 4.28 - 4.36 (m, 2 H), 4.60 (t, J = 9 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 453.2	7	10
189	 2-[4-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]フェニル]アセトニトリル	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.94 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 4 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 450.2	4	20

30

40

50

【表 10 - 13】

190	 5-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]チオフェン-2-カルボニトリル	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.88 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 2 H), 7.11 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 6, 3 Hz, 2 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 442.2	31
191	 [3-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]フェニル]メタノール	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (s, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 2 H), 4.56 (d, J = 6 Hz, 2 H), 5.24 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 441.2	16

10

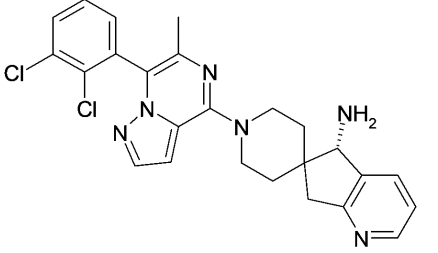
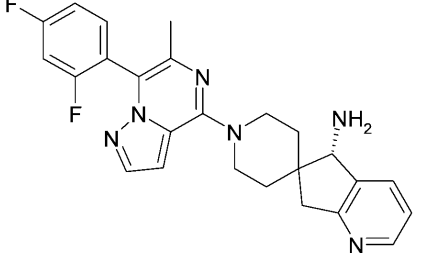
20

30

40

50

【表 10 - 14】

192	 (5S)-1'-[7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.23 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 2 H), 6.99 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 479.1	2
193	 (5S)-1'-[7-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 3 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 447.2	3

10

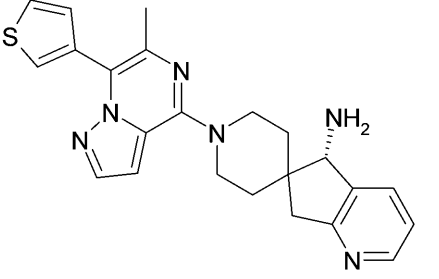
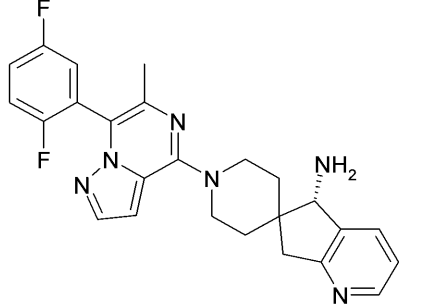
20

30

40

50

【表 10 - 15】

194	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(3-チエニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.92 (s, 1 H), 4.30 - 4.39 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.77 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 417.1	5
195	 (5S)-1'-[7-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 6.99 - 7.02 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 3 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 447.2	4

10

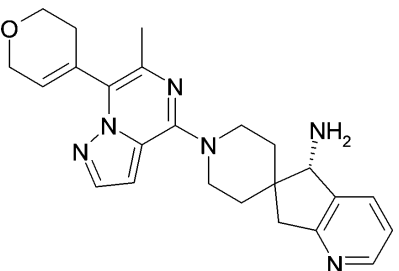
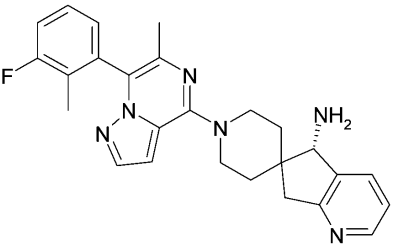
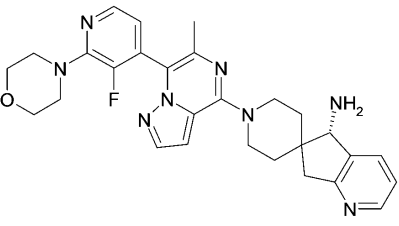
20

30

40

50

【表 10 - 16】

196	 (5S)-1'-[7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.58 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.80 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.87 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 - 2.44 (m, 2 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.86 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 4.24 - 4.34 (m, 4 H), 5.91 - 5.95 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 417.2	83
197	 (5S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-メチル-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 5 H), 2.07 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 2 H), 6.97 - 7.00 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 443.2	7
198	 (5S)-1'-[7-(3-フルオロ-2-モルホリノ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 6 H), 3.71 - 3.76 (m, 4 H), 3.96 (s, 1 H), 4.38 - 4.46 (m, 2 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 515.3	437

10

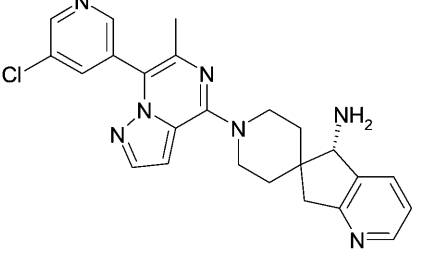
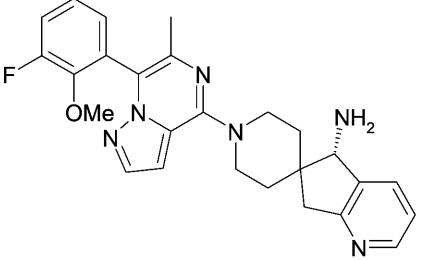
20

30

40

50

【表 10 - 17】

199	 (5S)-1'-[7-(5-クロロ-3-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.89 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.33 - 3.45 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.15 (t, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 446.2	14
200	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.84 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.91 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.61 (d, J = 1 Hz, 3 H), 3.97 (s, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 2 H), 6.94 - 6.98 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.40 (ddd, J = 12, 8, 1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 459.2	44

10

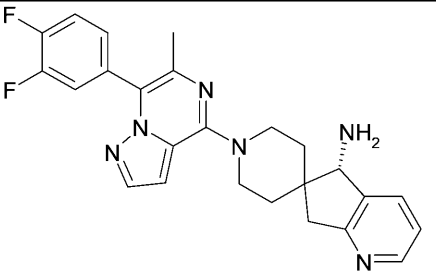
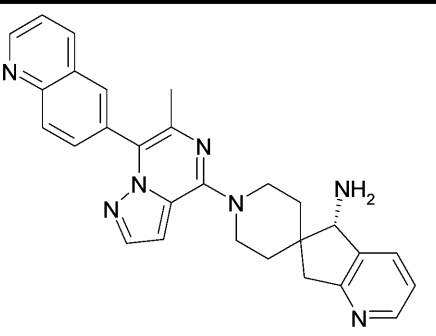
20

30

40

50

【表 10 - 18】

201	 (5S)-1'-[7-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.82 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.92 (s, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 447.2	3
202	 (5S)-1'-[6-メチル-7-(6-キノリル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.26 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.63 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.86 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.93 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.83 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.44 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.98 (br s, 1 H), 4.37 - 4.45 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 2 H), 8.10 - 8.14 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.97 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 462.3	26

10

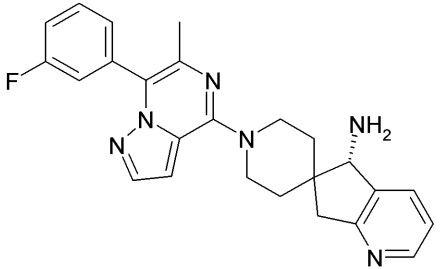
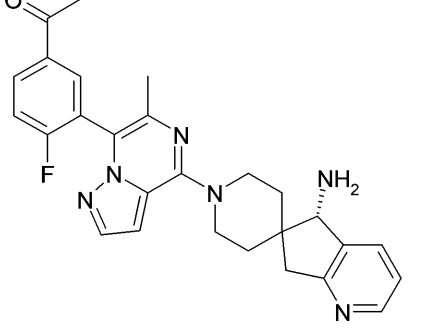
20

30

40

50

【表 10 - 19】

203	 (5S)-1'-[7-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.83 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.90 (td, J = 12, 4 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.92 (br s, 1 H), 4.33 - 4.41 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 2 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 429.2	6
204	 1-[4-フルオロ-3-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]フェニル]エタノン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.62 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.45 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (br s, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 2 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.09 - 8.12 (m, 1 H), 8.13 - 8.17 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 471.3	55

10

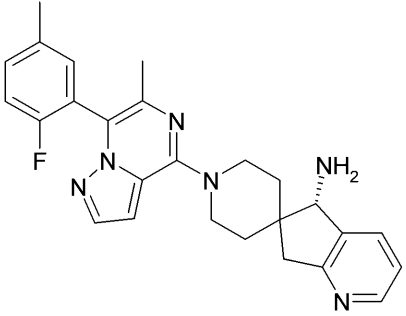
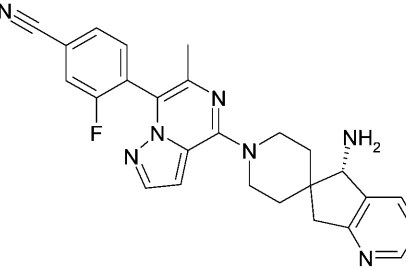
20

30

40

50

【表 10 - 20】

205	 (5S)-1'-[7-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.42 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.95 (s, 1 H), 4.34 - 4.43 (m, 2 H), 6.96 - 6.99 (m, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 (br d, J = 6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 471.3	11	10
206	 3-フルオロ-4-[6-メチル-4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]ベンゾニトリル	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.25 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.76 - 1.94 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.30 - 3.46 (m, 2 H, 水によって部分的に隠された), 3.96 (s, 1 H), 4.40 - 4.48 (m, 2 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 1H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H). LCMS m/z [M+H] ⁺ = 454.2	12	20

30

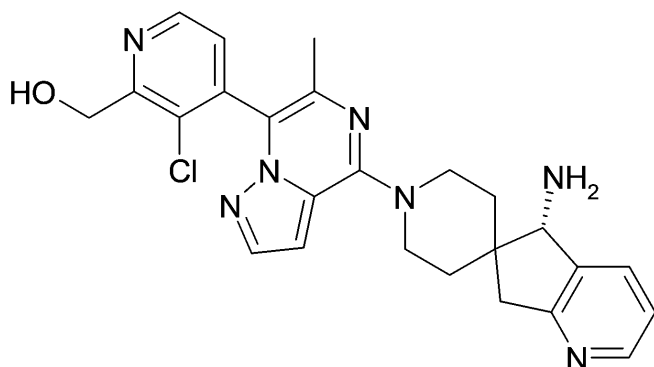
【0677】

実施例 S 12. [4-[4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-3-クロロ-2-ピリジル]メタノール (化合物 207)

40

50

【化 170】



10

工程 a：実施例 S 4（化合物 31）について記載されているように、同様の手順を中間体 A-1（220 mg、0.425 mmol）及び中間体 C-4（173 mg、0.64 mmol）を使用して実施して（R）-N-[(5S)-1'-[7-[3-クロロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）-4-ピリジル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィ

