

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7588095号
(P7588095)

(45)発行日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(24)登録日 令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
A 6 1 K 31/4995(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 30 (全303頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-568429(P2021-568429)
(86)(22)出願日 令和2年5月14日(2020.5.14)
(65)公表番号 特表2022-532758(P2022-532758
A)
(43)公表日 令和4年7月19日(2022.7.19)
(86)国際出願番号 PCT/CN2020/090142
(87)国際公開番号 WO2020/228756
(87)国際公開日 令和2年11月19日(2020.11.19)
審査請求日 令和5年4月14日(2023.4.14)
(31)優先権主張番号 201910400013.0
(32)優先日 令和1年5月14日(2019.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号 201910615987.0
(32)優先日 令和1年7月9日(2019.7.9)

最終頁に続く

(73)特許権者 518405393
上▲海▼翰森生物医▲薬▼科技有限公司
Shanghai Hansoh Bio
medical Co., Ltd.
中華人民共和國201203上▲海▼市
▲張▼江高科技▲園▼区金科路3728
号2号楼
Building 2, No. 3728
Jinke Road, Zhangji
ang Hi-Tech Park, Sh
anghai 201203, China
(73)特許権者 518402015
江▲蘇▼豪森▲薬▼▲業▼集▲団▼有限
公司
Jiangsu Hansoh Phar
最終頁に続く

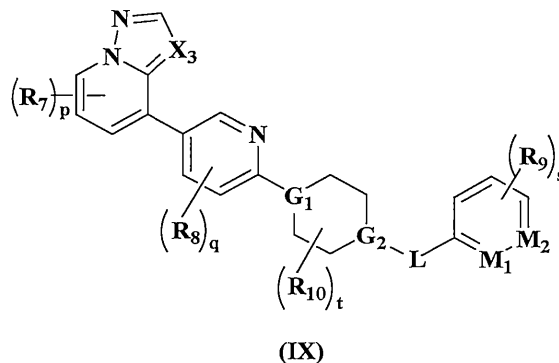
(54)【発明の名称】 二環系誘導体を含む阻害剤、その製造方法及び使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(IX)で表された化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化1】



(ここで、

M₁とM₂は、それぞれ独立してC R_{a a}又はNから選択され；G₁とG₂は、それぞれ独立してC R_{a a}又はNから選択され；Lは結合、- (CH₂)_{n1}C R_{a a}R_{b b}-、- (CH₂)_{n1}N R_{a a}C (O) (CH₂

$\text{)}_{n2}-, -(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n2}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m-, -(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m(\text{CH}_2)_{n2}-, -(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{cc}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-, -(\text{CH}_2)_{n1}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n2}-$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n2}-$ から選択され;

X_3 はN又は CR_5 から選択され;

R_5 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{aa})(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{bb}$ から選択され;

R_7 はアルケニル、アルキニル、複素環基、 $-(\text{C}\equiv\text{C})_{n1}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{C}=\text{C})_{n1}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルケニル、アルキニル、複素環基は更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{dd})(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{C}(\text{O})\text{R}_{ee}$ 及び $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され;

R_8 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され;

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{aa})(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{bb}$ から選択され;

R_{10} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され;

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_{10} は連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換の

10

20

30

40

50

アルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールのの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{a a}、R_{b b}、R_{d d}及びR_{e e}はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールのの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{c c}はそれぞれ独立してシアノ又はアルキニルから選択され；

又は、R_{a a}、R_{b b}、R_{d d}及びR_{e e}の中の任意の二つは連結されて一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換及び無置換のヘテロアリールのの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

tは0、1、2、3、又は4であり；

pは0、1、2、又は3であり；

qは0、1、2、3、又は4であり；

sは0、1、2、3、4、又は5であり；

mは0、1、又は2であり；

n₁は0、1、2、又は3であり；且つ、

n₂は0、1、2、又は3であり；

前記一般式（I X）は、以下の化合物ではない。

10

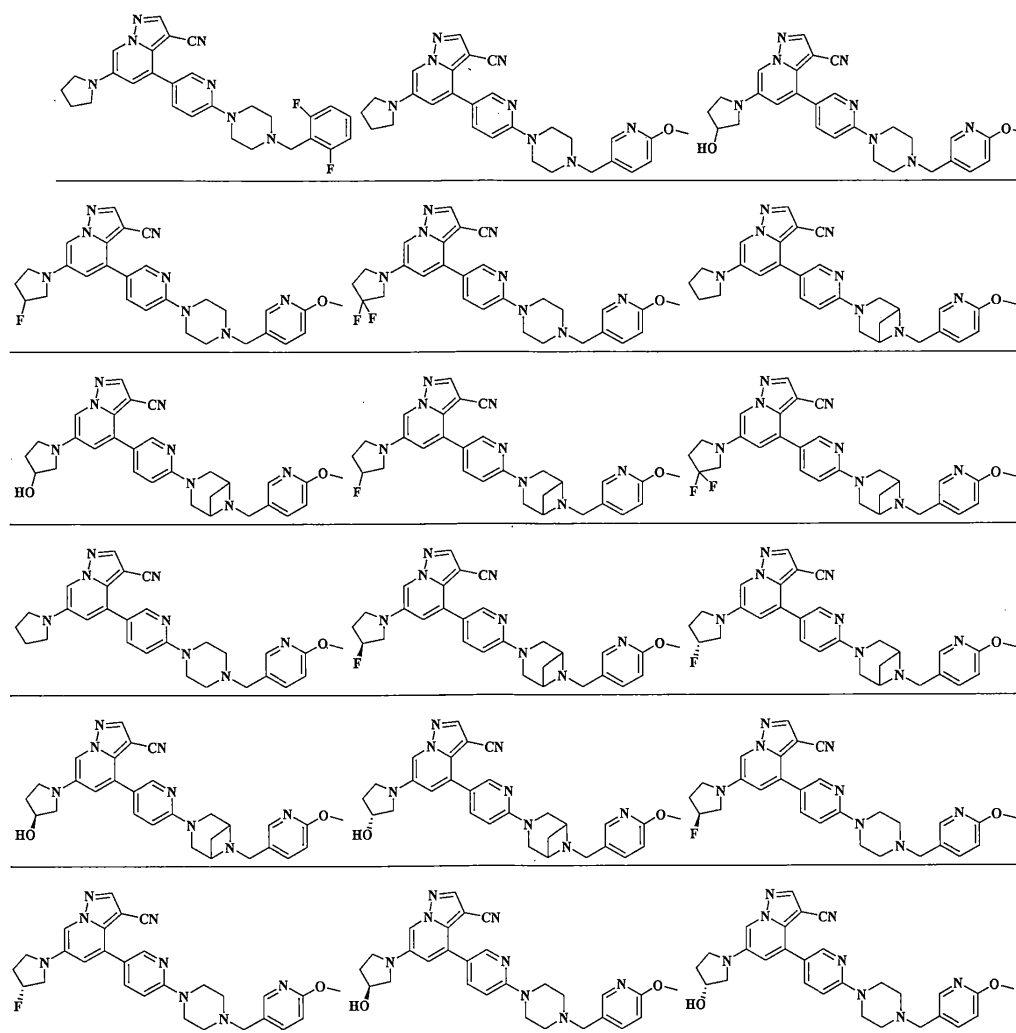
20

30

40

50

【化 2】



10

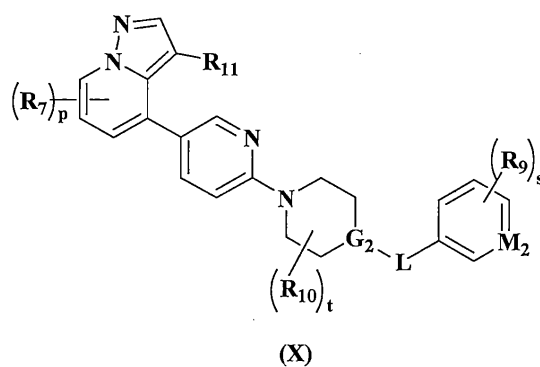
20

30

【請求項 2】

前記一般式 (I X) はさらに一般式 (X) で表された通りである、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



40

(ここで、

G_2 は、 CR_{aa} 又は N から選択され；

M_2 は、 CR_{aa} 又は N から選択され；

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2$

50

) $n_1 C(O)(C R_{aa} R_{bb})_m (CH_2)_{n_2} -$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{cc}$
 $(C R_{aa} R_{bb})_{n_2} -$, $-(CH_2)_{n_1} (O)(CH_2)_{n_2}$ 又は $(CH_2)_{n_1} N R_{aa}$
 $(CH_2)_{n_2} -$ から選択され;

R_7 はアルケニル、アルキニル、複素環基、 $-(C \equiv C)_{n_1} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$
 $-(C = C)_{n_1} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$, $-(CH_2)_{n_1} O(CH_2)_{n_2} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$,
 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} C(O) R_{bb}$, 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} (CH_2)_{n_2} R_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルケニル、アルキニル、複素環基
 は更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル
 、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換
 のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、
 ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、
 イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換の
 シクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換
 のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{dd}$, $-(CH_2)_{n_1} O R_{dd}$, $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{dd}$,
 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{dd}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{dd}$, $-(CH_2)_{n_1} S(O) m R_{dd}$, $-(CH_2)_{n_1} S(O) (=N R_{dd}) (CH_2)_{n_2} R_{ee}$,
 $-(CH_2)_{n_1} N R_{dd} R_{ee}$, $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{dd} R_{ee}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{dd} R_{ee}$,
 $-(CH_2)_{n_1} N R_{dd} C(O) R_{ee}$ 及び $-(CH_2)_{n_1} N R_{dd} S(O) m R_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意
 に置換され;

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル
 、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} O R_{aa}$,
 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} S(O) m R_{aa}$,
 $-(CH_2)_{n_1} S(O) (=N R_{aa}) (CH_2)_{n_2} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$,
 $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{aa} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} C(O) R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} S(O) m R_{bb}$ から選
 択され;

R_{10} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハ
 ロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、
 アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され;

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_{10} は連結されて、一つのシクロアル
 キル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、
 複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル
 、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換
 のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキ
 シ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換
 又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及
 び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置
 換され;

R_{11} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハ
 ロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニ
 ル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} O R_{aa}$,
 $-(CH_2)_{n_1} S R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} S(O) m R_{aa}$, $-(CH_2)_{n_1} N$
 $R_{aa} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{aa} R_{bb}$, $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} C(O) R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} S(O) m R_{bb}$
 から選択され;

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{dd} 及び R_{ee} はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素

化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

R_{cc} はそれぞれ独立してシアノ又はアルキニルから選択され；

又は、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{dd} 及び R_{ee} の中の任意の二つは連結されて一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

20

s は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；

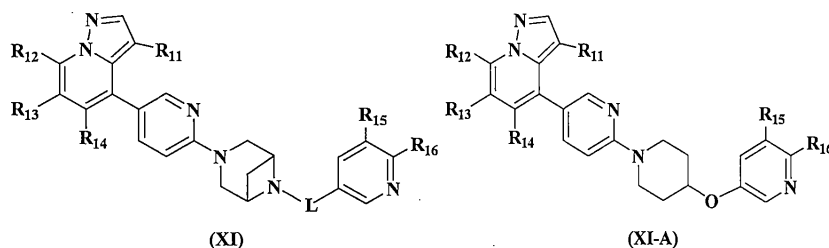
t は 0、1、2、3、又は 4 であり；且つ、

p は 0、1、2、又は 4 ある。）

【請求項 3】

前記一般式 (IX) はさらに一般式 (XI) 又は一般式 (XI-A) で表された通りである、請求項 2 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】



30

(ここで、

R_{12} は水素であり；

R_{13} はアルケニル、アルキニル、複素環基、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 、又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}R_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルケニル、アルキニル、及び複素環基はさらに水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)$

40

50

) OR_{dd} 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{dd})$
 $(CH_2)_{n2}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee}$
 及び $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}S(O)_mR_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基
 で任意に置換され；

R_{14} は水素であり；

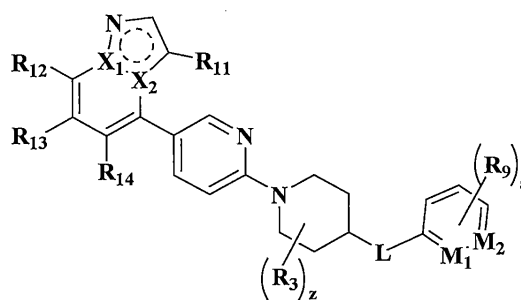
R_{15} と R_{16} はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアル
 キル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ
 、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール又は
 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され；

L 、 R_{11} 、 $R_{aa} \sim R_{ee}$ 、 $n1$ 、 $n2$ 及び m は請求項2に記載された通りである。）

【請求項4】

前記一般式 (I X) はさらに一般式 (XII) で表された通りである、請求項1に記載
 の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化5】



(XII)

(ここで、

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}$ 又は $(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

M_1 と M_2 は、それぞれ独立して CR_{aa} 又は N から選択され；

X_1 は、 N であり；

X_2 は、 C であり；

R_3 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、ア
 ルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル
 、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選
 択され；

R_{11} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハ
 ロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニ
 ル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選
 択され；

$(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{bb}$ から選択され；

z は 0、1、2、3、又は 4 であり；

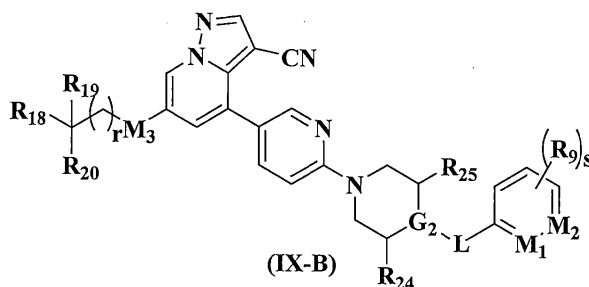
s は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；

$\text{R}_{12} \sim \text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{aa} \sim \text{R}_{ee}$ 、 $n1$ 、 $n2$ 及び m は請求項 3 に記載された通りである。）

【請求項 5】

前記一般式 (IX) はさらに一般式 (IX-B) で表された通りである、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 6】



(ここで、

L は結合、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n2}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m(\text{CH}_2)_{n2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{cc}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n2}-$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n2}-$ から選択され；

G_2 は N 又は CR_{aa} から選択され；

M_1 は N 又は CR_{aa} から選択され；

M_2 は N 又は CR_{aa} から選択され；

M_3 は結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NCH}_3-$ から選択され；

R_9 は水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリール又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{aa}$ から選択され；

R_{18} と R_{19} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され；

又は、 R_{18} と R_{19} はそれと連結された炭素原子と一緒に C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、ここで、前記 C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基は更に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、シアノ及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{20} は、シアノ又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され；

又は、R₂₄とR₂₅はそれと連結された炭素原子及びG₂と一緒にC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

rは0、1、又は2であり；

sは0、1、2、又は3である。）

【請求項6】

R₉は水素、重水素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃重水素化アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃重水素化アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3～8員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

前記一般式(I X-B)において、R₁₈とR₁₉はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃重水素化アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃重水素化アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3～8員複素環基、C₆₋₁₀アリール又は5～10員ヘテロアリールから選択され；

又は、R₁₈とR₁₉はそれと連結された炭素原子と一緒にC₃₋₆シクロアルキル又は1～2個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む3～7員複素環基を形成し；

R₂₀は、シアノ又はC₂₋₄アルキニルから選択され；

R₂₄とR₂₅はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃重水素化アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3～8員複素環基、C₆₋₁₀アリール又は5～10員ヘテロアリールから選択され；

又は、R₂₄とR₂₅はそれと連結された炭素原子及びG₂と一緒にC₃₋₆シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成する、請求項5に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Lは-CH₂-, -CD₂-, -O-又は-NHC(O)-から選択され；

G₂はN、CH又はCCH₃から選択され；

M₁はN、CH又はCCH₃から選択され；

M₂はN又はCHから選択され；

R₉は水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、重水素化メトキシ又はシクロプロポキシから選択され；

R₁₈とR₁₉はそれぞれ独立して、水素、メチル、エチニル、アミノ、シアノ又はヒドロキシから選択され；

又は、R₁₈とR₁₉はそれと連結された炭素原子と一緒にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラン、ビシクロ[1, 1, 1]ペンタン又は1-イミノ-1-オキソチオピランを形成し；

R₂₀は、エチニル又はシアノから選択され；

R₂₄とR₂₅はそれぞれ独立して、水素又はメチルから選択され；

又は、R₂₄とR₂₅はそれと連結された炭素原子及びG₂と一緒にアゼチジニルを形成する、請求項5に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

前記一般式(I X)はさらに一般式(X I I I)で表された通りである、請求項2に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

10

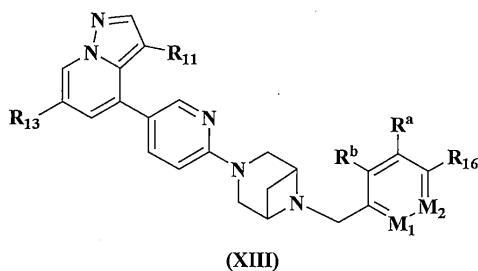
20

30

40

50

【化 7】

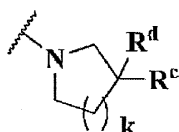


(ここで、

R_{11} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_{13} は、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_b)_mR_{cc}$ 又は

【化 8】



から選択され；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_{cc} はシアノ又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^c と R^d はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

又は、 R^c と R^d はそれと隣接された炭素原子と一緒に C_{3-8} シクロアルキルを形成し、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

M_1 と M_2 は、それぞれ独立して $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され；

R_{16} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^a と R^b はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

k は0、1、又は2の整数であり；

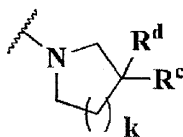
n_1 は1、2、又は3の整数であり；

m は1、2、又は3の整数である。)

【請求項 9】

R_{11} は水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、又は C_{1-3} アルキルから選択され；

R_{13} は、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $-OCH_2CR_{aa}R_{bb}R_{cc}$ 又は【化 9】



から選択され；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_{cc} はシアノ又は C_{2-4} アルキニルから選択され；

R^c と R^d はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシから選択され；

又は、 R^c と R^d はそれと隣接した炭素原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキルを形成し、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

M_1 は $-N-$ であり、 M_2 は $-CH-$ であり、又は、 M_1 は $-CH-$ であり、 M_2 は $-N-$ であり；

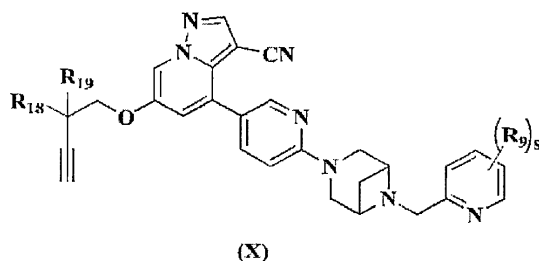
R_{16} は水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシであり；

R^a と R^b はそれぞれ独立して、水素、重水素又はハロゲンから選択される、請求項 8 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記一般式 (IX) はさらに一般式 (X) で表された通りである、請求項 5 に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 10】



【請求項 11】

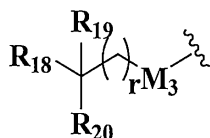
R_{18} と R_{19} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6 員複素環基、 C_{6-10} アリール又は 5～6 員ヘテロアリールから選択され；

R₉は水素、重水素、C₁–3アルキル、C₁–3重水素化アルキル、C₁–3ハロアルキル、C₁–3アルコキシ、C₁–3重水素化アルコキシ、C₁–3ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂–4アルケニル又はC₂–4アルキニルから選択され；

sは、0、1、2又は3である、請求項10に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

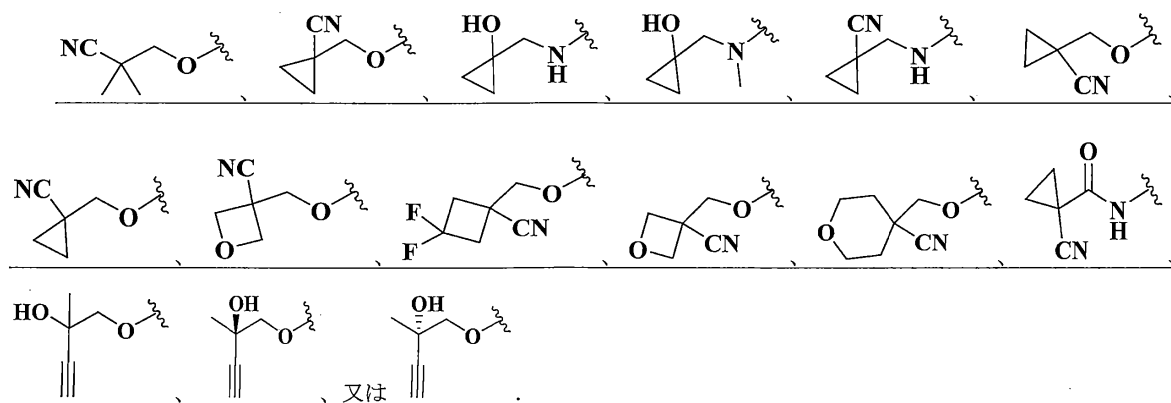
【化11】



10

は、

【化12】



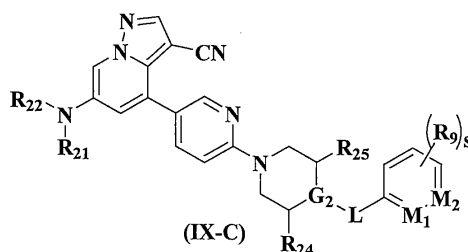
20

である、請求項5に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

前記一般式(I X)はさらに一般式(I X-C)で表された通りである、請求項1に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化13】



40

(ここで、

Lは結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

G₂はN又はCR_{aa}から選択され；

M₁はN又はCR_{aa}から選択され；

M₂はN又はCR_{aa}から選択され；

50

R₉は水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆重水素化アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆重水素化アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

R₂₁とR₂₂はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆重水素化アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆重水素化アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール、-C(O)R_{aa}又は-(CH₂)_{n1}R_{aa}から選択され；

10

又は、R₂₁とR₂₂はそれらと連結された炭素原子と一緒に3～12員複素環基を形成し、ここで、前記3～12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R₂₄とR₂₅はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆重水素化アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆重水素化アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

20

又は、R₂₄とR₂₅はそれと連結された炭素原子及びG₂と一緒にC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

R_{aa}及びR_{bb}はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基又はC₆₋₁₄アリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基及びC₆₋₁₄アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{cc}はシアノから選択され；

30

又はR_{aa}及びR_{bb}のいずれか2つは、任意に連結してC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、ここで、C₃₋₈シクロアルキル及び3～12員複素環基は更に、任意に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

sは0、1、2又は3である。）

【請求項14】

Lは結合、-(CH₂)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-、-(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n2}-、-(CH₂)_{n1}C(O)(CH₂)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-、-(CH₂)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH₂)_{n2}-、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-、-(CH₂)_{n1}(O)(CH₂)_{n2}-又は-(CH₂)_{n1}NR_{aa}(CH₂)_{n2}-から選択され；

40

G₂はN又はCR_{aa}から選択され；

M₁はN又はCR_{aa}から選択され；

M₂はN又はCR_{aa}から選択され；

R₉は水素、重水素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃重水素化アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃重水素化アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3～8員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

50

R_{21} と R_{22} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 $-C(O)R_{aa}$ 又は $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{21} と R_{22} はそれらと連結された炭素原子と一緒に3～8員複素環基を形成し、ここで、前記3～8員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれと連結された炭素原子及び G_2 と一緒に C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成し；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基又は C_{6-10} アリールから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基及び C_{6-10} アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{cc} はシアノから選択され；

又は R_{aa} 及び R_{bb} のいずれか2つは、任意に連結して C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成し、ここで、 C_{3-6} シクロアルキル及び3～8員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される、請求項13に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

L は $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NHC(O)-$ から選択され；

G_2 は N 、 CH 又は CH_3 から選択され；

M_1 は N 、 CH 又は CH_3 から選択され；

M_2 は N 又は CH から選択され；

R_9 は水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、重水素化メトキシ又はシクロプロポキシから選択され；