20

【0678】

工程 b：実施例 S 4（化合物 31）-工程 b について記載されているように、同様の手順を（R）-N-[(5S)-1'-[7-[3-クロロ-2-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）-4-ピリジル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィアミド（94 mg、0.14 mmol）及び HCl の溶液（ジオキサン中に 4 N、0.25 mL、1 mmol）を使用して実施して[4-[4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-3-クロロ-2-ピリジル]メタノール（52 mg、0.11 mmol）をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 476.2。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 1.25（br d, J = 13 Hz, 1H）, 1.64（br d, J = 13 Hz, 1H）, 1.76 - 1.98（m, 2H）, 2.08（s, 3H）, 2.08 - 2.21（m, 2H）, 2.80（d, J = 16 Hz, 1H）, 3.16（d, J = 16 Hz, 1H）, 3.35 - 3.50（m, 2H）, 3.95（s, 1H）, 4.44（ddd, J = 13, 8, 4 Hz, 2H）, 4.74（d, J = 6 Hz, 2H）, 5.28（t, J = 6 Hz, 1H）, 7.02（dd, J = 3, 2 Hz, 1H）, 7.19（dd, J = 8, 5 Hz, 1H）, 7.52（d, J = 5 Hz, 1H）, 7.68（dt, J = 7, 1 Hz, 1H）, 7.85（d, J = 3 Hz, 1H）, 8.33（dd, J = 4, 1 Hz, 1H）, 8.65（d, J = 5 Hz, 1H）。SHP2 IC₅₀は、16 nMである。

30

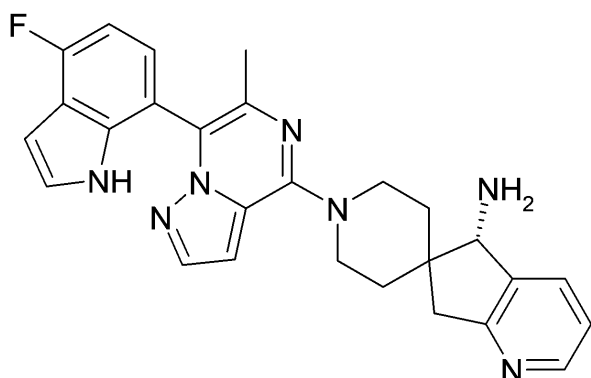
40

【0679】

実施例 S 13. (5S)-1'-[7-(4-フルオロ-1H-インドール-7-イル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン（化合物 208）

50

【化 1 7 1】



10

工程 a：ジオキサン（1.8 mL）及び水（0.3 mL）の混合物中の中間体 D-1（150 mg、0.29 mmol）、4-フルオロ-7-（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-インドール（100 mg、0.38 mmol）、炭酸カリウム（140 mg、1.01 mmol）及び Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（25 mg、0.03 mmol）の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で 110℃ で 45 分間加熱した。EtOAc（10 mL）及び水（10 mL）を添加し、水性層を分離し、次いで EtOAc（10 mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、DCM／メタノール＝1／0～95／5）によって精製して N-〔（5S）-1'-〔7-（4-フルオロ-1H-インドール-7-イル）-6-メチル-ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル〕スピロ〔5,7-ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン-6,4'-ピペリジン〕-5-イル〕-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド（110 mg、0.19 mmol）を薄茶色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 572.3。

20

【0680】

工程 b：実施例 S1-工程 b について記載されているように、同様の手順を N-〔（5S）-1'-〔7-（4-フルオロ-1H-インドール-7-イル）-6-メチル-ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル〕スピロ〔5,7-ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン-6,4'-ピペリジン〕-5-イル〕-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド（105 mg、0.18 mmol）及び HCl の溶液（ジオキサン中に 4 N、0.5 mL、2 mmol）を使用して実施して（5S）-1'-〔7-（4-フルオロ-1H-インドール-7-イル）-6-メチル-ピラゾロ〔1,5-a〕ピラジン-4-イル〕スピロ〔5,7-ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン-6,4'-ピペリジン〕-5-アミン（37 mg、0.08 mmol）を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 468.3。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.26（br d, J = 13 Hz, 1H）, 1.65（br d, J = 13 Hz, 1H）, 1.82 - 2.03（m, 4H）, 2.09（s, 3H）, 2.81（d, J = 16 Hz, 1H）, 3.17（d, J = 16 Hz, 1H）, 3.34 - 3.44（m, 2H）, 3.95（s, 1H）, 4.35 - 4.46（m, 2H）, 6.56（dd, J = 3, 2 Hz, 1H）, 6.90（dd, J = 10, 8 Hz, 1H）, 6.95（d, J = 2 Hz, 1H）, 7.09（dd, J = 8, 5 Hz, 1H）, 7.19（dd, J = 7, 5 Hz, 1H）, 7.27（t, J = 3 Hz, 1H）, 7.68（d, J = 7 Hz, 1H）, 7.76（d, J = 2 Hz, 1H）, 8.33（d, J = 5 Hz, 1H）, 11.05（br s, 1H）。SHP2 IC₅₀ は、3 nM である。

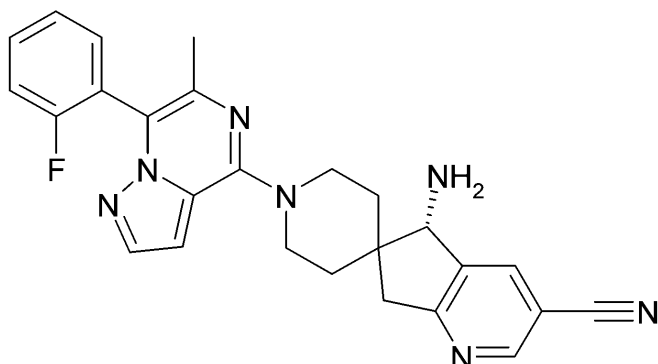
30

40

【0681】

50

実施例 S 1 4 . (5 S) - 5 - アミノ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 3 - カルボニトリル (化合物 2 0 9)
【化 1 7 2】



工程 a : 実施例 S 4 (化合物 3 1) について記載されているように、同様の手順を中間体 D - 4 (1 6 5 m g 、 0 . 3 m m o l) 及び 2 - フルオロフェニルボロン酸 (6 5 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を使用して実施して N - [(5 S) - 3 - クロロ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (4 4 m g 、 粗製) を得た。
【 0 6 8 2 】

工程 b : D M F (1 . 5 m L) 中の N - [(5 S) - 3 - クロロ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (4 4 m g 、 粗製) の溶液を 5 分間 A r で脱気し、次いでシアン化亜鉛 (2 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及び X P h o s P d G 4 (7 m g 、 8 . 1 μ m o l) を添加した。混合物を 1 2 0 $^{\circ}$ C で 4 5 分間攪拌し、次いで混合物を室温に冷却した。酢酸エチル (2 0 m L) 及び水 (2 0 m L) を添加し、水性相の p H 値を 1 N 水性 N a O H 溶液で 1 1 ~ 1 2 に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して N - [(5 S) - 3 - シアノ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (5 3 m g 、 粗製) を得、これをさらなる精製をせずに使用した。
【 0 6 8 3 】

工程 c : 実施例 S 4 (化合物 3 1) - 工程 b について記載されているように、同様の手順を N - [(5 S) - 3 - シアノ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (5 3 m g 、 粗製) 及び H C l の溶液 (ジオキサン中に 4 N 、 0 . 2 5 m L 、 1 m m o l) を使用して実施して (5 S) - 5 - アミノ - 1 ' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5 , 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 3 - カルボニトリル (6 m g 、 1 3 μ m o l) を白色の固体として得た。L C M S m / z [M + H] ⁺ = 4 5 4 . 2 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 . 2 7 (m , 1 H) , 1 . 6 5 (b r d , J = 1 3 H z , 1 H) , 1 . 7 8 - 2 . 0 2 (m ,

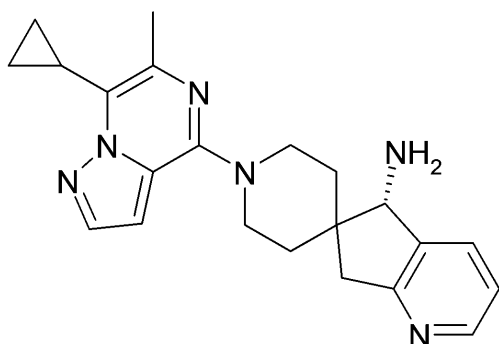
2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.95 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 3.32 – 3.45 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.40 (br t, $J = 11$ Hz, 2 H), 6.99 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.32 – 7.40 (m, 2 H), 7.48 – 7.60 (m, 2 H), 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.82 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、21 nMである。

【0684】

実施例 S15. (5S) – 1' – (7-シクロプロピル-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ビペリジン] – 5-アミン (化合物 210)

10

【化173】



20

工程 a: トルエン (0.6 mL) 及び水 (0.06 mL) の混合物中の中間体 D-1 (60 mg、0.11 mmol)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート (52 mg、0.35 mmol)、炭酸カリウム (56 mg、0.40 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (6.8 mg、5.8 μ mol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いで 100 °C で 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。EtOAc (10 mL) 及び水 (5 mL) を添加した。水性層を分離し、EtOAc (5 mL $\times$ 2) で抽出した。組み合わせた有機層を NaOH の 1 N 溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール = 1/0 ~ 95/5) によって精製して (R) – N – ((S) – 1' – (7-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) – 5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ビペリジン] – 5-イル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (47 mg、0.10 mmol) を橙色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 479.2。

30

【0685】

工程 b: 実施例 S1 – 工程 b について記載されているように、同様の手順を (R) – N – ((S) – 1' – (7-シクロプロピル-6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) – 5, 7-ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ビペリジン] – 5-イル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (47 mg、0.10 mmol) 及び HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 N、0.125 mL、0.50 mmol) を使用して実施して (5S) – 1' – (7-シクロプロピル-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ビペリジン] – 5-アミン (31 mg、0.08 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 375.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.79 (m, $J = 4$ Hz, 2 H), 1.06 – 1.27 (m, 3 H), 1.57 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.75 – 2.01 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 2.75 (d, $J = 16$ Hz

40

50

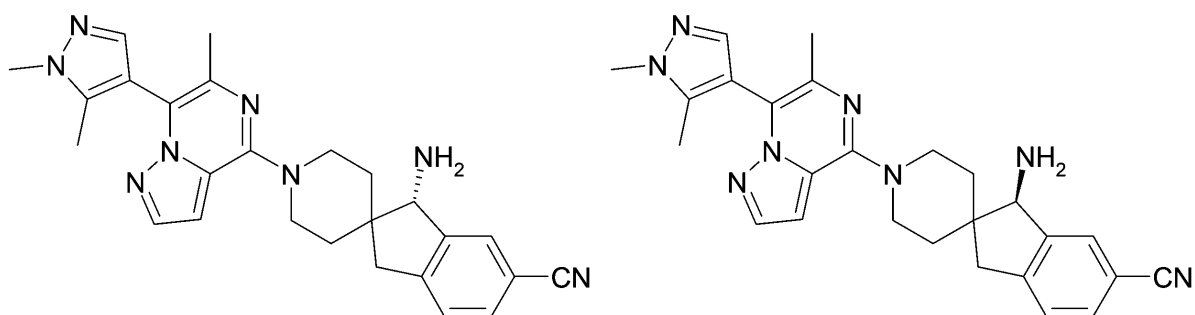
, 1 H), 3.11 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3.16 – 3.28 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 4.18 – 4.28 (m, 2 H), 6.87 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5$ Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、 >1000 nMである。

【0686】

実施例 S16. (3S) – 3 – アミノ – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] スピロ [インダン – 2, 4' – ピペリジン] – 5 – カルボニトリル (化合物 211) 及び (3R) – 3 – アミノ – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] スピロ [インダン – 2, 4' – ピペリジン] – 5 – カルボニトリル (化合物 212)