R_{21} と R_{22} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、 $-C(O)R_{aa}$ 又は $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{21} と R_{22} はそれらと連結された炭素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルを形成し、ここで、アゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルは更に、水素、 C_{1-3} アルキル、シアノ、ヒドロキシ又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素又はメチルから選択され；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれと連結された炭素原子及び G_2 と一緒にアゼチジニルを形成し；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキル

10

20

30

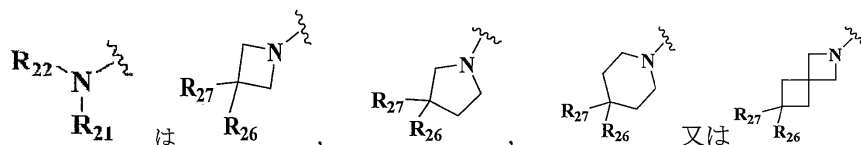
40

50

、C₁–₃アルコキシ、C₁–₃ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃–₆シクロアルキル又は3～8員複素環基から選択され、ここで、前記C₁–₃アルキル、C₁–₃アルコキシ、C₁–₃ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃–₆シクロアルキル又は3～8員複素環基は更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁–₃アルキル又はC₁–₃ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；R_{cc}はシアノから選択される、請求項13に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

【化14】



10

から選択される、請求項14に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

(ここで、

R₂₆とR₂₇はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、C₁–₃アルキル、C₁–₃ヒドロキシアルキルから選択される。)

20

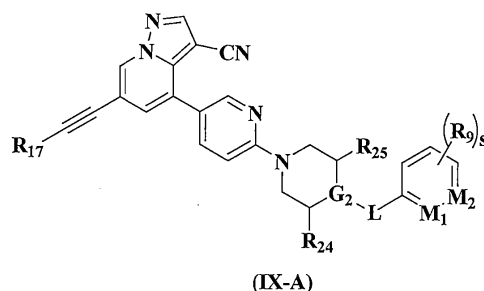
【請求項17】

R₂₆とR₂₇はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、メチル又はヒドロキシイソプロピルから選択される、請求項16に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

前記一般式(IX)はさらに一般式(IX-A)で表された通りである、請求項1に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化15】



30

(ここで、

Lは結合、–(CH₂)_{n1}CR_{aa}R_{bb}–、–(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n2}–、–(CH₂)_{n1}C(O)(CH₂)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m–、–(CH₂)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH₂)_{n2}–、–(CH₂)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}–、–(CH₂)_{n1}(O)(CH₂)_{n2}–又は–(CH₂)_{n1}NR_{aa}(CH₂)_{n2}–から選択され；

40

G₂はN又はCR_{aa}から選択され；

M₁はN又はCR_{aa}から選択され；

M₂はN又はCR_{aa}から選択され；

R₉は水素、重水素、C₁–₆アルキル、C₁–₆重水素化アルキル、C₁–₆ハロアルキル、C₁–₆アルコキシ、C₁–₆重水素化アルコキシ、C₁–₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂–₆アルケニル、C₂–₆アルキニル、C

50

3-8シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

R₁₇はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリール又は-(CR_{aa}R_{bb})R_{cc}から選択され、ここで、前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルキニル、3～12員複素環基及び5～12員ヘテロアリールは更に、水素、C₁₋₆ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、アミノ、イミノ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆シアノアルキル、C₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；
R₂₄とR₂₅はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆重水素化アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆重水素化アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～12員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

又は、R₂₄とR₂₅はそれと連結された炭素原子及びG₂と一緒にC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

R_{aa}及びR_{bb}はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基又はC₆₋₁₄アリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基及びC₆₋₁₄アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{cc}はシアノから選択され；

又はR_{aa}及びR_{bb}のいずれか2つは、任意に連結してC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、ここで、前記C₃₋₈シクロアルキル及び3～12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

n₁は0、1又は2であり；

n₂は0、1又は2であり；

mは0、1又は2であり；

sは0、1、2又は3である。)

【請求項19】

Lは結合、-(CH₂)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-, -(CH₂)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH₂)_{n2}-, -(CH₂)_{n1}C(O)(CH₂)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-, -(CH₂)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH₂)_{n2}-, -(CH₂)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-, -(CH₂)_{n1}(O)(CH₂)_{n2}-又は-(CH₂)_{n1}NR_{aa}(CH₂)_{n2}-から選択され；

G₂はN又はCR_{aa}から選択され；

M₁はN又はCR_{aa}から選択され；

M₂はN又はCR_{aa}から選択され；

R₉は水素、重水素、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃重水素化アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃重水素化アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3～8員複素環基、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール又は-(CH₂)_{n1}OR_{aa}から選択され；

R₁₇はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₂₋₄アルキニル、3～8員複素環基、5～10員ヘテロアリール又は-(CR_{aa}R_{bb})R_{cc}から選択され、ここで、前記C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₂₋₄アルキニル、3～8員複素環基及び5～10員ヘテロアリールは更に、水素、C₁₋₃

ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、アミノ、イミノ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_nOR_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれと連結された炭素原子及び G_2 と一緒に C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成し；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基又は C_{6-10} アリールから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基及び C_{6-10} アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{cc} はシアノから選択され；

又は R_{aa} 及び R_{bb} のいずれか2つは、任意に連結して C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成し、ここで、 C_{3-6} シクロアルキル及び3～8員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される、請求項18に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

L は $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NHC(O)-$ から選択され；

G_2 はN、CH又は CH_3 から選択され；

M_1 はN、CH又は CH_3 から選択され；

M_2 はN又はCHから選択され；

R_9 は水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、重水素化メトキシ又はシクロプロポキシから選択され；

R_{17} は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、3～8員複素環基、5～10員ヘテロアリール又は $-(CR_{aa}R_{bb})R_{cc}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{2-4} アルキニル、3～8員複素環基及び5～10員ヘテロアリールは更に、水素、 C_{1-3} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、アミノ、イミノ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素又はメチルから選択され；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれと連結された炭素原子及び G_2 と一緒にアゼチジニルを形成し；

R_{aa} 及び R_{bb} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基又は C_{6-10} アリールから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、3～8員複素環基及び C_{6-10} アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{cc} はシアノから選択され；

又は R_{aa} 及び R_{bb} のいずれか2つは、任意に連結して C_{3-6} シクロアルキル又は3～8員複素環基を形成し、ここで、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び3～8員複素環基は更に

、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃ヒドロキシアルキルから選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される、請求項18に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

Lは結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_m(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

R₅はシアノ、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ から選択され；

R₇はC₂₋₆アルキニル、3～12員複素環基、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}CR_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ から選択され、ここで、前記C₂₋₆アルキニル、3～12員複素環基は更に、水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆シアノアルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、C₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R₈は水素又はハロゲンから選択され；

R₉は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン又は $-OR_{aa}$ から選択され；

R₁₀は水素、C₁₋₆アルキル又はアミノから選択され；

又は、任意の二つの隣接する又は隣接していないR₁₀は連結されて一つのC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

R_{aa}及びR_{bb}はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基又はC₆₋₁₄アリールから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基及びC₆₋₁₄アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

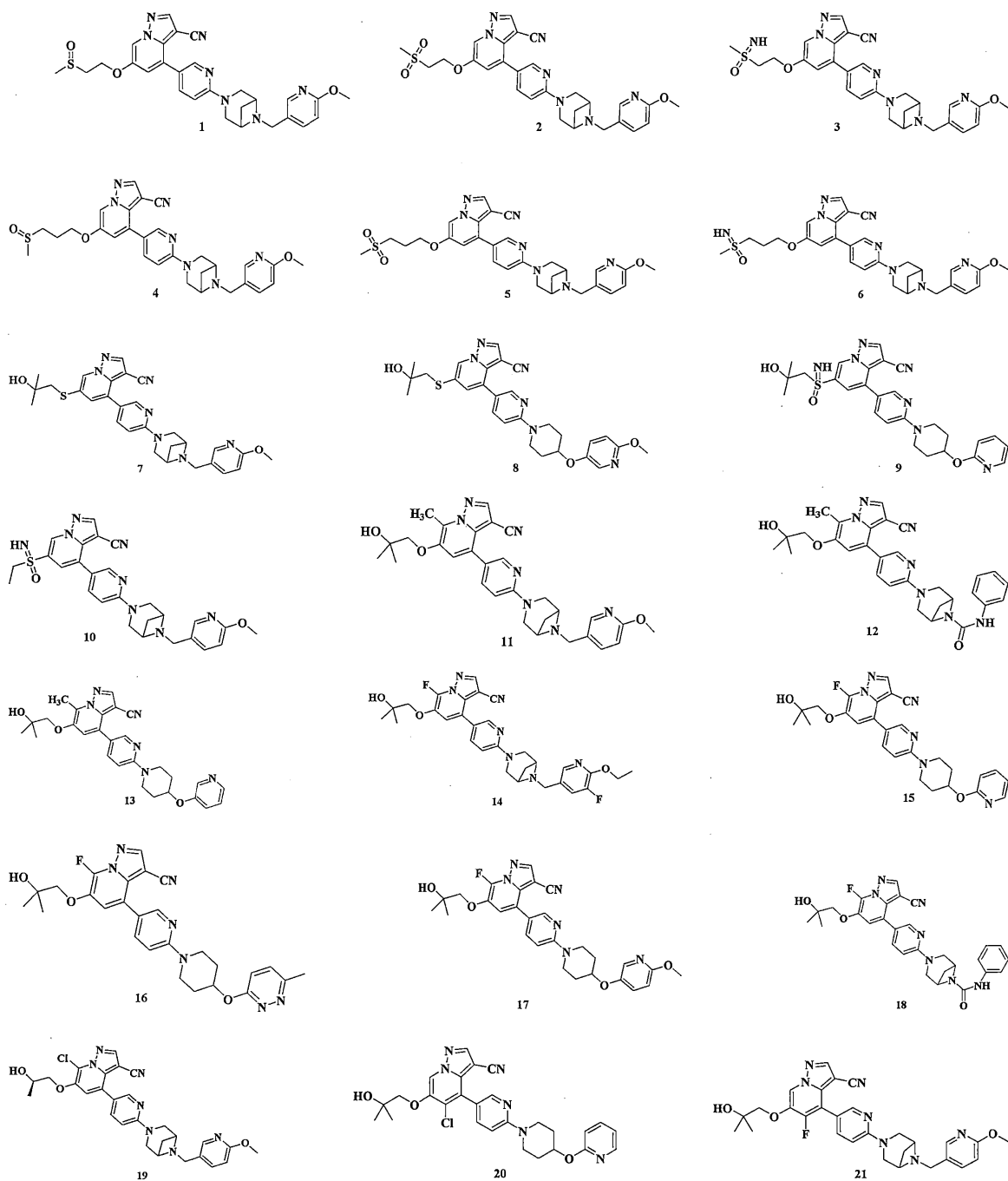
R_{cc}はそれぞれ独立して、シアノから選択され；

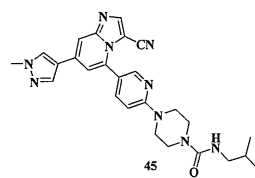
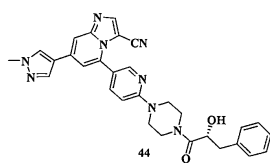
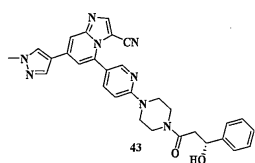
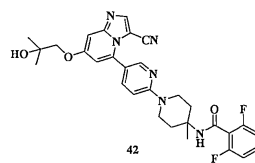
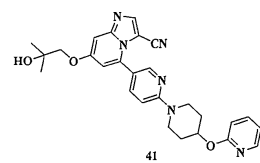
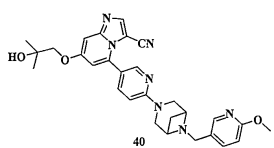
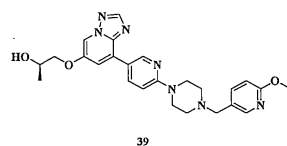
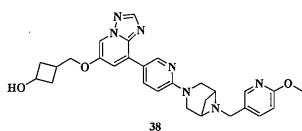
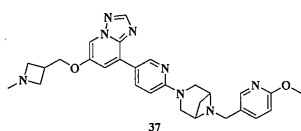
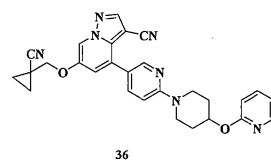
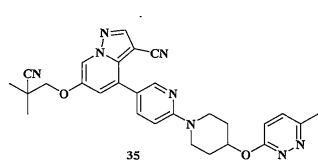
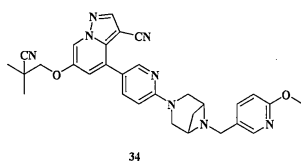
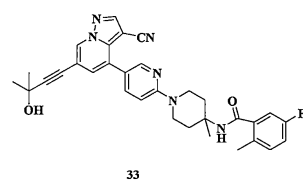
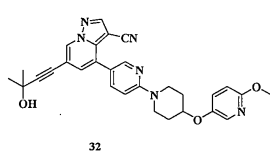
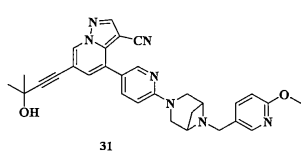
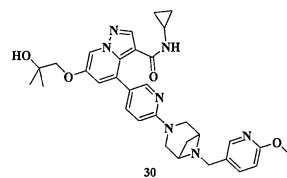
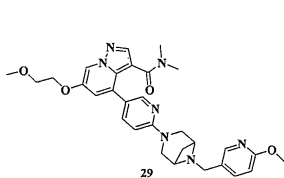
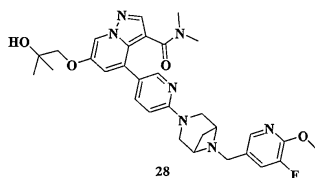
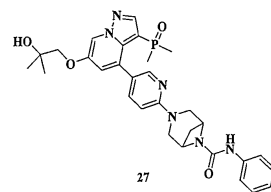
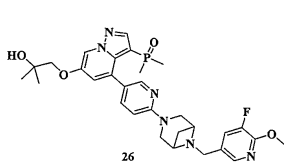
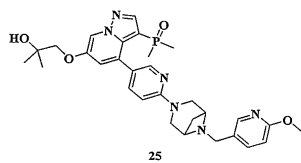
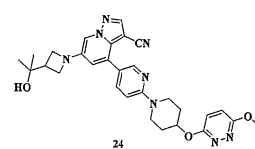
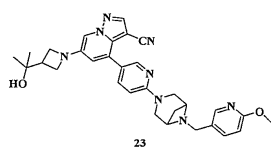
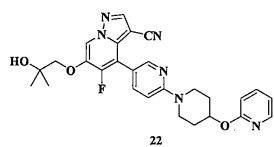
又は、R_{aa}及びR_{bb}の中の任意の二つは連結されて、一つのC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成でき、ここで、前記C₃₋₈シクロアルキル及び3～12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

化合物の具体的な構造は以下の通りである、化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【化 16】





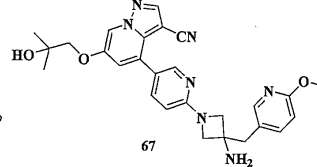
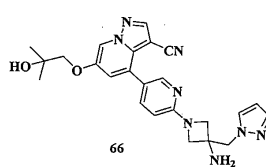
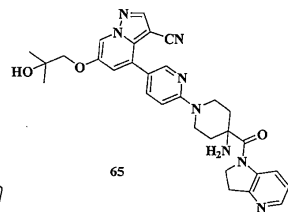
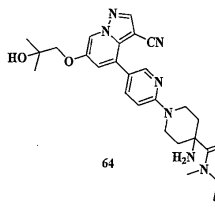
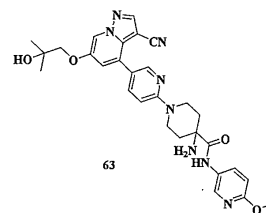
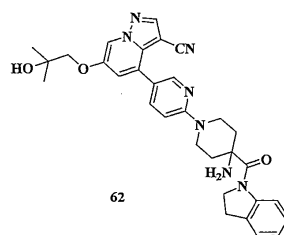
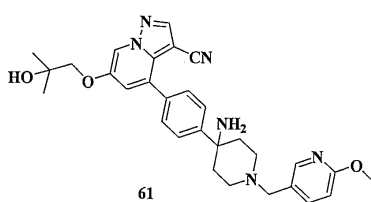
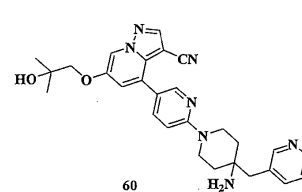
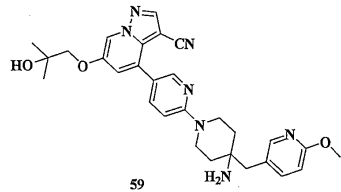
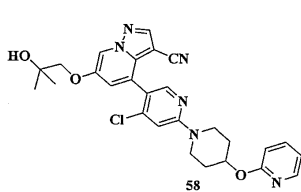
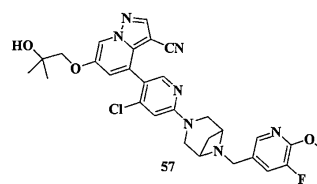
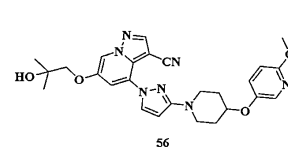
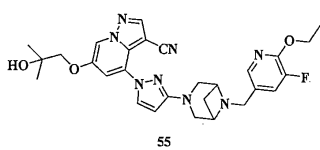
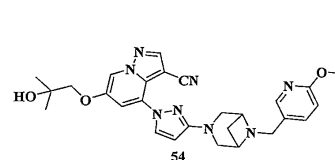
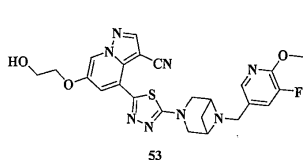
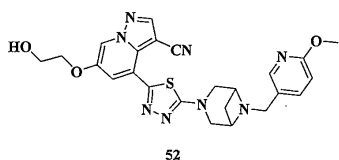
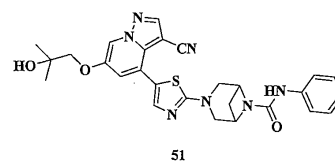
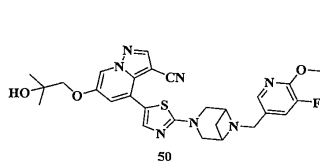
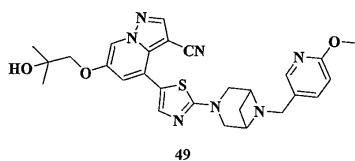
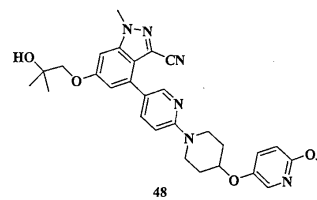
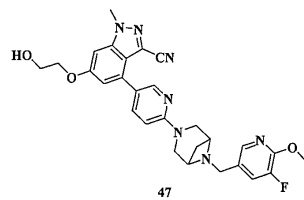
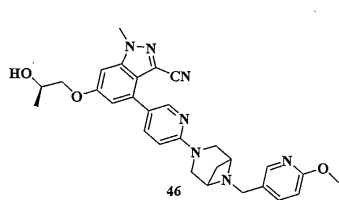
10

20

30

40

50



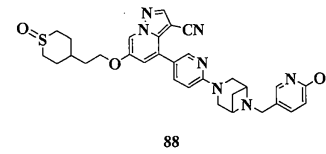
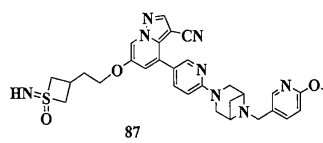
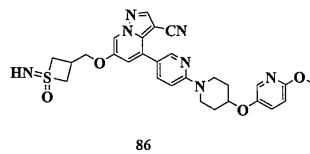
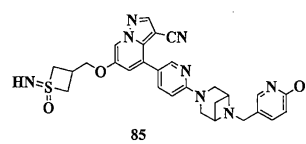
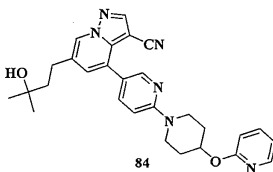
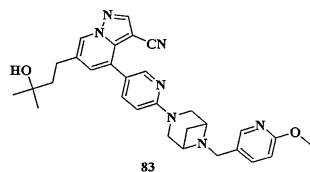
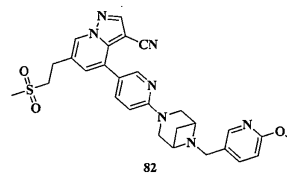
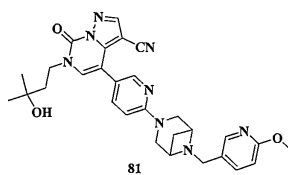
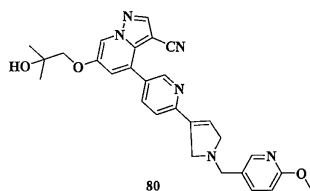
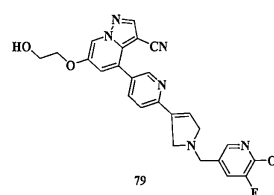
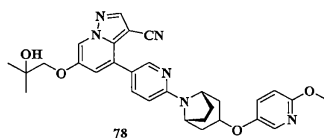
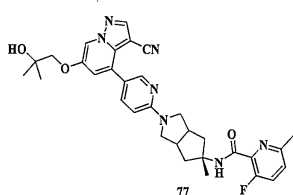
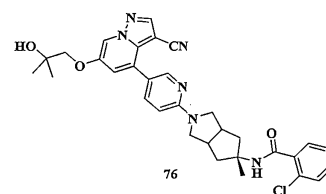
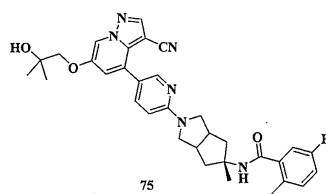
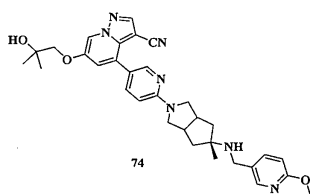
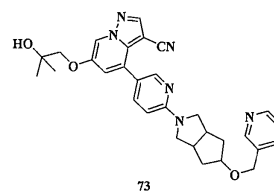
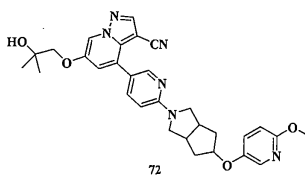
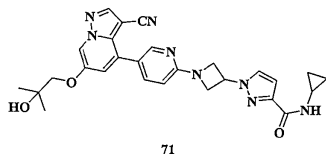
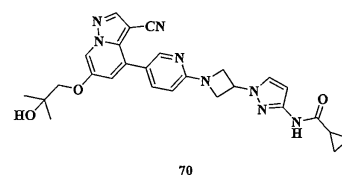
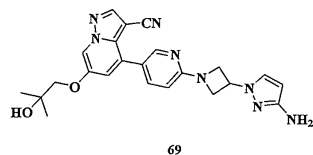
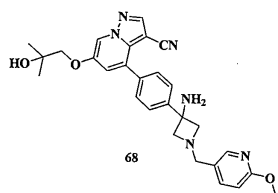
10

20

30

40

50



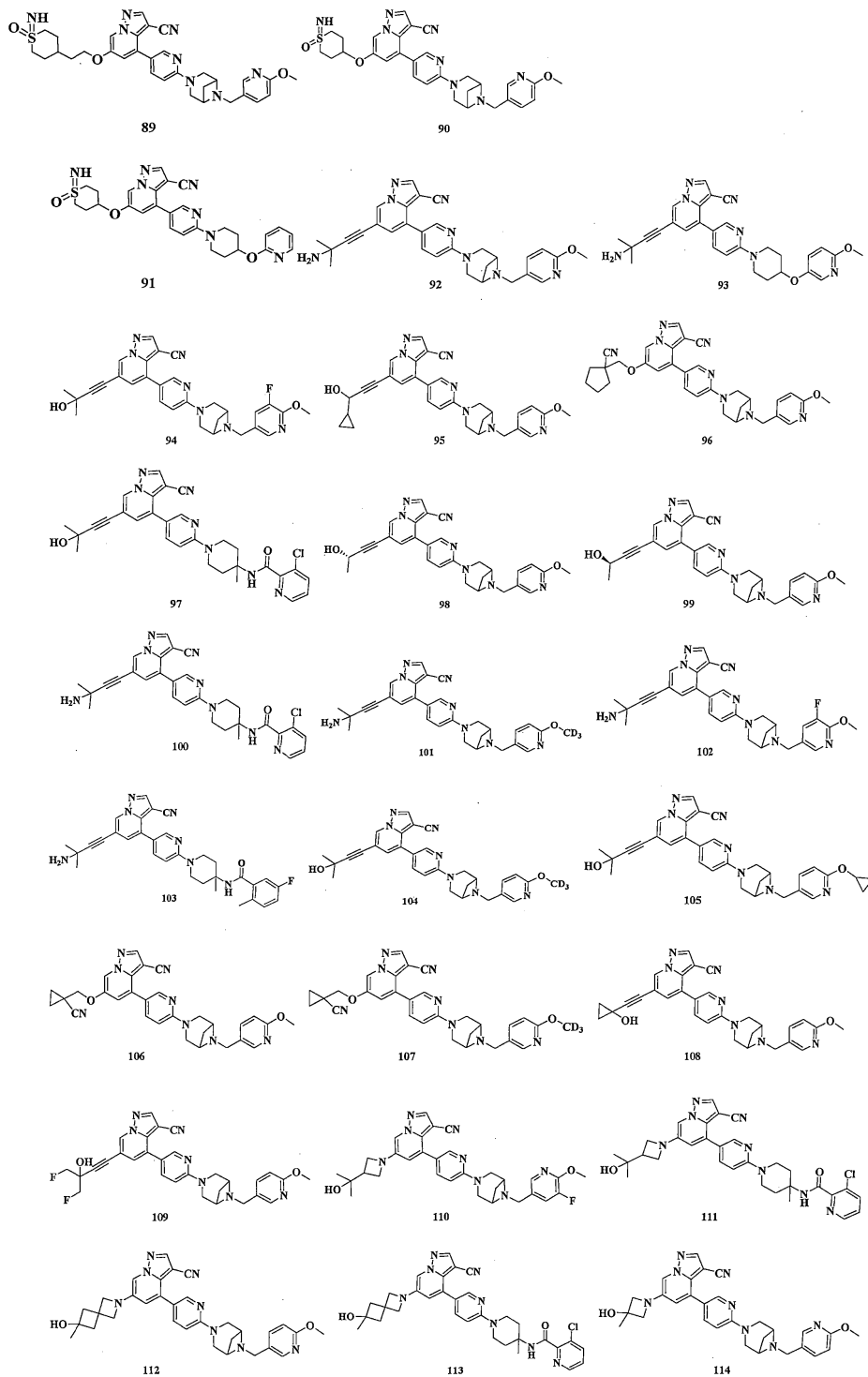
10

20

30

40

50



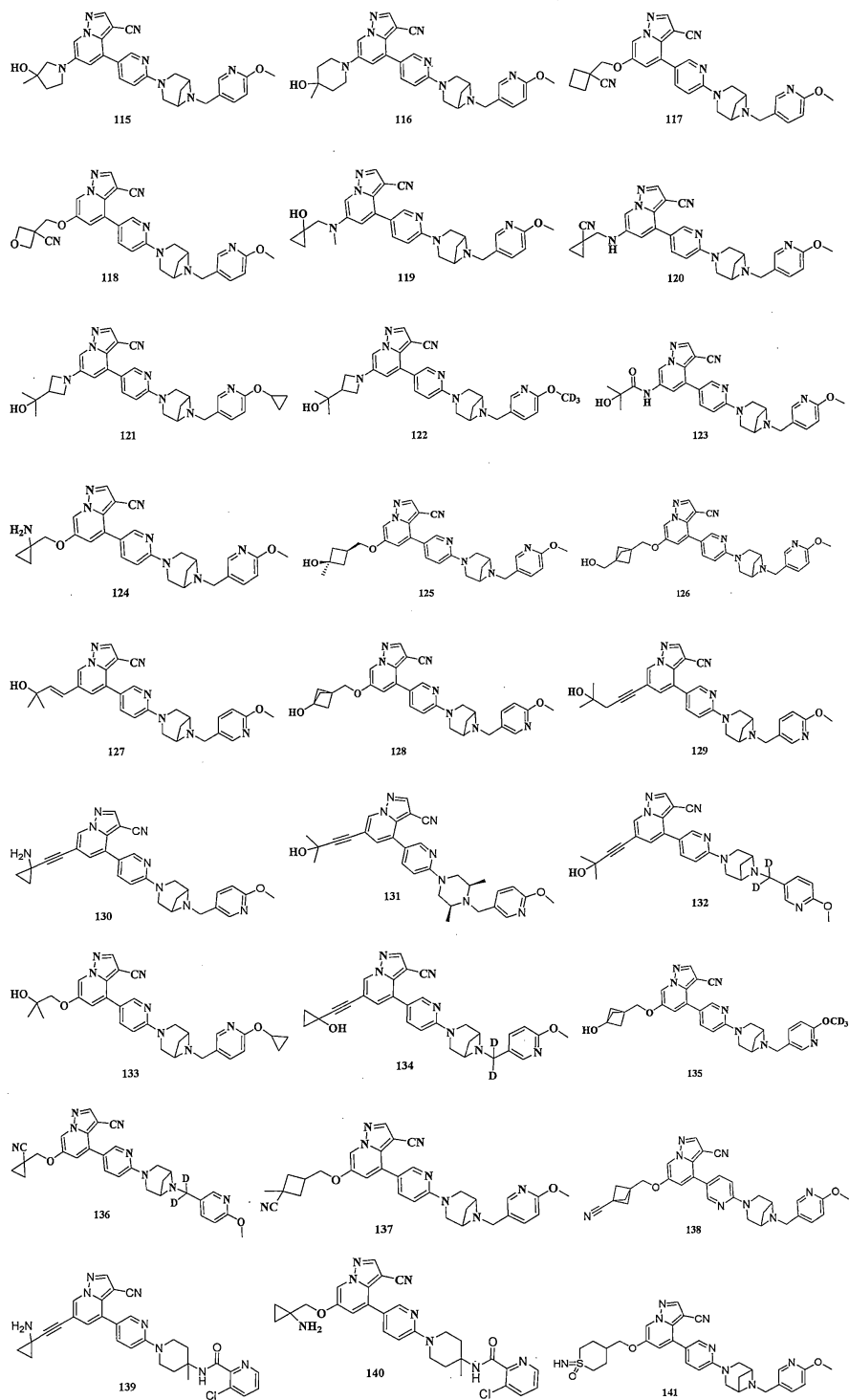
10

20

30

40

50



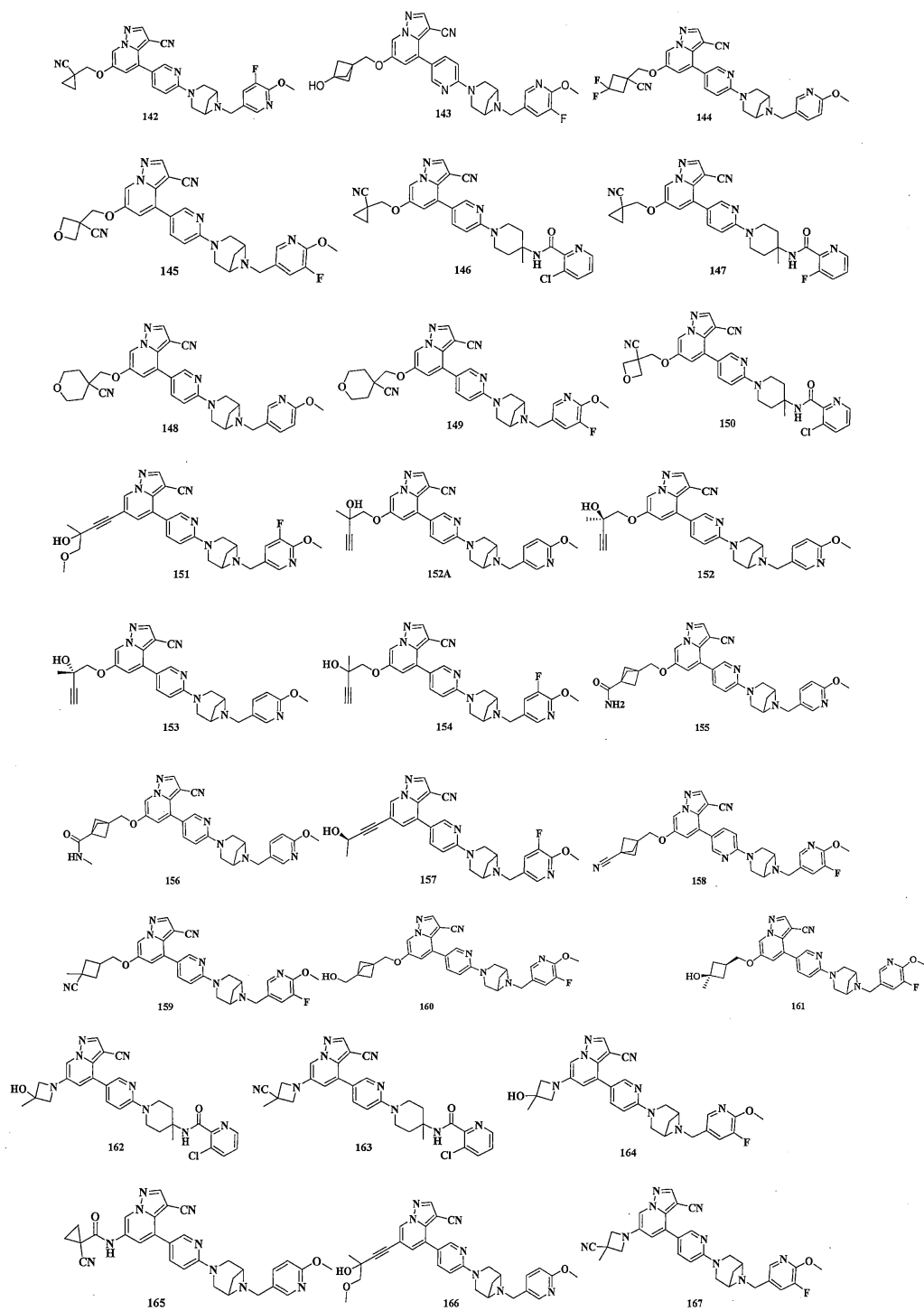
10

20

30

40

50



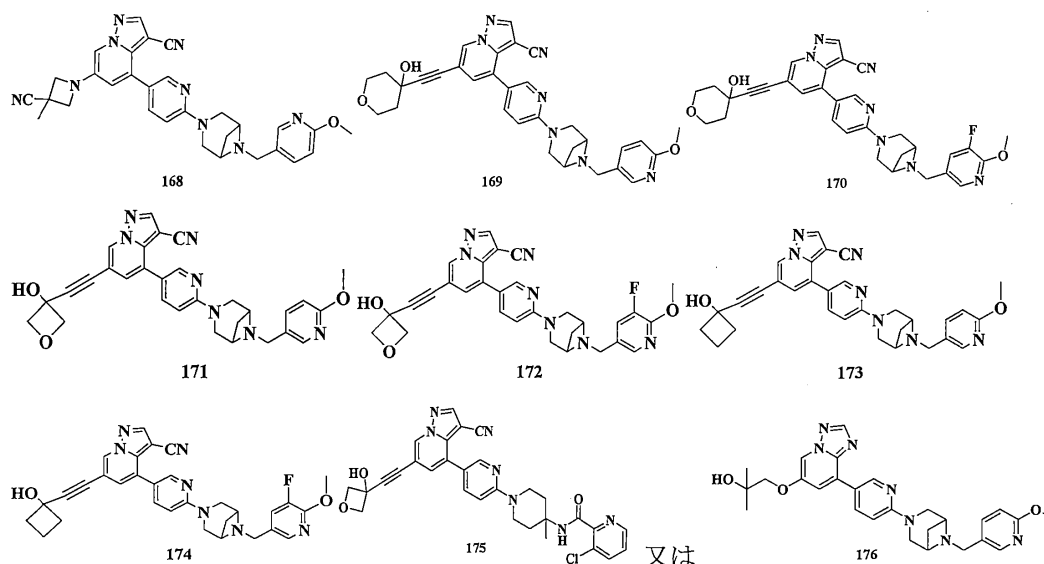
10

20

30

40

50



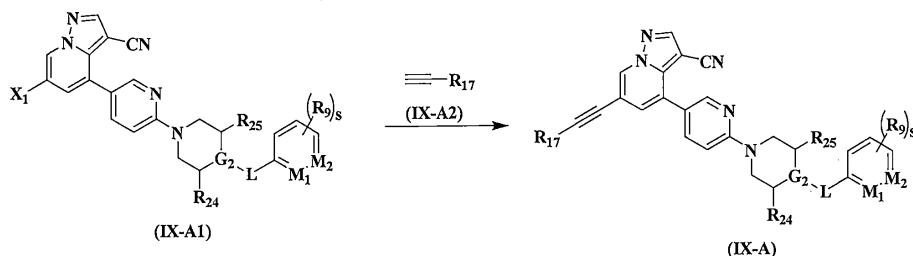
10

【請求項 23】

一般式 (IX-A1) と一般式 (IX-A2) とを、カップリング反応させて、一般式 (IX-A) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得るステップを含む、請求項 18 に記載の一般式 (IX-A) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法。

20

【化 17】



30

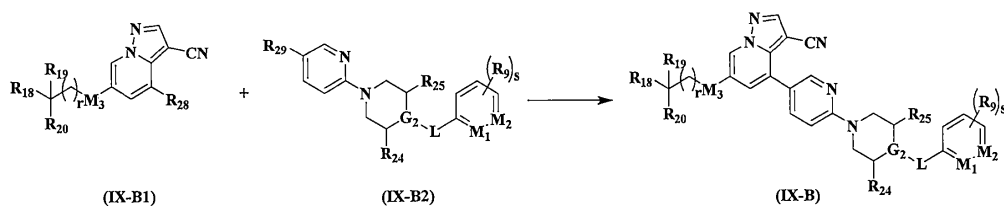
(ここで、

X_1 はハロゲンから選択される。)

【請求項 24】

一般式 (IX-B1) と一般式 (IX-B2) とを反応させて、一般式 (IX-B) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得るステップを含む、請求項 5 に記載の一般式 (IX-B) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法。

【化 18】



40

(ここで、

R_{28} は、ハロゲン、ボロン酸又はボロン酸エステルから選択され；

R_{29} は、ハロゲン、ボロン酸又はボロン酸エステルから選択され；

R_{28} がハロゲンから選択される場合、 R_{29} はボロン酸又はボロン酸エステルから選択

50

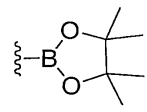
され；

R_{28} がボロン酸又はボロン酸エステルから選択される場合、 R_{29} はハロゲンである。
)

【請求項 25】

R_{28} は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-B(OH)_2$ 、又は

【化 19】

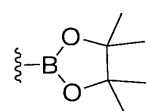


10

から選択され；

R_{29} は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-B(OH)_2$ 、又は

【化 20】



から選択され；

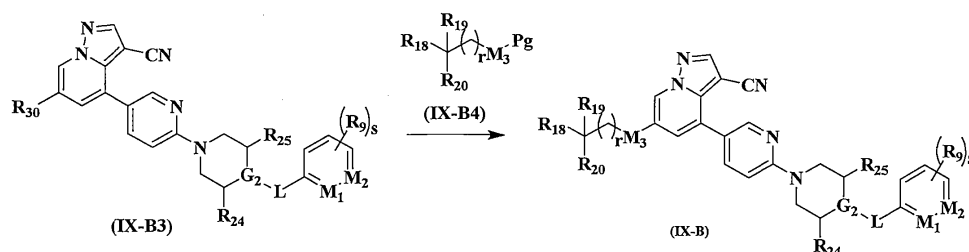
R_{28} がハロゲンから選択される場合、 R_{29} はボロン酸又はボロン酸エステルから選択され；

R_{28} がボロン酸又はボロン酸エステルから選択される場合、 R_{29} はハロゲンである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

一般式 (IX-B3) と一般式 (IX-B4) とを、反応させて、一般式 (IX-B) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得るステップを含む、請求項 5 に記載の一般式 (IX-B) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法。

【化 21】



20

30

(ここで、

R_{30} はハロゲン、ヒドロキシから選択され；

Pg は、水素、ハロゲン又はヒドロキシ保護基から選択され；

Pg がヒドロキシ保護基である場合、メチル、tert-ブチル、トリフェニル、メチルチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、ピバロイル、ベンジルエーテル、メトキシメチル、トリメチルシリル、テトラヒドロフラニル、tert-ブチルジメチルシリル、アセチル、ベンゾイル又はp-トルエンスルホンイルから選択され；

M_3 が $-O-$ である場合、 Pg は水素又はヒドロキシ保護基から選択される。)

【請求項 27】

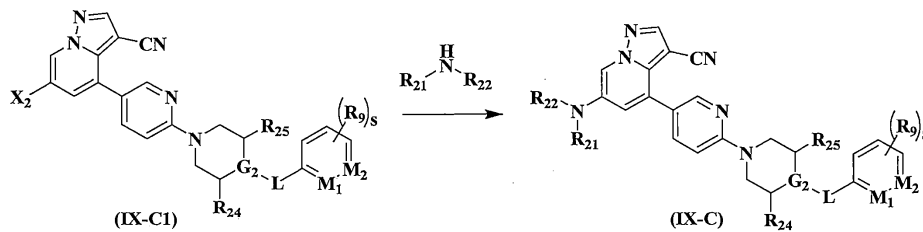
一般式 (IX-C1) と一般式 (IX-C2) とを、反応させて、一般式 (IX-C) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得るステップを含

40

50

む、請求項 13 に記載の一般式 (IX-C) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法。

【化 22】



10

(ここで、

X_2 はハロゲンから選択される。)

【請求項 28】

治療有効量の請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の各一般式で表される化合物及びその立体異性体又はその薬学的に許容される塩、ならびに 1 つ又は複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 29】

RET 阻害剤関連医薬の製造における請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の各一般式で表される化合物及びその立体異性体又はその薬学的に許容される塩、又は請求項 28 に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項 30】

非小細胞肺癌、線維肉腫、膵臓腫瘍、髄質甲状腺がん、乳頭状甲状腺腫瘍、軟部肉腫、高悪性度固形腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍の関連する疾患を治療及び／又は予防する医薬の製造における請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の各一般式で表される化合物及びその立体異性体又はその薬学的に許容される塩、又は請求項 28 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本発明は出願日が 2019 年 5 月 14 日である中国特許出願 CN 201910400013.0、出願日が 2019 年 7 月 9 日である中国特許出願 CN 20191061598.7、出願日が 2019 年 8 月 30 日である中国特許出願 CN 201910816375.8、出願日が 2019 年 9 月 20 日である中国特許出願 CN 201910895078.8、出願日が 2020 年 3 月 13 日である中国特許出願 CN 202010177893.2 の優先権を主張する。本出願は、前記中国特許出願の全文を引用する。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、薬物合成分野に属し、具体的に、二環系誘導体を含む阻害剤、その製造方法及び使用に関する。

【背景技術】

40

【0003】

RET (rearranged during transfection) タンパク質は染色体 10 に位置するプロトオンコジーン RET によってコードされ、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内キナーゼドメインからなる受容体型チロシンキナーゼである。RET リガンドはグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) ファミリーリガンド (GFLs) で、例えば、GDNF、ニューロツリン (NRTN)、アルテミン (ARTN)、ペルセフィン (PSPN) であり、受容体を活性化するには、更に補助受容体 GFR α ファミリーの協同効果を必要とし、GFLs は GFR α と二量体を形成し、RET に結合してそれをコレステロールが豊富な膜領域に動員し、RET タンパク質は二量体化して自己リン酸化が発生し、それによって RAS-MAPK、PI3K-AKT、PKC など

50

の下流のシグナル伝達経路を活性化する。RETは、胚発生時の腎臓及び腸管神経系の発達に重要な役割を果たし；また、神経内分泌、造血及び男性の生殖細胞等の組織の恒常性にも重要である。

【0004】

RETタンパク質機能の障害は様々な病気の発生をもたらす。発達過程において、RETタンパク質機能の欠如は、例えば、ヒルシュブルグ病（HSCR）、先天性腎尿路異常（CAKUT）などの一連の先天性疾患につながる可能性がある。点突然変異と染色体再配列によって引き起こされるRETタンパク質融合を含むRETタンパク質の活性化突然変異も、多くの病気の発生に関連している。RET融合は主に非小細胞肺癌（NSCLC）患者の1～2％及び甲状腺乳頭癌の5～10％で発生する一方、RET突然変異は主に甲状腺髄様癌の60％で発生し、又、RETタンパク質の活性化突然変異は、乳癌、胃癌、腸癌、慢性骨髄単球性白血病等の他の多くの腫瘍のいずれにも見られる。

【0005】

大きな臨床ニーズがあるにも関わらず、現在のところ、RET標的に対する治療法にはまだ大きな限界があり、ALK、EGFRなどの標的薬の臨床での極めて優れた治療効果とは異なり、RET標的はまだ承認された標的薬がない。現在、臨床医薬では主に、バンデチニブとカボザンチニブ等のマルチキナーゼ阻害剤（MKI）を使用しているが、これらのマルチキナーゼ阻害剤は、選択性が低く、副作用が大きく、効果が低い欠点があり、又、治療過程における薬剤耐性の問題も克服できない。

【0006】

RET標的薬の需要により、国内外の多くの製薬会社がRET特異的標的薬を開発するようになり、その中で比較的に突出したものは、臨床Ⅰ／Ⅱ相に入ったLoxo Oncology社のLOXO-292と臨床Ⅰ相に入ったBlueprint社のBLU-667がある。これらの2つの標的薬は、RET活性化突然変異の患者を対象とした前臨床試験で非常に優れた有効性と安全性を示していると同時に、前臨床活性スクリーニングで起こりうる薬剤耐性変異を克服しており、将来的にはRET活性化突然変異の癌に対してより多くの治療選択しを持ってくると期待される。

【0007】

現在、RET標的のための特定の標的薬はなく、大きな臨床的需要がある。より高い選択性、より優れた活性、より優れた安全性、及び薬剤耐性の突然変異を克服する能力を備えたRET阻害剤は、さまざまな癌を治療する潜在力があり、幅広い市場の見通しがある。

【発明の概要】

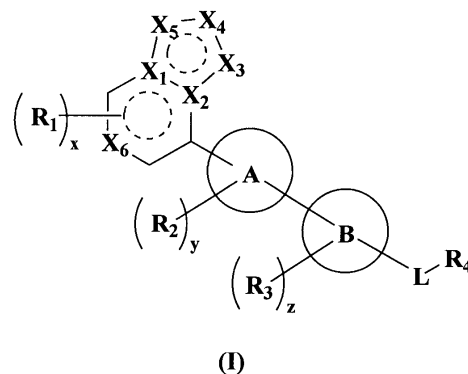
【0008】

[発明の開示]

本発明の目的は、一般式（Ⅰ）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩を提供することであり、ここで、一般式（Ⅰ）で表される化合物の構造は以下の通りであり：

【0009】

【化1】



(I)

ここで、

$X_1 \sim X_6$ はそれぞれ独立して、C、N、 CR_5 、 $CR_{aa}R_{bb}$ 、又は NR_{aa} から選択され；

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}$ 又は $(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

環Aは、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

環Bは、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

R_1 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(C \equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C = C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $h-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケ

ニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{dd})(CH_2)_{n2}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee}$ 及び $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}S(O)_mR_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_2 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、ハロゲン、アミノ、オキソ、チオール、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_3 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、ア

10

20

30

40

50

ルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、ハロゲン、アミノ、オキソ、チオール、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_3 は連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_4 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{cc})(CH_2)_{n2}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{cc}C(O)R_{dd}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{cc}S(O)_mR_{dd}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_5 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 及び R_{ee} はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、

ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

又は、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 及び R_{ee} の中の任意の二つは連結されて一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

20

- x は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；
- y は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；
- z は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；
- m は 0、1 又は 2 であり；
- n_1 は 0、1、2 又は 3 であり；且つ、
- n_2 は 0、1、2 又は 3 である。