10

【化174】



20

実施例 S4 (化合物 31) について記載されているように、同様の手順を中間体 D – 9 (160 mg、0.37 mmol) 及び 1, 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) – 1H – ピラゾール (125 mg、0.56 mmol) を使用して実施してエナンチオマーの混合物を得、これを CO₂ 中の 20% MeOH (+0.1% TEA) でのアイソクラティック溶出を用いて、40℃で IH – 5 μm、3 × 25 cm カラムで移動相として超臨界 CO₂ 及び MeOH (+0.1% TEA) を使用して SFC 精製に供して、第1の溶出生成物として、(3R) – 3 – アミノ – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] スピロ [インダン – 2, 4' – ピペリジン] – 5 – カルボニトリル (20 mg、0.04 mmol) を白色の固体として、続いて (3S) – 3 – アミノ – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] スピロ [インダン – 2, 4' – ピペリジン] – 5 – カルボニトリル (56 mg、0.12 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 453.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆)

30

1.13 (br d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.61 (d, $J = 13$ Hz, 1 H), 1.79 (td, $J = 12, 4$ Hz, 1 H), 1.85 – 1.98 (m, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.75 (d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.21 (br d, $J = 17$ Hz, 1 H), 3.26 – 3.38 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.92 (s, 1 H), 4.18 – 4.45 (m, 2 H), 6.92 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.64 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1 H)。化合物 211、SHP2 IC₅₀は、8 nM である。化合物 212、SHP2 IC₅₀は、288 nM である。

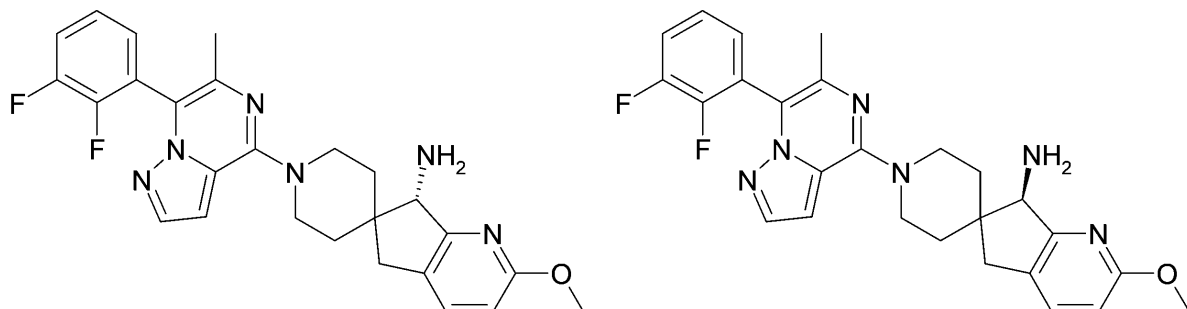
40

【0687】

実施例 S17. (7S) – 1' – [7 – (2, 3 – ジフルオロフェニル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] – 2 – メトキシ – スピロ [5, 7 – ジヒ

50

ドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン (化合物 213) 及び (7R)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン (化合物 214) 【化 175】

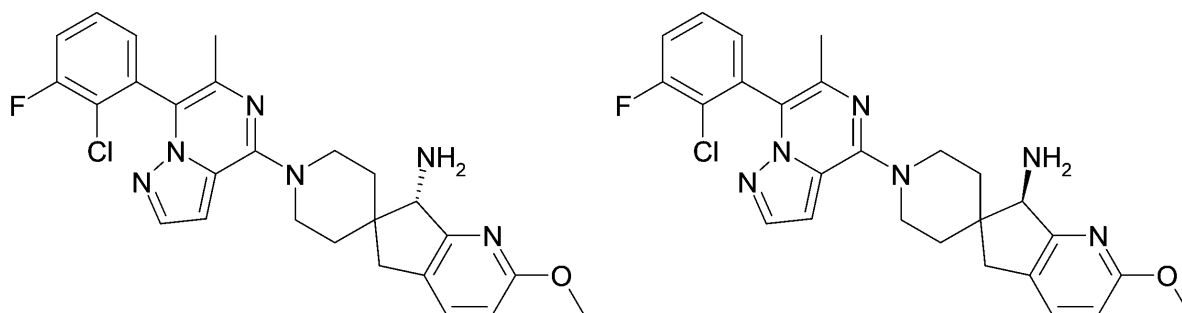


実施例 S1-工程 a について記載されているように、同様の手順を中間体 D-8 (250 mg、0.46 mmol) 及び (2,3-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (109 mg、0.69 mmol) を使用して実施して tert-ブチル N-[1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-イル] カルバメート (198 mg、0.34 mmol) をジアステレオ異性体の混合物として得た。この混合物をジクロロメタン (0.5 mL) 中の TFA (0.38 mL、5.1 mmol) で処置し、2 時間後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (5 mL) 及び 1 N 水性 NaOH 溶液 (5 mL) に取り入れ、水性層を分離し、酢酸エチル (5 mL) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を CO₂ 中の 25% MeOH (+0.1% TEA) でのアイソクラティック溶出を用いて、40℃で IH-5 µm、3×25 cm カラムで移動相として超臨界 CO₂ 及び MeOH (+0.1% TEA) を使用して SFC 精製に供して、(7S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン (38 mg、80 µmol) 及び (7R)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン (21 mg、44 µmol) を白色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 477.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.77 - 2.04 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.65 (br d, J = 13 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.51 - 7.62 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2 Hz, 1H)。化合物 213、SHP2 IC₅₀ は、22 nM である。化合物 214、SHP2 IC₅₀ は、594 nM である。【0688】

実施例 S18. (7S)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ [1,5-a] ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ [5,7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-7-アミン (化合物 215) 及び (7R)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-

メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン(化合物216)

【化176】



10

実施例S17(化合物213及び214)について記載されているように、同様の手順を中間体D-8(250mg、0.46mmol)及び2-クロロ-3-フルオロフェニルボロン酸(96mg、0.55mmol)を使用して実施して脱保護後にエナンチオマーの混合物を得、これをSFC精製に供して(7S)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン(41mg、83μmol)及び(7R)-1'-[7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-7-アミン(22mg、44μmol)を得た。LCMS m/z [M+H]⁺=493.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.35(br d, J=14Hz, 1H), 1.64(br d, J=13Hz, 1H), 1.79-2.00(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.65(d, J=15Hz, 1H), 2.98(d, J=15Hz, 1H), 3.43-3.58(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.88(s, 1H), 4.29(m, 2H), 6.62(d, J=8Hz, 1H), 6.99(dd, J=3, 1Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.49-7.60(m, 3H), 7.84(d, J=2Hz, 1H)。化合物215、SHP2 IC₅₀は、23nMである。化合物216、SHP2 IC₅₀は、685nMである。

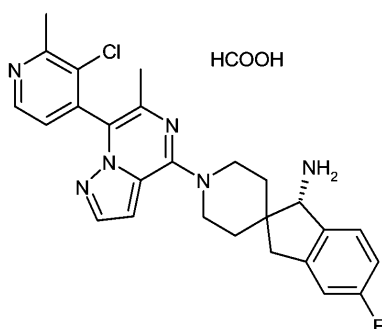
20

30

【0689】

実施例S19.(1S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロスピロ[インダン-2,4'-ピペリジン]-1-アミンギ酸塩(化合物217)

【化177】



40

50

工程 a：ジオキサン（4 mL）及び水（1 mL）中の 1'-（7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル）-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-オン（150 mg、0.35 mmol）、3-クロロ-2-メチルピリジン-4-ボロン酸（183 mg、1.05 mmol）、及び炭酸水素ナトリウム（88 mg、1.05 mmol）の混合物を Ar で 10 分間脱気した。パラジウムトリフェニルホスフィン（48.5 mg、0.042 mmol）の添加後に、混合物を Ar で 5 分間再度脱気し、次いでマイクロ波照射下で 150℃で 20 分間加熱した。反応媒体を室温に冷却し、0.45 μm 孔の Whatman フィルターを介して濾過した。水を濾液に添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～0／100）によって精製して 1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-オン（35 mg、0.074 mmol）を桃色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝476。

10

【0690】

工程 b：1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-オン（34 mg、0.071 mmol）、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（17 mg、0.143 mmol）及びテトラエトキシチタン（65 mg、0.286 mmol）の混合物を 100℃で 15 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。塩を濾過によって除去し、ジクロロメタンによって洗浄した。有機層を濾液からデカントし、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル＝100／0～0／100）によって精製して（NZ, R）-N-[1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（32 mg、0.055 mmol）を得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝579。

20

【0691】

工程 c：乾燥 THF（1 mL）中の（NZ, R）-N-[1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（32 mg、0.055 mmol）の溶液に DI-BAL-H（トルエン中に 1 M、0, 265 mL、0.265 mmol）を -65℃で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -65℃で 45 分間攪拌し、次いでロッシェル塩の 1 M 水溶液（10 mL）を添加した。混合物を室温に温め、20 分間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して（R）-N-[（1S）-1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを白色の固体として得（52 mg）、さらなる精製をせずに使用した。

30

40

【0692】

工程 d：実施例 S1-工程 b について記載されているように、同様の手順を（R）-N-[（1S）-1'-[7-（3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル）-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]-5-フルオロ-スピロ[インダン-2, 4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（32 mg、0.055 mmol）及び HCl の溶液（ジオキサン中に 4 N、1 mL、4 mmol）を使用して実施し他の。反応の完了の後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC クロマトグラフィー（カラム C18 Sun Fire 30×100 5 μm、0

50

． 1 %ギ酸を有するアセトニトリル／ 0 . 0 1 %ギ酸を有する水 = 1 0 / 9 0 ~ 6 0 / 4 0) によって精製して (1 S) - 1 ' - [7 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 5 - フルオロースピロ [インダン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - アミンギ酸塩 (1 2 m g , 0 . 0 2 3 m m o l) を白色の固体として得た。 L C M S m/z [M + H] $^{+}$ = 4 7 7 . 2 。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ p p m 1 . 3 6 (b r d , J = 1 2 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (b r d , J = 1 3 H z , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 2 . 8 1 (d , J = 1 6 H z , 1 H) , 3 . 1 4 (d , J = 1 6 H z , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 4 (m 隠蔽 , 2 H) , 4 . 0 1 (s , 1 H) , 4 . 4 1 (d , J = 1 3 H z , 2 H) , 6 . 9 9 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 0 8 (d d , J = 9 , 2 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 5 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 5 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d , J = 2 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 5 H z , 1 H) 。 S H P 2 I C 5 0 は、 8 n M である。

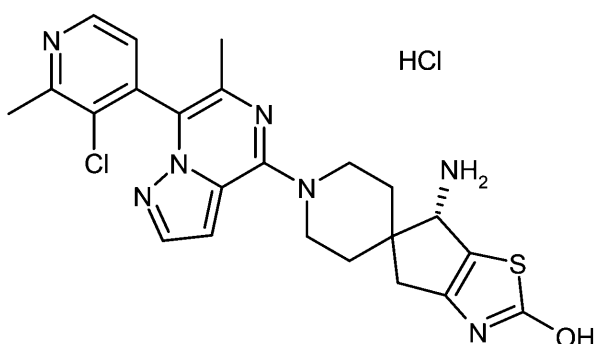
10

[0 6 9 3]

実施例 S 2 0 . (6 S) - 6 - アミノ - 1 ' - [7 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [4 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - オール塩酸塩 (化合物 2 1 8)

20

[化 1 7 8]