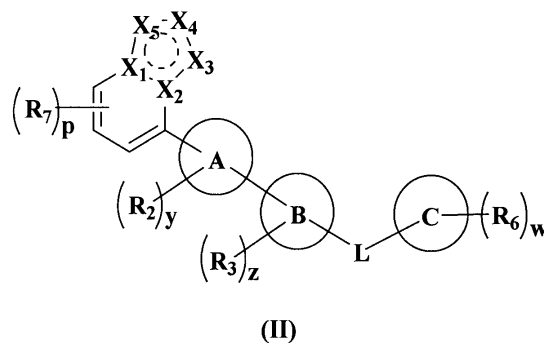
【0010】

本発明は更に、前記一般式（I）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式（I）は、さらに一般式（II）で表される通りである好ましい実施の態様を提供し、

【0011】

30

【化2】



$\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{bb}$ から選択され；

R_7 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{C}\equiv\text{C})_{n1}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{C}=\text{C})_{n1}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_m\text{R}_{cc}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CH}_2)_{n2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{aa})(\text{CH}_2)_m\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{aa})(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})\text{R}_{bb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{bb}$ 又は $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_d$

d 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{dd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{dd})(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{P}(\text{O})\text{R}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{dd}\text{R}_{ee}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{C}(\text{O})\text{R}_{ee}$ 及び $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{dd}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

p は0、1、2又は3であり；

w は0、1、2、3、4、5又は6であり；

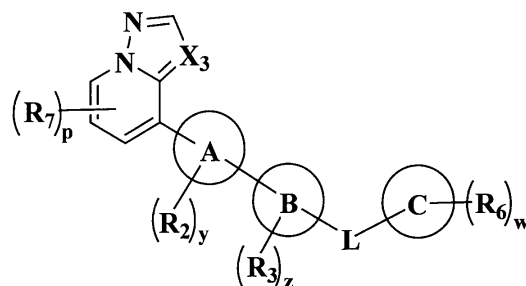
環A、環B、 $\text{X}_1\sim\text{X}_5$ 、 L 、 $\text{R}_2\sim\text{R}_3$ 、 $\text{R}_{aa}\sim\text{R}_{ee}$ 、 y 、 z 、 n_1 、 n_2 及び m は一般式(I)で表される通りである。

【0012】

本発明は更に、前記一般式(II)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(II)は、さらに一般式(III)で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0013】

【化3】



(III)

ここで、

X_3 は N 又は CR_5 から選択され；

R_5 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され；

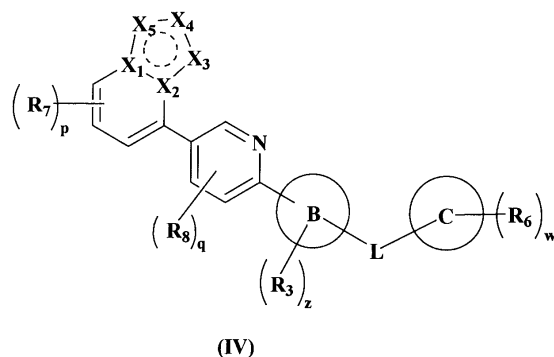
環 A、環 B、環 C、 X_3 、L、 R_2 、 R_3 、 $R_6 \sim R_7$ 、 $R_{aa} \sim R_{bb}$ 、p、y、z、w、 n_1 、 n_2 及び m は一般式 (I I) で表される通りである。

【0014】

本発明は更に、前記一般式 (I I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I I) は、さらに一般式 (I V) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し、：

【0015】

【化 4】



ここで、

R_8 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

q は 0、1、2、3 又は 4 であり；

環 B、環 C、 $X_1 \sim X_5$ 、L、 R_3 、 $R_6 \sim R_7$ 、x、z、及び w は一般式 (I I) で表される通りである。

【0016】

本発明は更に、前記一般式 (I I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I I) は、さらに一般式 (V) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し、

【0017】

10

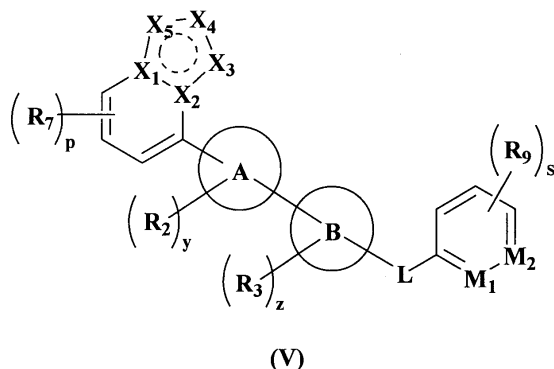
20

30

40

50

【化5】



10

ここで、

M_1 と M_2 は、それぞれ独立して CR_{aa} 又はNから選択され；

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され；

20

s は0、1、2、3、4又は5であり；

環A、環B、 $X_1 \sim X_5$ 、L、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 p 、 y 、 z 、 $n1$ 、 $n2$ 及び m は一般式(II)で表される通りである。

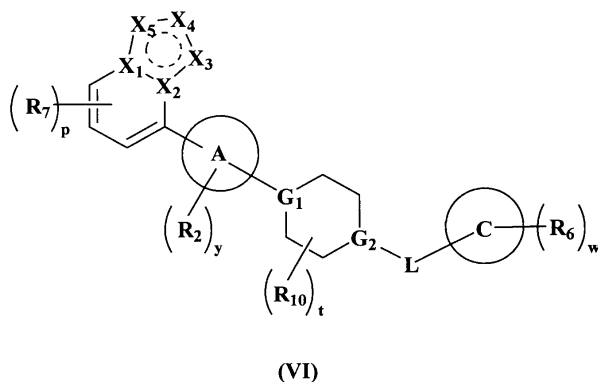
【0018】

本発明は更に、前記一般式(II)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(II)は、さらに一般式(VI)で表される通りである好ましい実施の態様を提供し；

30

【0019】

【化6】



40

ここで、

G_1 と G_2 は、それぞれ独立して CR_{aa} 又はNから選択され；

R_{10} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_{10} は連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、

50

複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

t は 0、1、2、3 又は 4 であり；

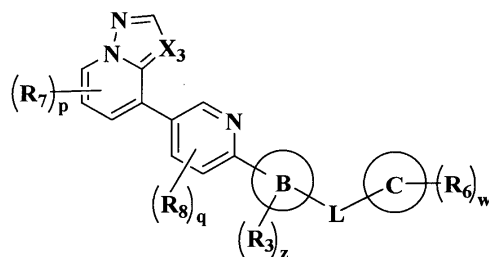
環 A、環 C、 $X_1 \sim X_5$ 、L、 R_1 、 R_2 、 $R_6 \sim R_7$ 、 R_{aa} 、p、y 及び w は一般式 (I I) で表される通りである。

【0020】

本発明は更に、前記一般式 (I I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I I) は、さらに一般式 (V I I) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0021】

【化 7】



(VII)

ここで、

環 B、環 C、 X_3 、L、 R_6 、 R_7 、p 及び w は一般式 (I I I) で表される通りであり；

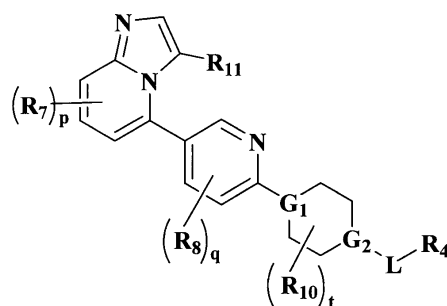
E、 R_3 、 R_8 、z 及び q は一般式 (I V) で表される通りである。

【0022】

本発明は更に、前記一般式 (I I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I I) は、さらに一般式 (V I I I) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0023】

【化 8】



(VIII)

ここで、

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)$

10

20

30

40

50

) $n_1 C(O)(C R_{aa} R_{bb})_m (CH_2)_{n_2} -$, $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{cc}$
 $(C R_{aa} R_{bb})_{n_2} -$, $-(CH_2)_{n_1} (O)(CH_2)_{n_2} -$ 又は $-(CH_2)_{n_1}$
 $N R_{aa} (CH_2)_{n_2} -$ から選択され;

G_1 と G_2 は、それぞれ独立して $C R_{aa}$ 又は N から選択され;

R_4 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル
 、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O)$
 R_{aa} 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)_m R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)(=N R_{aa})(CH_2)_{n_2} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} R_{bb}$
 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} C(O) R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} S(O)_m R_{bb}$ から選
 択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロア
 ルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロア
 リールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化ア
 ルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又
 は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコ
 キシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、置換又は無置換のアルケニル、
 置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素
 環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)(=N R_{cc})(CH_2)_{n_2} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{cc} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{cc} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{cc} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{cc} C(O) R_{dd}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{cc} S(O)_m R_{dd}$ の中から選択される一つ又は複数の

置換基で任意に置換され;

R_7 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル
 、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$ 、 $-(C \equiv C)_{n_1} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$ 、 $-(C = C)_{n_1} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O(CH_2)_{n_2} (C R_{aa} R_{bb})_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O(CH_2)_{n_2} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O(CH_2)_{n_2} S(O)_m R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O(CH_2)_{n_2} S(O)(=N R_{aa})(CH_2)_m R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)_m R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)(=N R_{aa})(CH_2)_{n_2} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) N R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} C(O) R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} (CH_2)_{n_2} R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} N R_{aa} S(O)_m R_{bb}$ から選択され、こ
 こで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、
 アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更
 に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置
 換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換の
 シアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロ
 ゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミ
 ノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシク
 ロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換の
 ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} O R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) O R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)_m R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O)(=N R_{dd})(CH_2)$

10

20

30

40

50

) $n_2 R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{dd} R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{dd} R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) NR_{dd} R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{dd} C(O) R_{ee}$ 及び $-(CH_2)_{n_1} NR_{dd} S(O) m R_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_8 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(CH_2)_{n_2} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O) m R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O) (=NR_{aa}) (CH_2)_{n_2} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} C(O) R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} S(O) m R_{bb}$ から選択され；

R_{10} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_{10} は連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{11} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n_1} R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} S(O) m R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} P(O) R_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} C(O) NR_{aa} R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} C(O) R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n_1} NR_{aa} S(O) m R_{bb}$ から選択され；

t は 0、1、2 又は 3 であり；

z は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

p は 0、1、2 又は 3 であり；

q は 0、1、2、3 又は 4 であり；且つ、

s は 0、1、2、3、4 又は 5 ある。

【0024】

本発明は更に、前記一般式 (I I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I I) は、さらに一般式 (I X) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し；

【0025】

10

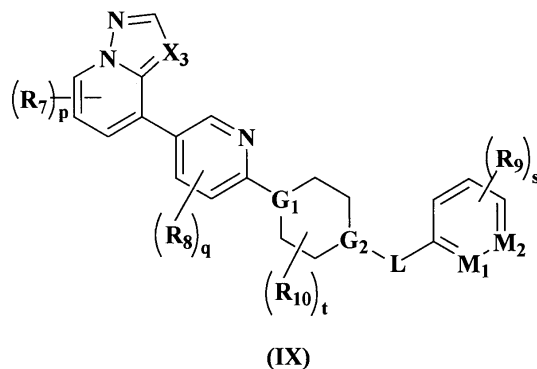
20

30

40

50

【化 9】



10

ここで、

X_3 、 L 、 R_7 及び p は一般式（ⅠⅠⅠ）で表される通りであり；

R_8 及び q は一般式（ⅠⅤ）に記載される通りであり；

M_1 、 M_2 、 R_9 及び s は一般式（Ⅴ）に記載される通りである；

G_1 、 G_2 、 R_{10} 及び t は一般式（ⅤⅠ）に記載される通りである。

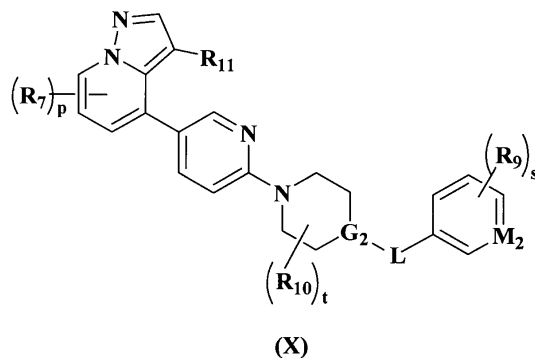
【0026】

本発明は更に、前記一般式（ⅠⅩ）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式（ⅠⅩ）は、さらに一般式（Ⅹ）で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

20

【0027】

【化10】



30

ここで、

G_2 は、 CR_{aa} 又は N から選択され；

M_2 は、 CR_{aa} 又は N から選択され；

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

40

R_7 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_a$

50

a 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)mR_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{dd})(CH_2)_{n2}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee}$ 及び $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}S(O)mR_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

R_g は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)mR_{bb}$ から選択され；

20

R_{10} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

30

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接しない R_{10} は連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

40

R_{11} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)mR_{bb}$ から選択され；

R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 及び R_{ee} はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、

50

ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

又は、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R_{cc} 、 R_{dd} 及び R_{ee} の中の任意の二つは連結されて、一つのシクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリールの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

20

s は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；

t は 0、1、2、3 又は 4 であり；且つ、

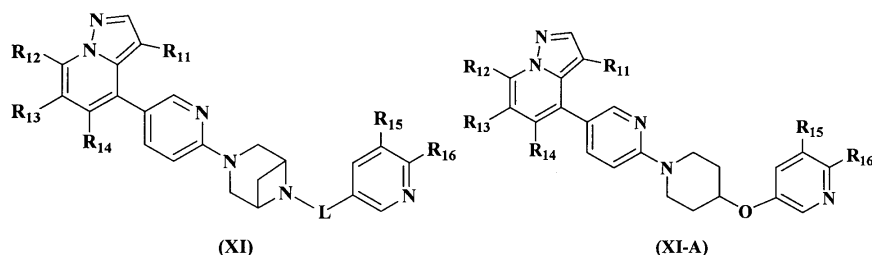
p は 0、1、2 又は 4 ある。

【0028】

本発明は更に、前記一般式 (X) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (X) は、さらに一般式 (XI-A) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0029】

【化11】



30

ここで、

R_{12} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

40

R_{13} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR$

50

R_{aa} 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され、ここで、前記アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールは更に、水素、重水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換の重水素化アルキル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のヒドロキシアルキル、置換又は無置換のシアノアルキル、置換又は無置換のアルコキシ、置換又は無置換のハロアルコキシ、ハロゲン、置換又は無置換のアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換の複素環基、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{dd}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{dd})(CH_2)_{n2}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{dd}R_{ee}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}C(O)R_{ee}$ 及び $-(CH_2)_{n1}NR_{dd}S(O)_mR_{ee}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

R_{12} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

20

R_{15} と R_{16} はそれぞれ独立して水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され；

L 、 R_{11} 、 $R_{aa} \sim R_{ee}$ 、 $n1$ 、 $n2$ 及び m は一般式(X)で表される通りである。

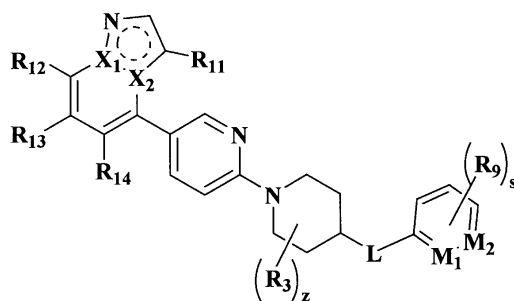
【0030】

本発明は更に、前記一般式(II)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(II)は、さらに一般式(XII)で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

30

【0031】

【化12】



(XII)

40

ここで、

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

M_1 と M_2 は、それぞれ独立して CR_{aa} 又は N から選択され；

50

X_1 と X_2 は、それぞれ独立してC、 CR_{aa} 又はNから選択され；

R_3 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール又はヘテロアリールから選択され；

R_9 は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され；

R_{11} は水素、重水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環基、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_mR_{bb}$ から選択され；

z は0、1、2、3、4又は5であり；

s は0、1、2、3、4又は5であり；

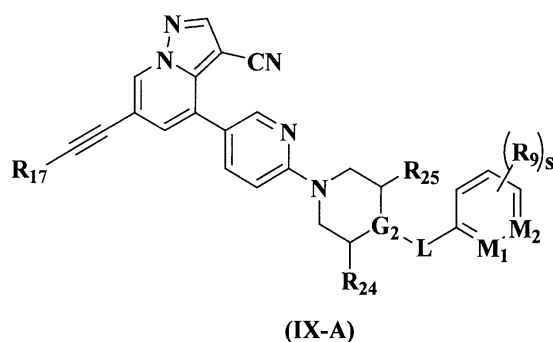
$R_{12} \sim R_{14}$ 、 $R_{aa} \sim R_{ee}$ 、 n_1 、 n_2 及び m は一般式(XI)で表される通りである。

【0032】

本発明は更に、前記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(I)は、さらに一般式(IX-A)で表される通りである好ましい実施の態様を提供し；

【0033】

【化13】



ここで、

L は結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-O-$ 又は $-NHC(O)-$ であり；

G_2 はN又は CR_{aa} から選択され、好ましくは、N、CH又は CH_3 であり；

M_1 は N 又は CR_{aa} から選択され、好ましくは、 N 、 CH 又は CH_3 であり；

M_2 は N 又は CR_{aa} から選択され、好ましくは、 N 、又は CH であり；

R_9 は水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され；

好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ又は OR_{aa} であり；

最も好ましくは、水素、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、重水素化メトキシ又はシクロプロポキシであり；

R_{17} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})R_{cc}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基及び5～12員ヘテロアリールは更に、水素、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、チオール、アミノ、イミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され、好ましくは、水素又はメチルであり；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれらと連結された炭素原子及び G_2 と一緒に C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、好ましくは、アゼチジニルであり；

R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基又は C_{6-14} アリールから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基及び C_{6-14} アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、イミノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

又は、 R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} の中の任意の二つは連結されて、一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成でき、ここで、前記 C_{3-8} シクロアルキル及び3～12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

n_1 は 0、1 又は 2 であり；

n_2 は 0、1 又は 2 であり；

m は 0、1 又は 2 であり；且つ、

s は 0、1、2 又は 3 である。

【0034】

本発明は更に、前記一般式 (I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (I) は、さらに一般式 (IX-B) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し；

【0035】

10

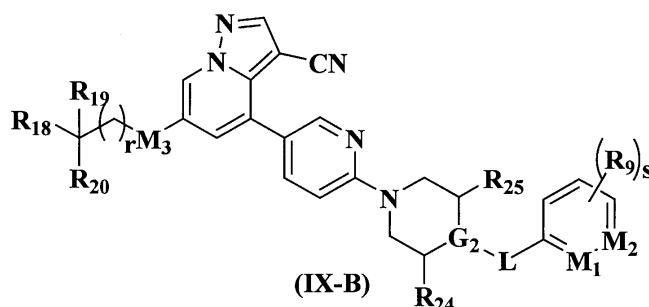
20

30

40

50

【化 1 4】



ここで、

M_3 は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 又は $-NCH_3-$ から選択され；

R_{18} と R_{19} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され、好ましくは、水素又はメチルであり；

又は、 R_{18} と R_{19} はそれらと連結された炭素原子と一緒に C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、好ましくは、 C_{3-6} シクロアルキル又は1～2個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む3～7員複素環基であり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、ビスクロ[1, 1, 1] ペンタン又は1-イミノ-1-オキソチオピランであり、ここで、前記 C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基は更に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、シアノ及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{20} は、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され、好ましくは、水素、シアノ又はアミノであり；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され、好ましくは、水素又はメチルであり；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれらと連結された炭素原子及び G_2 と一緒に一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、好ましくは、アゼチジニルであり；

r は0、1又は2であり；

L 、 G_2 、 M_1 、 M_2 、 R_9 及び s は一般式 (IX-A) で表される通りである。

【0036】

本発明は更に、前記一般式 (I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式 (IX-B) の R_{18} と R_{19} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され、好ましくは、水素、メチル、エチニル、アミノ、シアノ又はヒドロキシである好ましい実施の態様を提供し；

又は、 R_{18} と R_{19} はそれらと連結された炭素原子と一緒に C_{3-8} シクロアルキル又は $3\sim 12$ 員複素環基を形成し、好ましくは、 C_{3-6} シクロアルキル又は $1\sim 2$ 個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む $3\sim 7$ 員複素環基であり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキサタニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラン、ビスクロ[1, 1, 1]ペンタン又は1-イミノ-1-オキソチオピランであり、ここで、前記 C_{3-8} シクロアルキル又は $3\sim 12$ 員複素環基は更に、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル及び $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

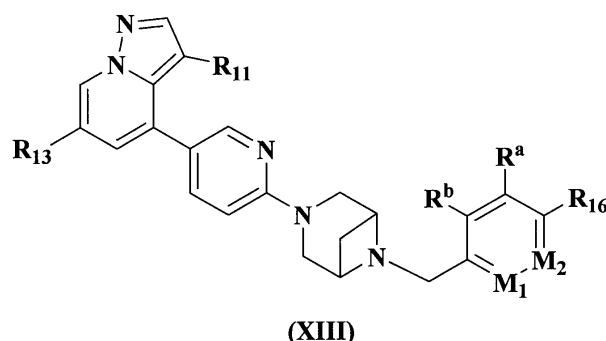
R_{20} は、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $3\sim 12$ 員複素環基、 C_{6-10} アリール又は $5\sim 12$ 員ヘテロアリールから選択され、好ましくは、水素、メチル、エチニル、アミノ、シアノ又はヒドロキシである。

【0037】

本発明は更に、前記化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、前記一般式(X)は更に、一般式(XIII)で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0038】

【化15】



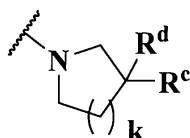
ここで、

R_{11} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_{13} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-O(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 又は

【0039】

【化16】



から選択され；

R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニト

口、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^c と R^d はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

又は、 R^c と R^d は隣接した炭素原子と一緒に C_{3-8} シクロアルキルを形成し、好ましくは、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

M_1 と M_2 は、それぞれ独立して $-N-$ 又は $-CH-$ から選択され；

R_{16} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^a と R^b はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

k は0、1又は2の整数であり；

n_1 は1、2又は3の整数であり；

m は1、2又は3の整数である。

【0040】

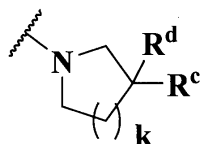
本発明は更に、前記一般式(XIII)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩である好ましい実施の態様を提供し、ここで、

R_{11} は水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ又は C_{1-3} アルキルから選択され；

R_{13} は、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 $-OCH_2CR_{aa}R_{bb}R_{cc}$ 又は

【0041】

【化17】



から選択され；

R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルから選択され；

R^c と R^d はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシから選択され；

又は、 R^c と R^d は隣接した炭素原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキルを形成し、重水素

、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

M_1 は $-N-$ であり、 M_2 は $-CH-$ であり、又は、 M_1 は $-CH-$ であり、 M_2 は $-N-$ であり；

R_{16} は水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ又は C_{1-3} ハロアルコキシであり；

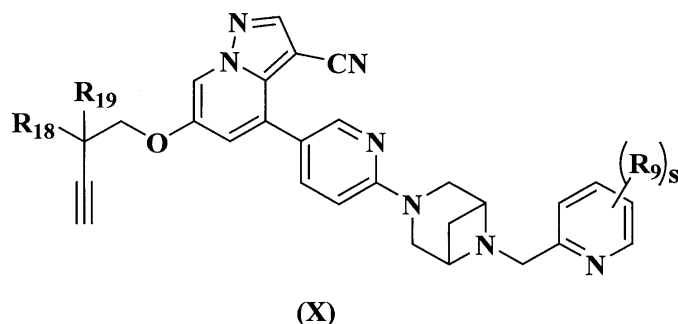
R^a と R^b はそれぞれ独立して、水素、重水素又はハロゲンから選択される。

【0042】

本発明は更に、前記一般式（I）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式（I）は更に一般式（X）で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0043】

【化18】



本発明の好ましい実施の態様において、 R_{18} と R_{19} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～6員ヘテロアリールから選択され、好ましくは、ヒドロキシ又はメチルであり；

R_9 は水素、重水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} 重水素化アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} 重水素化アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-4} アルケニル又は C_{2-4} アルキニルから選択され；

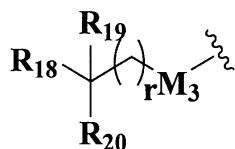
s は、0、1、2又は3である。

【0044】

本発明は更に、前記一般式（I）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式（IX-B）の

【0045】

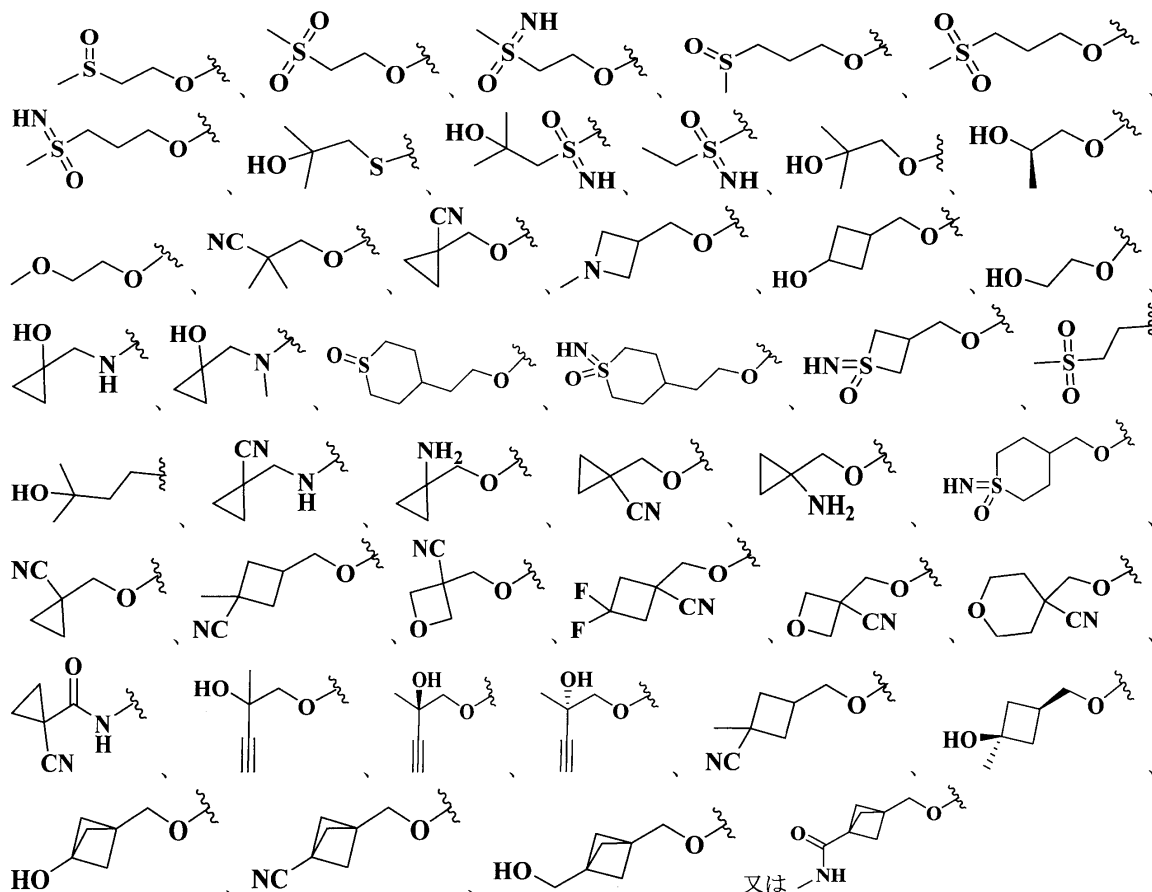
【化19】



は

【0046】

【化 20】



10

20

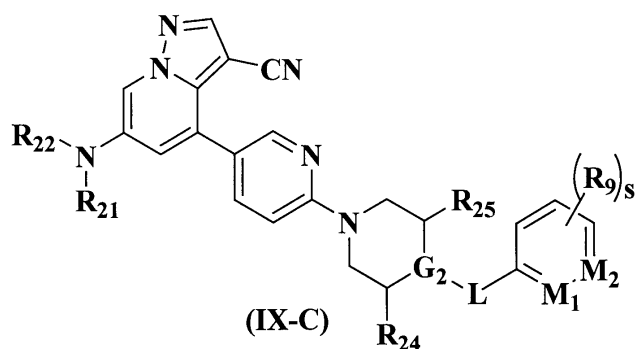
から選択される好ましい実施の態様を提供する。

【0047】

本発明は更に、前記一般式 (I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩は更に、一般式 (I-C) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し：

【0048】

【化 21】



40

ここで、

R₂₁とR₂₂はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁-6アルキル、C₁-6重水素化アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、C₁-6重水素化アルコキシ、C₁-6ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-8シクロアルキル、3~12員複素環基、C

50

6-10アリール、5~12員ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 又は $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{21} と R_{22} はそれらと連結された炭素原子と一緒に一つの3~12員複素環基を形成し、ここで、前記3~12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルであり、ここで、前記アゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルは更に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；；

R_{24} と R_{25} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3~12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール又は $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ から選択され、好ましくは、水素又はメチルであり；

又は、 R_{24} と R_{25} はそれらと連結された炭素原子及び G_2 と一緒に一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3~12員複素環基を形成し、好ましくは、アゼチジニルであり；

L 、 G_2 、 M_1 、 M_2 、 R_9 、 R_{aa} 、 s 及び $n1$ は一般式(I X-A)で表される通りである。

【0049】

本発明は更に、好ましい実施の態様を提供し、前記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(I X-C)の R_{21} と R_{22} はそれぞれ独立して、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3~12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 又は $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ から選択され；

又は、 R_{21} と R_{22} はそれらと連結された炭素原子と一緒に3~12員複素環基を形成し、ここで、前記3~12員複素環基は更に、水素、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

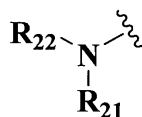
好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルであり、ここで、前記アゼチジニル、ピロリジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン又はピペリジニルは更に、水素、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される。

【0050】

本発明は更に、前記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式(I X-C)の

【0051】

【化22】



は、

【0052】

10

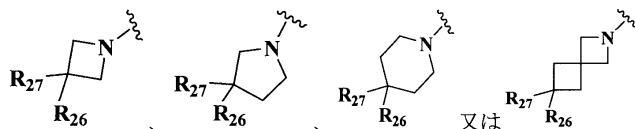
20

30

40

50

【化 2 3】



から選択される好ましい実施の態様を提供し；

ここで、 R_{26} と R_{27} はそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員ヘテロアリールから選択され；

好ましくは、水素、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ヒドロキシアルキルであり；

より好ましくは、水素、ヒドロキシ、シアノ、メチル又はヒドロキシイソプロピルである。

【0053】

本発明の好ましい実施の態様において、 L は $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NH-$ 又は $-NHC(O)-$ から選択され；

G_2 は $-N-$ 、 $-CH-$ 又は $-CCH_3-$ から選択され；

M_1 は $-N-$ 、 $-CH-$ 又は $-CCH_3-$ から選択され；

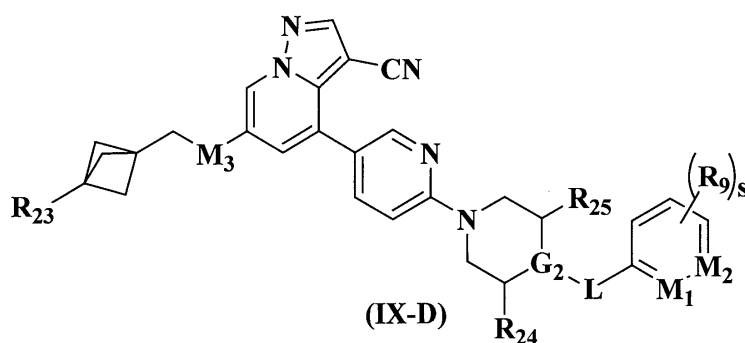
M_2 は $-N$ 又は $-CH-$ から選択される。

【0054】

本発明は更に、前記一般式 (I) で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩は更に、一般式 (IX-D) で表される通りである好ましい実施の態様を提供し；

【0055】

【化 2 4】



ここで、

R_{22} は、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 重水素化アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 重水素化アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基、 C_{6-10} アリール、5～12員ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{aa}$ 又は $-(CH_2)_{n1}R_{aa}$ から選択され；

好ましくは、ヒドロキシ、シアノ又は C_{1-6} ヒドロキシアルキルであり；

L 、 G_2 、 M_1 、 M_2 、 M_3 、 R_9 、 R_{aa} 、 s 及び $n1$ は一般式 (IX-A) で表される通りである。

【0056】

本発明は更に、前記一般式（I）で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において、一般式（I-D）の R_{23} はヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル又は $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ である好ましい実施の態様を提供する。

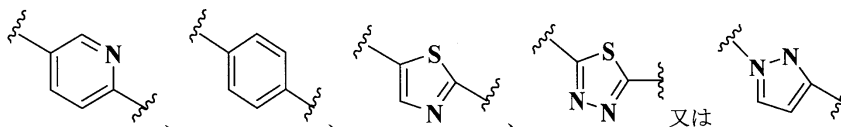
【0057】

本発明は更に、前記各一般式で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において：

環Aは以下の基：

【0058】

【化25】

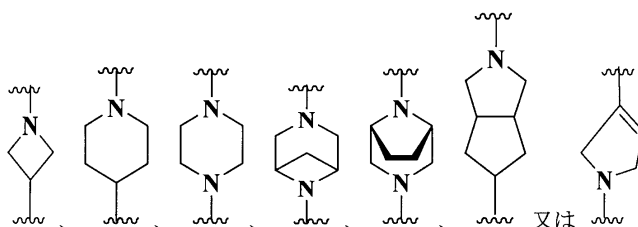


から選択され；

環Bは以下の基：

【0059】

【化26】

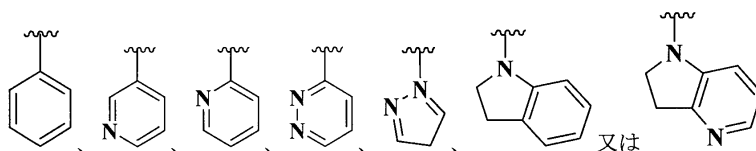


から選択され；

環Cは以下の基：

【0060】

【化27】



から選択される好ましい実施の態様を提供する。

【0061】

本発明は更に、前記各一般式で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩において：

Lは結合、 $-(CH_2)_{n1}CR_{aa}R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_m(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CH_2)_m(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(O)(CH_2)_{n2}-$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ から選択され；

好ましくは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CD_2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 又は $-O(CH_2)_2-$ であり；

R_1 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、オキソ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリール、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mC(O)NHR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}CR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基及び5～12員ヘテロアリールは更に、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、 C_{3-8} シクロアルキル及び3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

10

R_2 は水素又はハロゲンから選択され；

R_3 は水素、 C_{1-6} アルキル又はアミノから選択され；又は、任意の二つの隣接する、又は隣接していない R_3 は連結され、一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

R_4 は C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール又は或5～12員ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール及び5～12員ヘテロアリールは更に、水素、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

20

R_5 はシアノ、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ から選択され；

R_6 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、アミノ、 $-(CH_2)_{n1}OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ から選択され；

R_7 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、オキソ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリール、 $-(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mC(O)NHR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_mR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}CR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基及び5～12ヘテロアリールは更に、水素、重水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、オキソ、チオール、イミノ、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

30

40

R_8 は水素又はハロゲンから選択され；

R_9 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン又は $-OR_{aa}$ から選択され；

R_{10} は水素、 C_{1-6} アルキル又はアミノから選択され；

又は、任意の二つの隣接する、又は隣接していない R_{10} は連結され、一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し；

R_{11} はシアノ、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}C(O)N$

50

$R_{aa}R_{bb}$ から選択され；

R_{12} は水素、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンから選択され；

R_{13} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリール、 $(C\equiv C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{m}R_{cc}$ 、 $-(C=C)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{m}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_{m}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_{m}C(O)NHR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CH_2)_{n2}(CR_{aa}R_{bb})_{m}R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)_{m}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_mR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CH_2)_{n2}CR_{bb}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)R_{bb}$ 又は $-(CH_2)_{n1}S(O)(=NR_{aa})(CH_2)_{n2}R_{bb}$ から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル、3～12員複素環基、5～12員ヘテロアリールは更に、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、チオール、イミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基の中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

R_{14} は水素又はハロゲンから選択され；

R_{15} は水素又はハロゲンから選択され；

R_{16} は水素、アルコキシ又は $-OR_{aa}$ から選択され；

R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} はそれぞれ独立して、水素、重水素、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基又は C_{6-14} アリールから選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、3～12員複素環基及び C_{6-14} アリールは更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、イミノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

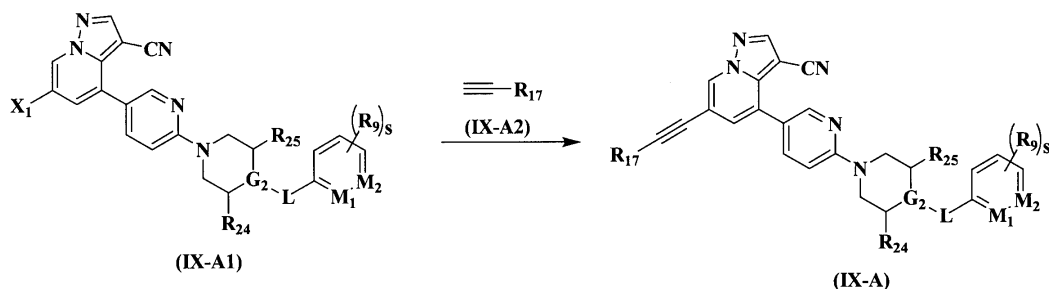
又は、 R_{aa} 、 R_{bb} 及び R_{cc} の中の任意の二つは連結されて、一つの C_{3-8} シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成でき、ここで、前記 C_{3-8} シクロアルキル及び3～12員複素環基は更に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、イミノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換される。

【0062】

本発明はまた、以下のステップを含む、一般式(IX-A)で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法に関し、

【0063】

【化28】



一般式(IX-A1)と一般式(IX-A2)とを、カップリング反応させて、一般式(IX-A)で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得；ここで、

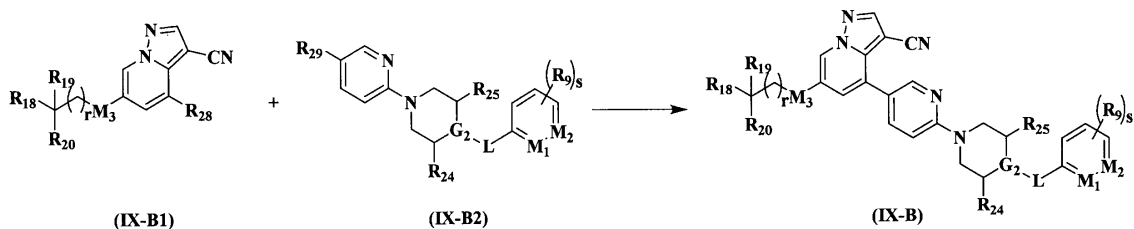
X_1 はハロゲンから選択され；好ましくは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；より好ましくは、臭素である。

【0064】

本発明はまた、以下のステップを含む、一般式（ⅠⅩ－Ｂ）で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法に関し、

【００６５】

【化２９】



10

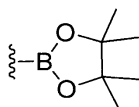
一般式（ⅠⅩ－Ｂ１）と一般式（ⅠⅩ－Ｂ２）とを、反応させて、一般式（ⅠⅩ－Ｂ）で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得；

ここで、

R₂₈は、ハロゲン、－B（OH）₂、又はボロン酸エステルから選択され；好ましくは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、－B（OH）₂又は

【００６６】

【化３０】



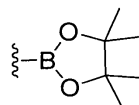
20

であり；

R₂₉は、ハロゲン、ボロン酸又はボロン酸エステルから選択され；好ましくは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、－B（OH）₂又は

【００６７】

【化３１】



30

であり；

R₂₈がハロゲンである場合、R₂₉はボロン酸又はボロン酸エステルから選択され；

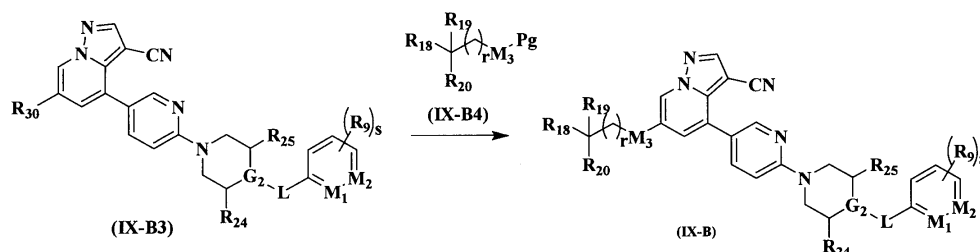
R₂₈がボロン酸又はボロン酸エステルから選択される場合、R₂₉はハロゲンである。

【００６８】

本発明はまた、以下のステップを含む、一般式（ⅠⅩ－Ｂ）で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法に関し、

【００６９】

【化３２】



40

50

一般式 (IX-B3) と一般式 (IX-B4) とを、反応させて、一般式 (IX-B) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得；

ここで、

M_3 は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 又は $-NCH_3-$ から選択され；

R_{30} はハロゲン、ヒドロキシから選択され；好ましくは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；より好ましくは、臭素又はヒドロキシであり；

P_g は水素、ハロゲン又はヒドロキシ保護基から選択され、前記ハロゲンは、好ましくは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；

P_g がヒドロキシ保護基である場合、メチル、*tert*-ブチル、トリフェニル、メチルチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、*p*-メトキシベンジルエーテル、ピバロイル、ベンジルエーテル、メトキシメチル、トリメチルシリル、テトラヒドロフラニル、*tert*-ブチルジメチルシリル、アセチル、ベンゾイル又は *p*-トルエンスルホニルから選択され；好ましくは、*p*-トルエンスルホニルであり；

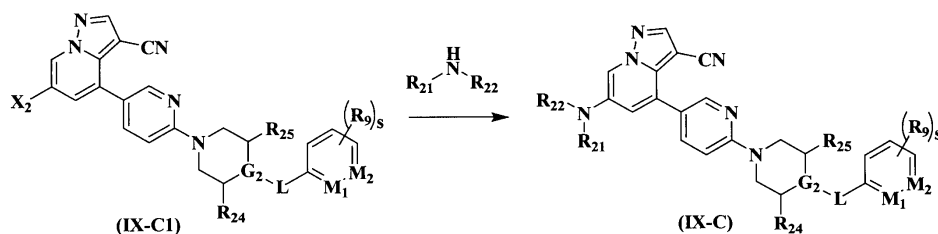
M_3 が $-O-$ である場合、 P_g は水素又はヒドロキシ保護基から選択される。

【0070】

本発明はまた、以下のステップを含む、一般式 (IX-C) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法に関し、

【0071】

【化33】



一般式 (IX-C1) と一般式 (IX-C2) とを、反応させて、一般式 (IX-C) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩を得；

ここで、

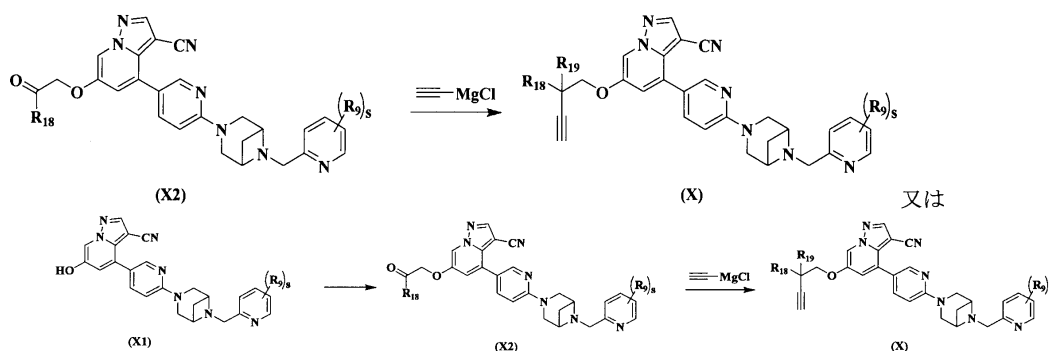
X_2 はハロゲンから選択され；好ましくは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり；より好ましくは、臭素である。

【0072】

本発明はまた、以下のステップを含む、一般式 (X) で表される化合物又はその立体異性体及びその薬学的に許容される塩の製造方法に関し、

【0073】

【化34】



ここで、

R₁₈とR₁₉はそれぞれ独立して、水素、重水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆重水素化アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆重水素化アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員複素環基、C₆₋₁₀アリアル又は5～12員ヘテロアリアルから選択され；

又は、R₁₈とR₁₉はそれらと連結された炭素原子と一緒にC₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基を形成し、好ましくは、C₃₋₆シクロアルキル又は1～2個の酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を含む3～7員複素環基であり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキセタニル、アゼチジニル、ビスクロ[1, 1, 1]ペンタン又は1-イミノ-1-オキソチオピランであり、ここで、前記C₃₋₈シクロアルキル又は3～12員複素環基は更に、水素、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、シアノ及びC₁₋₆ヒドロキシアルキルの中から選択される一つ又は複数の置換基で任意に置換され；

好ましくは、R₁₈とR₁₉はそれぞれ独立して、水素、メチル又はヒドロキシから選択される。

【0074】

本発明はまた、治療有効量の前記それぞれの一般式で表される化合物及びその立体異性体又はその薬学的に許容される塩、並びに1つ又は複数の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

本発明は更に、RET阻害剤関連医薬の製造における前記各一般式で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩、又は前記医薬組成物の使用に関する好ましい実施の態様を提供する。

【0075】

本発明は更に、好ましい実施の態様を提供し、非小細胞肺癌、線維肉腫、膵臓腫瘍、髄質甲状腺癌、乳頭状甲状腺腫瘍、軟部肉腫、高悪性度固形腫瘍、乳房腫瘍及び結腸腫瘍等の関連する疾患を治療及び／又は予防する医薬の製造における前記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩、又は前記医薬組成物の使用に関する。

【0076】

本発明はさらに、非小細胞肺癌、線維肉腫、膵臓腫瘍、髄質甲状腺癌、乳頭状甲状腺腫瘍、軟部肉腫、高悪性度固形腫瘍、乳房腫瘍及び結腸腫瘍等の関連する疾患を治療及び／又は予防する医薬の製造における前記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はその薬学的に許容される塩、又は前記医薬組成物の使用に関する。

【0077】

本発明は更に、前記哺乳動物に治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒化物、水和物又は誘導体を投与することを含む非小細胞肺癌、線維肉腫、膵臓腫瘍、髄質甲状腺がん、乳頭状甲状腺腫瘍、軟部肉腫、高悪性度固形腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍等の関連する疾患を治療及び／又は予防する方法を提供する。

【0078】

幾つかの実施の態様において、本方法は更に、例えば非小細胞肺癌、線維肉腫、膵臓腫瘍、髄質甲状腺がん、乳頭状甲状腺腫瘍、軟部肉腫、高悪性度固形腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍等の関連する疾患の治療及び／又は予防に関する。

【0079】

本明細書で提供される治療方法は、治療有効量の本発明の化合物を試験対象に投与することを含む。一つの実施の形態において、本発明は、哺乳動物に更年期の潮熱関連疾患を含む治療方法を提供する。当該方法は、前記哺乳動物に治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、又は誘導体を投与することを含む。

[発明の詳細な説明]