30

工程 a : 中間体 D - 4 3 (9 7 m g , 0 . 1 7 6 5 m m o l) 、 (3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) ボロン酸 (4 5 m g , 0 . 2 6 5 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム (7 9 m g , 0 . 3 7 1 m m o l) 、 及びテトラヒドロフラン (4 m L) 及び水 (1 m L) の混合物を A r 下で 1 0 分間脱気した。 X P h o s (8 . 4 m g , 0 . 0 1 7 6 m m o l) 及び X p h o s P d G 4 (1 5 . 1 m g , 0 . 0 1 7 6 m m o l) の添加後、反応媒体を A r で 5 分間脱気し、マイクロ波照射下で 8 5 ° C で 2 . 5 時間加熱した。さらなる (3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) ボロン酸 (4 5 m g , 0 . 2 6 5 m m o l) 、 X P h o s (8 . 4 m g , 0 . 0 1 7 6 m m o l) 及び X p h o s P d G 4 (1 5 . 1 m g , 0 . 0 1 7 6 m m o l) の添加後、混合物を A r 下で 5 分間脱気し、マイクロ波照射下で 8 5 ° C で 3 . 5 時間加熱し、放置して室温に冷却した。酢酸エチル及び水を反応混合物に添加し、有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (2 * 1 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン／酢酸エチル = 1 0 0 / 0 ~ 0 / 1 0 0) によって精製して t e r t - ブチル N - [(6 S) - 1 ' - [7 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メトキシ - スピロ [4 , 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール - 5 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル] カルバメート (5 2 m g , 0 . 0 8 7 m m o l) を黄色の固体として得た。 L C M S m/z [M + H] $^{+}$ = 5 9 6 。

40

50

【0694】

工程b: tert-ブチルN-[(6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート(52mg、0.087mmol)及び塩酸の溶液(ジオキサン中に4M、5mL、20mmol)の混合物を3時間室温で攪拌し、減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにトリチュレートし、濾過によって単離して(6S)-6-アミノ-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-2-オール塩酸塩(30mg、0.062mmol)を薄橙色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=482.1。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68-2.04(m, 4H), 2.09(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.72-2.87(m, 2H), 3.27(t, J=12Hz, 1H), 3.42(t, J=12Hz, 1H), 4.13(s, 1H), 4.46(d, J=14Hz, 1H), 4.54(d, J=14Hz, 1H), 7.06(d, J=2Hz, 1H), 7.43(d, J=5Hz, 1H), 7.89(d, J=3Hz, 1H), 8.32(brs, 3H), 8.57(d, J=5Hz, 1H), 11.70(s, 1H)。SHP2 IC₅₀は、179nMである。

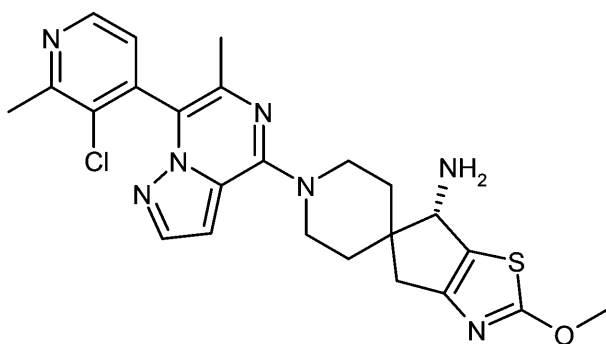
10

【0695】

実施例S21. (6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン(化合物219)

20

【化179】



30

ジクロロメタン(3mL)中の実施例S20(化合物218)で示されるように調製されたtert-ブチルN-[(6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-イル]カルバメート(70mg、0.117mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(0.6mL、8.0mmol)を添加した。混合物を2時間室温で攪拌し、次いで減圧下で乾燥するまで濃縮した。4℃にされた冷却残渣に炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(20mL)を添加した。得られた混合物をジクロロメタンによって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して(6S)-1'-[7-(3-クロロ-2-メチル-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン(28mg、0.056mmol)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺=495.9。¹

40

50

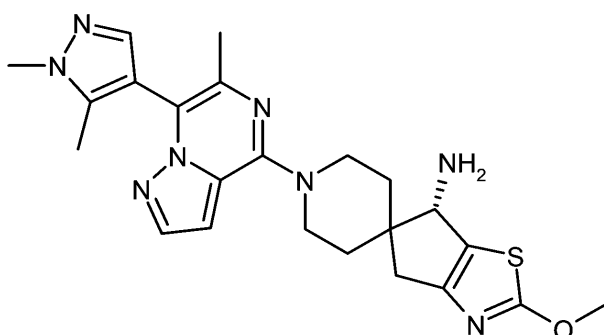
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 – 1.84 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.68 – 2.81 (m, 2 H), 3.39 – 3.60 (m, 2 H), 3.96 (br s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.20 – 4.46 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、5 nMである。

【0696】

実施例 S22. (6S) – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] – 2 – メトキシースピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 6 – アミン (化合物 220)

10

【化180】



20

工程 a：中間体 D – 43 (85 mg、0.155 mmol)、1, 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) – 1H – ピラゾール (53 mg、0.232 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (69 mg、0.325 mmol)、及びテトラヒドロフラン (4 mL) 及び水 (1 mL) の混合物を Ar 下で 10 分間脱気した。XPhos (7.4 mg、0.016 mmol) 及び XPhos Pd G4 (13.3 mg、0.016 mmol) の添加後、反応媒体を Ar で 5 分間脱気し、マイクロ波照射下で 85 °C で 3.5 時間加熱し、放置して室温に冷却した。酢酸エチル及び水を反応混合物に添加し、有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 ~ 20/80) によって精製して tert – ブチル N – [(6S) – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] – 2 – メトキシースピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 6 – イル] カルバメート (81 mg、0.143 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ = 565。

30

【0697】

工程 b：ジクロロメタン (5 mL) 中の tert – ブチル N – [(6S) – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] – 2 – メトキシースピロ [4, 6 – ジヒドロシクロペンタ [d] チアゾール – 5, 4' – ピペリジン] – 6 – イル] カルバメート (81 mg、0.143 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (0.6 mL、8.0 mmol) を添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、次いで減圧下で乾燥するまで濃縮した。4 °C にされた冷却残渣に炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (20 mL) を添加した。得られた混合物をジクロロメタンによって抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して (6S) – 1' – [7 – (1, 5 – ジメチルピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチル – ピラゾロ [1, 5 – a] ピラジン – 4 – イル] – 2 – メトキシースピ

40

50

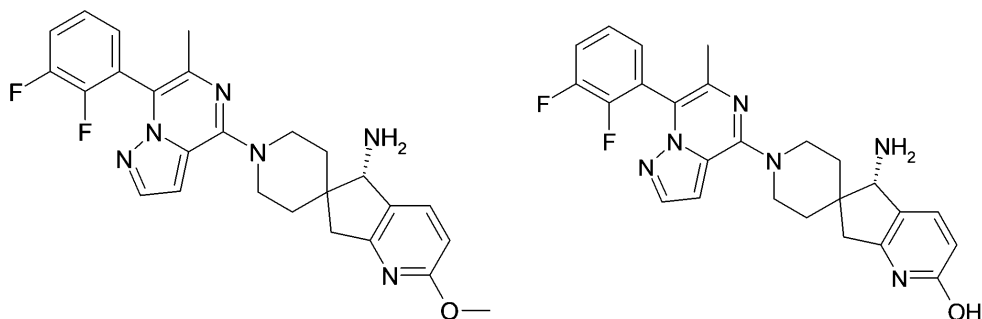
ロ[4,6-ジヒドロシクロペンタ[d]チアゾール-5,4'-ピペリジン]-6-アミン(47mg、0.10mmol)を淡桃色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 465.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.72 – 1.80 (m, 1H), 1.87 – 1.97 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.60 – 2.74 (m, 2H), 3.30 – 3.48 (m, 2H, 水によって部分的に隠された), 3.82 (s, 3H), 3.90 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.14 – 4.27 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2 Hz, 1H)。SHP2 IC₅₀は、26nMである。

10

【0698】

実施例S23. (5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン(化合物221)及び((5S)-5-アミノ-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-2-オール塩酸塩(化合物222)【化181】

20



工程a：実施例S1-工程aについて記載されているように、同様の手順を中間体D-13(109mg、0.20mmol)及び(2,3-ジフルオロフェニル)ボロン酸(38mg、0.24mmol)を使用して実施して(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド(89mg、0.15mmol)を得た。

30

【0699】

工程b：ジクロロメタン(0.7mL)及びメタノール(0.7mL)中の(R)-N-[(5S)-1'-[7-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシ-スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド(84mg、0.14mmol)の溶液にHClの溶液(ジオキサン中に4N、0.18mL、0.72mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。水(5mL)を添加し、水性層をジエチルエーテル(5mL*2)で洗浄した。水性相のpH値をNaOHの1N水溶液で11~12に調整した。水性相を酢酸エチル(10mL*2)で抽出した。組み合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール=95/5)によって精製した。得られた白色の固体をジクロロメタン(1mL)に取り入れ、HClの溶液(ジエチルエーテル中に2N、0.22mL、0.44mmol)を添加し、混合物を1

40

50

0分間室温で攪拌し、次いで濾過した。固体を分取HPLCクロマトグラフィー（H₂O中の0.1% HCl / CH₃CN（グラジエント溶出84：16～0：100を用いる）XSELECT CSH Prep C18 5μm OBD 50*250mm）によって精製して（5S）-5-アミノ-1'-[7-（2,3-ジフルオロフェニル）-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-2-オール塩酸塩（15mg、0.03mmol）を白色の固体として及び（5S）-1'-[7-（2,3-ジフルオロフェニル）-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]-2-メトキシスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン（15mg、0.03mmol）を白色の固体として、重炭酸ナトリウムの飽和溶液での処置による脱塩後に得た。

10

【0700】

化合物221：LCMS m/z [M+H]⁺=477.2。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.38（br d, J=13Hz, 1H）, 1.60（br d, J=13Hz, 1H）, 1.78-1.90（m, 2H）, 2.16（s, 3H）, 2.77（d, J=16Hz, 1H）, 3.05（d, J=17Hz, 1H）, 3.38-3.49（m, 2H）, 3.84（s, 3H）, 3.88（s, 1H）, 4.34-4.45（m, 2H）, 6.62（d, J=8Hz, 1H）, 7.01（dd, J=2, 1Hz, 1H）, 7.35（td, J=6, 3Hz, 2H）, 7.54-7.60（m, 1H）, 7.62（d, J=8Hz, 1H）, 7.87（d, J=2Hz, 1H）。SHP2 IC₅₀は、21nMである。

20

【0701】

化合物222：LCMS m/z [M+H]⁺=463.2。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.65（br d, J=13Hz, 1H）, 1.73-1.90（m, 2H）, 1.99（m, 1H）, 2.19（s, 3H）, 2.89（d, J=18Hz, 1H）, 3.04（d, J=18Hz, 1H）, 3.23-3.42（m, 2H）, 4.16（q, J=5Hz, 1H）, 4.30-4.59（m, 2H）, 6.26（d, J=9Hz, 1H）, 7.10（t, J=2Hz, 1H）, 7.26-7.45（m, 2H）, 7.59（m, 1H）, 7.65（d, J=13Hz, 1H）, 7.93（d, J=2Hz, 1H）, 8.38（br d, J=1Hz, 3H）。SHP2 IC₅₀は、1nMである。