反対の記載がない限り、本発明の明細書及び請求の範囲に記載の用語は、以下の意味を有する。

【0080】

用語「アルキル」とは、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を指し、好ましくは1～8個の炭素原子を含有するアルキルであり、より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有するアルキルであり、最も好ましくは、1～3個の炭素原子を含有するアルキルである。非限定的な例はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1，1-ジメチルプロピル、1，2-ジメチルプロピル、2，2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1，1，2-トリメチルプロピル、1，1-ジメチルブチル、1，2-ジメチルブチル、2，2-ジメチルブチル、1，3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2，3-ジメチルブチル、*n*-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2，3-ジメチルペンチル、2，4-ジメチルペンチル、2，2-ジメチルペンチル、3，3-ジメチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、*n*-オクチル、2，3-ジメチルヘキシル、2，4-ジメチルヘキシル、2，5-ジメチルヘキシル、2，2-ジメチルヘキシル、3，3-ジメチルヘキシル、4，4-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、*n*-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2，2-ジエチルペンチル、*n*-デシル、3，3-ジエチルヘキシル、2，2-ジエチルヘキシル、及びそれらの様々な分岐鎖異性体等を含む。より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有する低級アルキルであり、非限定的な例はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、1，1-ジメチルプロピル、1，2-ジメチルプロピル、2，2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1，1，2-トリメチルプロピル、1，1-ジメチルブチル、1，2-ジメチルブチル、2，2-ジメチルブチル、1，3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2，3-ジメチルブチル等を含む。アルキルは置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は利用可能な任意の接続点で置換され得、前記置換基は好ましくは、以下の基の1つ又は複数であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシル又はカルバメート基から選択され、本発明では好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ハロアルキル、重水素化アルキル、アルコキシ置換のアルキル及びヒドロキシ置換のアルキルである。

【0081】

用語「アルキレン」とは、アルキルの水素原子が更に、置換されるものを指し、例えば：「メチレン」とは-CH₂-を指し、「エチレン」とは-(CH₂)₂-を指し、「プロピレン」とは-(CH₂)₃-を指し、「ブチレン」とは-(CH₂)₄-を指す。用語「アルケニル」とは、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる前記に定義されたアルキルを指し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-，2-又は3-ブテニル等である。アルケニルは置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、以下の基の1つ又は複数であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロア

ルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオから選択される。

【0082】

用語「シクロアルキル」とは、飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素置換基を指し、シクロアルキル環は3～20個の炭素原子を含み、好ましくは、3～12個の炭素原子を含み、より好ましくは、3～6個の炭素原子を含む。単環式シクロアルキルの非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクチルを含み；多環式シクロアルキルは、スピロ、縮合及び架橋シクロアルキルを含み、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル及びシクロヘプチルであり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルである。

10

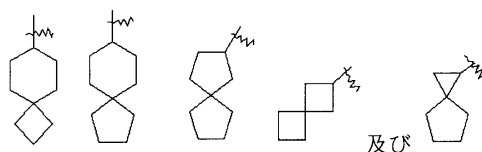
【0083】

用語「スピロシクロアルキル」とは、5～20員の単環の間に一つの炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共用する多環基を指し、それは一つ又は複数の二重結合を含むが、完全に共役した π 電子系を持つ環はない。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環と環の間の共用スピロ原子の数に基づき、スピロシクロアルキルはモノスピロシクロアルキル、ビススピロシクロアルキル又はポリスピロシクロアルキルに分類でき、好ましくは、モノスピロシクロアルキル及びビススピロシクロアルキルである。より好ましくは、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員又は5員／6員モノスピロシクロアルキルである。スピロシクロアルキルの非限定的な例は：

20

【0084】

【化35】



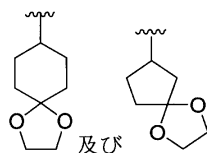
を含み；

また、モノスピロシクロアルキルとヘテロシクロシクロアルキルがスピロ原子を共用するスピロシクロアルキルも含み、非限定的な例は：

30

【0085】

【化36】



を含む。

40

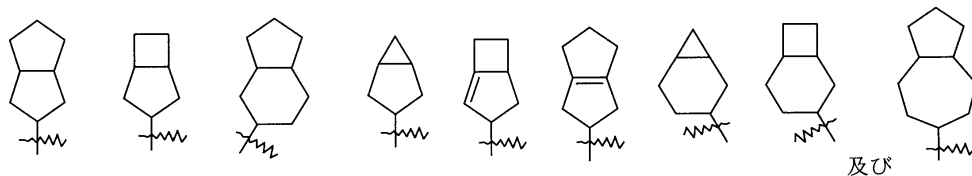
【0086】

用語「縮合シクロアルキル」とは5～20員の、系内の各環が系内のその他の環と隣接する炭素原子対を共有する全炭素多環式基を指し、ここで、一つ又は複数の環は一つ又は複数の二重結合を含み得るが、完全に共役した π 電子系を持つ環はない。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環を構成する数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式縮合シクロアルキルに分類でき、好ましくは、二環式又は三環式であり、より好ましくは、5員／5員又は5員／6員ビスシクロアルキルである。縮合シクロアルキルの非限定的な例は：

【0087】

50

【化 3 7】



及び

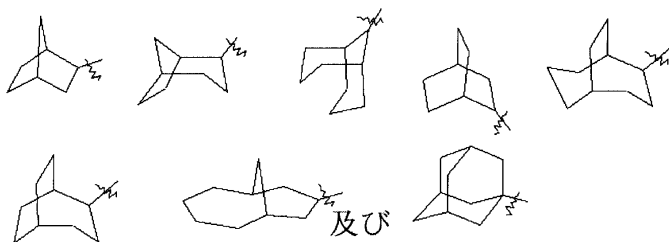
を含む。

【0088】

用語「架橋シクロアルキル」とは5～20員の、任意の二つの環が直接的に連結されていない二つの炭素原子を共用する全炭素多環式基を指し、それは一つ又は複数の二重結合を含み得るが、完全に共役した π 電子系を持つ環はない。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。構成した環の数に応じて、二環式、三環式、四環式または多環式架橋シクロアルキルに分類でき、好ましくは、二環式、三環式、または四環式であり、より好ましくは二環式または三環式である。架橋シクロアルキルの非限定的な例は：

【0089】

【化 3 8】



及び

を含む。

【0090】

前記シクロアルキル環はアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環に縮合でき、ここで、母核構造と連結された環はシクロアルキルであり、非限定的な例はインダニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプチル等を含む。シクロアルキルは任意に置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、一つ又は複数の以下の基：独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシル又はカルバメートから選択される。

【0091】

用語「複素環基」とは飽和又は部分不飽和単環式又は多環式環状炭化水素置換基を指し、それは3～20個の環原子を含み、その中で一つ又は複数の環原子は窒素、酸素、C(O)、S(O)(=NH)又はS(O)_mS(O)_m(ここで、mは0～2の整数)のヘテロ原子から選択されるが、-O-O-、-O-S-又は-S-S-の環部分を含まなく、残りの環原子は炭素である。好ましくは、3～12個の環原子を含み、ここで、1～4個はヘテロ原子であり；より好ましくは、3～10個の環原子を含み；最も好ましくは、3～8個の環原子を含む。単環式複素環基の非限定的な例はトリメチレンオキシド、トリエチレンスルフィド、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ピラニル等を含み、好ましくは、トリメチレンオキシド、トリエチレンスルフィド、アゼチジニル、テトラヒド

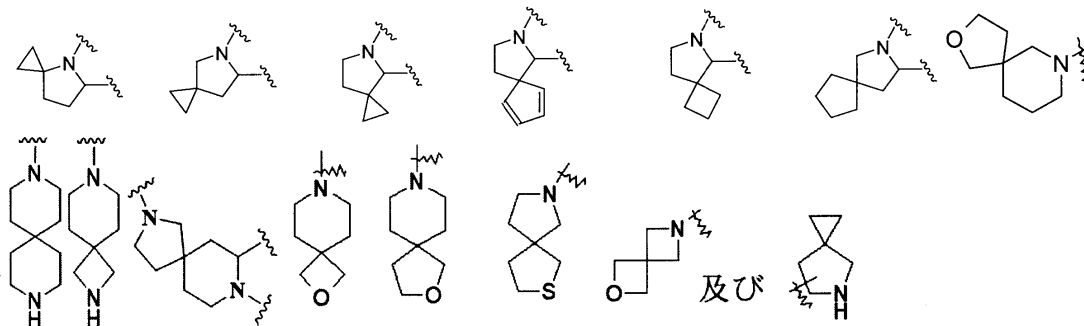
ロフラニル、テトラヒドロピラニル、1-イミノ-1-オキソチオピラニル、アゼパニル、ピペリジニル及びピペラジニルを含む。多環式複素環基はスピロ環、縮合環及び架橋環の複素環基を含み；ここで、関連するスピロ環、縮合環及び架橋環の複素環基は任意に単結合を通じてその他の基と連結されるか、又は環上の任意の二つ以上の原子を通じてその他のシクロアルキル、複素環基、アリール及びヘテロアリールと更に、並環連結される。複素環基は置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、以下の基の1つ又は複数であり、それは独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、イミノ、シアノ、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択される。

【0092】

用語「スピロ複素環基」とは5～20員の、単環の間に一つの原子（スピロ原子と呼ばれる）を共用する多環式複素環基を指し、ここで、一つ又は複数の環原子は窒素、酸素、 $S(O)$ ($=NH$) 又は $S(O)_m$ (ここで、 m は0～2の整数である) であるヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素である。それは一つの又は複数の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した π 電子系を持つ環はない。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環と環の間に共用するスピロ原子の数に基づいてスピロ複素環基をモノスピロ複素環基、ビススピロ複素環基又はポリスピロ複素環基に分類でき、好ましくは、モノスピロ環基及びビススピロ複素環基である。より好ましくは、4員／4員、4員／5員、4員／6員、5員／5員又は5員／6員モノスピロ複素環基である。スピロシクロアルキルの非限定的な例は：

【0093】

【化39】



を含む。

【0094】

用語「縮合複素環基」とは5～20員の、系内の各環が系内のその他の環と隣接する一対の原子を共有する多環式複素環基を指し、一つ又は複数の環は一つ又は複数の二重結合を含み得るが、完全に共役した π 電子系を持つ環はなく、ここで、一つ又は複数の環原子は窒素、酸素、又は $S(O)_m$ (ここで、 m は0～2の整数である) のヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素である。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環を構成する数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式縮合シクロアルキルに分類でき、好ましくは、二環式又は三環式であり、より好ましくは、5員／5員又は5員／6員ビスシクロ縮合複素環基である。縮合複素環基の非限定的な例は：

【0095】

10

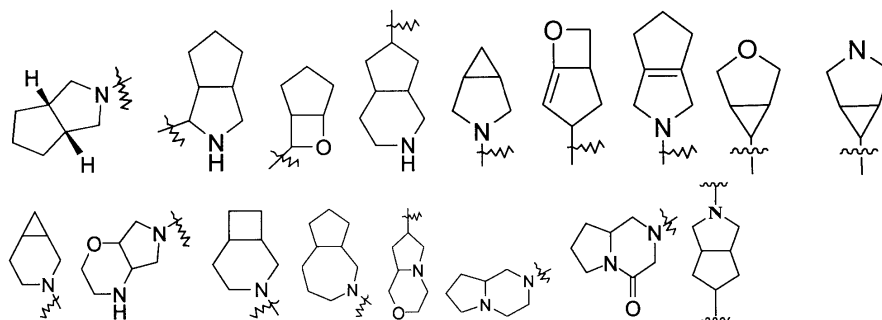
20

30

40

50

【化 4 0】



10

を含む。

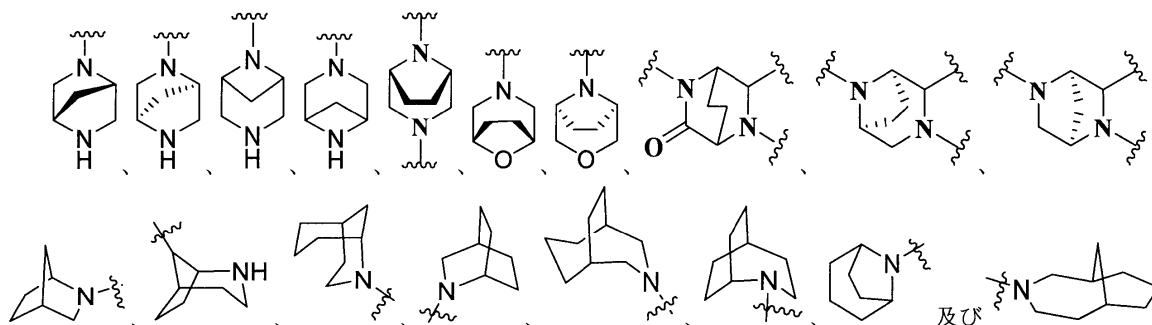
【0096】

用語「架橋シクロアルキル」とは5～14員の、任意の二つの環が直接的に連結されていない二つの原子を共用する多環式複数環基を指し、それは一つ又は複数の二重結合を含み得るが、完全に共役した π 電子系を持つ環はなく、ここで、一つ又は複数の環原子は窒素、酸素又は $S(O)_m$ （ここで、 m は0～2の整数である）のヘテロ原子から選択され、残りの環原子は炭素である。好ましくは、6～14員であり、より好ましくは、7～10員である。環を構成する数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式架橋シクロアルキルに分類でき、好ましくは、二環式、三環式又は四環式であり、より好ましくは、二環式又は環三式である。架橋シクロアルキルの非限定的な例は：

20

【0097】

【化 4 1】



30

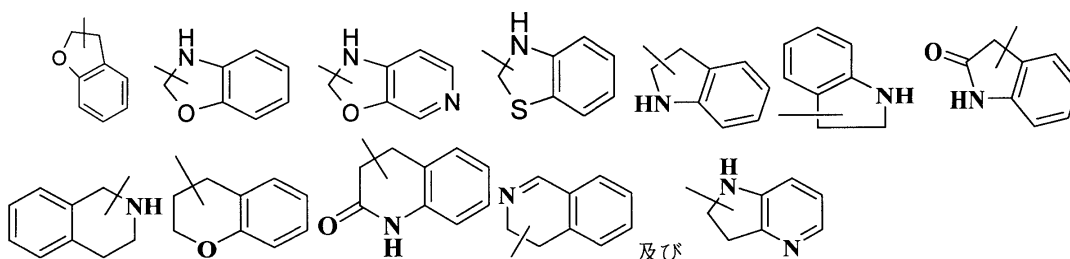
を含む。

【0098】

前記複数環基環はアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル環に縮合でき、その母核構造と連結された環は複数環基であり、その非限定的な例は：

【0099】

【化 4 2】



40

を含む。

【0100】

50

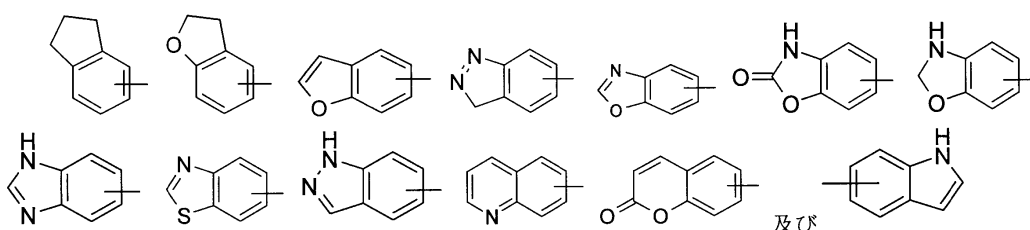
複数環基は任意に置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、一つ又は複数の以下の基であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、オキソ、カルボキシル又はカルバメートから選択される。

【0101】

用語「アリール」とは共役 π 電子系を持つ6～14員の全炭素単環式及び縮合多環式環（即ち、隣接する炭素原子対を共有する環）を指し、好ましくは、6～10員であり、例えば、フェニル及びナフチルである。より好ましくは、フェニルである。前記アリール環はヘテロアリール、複数環基又はシクロアルキル環に縮合でき、その母核構造と連結された環はアリールであり、その非限定的な例は：

【0102】

【化43】



を含む。

【0103】

アリールは置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、一つ又は複数の以下の基であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル又はカルバメートから選択される。

【0104】

用語「ヘテロアリール」とは1～4個のヘテロ原子、5～14個の環原子を含むヘテロ芳香族系を指し、ここで、ヘテロ原子は酸素、硫黄及び窒素から選択される。ヘテロアリールは好ましくは、5～10員であり、より好ましくは、5員又は6員であり、例えば、イミダゾール、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル等であり、好ましくは、トリアゾリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾール、ピリダジニル及びピリミジニルであり；より好ましくは、トリアゾリル、ピロール、チオペニル、チアゾール、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル及びオキサジアゾリルである。前記ヘテロアリール環はアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル環に縮合でき、ここで、母核構造と連結された環はヘテロアリール環であり、その非限定的な例は：

【0105】

10

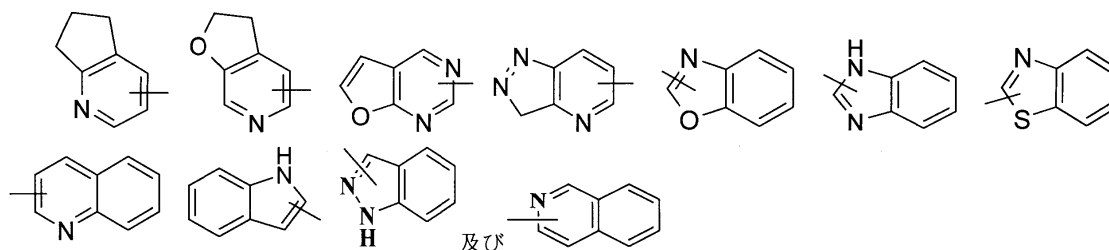
20

30

40

50

【化 4 4】



を含む。

【0106】

前記ヘテロアリールは任意に置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、一つ又は複数の以下の基であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル又はカルバメートから選択される。

【0107】

用語「アルコキシ」とは $-O-$ （アルキル）及び $-O-$ （無置換のシクロアルキル）を指し、ここで、アルキルの定義は前述の通りである。アルコキシの非限定的な例は：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシを含む。アルコキシは任意に置換又は非置換であり得、置換される場合、置換基は好ましくは、一つ又は複数の以下の基であり、それは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル又はカルバメートから選択される。

「ハロアルキル」は一つ又は複数のハロゲンに置換されたアルキルを指し、ここで、アルキルは前記に定義された通りである。

「ハロアルコキシ」は一つ又は複数のハロゲンに置換されたアルコキシを指し、ここで、アルコキシは前記に定義された通りである。

【0108】

「ヒドロキシアルキル」とはヒドロキシに置換されたアルキルを指し、ここで、前記アルキルは前記に定義された通りである。

「アルケニル」とはアルケニル基を指し、アルケニルとも呼ばれ、ここで、前記アルケニルは更に、その他の関連基に置換され得、例えば：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル又はカルバメートである。

【0109】

「アルキニル」とは $(CH \equiv C-)$ 又は $(-C \equiv C-)$ を指し、ここで、前記アルキニルは更に、その他の関連基に置換され得、例えば：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクロアルキルチオ、カルボキシル又はカルバメートである。

【0110】

「ヒドロキシ」は $-OH$ 基を指す。

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

「アミノ」は -NH_2 を指す。

「シアノ」は -CN を指す。

「ニトロ」は -NO_2 を指す。

「カルボキシル」は -C(O)OH を指す。

【0111】

「THF」はテトラヒドロフランを指す。

「EtOAc」は酢酸エチルを指す。

「MeOH」はメタノールを指す。

「DMF」はN，N-ジメチルホルムアミドを指す。

「DIPEA」はジイソプロピルエチルアミンを指す。

「TFA」はトリフルオロ酢酸を指す。

【0112】

「MeCN」はアセトニトリルを指す。

「DMA」はN，N-ジメチルアセトアミドを指す。

「Et₂O」はジエチルエーテルを指す。

「DCE」は1，2-ジクロロエチレンを指す。

「DIPEA」はジイソプロピルエチルアミンを指す。

「NBS」はN-ブロモスクシンイミドを指す。

【0113】

「NIS」はN-N-ヨードブロモスクシンイミドを指す。

「Cbz-Cl」はクロロギ酸ベンジルを指す。

「Pd₂(dba)₃」はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムを指す。

「Dppf」は1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンを指す。

「HATU」は2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェートを指す。

【0114】

「KHMDs」はカリウムヘキサメチルジシラジドを指す。

「LiHMDs」はリチウムビス（トリメチルシリル）アミドを指す。

「MeLi」はメチルリチウムを指す。

「n-BuLi」はn-ブチルリチウムを指す。

「NaBH(OAc)₃」は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを指す。

「XはA、B又はCから選択され」、「XはA、B及びCから選択され」、「XはA、B又はCであり」、「XはA、B及びCであり」等の異なる用語は同じ意味を表し、即ち、XはA、B、Cの中の任意の一つ又は複数であり得る。

【0115】

本発明に記載の水素原子はいずれもその同位元素である重水素で取り替えることができ、本発明に関する実施例化合物の任意の水素原子もまた、重水素原子で置換できる。

「任意の」又は「任意に」とは後記の事項又は環境が現れる可能性があるが必ずしも現れるわけではなく、かつ当該記述はそれに記載される事項又は状況が生じる場合及びその事項又は状況が生じない場合を含む。例えば、「任意にアルキルに置換された複数環基」はアルキルが存在してもよいが必ずしも存在する必要がないことを意味し、当該説明は複数環基がアルキルで置換される状況及び複数環基がアルキルに置換されない状況を含む。

【0116】

「置換される」とは基の一つ又は複数の水素原子、好ましくは、最大5個であり、より好ましくは、1～3個の水素原子が独立して対応する数の置換基に置換されることを指す。言うまでもなく、置換基はそれらの可能な化学的位置のみにあり、当業者は、あまり労力をかけずに（実験及び理論を通じて）可能な又は不可能な置換を判断することができる。例えば、遊離水素を含むアミノ又はヒドロキシと不飽和（例えば、オレフィン）結合を有する炭素原子とが結合する場合、不安定である可能性がある。

【0117】

「医薬組成物」は、一つ又は複数の本明細書に記載の化合物又はその生理学的／薬学的に許容される塩又はプロドラッグとその他の化学成分の混合物、並びに生理学的／薬学的に許容される担体及び賦形剤のようなその他の成分を指す。医薬組成物の目的は、生物体への投与を促進し、有効成分の吸収を促進し、それにより生物活性を発揮することである。

【0118】

「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の塩を指し、そのような塩は、哺乳動物に使用される場合に安全性及び有効性を有し、且つ、あるべきの生物学的活性を有する。

【発明を実施するための形態】

【0119】

以下は、実施例に基づいて本発明を更に、説明するが、本発明をこれらの実施例の範囲に制限するものではない。

【0120】

実施例

本発明の化合物の構造は、核磁気共鳴（NMR）又は／及び液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）によって同定することができる。NMR化学シフト（ δ ）は百万分の一（ppm）の単位で記録される。NMRの測定ではBruker AVANCE-400核磁気共鳴装置を使用し、測定溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド（DMSO- d_6 ）、重水素化メタノール（CD₃OD）及び重水素化クロロホルム（CDCl₃）であり、内部標準はテトラメチルシラン（TMS）である。

【0121】

液体クロマトグラフ質量分析LC-MSの測定には、Agilent 1200 infinity Series質量分析計を使用する。HPLCの測定にはAgilent 1200DAD高速液体クロマトグラフィー（カラム：Sunfire C18 150×4.6mm）及びWaters 2695-2996高速液体クロマトグラフィー（カラム：Gimini C18 150×4.6mm）を使用する。

【0122】

薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートは、煙台黄海HSGF254又は青島GF254シリカゲルプレートを使用し、TLCは0.15mm～0.20mmの仕様を採用し、製品を分離・精製する薄層クロマトグラフィーは0.4mm～0.5mmの仕様を採用する。カラムクロマトグラフィーは通常、煙台黄海シリカゲル200～300メッシュシリカゲルを担体として使用しする。

【0123】

本発明の実施例における出発物質は既知で、且つ、市場で購入できるものであり、又は当技術分野で既知の方法に従って合成できる。

特に説明しない限り、本発明のすべての反応は、連続的なマグネチックスターラー下、乾燥の窒素ガス又はアルゴンガスの雰囲気下で実施され、溶媒は乾燥溶媒であり、反応温度の単位は℃である。

【0124】

実施例1

4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-（メチルスルフィニル<スルフィニル>）エトキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0125】