30

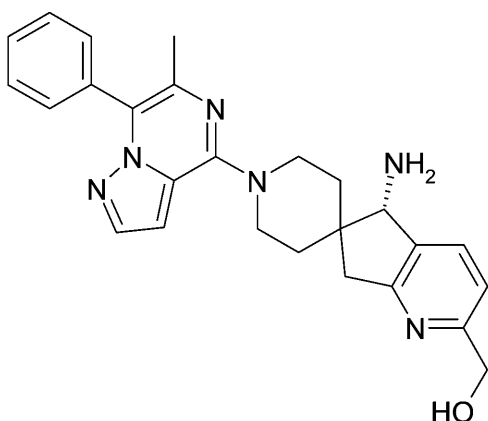
【0702】

実施例S24. [(5S)-5-アミノ-1'-（6-メチル-7-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-2-イル]メタノール（化合物223）

40

50

【化 1 8 2】



10

工程 a：中間体 D-13 について記載されているように、同様の手順を中間体 B-33 (159 mg、0.41 mmol) 及び中間体 A-2 (135 mg、0.44 mmol) を使用して実施して 1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-オン (118 mg、0.20 mmol) を白色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 598.4。

20

【0703】

工程 b：中間体 D-1-工程 b について記載されているように、同様の手順を 1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-オン (115 mg、0.19 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (47 mg、0.38 mmol) 及び Ti(OEt)₄ (0.26 mL) を使用して実施して rac-(NZ, R)-N-[1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (91 mg、0.13 mmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 701.5。

30

【0704】

工程 c：中間体 D-1-工程 c について記載されているように、同様の手順を rac-(NZ, R)-N-[1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [7H-シクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (87 mg、0.12 mmol) 及び DIBAL-H (トルエン中に 1 M、0.3 mL、0.3 mmol) を使用して実施して (R)-N-[(5S)-1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (87 mg、粗製) を黄色のワックスとして得、これをさらなる精製をせずに使用した。

40

【0705】

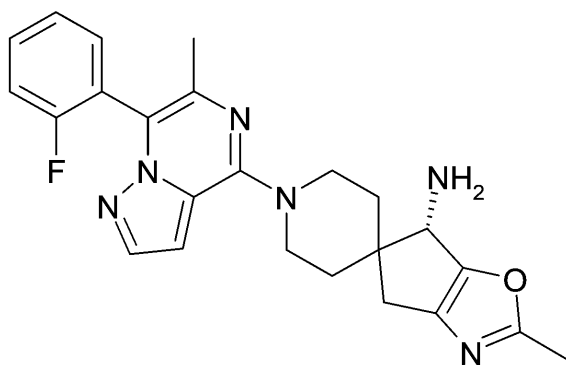
工程 d：実施例 S4 (化合物 31) について記載されているように、同様の手順を (R)-N-[(5S)-1'- (7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル)-2- (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (87 mg) 及びフェニル硼酸 (23 mg、0.19

50

mmol) を使用して実施して (R) - 2 - メチル - N - [(5S) - 1' - (6 - メチル - 7 - フェニル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 2 - (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド (61mg、0.09mmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 701.6。【0706】

工程 e : ジクロロメタン (1mL) 及びメタノール (0.5mL) 中の (R) - 2 - メチル - N - [(5S) - 1' - (6 - メチル - 7 - フェニル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) - 2 - (トリイソプロピルシリルオキシメチル) スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド (59mg、0.08mmol) の混合物に HCl の溶液 (ジオキササン中に 4M、0.15mL、0.6mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 18 時間攪拌し、HCl の溶液 (ジオキササン中に 4M、0.1mL、0.4mmol) を添加し、混合物を 24 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を水及びジエチルエーテルに取り入れ、数滴の HCl の 1N 水溶液を添加した。水性層を分離し、水性相の pH 値を 1N 水性 NaOH 溶液で 11 ~ 12 に調整した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄して [(5S) - 5 - アミノ - 1' - (6 - メチル - 7 - フェニル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル) スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 2 - イル] メタノール (10mg、0.03mmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 441.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.61 (br d, J = 12 Hz, 1H), 1.77 - 1.97 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.75 (br d, J = 16 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.32 - 3.44 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.27 - 4.40 (m, 2H), 4.53 (br d, J = 5 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 - 7.55 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3 Hz, 1H)。SHP 2 IC₅₀ は、13 nM である。【0707】

実施例 S25. (6S) - 1' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メチル - スピロ [4, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] オキサゾール - 5, 4' - ピペリジン] - 6 - アミン (化合物 224) 【化 183】



5 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 2 - メチル - オキサゾールの調製 : - 78℃ で冷却された無水ジクロロメタン (22mL) 中のエチル 5 - ブロモ - 2 - メチル - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (2.49g、10.6mmol) の混合物に DI B A L - H (トルエン中に 1M、20mL、20mmol) を滴下して添加した。反応混合物を -

78℃で1時間攪拌し、次いでロッシェル塩の飽和水溶液（75mL）及び酢酸エチル（50mL）に注いだ。混合物を室温で2時間激しく攪拌した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル（50mL）で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を同じプロトコルに従って再度関与させて最終的に（5-ブromo-2-メチル-オキサゾール-4-イル）メタノール（1.25g、粗製）を黄色の半固体として得、これをいかなるさらなる精製もせずに使用した。

【0708】

DCM（22mL）中の先に得られた（5-ブromo-2-メチル-オキサゾール-4-イル）メタノール（1.25g、粗製）及びCBr₄（2.6g、7.8mmol）の溶液にPPh₃（2.05g、7.8mmol）を0℃でAr下で部分ずつ添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／0～4／1）によって精製して5-ブromo-4-（ブromoメチル）-2-メチル-オキサゾール（1.06g、4.17mmol）を黄色の油として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ ppm 4.44（s，2H），2.42（s，3H）。

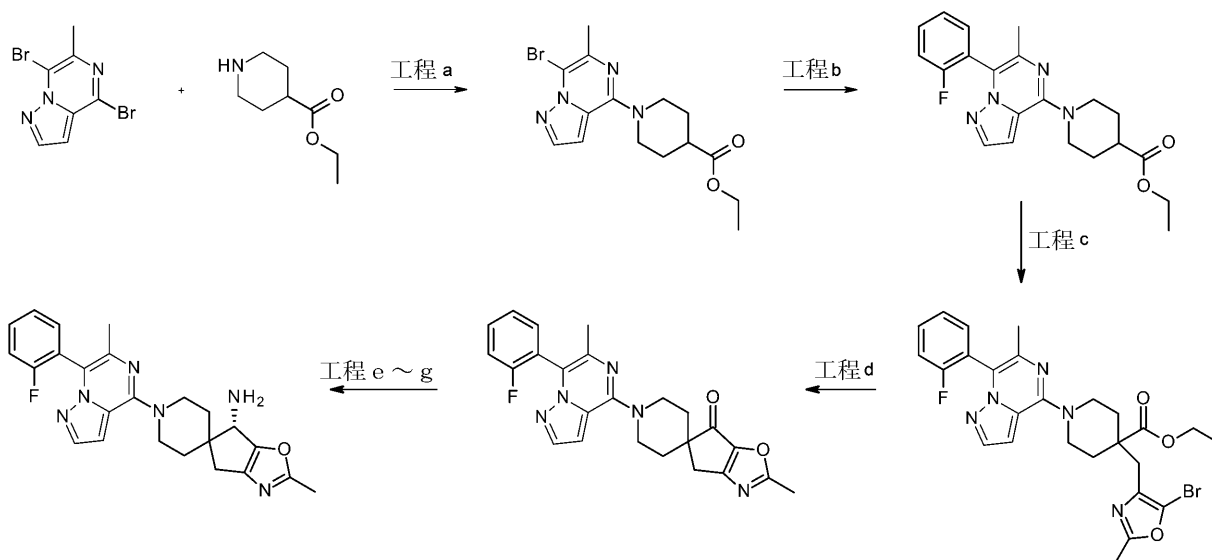
10

【0709】

化合物224の合成。標記化合物を以下のスキームに概説されるように調整した：

【化184】

20



30

【0710】

工程a：ジメチルホルムアミド（16mL）中のエチルピペリジン-4-カルボキシレート（0.54mL、3.45mmol）、中間体A-2（1.0g、3.26mmol）及び炭酸カリウム（1.36g、9.8mmol）の混合物を85℃で18時間攪拌した。反応混合物を次いで室温に冷却し、水（100mL）及び酢酸エチル（50mL）に注いだ。水性層を分離し、次いで酢酸エチル（50mL）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮してエチル1-（7-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（1.4g、粗製）を桃色の油として得た。

40

【0711】

工程b：実施例S4（化合物31）-工程aについて記載されているように、同様の手順をエチル1-（7-ブromo-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート（1.2g、粗製）及び2-フルオロフェニルボロ

50

ン酸 (0.7 g、4.9 mmol) を使用して実施してエチル 1- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (1.24 g、3.24 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 383.3。

【0712】

工程 c: THF (3 mL) 中のエチル 1- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (1.12 g、2.93 mmol) の溶液に LDA (THF 中に 2 M、1.5 mL、3.0 mmol) を -78℃ で添加し、混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。THF (2 mL) 中の 5-ブロモ-4- (ブロモメチル) -2-メチル-オキサゾール (0.65 g、2.5 mmol) を次いで -78℃ で添加し、混合物をこの温度で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ、酢酸エチル (15 mL * 2) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 7/3) によって精製してエチル 4- [(5-ブロモ-2-メチル-オキサゾール-4-イル) メチル] -1- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (1.13 g、2.03 mmol) をオフホワイト色の発泡体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 556.3。

10

【0713】

工程 d: THF (8.4 mL) 中のエチル 4- [(5-ブロモ-2-メチル-オキサゾール-4-イル) メチル] -1- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] ピペリジン-4-カルボキシレート (1.13 g、2.03 mmol) の溶液に Turbo Grignard 試薬 iPrMgCl・LiCl 複合体 (THF 中に 1.3 M、2.4 mL、3.1 mmol) を -78℃ で滴下して添加し、次いで 0℃ に徐々に温めた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで NH₄Cl の水溶液 (40 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL * 3) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をまずカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/0 ~ 1/1) によって精製し、次いで SFC 精製に供して 1'- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -2-メチル-スピロ [4H-シクロペンタ [d] オキサゾール-5, 4'-ピペリジン] -6-オン (127 mg、0.29 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 432.3。

20

30

【0714】

工程 e: 2-MeTHF (0.3 mL) 中の 1'- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -2-メチル-スピロ [4H-シクロペンタ [d] オキサゾール-5, 4'-ピペリジン] -6-オン (126 mg、0.29 mmol) の混合物に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (145 mg、1.17 mmol) 及び Ti(OEt)₄ (0.65 mL、2.95 mmol) を添加し、次いで混合物を 110℃ で 22 時間攪拌した。水及びジクロロメタンを添加し、混合物を疎水性カートリッジ (液/液抽出カラム、Radleys (登録商標)) で濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣を SFC 精製と、それに続くカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/メタノール = 1/0 ~ 9/1) に供して (NZ, R)-N- [1'- [7- (2-フルオロフェニル) -6-メチル-ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -2-メチル-スピロ [4H-シクロペンタ [d] オキサゾール-5, 4'-ピペリジン] -6-イリデン] -2-メチル-プロパン-2-スルフィナムド (25 mg、47 μmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 535.3。