10

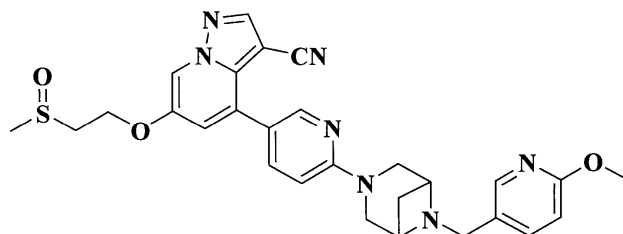
20

30

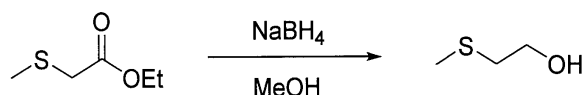
40

50

【化 4 5】



ステップ 1：2-（メチルチオ）エタン-1-オール
 【0126】
 【化 4 6】



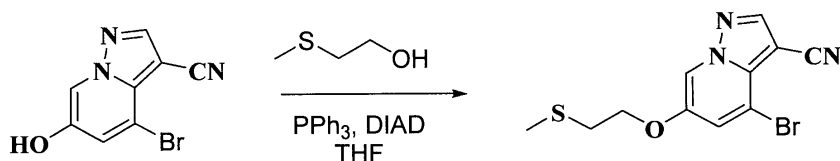
2-（メチルチオ）酢酸エチル（500 mg、3.7 mmol）を 20 mL の MeOH に溶解させ、0℃下で NaBH₄（562 mg、14.8 mmol）を添加し、室温で 0.5 時間撹拌した。10 mL の NH₄Cl 溶液を添加し、酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させて、2-（メチルチオ）エタン-1-オール（240 mg、無色液体、収率：70%）を得た。

【0127】

ステップ 2：4-ブromo-6-（2-（メチルチオ）エトキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0128】

【化 4 7】



4-ブromo-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（100 mg、0.42 mmol）を 10 mL の THF に溶解させ、2-（メチルチオ）エタン-1-オール（16 mg、0.5 mmol）、トリフェニルホスフィン（165 mg、0.63 mmol）及び DIAD（127 mg、0.63 mmol）を添加し、室温で一晩撹拌した。10 mL の水を添加し、酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝10／1で洗浄）で分離して、4-ブromo-6-（2-（メチルチオ）エトキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（69 mg、白色固体、収率：53%）を得た。

【0129】

MS m/z (ESI)：311.9 [M+H]⁺。

ステップ 3：4-ブromo-6-（2-（メチルスルフィニル<スルフィニル>）エトキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0130】

10

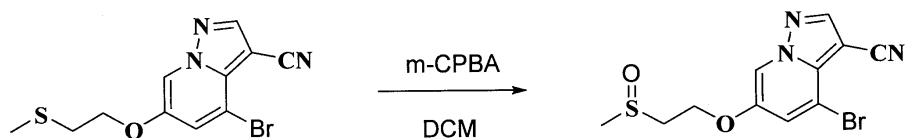
20

30

40

50

【化48】



4-ブロモ-6-(2-(メチルチオ)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(200mg、0.64mmol)を20mLのDCMに溶解させ、*m*-クロロペルオキシ安息香酸(110mg、0.64mmol)を添加し、室温で4時間攪拌し、10mLの水を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)で分離して、4-ブロモ-6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(189mg、白色固体、収率：90%)を得た。

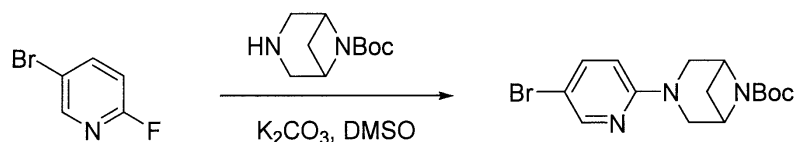
【0131】

MS m/z (ESI) : 327.9 [M+H]⁺。

ステップ4: *tert*-ブチル3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

【0132】

【化49】



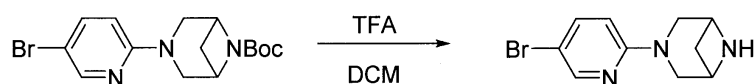
5-ブロモ-2-フルオロピリジン(500mg、2.5mmol)を20mLのDMSOに溶解させ、*tert*-ブチル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(489mg、2.8mmol)、炭酸カリウム(1.7g、12.5mmol)を添加し、90℃で一晩攪拌した。10mLの水を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離(石油エーテル/酢酸エチル=1/1で洗浄)して、*tert*-ブチル3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(650mg、白色固体、収率：73%)を得た。

MS m/z (ESI) : 354.0 [M+H]⁺。

【0133】

ステップ5: 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【化50】



tert-ブチル3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(100mg、0.28mmol)を3mLのDCMに溶解させ、1mLのTFAを添加し、室温で2時間攪拌した。スピン乾燥させ、炭酸水素ナトリウム水溶液を添加してpHを塩基性に調節し、酢酸エチル(20mL

×3)で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(70mg、白色固体、収率:99%)を得た。

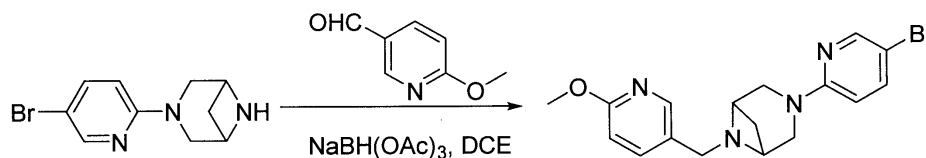
【0134】

MS m/z (ESI): 254.0 [M+H]⁺。

ステップ6: 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0135】

【化51】



3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(70mg、0.28mmol)、6-メトキシニコチンアルデヒド(113mg、0.83mmol)を10mLのDCEに溶解させ、NaBH(OAc)₃(176mg、0.83mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。10mLの水を添加し、酢酸エチル(20×3)で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)で分離して、3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(60mg、白色固体、収率:57%)を得た。

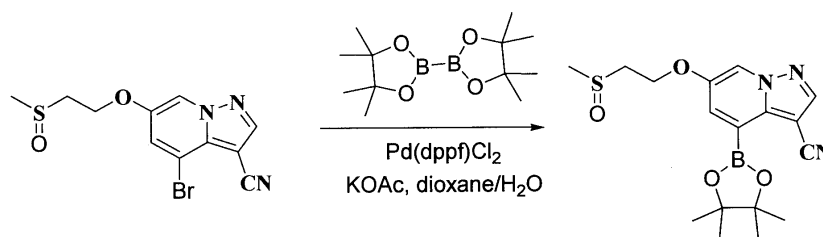
【0136】

MS m/z (ESI): 375.0 [M+H]⁺。

ステップ7: 6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0137】

【化52】



4-ブロモ-6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(200mg、0.6mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(232mg、0.91mmol)、Pd(dppf)Cl₂(44mg、0.06mmol)及びKOAc(176mg、1.8mmol)をジオキサソラン/H₂O(20mL、v/v=10:1)に溶解させ、窒素ガス保護下で、90℃で一晩攪拌した。10mLの水を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)して、6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(117mg、白色固体、収率:52%)を

得た。

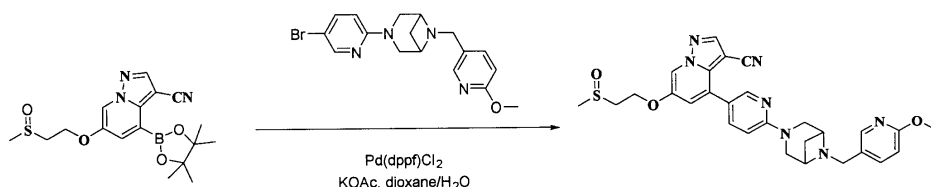
【0138】

MS m/z (ESI) : 376.1 [M+H]⁺。

ステップ8 : 4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0139】

【化53】



6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (60mg、0.16mmol)、3-(5-プロモピリジン-2-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (72mg、0.19mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (15mg、0.02mmol) 及び KOAc (44mg、0.5mmol) をジオキサン/H₂O (20mL、v/v=10:1) に溶解させ、窒素ガス保護下で、90℃で一晩攪拌した。10mLの水を添加し、酢酸エチル (20mL×3) で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物を prep-HPLC で精製して、生成物 4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(メチルスルフィニル<スルフィニル>)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (41mg、白色固体、収率48%) を得た。

【0140】

MS m/z (ESI) : 544.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.78 (t, J=9.4Hz, 2H), 4.62-4.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.67 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (dt, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.59 (d, J=8.5Hz, 1H)。

【0141】

実施例2

4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0142】

10

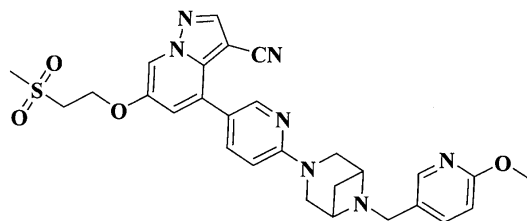
20

30

40

50

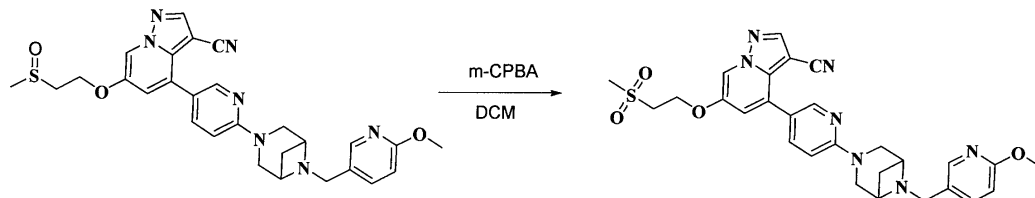
【化 5 4】



【0 1 4 3】

10

【化 5 5】



4-((6-((6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-methylsulfonyl)ethoxy)pyridine-3-carbonitrile) (45 mg, white solid, 70% yield) was obtained.

20

MS m/z (ESI): 560.2 $[M+H]^+$.

【0 1 4 4】

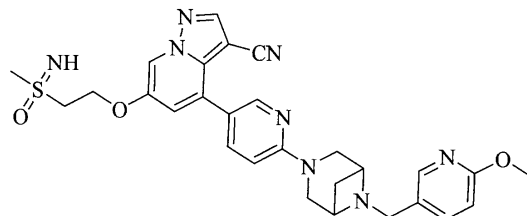
実施例 3

4-((6-((6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-methylsulfonyl)ethoxy)pyridine-3-carbonitrile) (45 mg, white solid, 70% yield) was obtained.

30

【0 1 4 5】

【化 5 6】

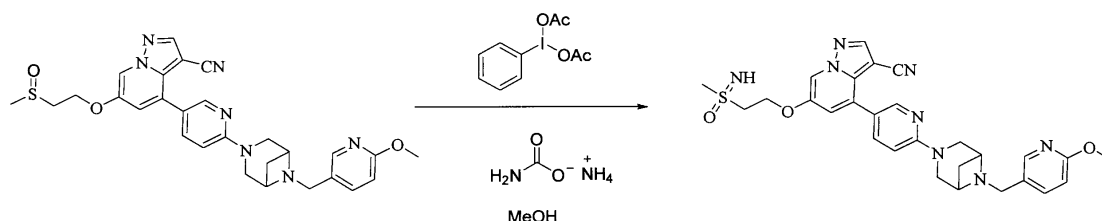


40

【0 1 4 6】

50

【化 5 7】



4-((6-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(methylsulfonyl)ethoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (60 mg, 0.11 mmol) を 5 mL のメタノールに溶解させ、カルバミン酸アンモニウム (17 mg, 0.22 mmol)、ヨードベンゼンジアセテート (70 mg, 0.22 mmol) を添加し、室温で 2 時間反応させた。10 mL の水を添加し、酢酸エチル (10 × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物を prep-HPLC で精製して、生成物 4-((6-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(S-methylsulfonyl)ethoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile (25 mg, 白色固体、収率 45%) を得た。

MS m/z (ESI): 559.2 $[M+H]^+$ 。

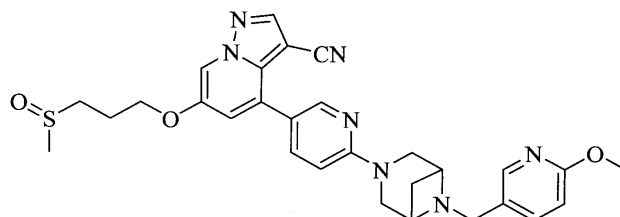
【0147】

実施例 4

4-((6-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-(methylsulfonyl)propoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

【0148】

【化 5 8】



エチル 3-(methylthio)プロピオネートを出発原料とし、実施例 1 を参照して、表題の化合物 (35 mg, 白色固体、40%) を得た。

MS m/z (ESI): 558.2 $[M+H]^+$ 。

【0149】

実施例 5

4-((6-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-(methylsulfonyl)propoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

【0150】

10

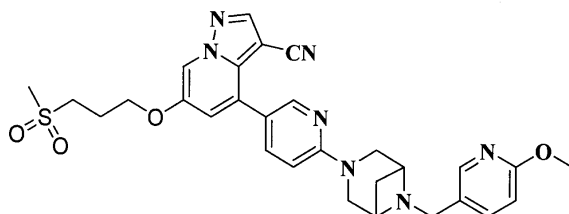
20

30

40

50

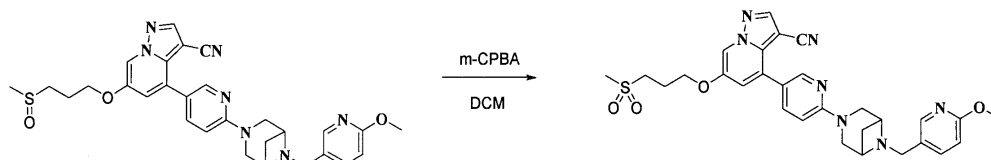
【化 5 9】



【0 1 5 1】

10

【化 6 0】



4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 - (メチルスルフィニル < スルフィニル >) プロポキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 2 を参照して 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (32 mg 、白色固体、収率 56 %) を得た。

MS m/z (ESI) : 574.2 [M+H]⁺。

【0 1 5 2】

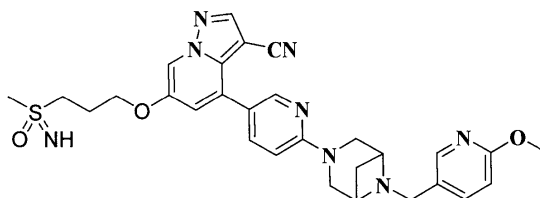
実施例 6

4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 - (S - メチルスルホニイミドイル) プロポキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0 1 5 3】

30

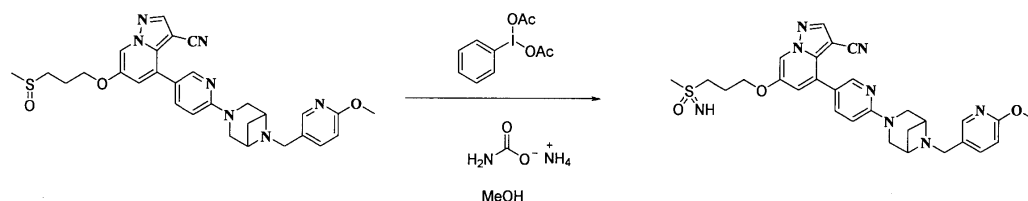
【化 6 1】



【0 1 5 4】

40

【化 6 2】



4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビ

50

シクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -6-(3-(メチルスルフィニル<スルフィニル>) プロポキシ) ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例3を参照して4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -6-(3-(S-メチルスルホンイミドイル) プロポキシ) ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (28 mg、白色固体、収率 4.4%) を得た。

MS m/z (ESI): 573.2 [M+H]⁺.

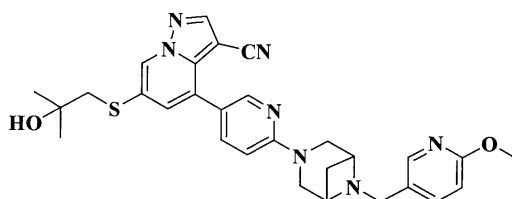
【0155】

実施例7

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) -4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0156】

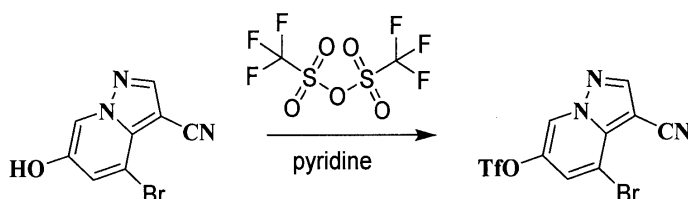
【化63】



ステップ1: 4-ブロモ-3-シアノピラゾロ [1,5-a] ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0157】

【化64】



25 mL の一口フラスコに順次に 4-ブロモ-6-ヒドロキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (200 mg、0.84 mmol)、ジクロロメタン (5 mL) 及びピリジン (1 mL) を添加し、反応溶液を 2 分間攪拌した後、ゆっくりとトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (355 mg、1.26 mmol) を滴下した。反応溶液を室温下で 12 時間攪拌し、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離 (石油エーテル/酢酸エチル: 1/1) し、精製して、4-ブロモ-3-シアノピラゾロ [1,5-a] ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (280 mg、淡黄色固体、収率: 90.0%) を得た。

MS m/z (ESI): 370.0 [M+H]⁺, 372.0 [M+H+2]⁺.

【0158】

ステップ2: 4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0159】

10

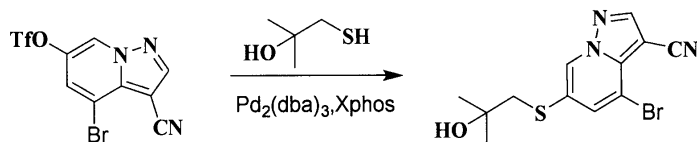
20

30

40

50

【化 6 5】



25 mL の三口フラスコに順次に 4-ブロモ-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (280 mg、0.75 mmol)、1-メルカプト-2-メチルプロパン-2-オール (80 mg、0.75 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (68 g、0.075 mmol)、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (71 mg、0.15 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (193 mg、1.5 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を添加し、反応溶液を窒素ガスで 5 回置換した。反応溶液を窒素ガス保護下で 85℃ に昇温させ、5 時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール: 30/1 で洗浄) し、精製して、生成物 4-ブロモ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (140 mg、白色固体、収率: 56.6%) を得た。

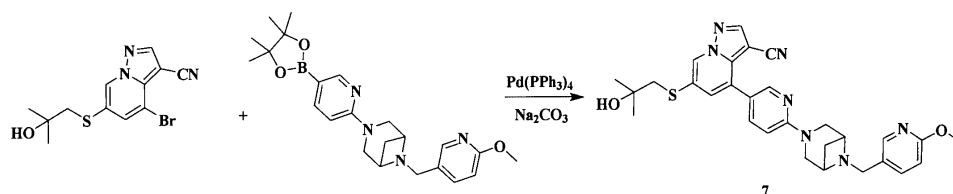
MS m/z (ESI): 326.0 $[M+H]^+$, 328.0 $[M+H+2]^+$.

【0160】

ステップ 3: 6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0161】

【化 6 6】



25 mL の三口フラスコに順次に 4-ブロモ-6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (50 mg、0.15 mmol)、6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3- (5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (64 mg、0.15 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (17 mg、0.015 mmol)、炭酸ナトリウム (48 mg、0.45 mmol) 及びジオキサン (5 mL) と水 (1 mL) を添加し、反応溶液を窒素ガスで 5 回置換した。反応溶液を窒素ガス保護下で 85℃ に昇温させ、5 時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物を prep-HPLC で精製して 6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) -4- (6- (6- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

ル (25 mg、白色固体、収率：30.1%) を得た。

MS m/z (ESI) : 542.2 $[M+H]^+$ 。

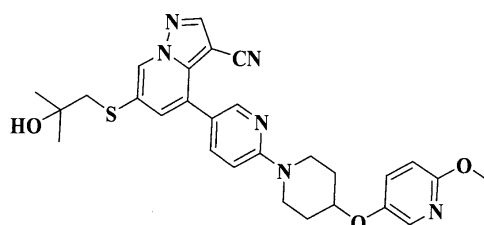
【0162】

実施例 8

6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオ)-4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0163】

【化67】

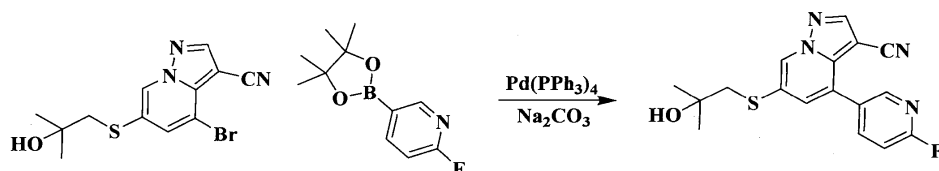


10

ステップ1：4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0164】

【化68】



20

25 mLの三口フラスコに順次に4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (100 mg、0.30 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (68 mg、0.30 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (27 mg、0.03 mmol)、炭酸ナトリウム (97 mg、0.09 mmol) 及びジオキサン (5 mL) と水 (1 mL) を添加し、反応溶液を窒素ガスで5回置換した。反応溶液を窒素ガス保護下で85℃に昇温させ、5時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL×3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール：30/1) し、精製して、4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (85 mg、淡黄色固体、収率：80.9%) を得た。

MS m/z (ESI) : 343.1 $[M+H]^+$ 。

【0165】

ステップ2：6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオ)-4-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

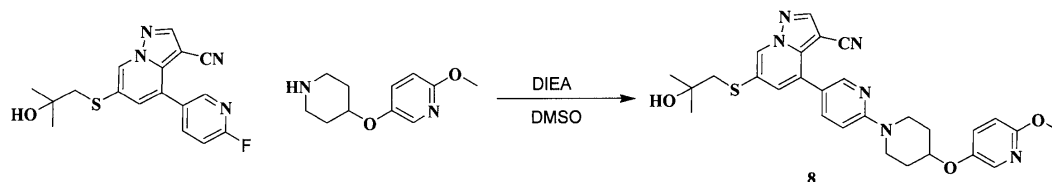
【0166】

30

40

50

【化 6 9】



25 mL の三口フラスコに順次に 4- (6-フルオロピリジン-3-イル) -6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (85 mg、0.25 mmol)、2-メトキシ-5- (ピペリジン-4-オキシ) ピリジン (52 mg、0.25 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (65 mg、0.50 mmol) とジメチルスルホキシド (2 mL) を添加した。反応溶液を窒素ガス保護下で 90℃ に昇温させ、48 時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物を *prep*-HPLC で精製して 6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) -4- (6- (4- (6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (60 mg、白色固体、収率：45.5%) を得た。

MS *m/z* (ESI) : 531.2 [M+H]⁺.