40

【0715】

工程 f: THF (0.5 mL) 中の (NZ, R)-N- [1'- [7- (2-フルオロ

50

フェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メチル - スピロ [4 H - シクロペンタ [d] オキサゾール - 5, 4' - ピペリジン] - 6 - イリデン] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (25 mg、47 μmol) の溶液に DIBAL-H (トルエン中に 1 M、0.11 mL、0.11 mmol) を -78°C で Ar 下で滴下して添加した。混合物を -78°C で 2 時間攪拌し、次いでロッシエル塩の飽和溶液 (6 mL)、続いて酢酸エチル (5 mL) を添加した。混合物を室温に温め、1.5 時間攪拌した。水性層を分離し、酢酸エチル (5 mL * 2) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン / メタノール = 1 / 0 ~ 93 / 7) によって精製して (R) - N - [(6S) - 1' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メチル - スピロ [4, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] オキサゾール - 5, 4' - ピペリジン] - 6 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (5 mg、9.3 μmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 537.3。
[0716]

工程 g : 実施例 S4 (化合物 31) - 工程 b について記載されているように、同様の手順を (R) - N - [(6S) - 1' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メチル - スピロ [4, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] オキサゾール - 5, 4' - ピペリジン] - 6 - イル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (5 mg、9.3 μmol) 及び HCl 溶液 (ジオキサン中に 4 M、15 μL 、60 μmol) を使用して実施して (6S) - 1' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] - 2 - メチル - スピロ [4, 6 - ジヒドロシクロペンタ [d] オキサゾール - 5, 4' - ピペリジン] - 6 - アミン (2 mg、4.6 μmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 433.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 3 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.79 (s, 1 H), 4.18 - 4.34 (m, 2 H), 7.00 (t, d = 2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.47 - 7.60 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 2 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀: 27 nM。

[0717]

実施例 S26. (5S) - 1' - [7 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメチル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - アミン (化合物 225) 及び [4 - [(5S) - 5 - アミノスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - イル] メタノール (化合物 226)

10

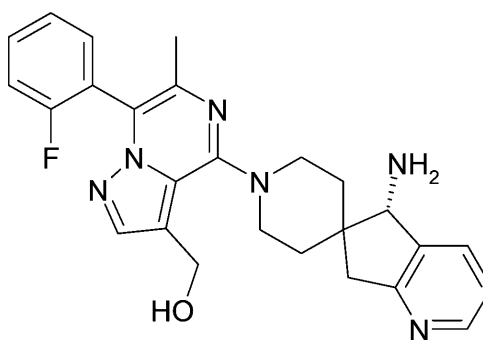
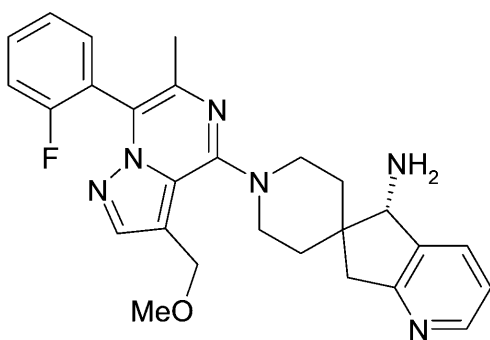
20

30

40

50

【化 1 8 5】



10

工程 a：実施例 S 4（化合物 3 1）－工程 a について記載されているように、同様の手順を中間体 D－4 8（1 3 0 m g、0. 2 4 m m o l）及び 2－フルオロフェニルボロン酸（5 0 m g、0. 3 6 m m o l）を使用して実施して（R）－N－〔（5 S）－1'－〔7－（2－フルオロフェニル）－3－（ヒドロキシメチル）－6－メチル－ピラゾロ〔1, 5－a〕ピラジン－4－イル〕スピロ〔5, 7－ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン－6, 4'－ピペリジン〕－5－イル〕－2－メチル－プロパン－2－スルフィンアミド（1 1 5 m g、0. 2 0 m m o l）を黄色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+=563.4$ 。

20

【0 7 1 8】

工程 b：メタノール（2 m L）中の（R）－N－〔（5 S）－1'－〔7－（2－フルオロフェニル）－3－（ヒドロキシメチル）－6－メチル－ピラゾロ〔1, 5－a〕ピラジン－4－イル〕スピロ〔5, 7－ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン－6, 4'－ピペリジン〕－5－イル〕－2－メチル－プロパン－2－スルフィンアミド（1 1 0 m g、0. 1 9 m m o l）の混合物の溶液に H C l の溶液（ジオキサン中に 4 N、1 m L、4 m m o l）を添加し、次いで混合物を室温で 1. 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水及びジクロロメタンに取り入れた。水性相の pH 値を N a O H の 1 N 水溶液で 1 1 ～ 1 2 に調整した。混合物を疎水性カートリッジ（液／液抽出カラム、R a d l e y s（登録商標））で濾過し、有機層を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（S i O₂、ジクロロメタン／メタノール（1 0 % 濃 N H₃（水性）を含有する）＝9 5 / 5）によって精製して（5 S）－1'－〔7－（2－フルオロフェニル）－3－（メトキシメチル）－6－メチル－ピラゾロ〔1, 5－a〕ピラジン－4－イル〕スピロ〔5, 7－ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン－6, 4'－ピペリジン〕－5－アミン（3 6 m g、0. 0 7 m m o l）を白色の固体として、及び〔4－〔（5 S）－5－アミノスピロ〔5, 7－ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン－6, 4'－ピペリジン〕－1'－イル〕－7－（2－フルオロフェニル）－6－メチル－ピラゾロ〔1, 5－a〕ピラジン－3－イル〕メタノール（3 8 m g、0. 0 8 m m o l）を白色の固体として得た。

30

【0 7 1 9】

（（5 S）－1'－〔7－（2－フルオロフェニル）－3－（メトキシメチル）－6－メチル－ピラゾロ〔1, 5－a〕ピラジン－4－イル〕スピロ〔5, 7－ジヒドロシクロペンタ〔b〕ピリジン－6, 4'－ピペリジン〕－5－アミン）（化合物 2 2 5）：LCMS m/z $[M+H]^+=473.3$ 。¹H NMR（4 0 0 M H z, D M S O－d₆） δ p p m 1. 2 7（b r d, J = 1 3 H z, 1 H）, 1. 6 5（b r d, J = 1 3 H z, 1 H）, 1. 8 7－2. 1 4（m, 2 H）, 2. 1 9（s, 3 H）, 2. 7 7（d, J = 1 6 H z, 1 H）, 3. 0 4－3. 3 5（m, 5 H）, 3. 3 7（s, 3 H）, 3. 6 8－3. 8 5（m, 2 H）, 3. 9 8（s, 1 H）, 4. 5 9－4. 7 1（m, 2 H）, 7. 1 8（d d, J = 8, 5 H z, 1 H）, 7. 3 1－7. 4 3（m, 2 H）, 7. 4 8－7. 6 4（m, 2 H）, 7. 6 9（d, J =

40

50

8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.33 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、>1000 nMである。

【0720】

([4-[(5S)-5-アミノスピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-7-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-3-イル]メタノール) (化合物226): LCM S m/z [M+H]⁺ = 459.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.64 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.89 - 2.09 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.04 - 3.22 (m, 4 H), 3.76 (m, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 4.78 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5.14 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.62 (m, 2 H), 7.69 (dt, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、>1000 nMである。

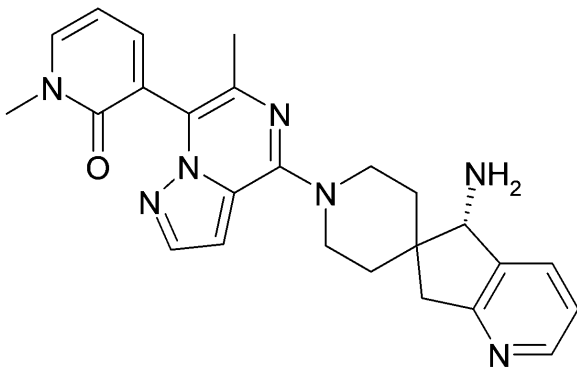
10

【0721】

実施例S27. 3-[4-[(5S)-5-アミノスピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-7-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オン (化合物227)

【化186】

20



30

工程a: ジオキサン (12 mL) 中の3-ブロモ-1-メチル-ピリジン-2-オン (500 mg、2.52 mmol)、ヘキサブチルジチン (1.8 mL、3.54 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (146 mg、0.13 mmol) の混合物をArで5分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で150℃で30分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル = 95/5 ~ 1/1) によって精製して1-メチル-3-トリブチルスタンニル-ピリジン-2-オン (541 mg、1.36 mmol) を無色の油として得た。

40

【0722】

工程b: ジオキサン (7 mL) 中の1-メチル-3-トリブチルスタンニル-ピリジン-2-オン (541 mg、1.36 mmol)、(R)-N-[(5S)-1'-(7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル)スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (740 mg、1.36 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (78 mg、0.08 mmol) の混合物をArで5分間脱気し、次いで110℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルを添加し、混合物をGF/Fフィルター紙を通して濾過した。濾液を水次いでブライン

50

で洗浄した。水性層を混合物 DCM / iPrOH (9 / 1) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / MeOH (1 % 濃 NH₃ (水性) を含有する) = 1 / 0 ~ 92 / 8) によって精製した。得られた固体をジクロロメタン / ペンタン混合物にトリチュレートし、次いで濾過して (R) - 2 - メチル - N - [(5S) - 1' - [6 - メチル - 7 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド (186 mg、0.34 mmol) を黄色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ = 546.3。

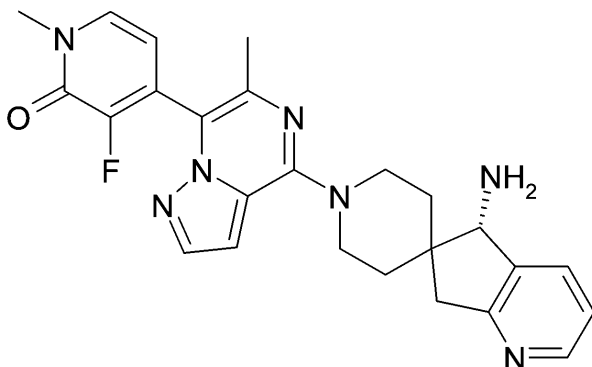
【0723】

工程 c : 実施例 S1 - 工程 b について記載されているように、同様の手順を (R) - 2 - メチル - N - [(5S) - 1' - [6 - メチル - 7 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ピリジル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - イル] スピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 5 - イル] プロパン - 2 - スルフィンアミド (186 mg、0.34 mmol) 及び HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 N、0.5 mL、2 mmol) を使用して実施して 3 - [4 - [(5S) - 5 - アミノスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン (95 mg、0.21 mmol) を黄色のワックスとして得た。LCMS m/z [M + H]⁺ = 442.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 1.21 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.60 (br d, J = 13 Hz, 1 H), 1.73 - 1.99 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.78 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.14 (br d, J = 16 Hz, 1 H), 3.36 - 3.43 (m 隠蔽, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.95 (s, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 2 H), 6.34 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5 Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀ は、> 1000 nM である。

【0724】

実施例 S28. 4 - [4 - [(5S) - 5 - アミノスピロ [5, 7 - ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン - 6, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 6 - メチル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 7 - イル] - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピリジン - 2 - オン (化合物 228)

【化187】



工程 a : ジオキサン (9.2 mL) 中の 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 1 H - ピリジン -

2-オン (352 mg、1.83 mmol)、炭酸セシウム (740 mg、2.75 mmol) 及びヨードメタン (0.17 mL、2.75 mmol) の混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで濾過した。水 (20 mL) を添加し、水性層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して 4-ブロモ-3-フルオロ-1-メチル-ピリジン-2-オン (393 mg、粗製) を得、これをさらなる精製をせずに使用した。

【0725】

工程 b: ジオキサン (9.5 mL) 中の 4-ブロモ-3-フルオロ-1-メチル-ピリジン-2-オン (393 mg、粗製)、ヘキサブチルジチン (1.3 mL、2.6 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (109 mg、0.09 mmol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で 150℃ で 30 分間加熱した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (109 mg、0.09 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波照射下で 150℃ で 30 分間加熱した; 次いでこの操作をもう一度繰り返した。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 (SiO₂、シクロヘキサン/酢酸エチル 1/0~1/1) によって精製して 3-フルオロ-1-メチル-4-トリブチルスタンニル-ピリジン-2-オン (326 mg、0.78 mmol) を無色の油として得た。

【0726】

工程 c: ジオキサン (1.7 mL) 中の 3-フルオロ-1-メチル-4-トリブチルスタンニル-ピリジン-2-オン (140 mg、0.33 mmol)、(R)-N-[(5S)-1'-[7-ブロモ-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (183 mg、0.33 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (19 mg、17 µmol) 及び CuI (26 mg、0.14 mmol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いで 110℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/MeOH (1% 濃 NH₃ (水性) を含有する) = 1/0~9/1) によって精製して (R)-N-[(5S)-1'-[7-(3-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (53 mg、0.09 mmol) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 564.3。

【0727】

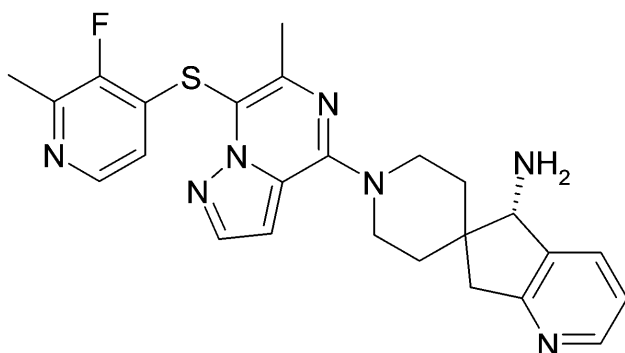
工程 d: 実施例 S1-工程 b について記載されているように、同様の手順を (R)-N-[(5S)-1'-[7-(3-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (52 mg、0.09 mmol) 及び HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 N、0.14 mL、0.55 mmol) を使用して実施して 4-[4-[(5S)-5-アミノスピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-1'-イル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-7-イル]-3-フルオロ-1-メチル-ピリジン-2-オン (33 mg、0.07 mmol) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 460.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (br d, J = 14 Hz, 1H), 1.61 (br d, J = 13 Hz, 1H), 1.76 - 1.96 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 4.37 - 4.47 (m, 2H), 6.30 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7, 5 Hz, 1H), 7.

6.3 – 7.67 (m, 2 H), 7.89 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。SHP2 IC₅₀は、86 nMである。

【0728】

実施例S29. (5S)-1'-[7-[(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)スルファニル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン)
(化合物229)

【化188】



10

20

工程a：ジオキサン（12 mL）中の4-ブromo-3-フルオロ-2-メチルピリジン（500 mg、2.63 mmol）、DIEA（0.92 mL、5.28 mmol）、XantPhos（155 mg、0.27 mmol）、2-エチルヘキシル3-メルカプトプロピオネート（0.66 mL、2.9 mmol）及びPd₂(dba)₃（120 mg、0.13 mmol）の混合物をArで5分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で110℃で1時間加熱した。反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（3.00 L）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン／酢酸エチル＝95／5～8／2）によって精製して2-エチルヘキシル3-[(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)スルファニル]プロパノエート（730 mg、2.23 mmol）を橙色の油として得た。LCMS m/z [M+H]⁺＝328.6。

30

【0729】

工程b：エタノール（20 mL）中の2-エチルヘキシル3-[(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)スルファニル]プロパノエート（725 mg、2.21 mmol）の溶液にナトリウムエチレートの溶液（エタノール中に21%、1.7 mL、4.6 mmol）を徐々に添加した。混合物を45分間攪拌し、次いでNH₄Clの飽和水溶液（6 mL）を添加した。混合物を10 mLについて攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに取り入れ、濾過して3-フルオロ-2-メチル-ピリジン-4-チオール（890 mg、粗製）をアンモニウム塩と一緒に得た。生成物をさらなる精製をせずに使用した。

40

【0730】

工程c：ジオキサン（2.5 mL）中の中間体D-2（100 mg、0.24 mmol）、DIEA（0.17 mL、0.98 mmol）、XantPhos（15 mg、0.026 mmol）、3-フルオロ-2-メチル-ピリジン-4-チオール（70 mg、先に得られた粗製物）及びPd₂(dba)₃（12 mg、0.013 mmol）の混合物をArで5分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で110℃で45分間加熱した。XantPhos（15 mg、0.026 mmol）、3-フルオロ-2-メチル-ピリジン-4-チオール（70 mg、先に得られた粗製物）及びPd₂(dba)₃（12 mg、0.013 mmol）を添加し、反応混合物をマイクロ波照射下で110℃で1時間加熱し

50

た。反応混合物を水（20 mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（25 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（25 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ジクロロメタン／メタノール＝1／0～95／5）によって精製して（5S）-1'-[7-[(3-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル)スルファニル]-6-メチル-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5,7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン（21 mg、44 μmol）を橙色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 476.2。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.26 (br d, J = 11 Hz, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.45 (d, J = 3 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.32-3.57 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.48-4.58 (m, 2H), 6.34 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7, 5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4 Hz, 1H)。SHP2 IC₅₀は、14 nMである。

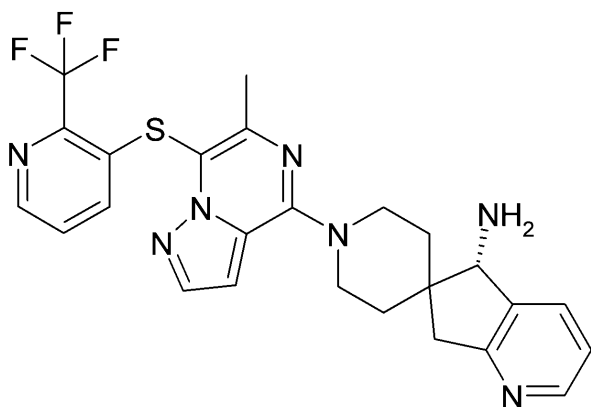
10

【0731】

実施例S30. (5S)-1'-[(6-メチル-7-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4-イル)-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ピペリジン]-5-アミン（化合物230）

20

【化189】



30

工程a：ジオキサン（2.5 mL）中の中間体D-1（115 mg、0.22 mmol）、DIEA（0.08 mL、0.46 mmol）、XantPhos（30 mg、0.05 mmol）、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオール（50 mg、0.26 mmol）及びPd₂(dba)₃（20 mg、0.02 mmol）の混合物をArで5分間脱気し、次いでマイクロ波照射下で120℃で45分間2回加熱した。XantPhos（30 mg、0.05 mmol）、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオール（50 mg、0.26 mmol）及びPd₂(dba)₃（20 mg、0.02 mmol）を添加し、反応混合物をマイクロ波照射下で120℃で45分間2回加熱した。XantPhos（30 mg、0.05 mmol）、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオール（50 mg、0.26 mmol）及びPd₂(dba)₃（20 mg、0.02 mmol）を添加し、反応混合物をマイクロ波照射下で120℃で45分間加熱した。反応混合物を水（25 mL）に注ぎ、次いで酢酸エチル（25 mL × 2）で抽出した。組み合わせた有機相をブライン（25 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、ジクロロ

40

50

メタン／メタノール＝１／０～９５／５）によって精製して（Ｒ）－２－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１’－（６－メチル－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）チオ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－４－イル）－５，７－ジヒドロスピロ〔シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－６，４’－ピペリジン〕－５－イル）プロパン－２－スルフィニアミド（５５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を橙色の固体として得た。

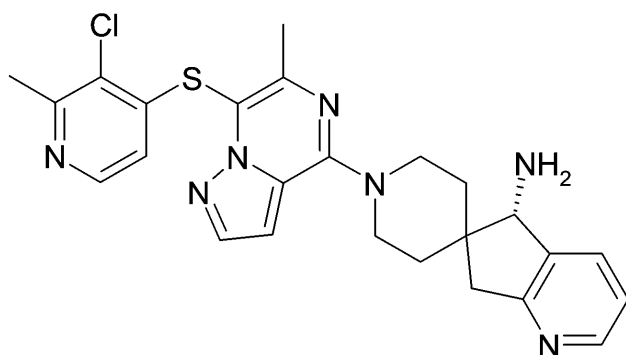
【０７３２】

工程ｂ：実施例Ｓ１－工程ｂについて記載されているように、同様の手順を（Ｒ）－２－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１’－（６－メチル－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）チオ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－４－イル）－５，７－ジヒドロスピロ〔シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－６，４’－ピペリジン〕－５－イル）プロパン－２－スルフィニアミド（５５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＨＣｌの溶液（ジオキササン中に４Ｎ、０．２５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を使用して実施して（５Ｓ）－１’－（６－メチル－７－（（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）チオ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－４－イル）－５，７－ジヒドロスピロ〔シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－６，４’－ピペリジン〕－５－アミン（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を橙色の固体として得た。ＬＣＭＳ m/z $[M+H]^+ = 512.3$ 。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6 ） δ １．２６（ d ， $J = 13$ Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ d ， $J = 13$ Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．９４（ m ，２Ｈ），１．９３－２．１２（ m ，２Ｈ），２．５２（ s 隠蔽，３Ｈ），２．８１（ d ， $J = 16$ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ d ， $J = 16$ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．５４（ m ，２Ｈ），３．９４（ s ，１Ｈ），４．４８－４．６０（ m ，２Ｈ），７．０８－７．１５（ m ，２Ｈ），７．１９（ dd ， $J = 7, 5$ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ dd ， $J = 8, 5$ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ d ， $J = 7$ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ d ， $J = 2$ Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ d ， $J = 4$ Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ d ， $J = 4$ Ｈｚ，１Ｈ）。ＳＨＰ２ IC_{50} は、１５ｎＭである。

【０７３３】

実施例Ｓ３１．（Ｓ）－１’－（７－（（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）チオ）－６－メチルピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－４－イル）－５，７－ジヒドロスピロ〔シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－６，４’－ピペリジン〕－５－アミン（化合物２３１）

【化１９０】



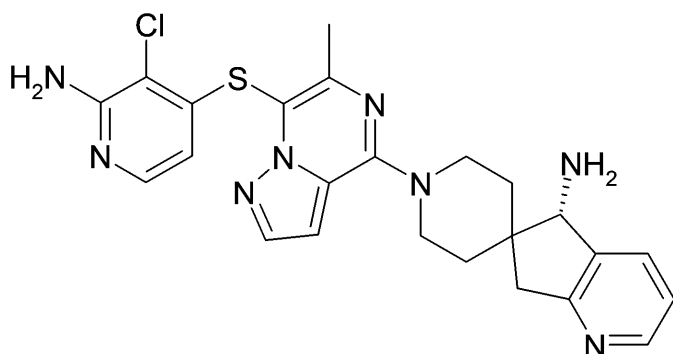
実施例Ｓ３０（化合物２３０）について記載されているように、同様の手順を中間体Ｄ－１（１５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び３－クロロ－２－メチルピリジン－４－チオール（７０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を使用して実施して（Ｓ）－１’－（７－（（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）チオ）－６－メチルピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－４－イル）－５，７－ジヒドロスピロ〔シクロペンタ〔ｂ〕ピリジン－６，４’－ピペリジン〕－５－アミン（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ m/z $[M+H]^+ = 492.2$ 。 ^1H NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6

) d 1.26 (br d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 1.66 (br d, $J=13\text{ Hz}$, 1H), 1.79 – 1.95 (m, 2H), 2.04 – 2.32 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.82 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=16\text{ Hz}$, 1H), 3.43 – 3.55 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.54 (t, $J=13\text{ Hz}$, 2H), 6.24 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=7, 5\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H)。SHP2 IC₅₀は、8 nMである。

【0734】

実施例S32. (5S) – 1' – [7 – [(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジル)スルファニル] – 6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン] – 5-アミン (化合物232)

【化191】



工程a：ジオキサン (2.4 mL) 及び NMP (0.8 mL) の混合物中の中間体 D-1 (150 mg、0.29 mmol)、DIEA (0.15 mL、0.87 mmol)、XantPhos (33.5 mg、0.058 mmol)、2-アミノ-3-クロロ-ピリジン-4-チオール (51 mg、0.32 mmol) の混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いで Pd₂(dba)₃ (28 mg、0.03 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波照射下で 120℃ で 1.5 時間加熱した。反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、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 (SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc = 1/0 ~ 0/1 と、それに続く EtOAc/メタノール = 1/0 ~ 85/15) によって精製して (R) – N – [(5S) – 1' – [7 – [(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジル)スルファニル] – 6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン] – 5-イル] – 2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (124 mg、0.21 mmol) を茶色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ = 597.3。

【0735】

工程b：実施例S1工程bについて記載されているように、同様の手順を (R) – N – [(5S) – 1' – [7 – [(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジル)スルファニル] – 6-メチル-ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-4-イル]スピロ[5, 7-ジヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-6, 4'-ピペリジン] – 5-イル] – 2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (123 mg、0.21 mmol) 及び HCl の溶液 (ジオキサン中に 4 N、0.3 mL、1.2 mmol) を使用して実施して (5S) – 1' – [7 – [(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジル)スルファニル] – 6-メチル-ピラゾ

ロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] スピロ [5, 7-ジヒドロシクロペンタ [b] ピリジン-6, 4'-ピペリジン] -5-アミン (85 mg、0.17 mmol) をベージュ色の固体として得た。LCMS m/z $[M+H]^+ = 493.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.24 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.64 (br d, $J = 13$ Hz, 1H), 1.75 - 2.02 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.39 - 3.55 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 4.45 - 4.59 (m, 2H), 5.56 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 4$ Hz, 1H)。SHP2 IC₅₀は、4 nMである。

10

【0736】

生物学の実施例

実施例 B1. SHP2 ホスファターゼ アッセイ

ヒト組換え 6His-Nterm (配列番号 1) SHP2 全長 (Thr2-Arg593、R&D system)、NsCs ニリン酸化活性化ペプチド (NH₂-LN (pY) AQLWHA (PEG8) LTI (pY) ATIRRF-アミドアセテート (配列番号 2), Thermofischer Scientific) 及び代用ホスファターゼ基質としての DiFMUP (Molecular Probes) を使用して SHP2 ホスファターゼ活性の阻害を評価した。すべての反応は、アッセイ緩衝液 (50 mM HEPES-NaOH pH7.2、100 mM NaCl、0.5 mM EDTA、0.001% Brij 35 (即座に添加された 0.02% BSA 及び 1 mM DTT を含む)) を用いて 384 ウェル 黒色ポリスチレン非結合プレート (Corning) において室温で実施した。SHP2 を活性化ペプチド (それぞれ 0.2 nM 及び 100 nM) と少なくとも 10 分 プレインキュベートした。10 μ L のこの混合物を、15 nL の化合物 (1000 ~ 0.05 nM) を既に含有していたアッセイプレートに添加した。30 分のプレインキュベート後、BSA を有しないアッセイ緩衝液 (20 μ M) 中の 5 μ L の DiFMUP の添加によって酵素反応を開始させた。45 分のインキュベート後に、反応を 15 μ L の過バナジン酸ナトリウム溶液 (100 μ M) の添加によって停止させた。蛍光シグナルを Pherastar 装置 (BMG-LabTech) を使用して 350 nm 及び 450 nm の励起及び発光波長でそれぞれ測定した。以下の式を使用して陽性及び陰性対照の 450 nm における蛍光シグナルから阻害のパーセンテージ (I%) を計算した：

20

30

【数 1】

$$I\% = \left(\frac{\text{シグナル最大} - \text{シグナルサンプル}}{\text{シグナル最大} - \text{シグナル最小対照}} \right) \times 100$$

40

【0737】

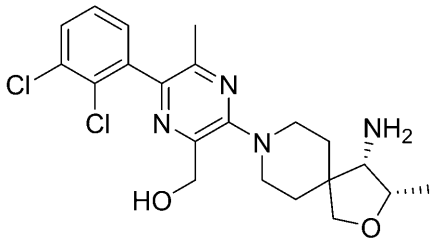
陽性対照 (最大) : プレインキュベート工程において阻害剤を置き換える 15 nL の DMSO の存在下で得られた最大蛍光シグナルに相当する。

【0738】

陰性対照 (最小) : 1 μ M の RMC-4550 (構造が以下に示される) の存在下で得られた最小シグナルに相当する：

50

【化 1 9 2】



10

【0 7 3 9】

次いで 4 パラメータロジスティックモデルを使用して試験された化合物の 1 0 種の濃度の用量－反応曲線から I C 5 0 を計算した：

【数 2】

$$I\% = A + \frac{C}{1 + \exp(-B \times \log(X) - M)}$$

20

パラメータ A 及び (A + C) は上限及び上限であり、B は変曲点での曲線の傾きであり、M パラメータは変曲点での横軸の対数であり、X は化合物の濃度である。

【0 7 4 0】

試験された化合物についての I C 5 0 値は、実施例 S 1 ～ S 3 2 及び表 2 ～ 1 0 で上で提供されており、以下の表 1 1 にまとめられている。

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 11.

化合物番号	SHP2 IC ₅₀ (nM)	化合物番号	SHP2 IC ₅₀ (nM)
1	6	2	6
3	3	4	7
5	3	6	8
7	13	8	6
9	43	10	11
11	23	12	14
13	7	14	40
15	20	16	42
17	39	18	132
19	102	20	115
21	58	22	11
23	10	24	11
25	6	26	23
27	16	28	15
29	38	30	17
31	13	32	6
33	> 1000	34	3
35	8	36	228
37	9	38	12
39	5	40	10
41	15	42	3
43	4	44	15
45	8	46	73
47	154	48	17
49	130	50	10
51	5	52	24
53	3	54	4
55	30	56	17
57	10	58	35

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

59	11	60	7
61	211	62	17
63	112	64	46
65	22	66	22
67	115	68	18
69	10	70	73
71	30	72	27
73	5	74	5
75	7	76	72
77	4	78	12
79	10	80	17
81	4	82	27
83	10	84	5
85	27	86	60
87	22	88	346
89	9	90	13
91	19	92	8
93	46	94	146
95	19	96	11
97	42	98	145
99	9	100	13
101	15	102	17
103	12	104	9
105	6	106	14
107	12	108	6
109	10	110	11
111	16	112	5
113	28	114	10
115	11	116	8
117	10	118	4
119	4	120	11
121	8	122	12
123	9	124	391

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

125	9	126	4
127	22	128	17
129	> 1000	130	60
131	13	132	34
133	21	134	4
135	12	136	383
137	6	138	4
139	4	140	7
141	853	142	26
143	39	144	17
145	> 1000	146	> 1000
147	> 1000	148	9
149	17	150	140
151	9	152	9
153	15	154	4
155	202	156	35
157	72	158	47
159	649	160	63
161	29	162	4
163	30	164	7
165	370	166	7
167	9	168	30
169	16	170	11
171	20	172	> 1000
173	15	174	5
175	4	176	6
177	27	178	14
179	18	180	39
181	5	182	23
183	3	184	11
185	7	186	2
187	250	188	7
189	4	190	31

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

191	16	192	2
193	3	194	5
195	4	196	83
197	7	198	437
199	14	200	44
201	3	202	26
203	6	204	55
205	11	206	12
207	16	208	3
209	21	210	> 1000
211	8	212	288
213	22	214	594
215	23	216	685
217	8	218	179
219	5	220	26
221	21	222	1
223	13	224	27
225	> 1000	226	> 1000
227	> 1000	228	86
229	14	230	15
231	8	232	4

10

20

30

【0 7 4 1】

本開示の好ましい実施形態が本明細書に示されており、記載されているが、そのような実施形態は、ほんの一例として提供されることが当業者に明らかであろう。多数のバリエーション、変更、及び置換が、本開示から逸脱することなく今では当業者によって思い付くであろう。本明細書に記載の本開示の実施形態に対する様々な代替手段が本開示を実施する際に用いられ得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲が本開示の範囲を定義すること及びこれらの請求項の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの均等物がそれにより包含されることが意図されている。本明細書で引用されるすべての特許及び科学的文献の開示は、それらの全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。任意の組み込まれた題材が本開示の表現内容と矛盾する場合、その表現内容が優先する。

40

【配列表】

2025500878000001.xml

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/081729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/10 C07D487/04 C07D491/107 C07D491/20 C07D493/10 C07D513/10 A61P35/00 A61K31/431 A61K31/438 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 2020/063760 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD [CN]) 2 April 2020 (2020-04-02) claims 1-358; examples 1-184 -----	1-29										
X,P	WO 2022/166844 A1 (HUTCHMED LTD [CN]) 11 August 2022 (2022-08-11) claims 1-27; compounds 156, 176-178 -----	1-29										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 20 March 2023		Date of mailing of the international search report 27/03/2023										
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sáez Díaz, R										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/081729

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/081729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020063760 A1	02-04-2020	CN 112839935 A US 2021393623 A1 WO 2020063760 A1	25-05-2021 23-12-2021 02-04-2020
WO 2022166844 A1	11-08-2022	NONE	

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 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 Q 1/42 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

C 1 2 Q 1/42

C 1 2 N 9/16 B

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,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,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. B R I J

(72)発明者 ギヨーム・ビギス

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 マルク・ピアンシオット

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 イングリッド・デヴィラース

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 ヤン・フォリシェ

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 アリエル・ジュヌヴォアーボレラ

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 アドリアン・エル・ジル

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 6 3。レッドウッド・シティ。サジナウ・ドライブ 7 0 0
。レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド

(72)発明者 アンドレアス・カールソン

フランス国 7 5 0 1 7 パリ。アヴェニュー・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ 4 6。サノフィ

(72)発明者 エレナ・エス・コルトン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 6 3。レッドウッド・シティ。サジナウ・ドライブ 7 0 0
。レヴォリューション・メディスンズ，インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4B063 QA20 QQ33 QR67 QS40 QX10

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 CB27 MA01 MA04 NA14

ZB26 ZB27 ZC20