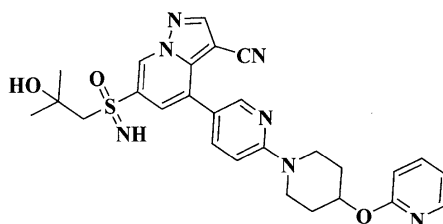
【0167】

実施例 9

6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホンイミドイル) -4- (6- (4- (ピリジン-2-オキシ) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0168】

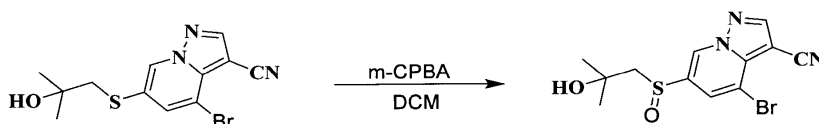
【化 7 0】



ステップ 1：4-ブロモ-6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) スルフィニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0169】

【化 7 1】



4-ブロモ-6- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チオ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (100 mg、0.30 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、ドライアイス/酢酸エチル浴で -20℃ に冷却させ、バッチで *m*-クロロペルオキシ安息香酸 (51 mg、0.3 mmol) を添加し、添加完了後、氷浴を撤去し、自然に室温まで昇温させた後、30 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム (5 mL) を添加し、その後、酢酸エチル (5 mL × 2) で抽出し、有機層を混合し、飽和塩化ナトリウム溶液 (5 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

減圧濃縮して4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルフィニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(95mg、90.5%)を得た。

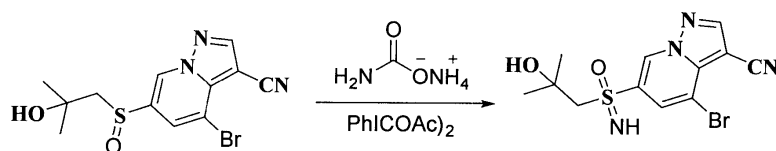
MS m/z (ESI): 342.0 [M+H]⁺、344.0 [M+H+2]⁺。

【0170】

ステップ2: 4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0171】

【化72】



10

4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チオニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(95mg、0.28mmol)をメタノール(5mL)に溶解させ、順次にカルバミン酸アンモニウム(108mg、1.39mmol)及びヨードベンゼンジアセテート(268mg、0.83mmol)を添加し、室温の条件下で1時間攪拌した。反応を停止させ、水(5mL)を添加し反応をクエンチングさせ、酢酸エチル(5mL×2)で抽出し、有機層合わせた。有機層を飽和塩化ナトリウム(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(90mg、90.7%)を得た。

20

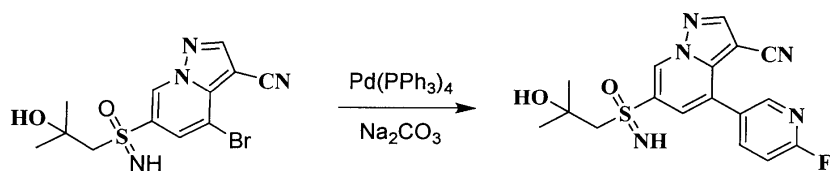
MS m/z (ESI): 357.0 [M+H]⁺、359.0 [M+H+2]⁺。

【0172】

ステップ3: 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0173】

【化73】



30

4-ブromo-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例8のステップ1を参照して4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(95mg、白色固体、収率95.6%)を得た。

40

MS m/z (ESI): 374.1 [M+H]⁺。

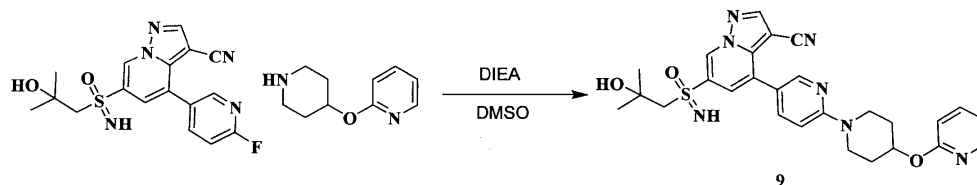
【0174】

ステップ4: 6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)スルホンイミドイル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0175】

50

【化 7 4】



4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホンイミドイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 8 のステップ 2 を参照して 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホンイミドイル)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (30 mg、白色固体、収率 22.0%) を得た。

MS m/z (ESI): 532.2 $[M+H]^+$.

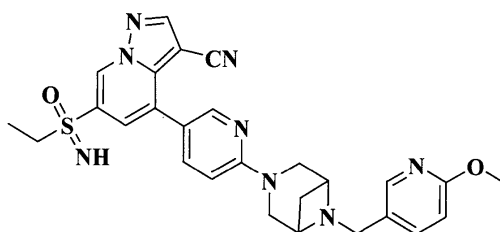
【0176】

実施例 10

6-(エチルスルホンイミドイル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0177】

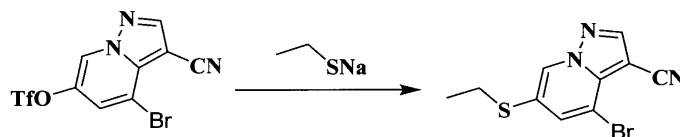
【化 7 5】



ステップ 1: 4-ブロモ-6-(エチルチオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0178】

【化 7 6】



25 mL の三口フラスコに順次に 4-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (200 mg、0.54 mmol)、エタチオレートナトリウム (90 mg、1.08 mmol) とジオキサン (5 mL) を添加した。反応溶液を窒素ガス保護下で 85℃ に昇温させ、5 時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) で溶解させた後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗成生物をカラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール: 30/1) し、精製して、生成物 4-ブロモ-6-(エチルチオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (120 mg、白色固体、収率: 78.7%) を得た。

MS m/z (ESI): 282.0 $[M+H]^+$ 、284.0 $[M+H+2]^+$.

【0179】

ステップ 2: 4-ブロモ-6-(エチルスルフィニル<スルフィニル>)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

10

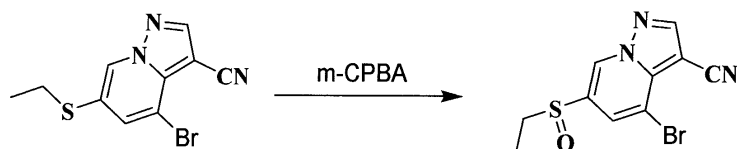
20

30

40

50

， 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル
 【 0 1 8 0 】
 【 化 7 7 】



4 - ブロモ - 6 - (エチルチオ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 9 のステップ 1 を参照して 4 - ブロモ - 6 - (エチルスルフィニル<スルフィニル>) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (1 2 0 m g 、白色固体、収率 9 6 . 6 %) を得た。

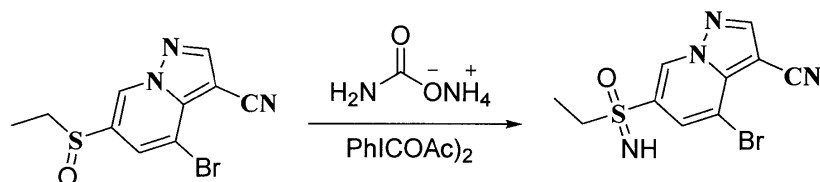
MS m/z (ESI) : 298.0 [M+H]⁺、300.0 [M+H+2]⁺。

【 0 1 8 1 】

ステップ 3 : 4 - ブロモ - 6 - (エチルスルホンイミドイル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 0 1 8 2 】

【 化 7 8 】



4 - ブロモ - 6 - (エチルスルフィニル<スルフィニル>) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 9 のステップ 2 を参照して 4 - ブロモ - 6 - (エチルスルホンイミドイル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (1 2 0 m g 、白色固体、収率 9 5 . 9 %) を得た。

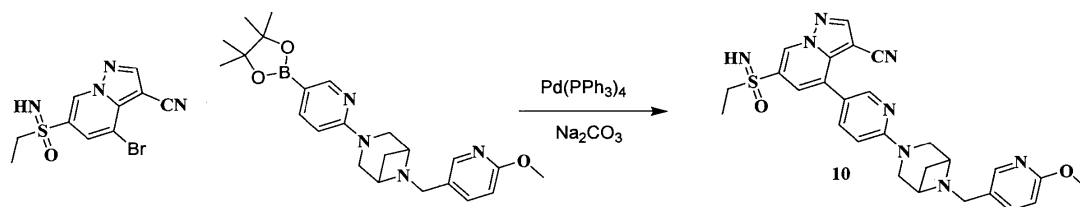
MS m/z (ESI) : 313.0 [M+H]⁺、315.0 [M+H+2]⁺。

【 0 1 8 3 】

ステップ 4 : 6 - (エチルスルホンイミドイル) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 0 1 8 4 】

【 化 7 9 】



4 - ブロモ - 6 - (エチルスルホンイミドイル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 7 のステップ 3 を参照して 6 - (エチルスルホンイミドイル) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (4 5 m g 、白色固体、収率 2 2 . 2 %) を得た。

MS m/z (ESI) : 529.2 [M+H]⁺。

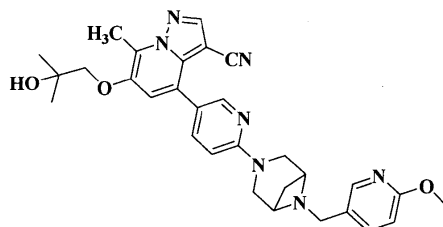
【0185】

実施例 11

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0186】

【化80】

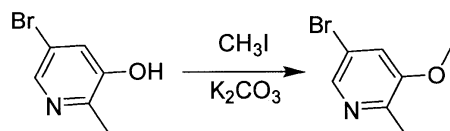


10

ステップ1：5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン

【0187】

【化81】



20

5-ブロモ-2-メチルピリジン-3-オール（10 g、53.2 mmol）をアセトニトリル（50 mL）に溶解させた後、炭酸カリウム（14.7 g、106.4 mmol）を添加し、ヨードメタン（22.66 g、160 mmol）を滴下し、その後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を室温に冷却させ、減圧濃縮して乾燥させ、層ごとに分離・精製（石油エーテル／酢酸エチル＝15：1）して、淡黄色の固体である5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン（5 g、収率：46.7%）を得た。

30

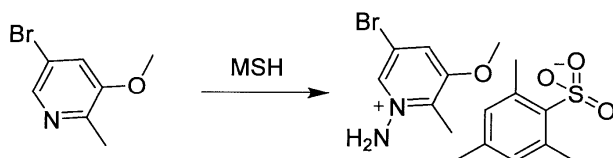
^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.14（d, $J=1.6$ Hz, 1H）, 7.22（d, $J=1.4$ Hz, 1H）, 3.84（s, 3H）, 2.42（s, 3H）. MS m/z （ESI）：202.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0188】

ステップ2：2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-イウム

【0189】

【化82】



40

0℃の2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1, 3, 5-トリメチルベンゼン（5.32 g、24.75 mmol）のジクロロメタン（50 mL）溶液にバッチで5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン（5 g、24.75 mmol）を添加した後、0℃で1.5時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル（30 mL）を添加し、15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて白色固体である2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-

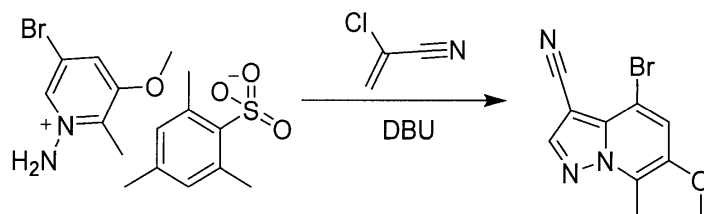
50

ーメチルピリジンー1ーイウム（9 g、収率：87.3%）を得た。

【0190】

ステップ3：4-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【化83】



10

0℃の2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-イウム（9 g、21.6 mmol）及び2-クロロアクリロニトリル（2.8 g、32.37 mmol）のジクロロメタン（100 mL）溶液にバッチで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（6.6 g、43.2 mmol）を添加した後、室温に昇温させ、24時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル（50 mL）を添加し、室温で15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて、淡黄色固体である4-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（2 g、収率：35%）を得た。

20

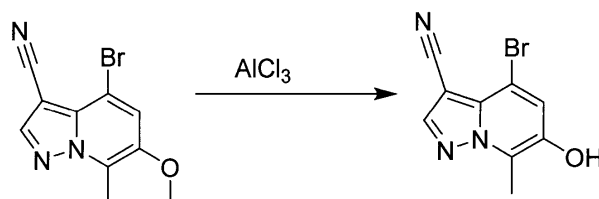
【0191】

MS m/z (ESI) : 266.0 [M+H]⁺。

ステップ4：4-ブロモ-6-ヒドロキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0192】

【化84】



30

4-ブロモ-6-メトキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（2 g、7.55 mmol）の1,2-ジクロロエタン溶液（20 mL）にバッチで三塩化アルミニウム（2 g、15.1 mmol）を添加した後、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却させ、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチングさせ、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を飽和食塩水を添加して洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して黒色固体である4-ブロモ-6-ヒドロキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（1.5 g、収率：79%）を得た。

40

MS m/z (ESI) : 249.7 [M-H]⁺。

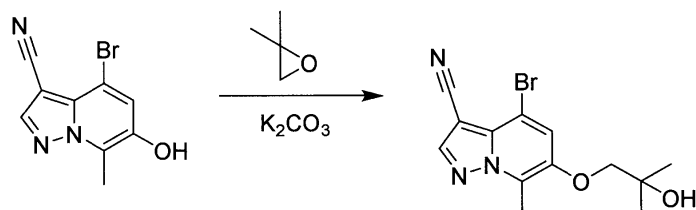
【0193】

ステップ5：4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0194】

50

【化 8 5】



4-ブromo-6-ヒドロキシ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.5 g、5.95 mmol)、炭酸カリウム (1.6 g、11.9 mmol) とアセトニトリル (10 mL) の溶液に2,2-ジメチルオキシラン (857 mg、11.9 mmol) を添加した後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して、無色のオイル状物である4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、収率: 74%) を得た。

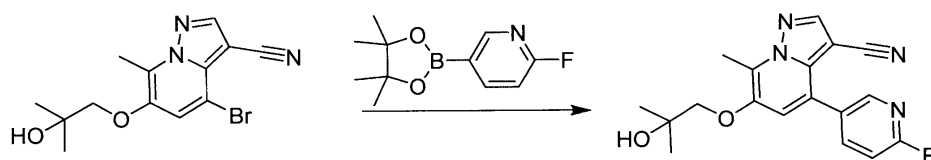
MS m/z (ESI): 324.0 [M+H]⁺。

【0195】

ステップ6: 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0196】

【化 8 6】



4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、4.32 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (1.15 g、5.18 mmol)、酢酸カリウム (847 mg、8.64 mmol) とジオキサン (15 mL) の混合溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (178 mg、0.22 mmol) を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して無色のオイル状物である4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.2 g、収率: 82%) を得た。

MS m/z (ESI): 341.1 [M+H]⁺。

【0197】

ステップ7: tert-ブチル3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

【0198】

10

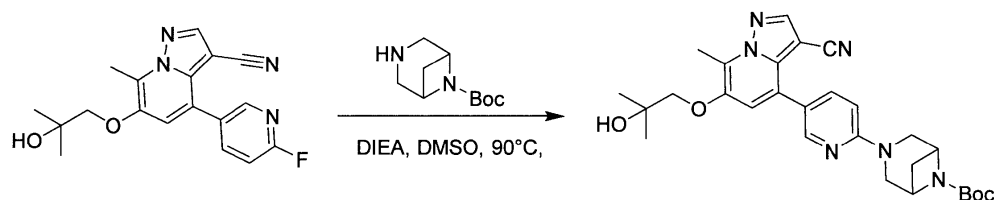
20

30

40

50

【化 8 7】



4-((6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.2 g、3.52 mmol)、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (1.4 g、7.04 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.36 g、10.56 mmol) とジメチルスルホキシド (10 mL) の混合溶液を 100℃ で 24 時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) して、無色のオイル状物である tert-ブチル 3-((5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (800 mg、収率：44%) を得た。

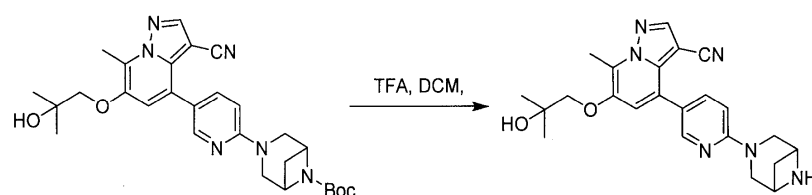
MS m/z (ESI) : 519.2 [M+H]⁺。

【0199】

ステップ 8 : 4-((6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0200】

【化 8 8】



tert-ブチル 3-((5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルバメート (800 mg、1.54 mmol) をジクロロメタン (9 mL) に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、精製せずに次のステップで直接使用し、淡黄色のオイル状物である 4-((6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1 g、粗生成物) を得た。

MS m/z (ESI) : 419.2 [M+H]⁺。

【0201】

ステップ 9 : 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-((6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

10

20

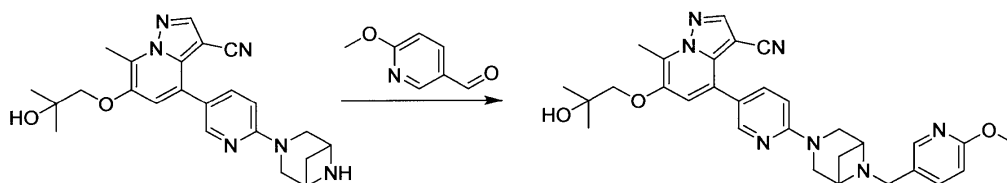
30

40

50

【0202】

【化89】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(100mg、0.24mmol)、6-メトキシニコチンアルデヒド(66mg、0.48mmol)と1,2-ジクロロエタン(3mL)の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(45mg、0.72mmol)を添加した後、室温で24時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し(20mL×3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して、白色固体である6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(10mg、収率：8%)を得た。

MS m/z (ESI) : 540.2 $[M+H]^+$ 。

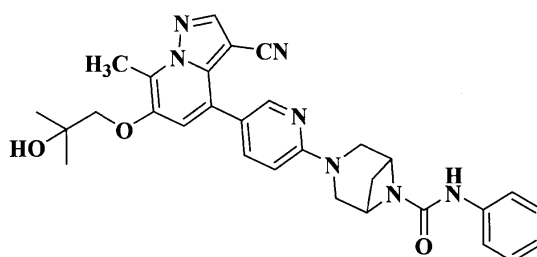
【0203】

実施例12

3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド

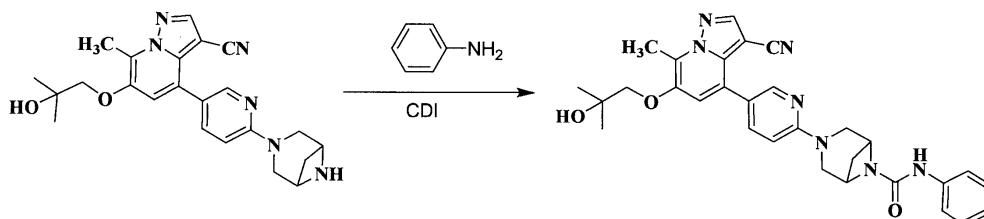
【0204】

【化90】



【0205】

【化91】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1

、5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(100mg、0.24mmol)、トリエチルアミン(48mg、0.48mmol)とジクロロメタン(3mL)の溶液にカルボニルジイミダゾール(58mg、0.36mmol)を添加した後、室温で1時間攪拌し、その後、アニリン(33mg、0.36mmol)を添加し、室温で16時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し(20mL×3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して、白色固体である3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル-3-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド(15mg、収率:12%)を得た。

MS m/z (ESI): 538.2 [M+H]⁺。

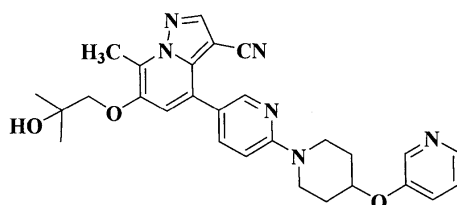
[0206]

実施例13

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチル-4-(6-(4-(ピリジン-3-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

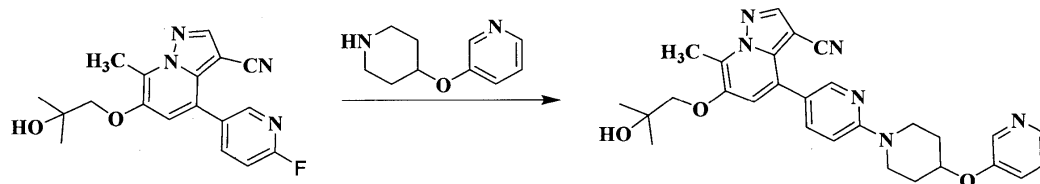
[0207]

[化92]



[0208]

[化93]



4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(100mg、0.24mmol)、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン(85mg、0.48mmol)、炭酸カリウム(99mg、0.72mmol)とアセトニトリル(3mL)の混合物を100℃で16時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し(20mL×3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して、白色固体である6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチル-4-(6-(4-(ピリジン-3-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(15mg、収率:13%)を得た。

MS m/z (ESI): 499.2 [M+H]⁺。

[0209]

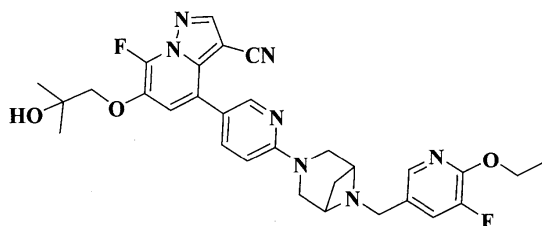
実施例14

4-(6-(6-(6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-

フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0210】

【化94】

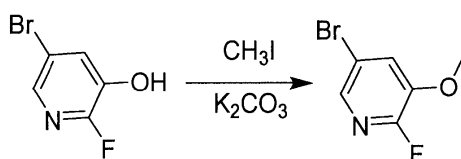


10

ステップ1：5-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン

【0211】

【化95】



20

5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-オール（5 g、26.18 mmol）をアセトニトリル（50 mL）に溶解させた後、炭酸カリウム（7.2 g、52.36 mmol）を添加し、ヨードメタン（11.2 g、78.54 mmol）を滴下し、その後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を室温に冷却させ、減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離・精製（石油エーテル／酢酸エチル＝1：1）して、淡黄色固体である5-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン（4.5 g、収率：83%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.80（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 7.38（dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1H）, 3.91（s, 3H）。

MS m/z （ESI）：206.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

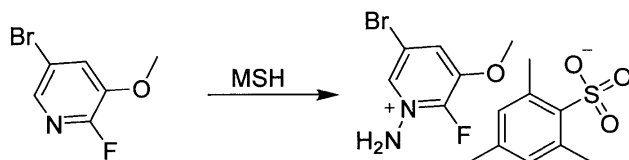
30

【0212】

ステップ2：2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン-1-イウム

【0213】

【化96】



40

0℃の2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン（4.7 g、21.84 mmol）のジクロロメタン（50 mL）溶液にバッチで5-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン（5 g、21.84 mmol）を添加した後、0℃で1.5時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル（100 mL）を添加し、15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて淡黄色固体である2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン-1-イウム（8 g、収率：87%）を得た。

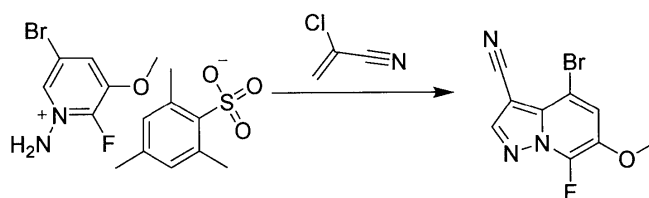
【0214】

ステップ3：4-ブロモ-7-フルオロ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジ

50

シー 3 - カルボニトリル

【化 9 7】



0℃の2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシピリジン-1-イウム (8 g、19 mmol) と2-クロロアクリロニトリル (2.5 g、28.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にバッチで1.8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (5.8 g、38 mmol) を添加した後、室温に昇温させ、24時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル (100 mL) を添加し、室温で15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて、淡黄色固体である4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (3 g、収率：58%) を得た。

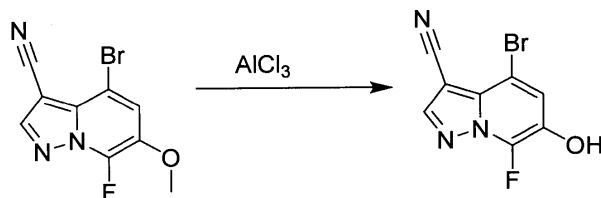
【0215】

MS m/z (ESI) : 270.0 [M+H]⁺。

ステップ4：4-ブromo-7-フルオロ-6-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0216】

【化 9 8】



4-ブromo-7-フルオロ-6-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (3 g、11.11 mmol) の1, 2-ジクロロエタン溶液 (30 mL) にバッチで三塩化アルミニウム (3 g、22.22 mmol) を添加した後、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却させ、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチングさせ、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を飽和食塩水を添加して洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、白色固体である4-ブromo-7-フルオロ-6-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (2.2 g、収率：77%) を得た。

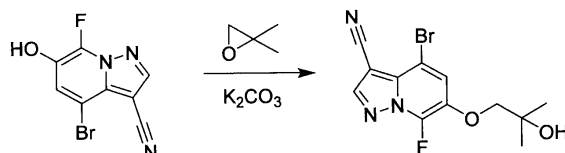
MS m/z (ESI) : 255.0 [M-H]⁺。

【0217】

ステップ5：4-ブromo-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0218】

【化 9 9】



10

20

30

40

50

4-ブromo-7-フルオロ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (2.2 g、8.6 mmol)、炭酸カリウム (2.37 g、17.2 mmol) とアセトニトリル (25 mL) の溶液に 2,2-ジメチルオキシラン (1.24 g、17.2 mmol) を添加した後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して、無色のオイル状物である 4-ブromo-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (2 g、収率: 71%) を得た。

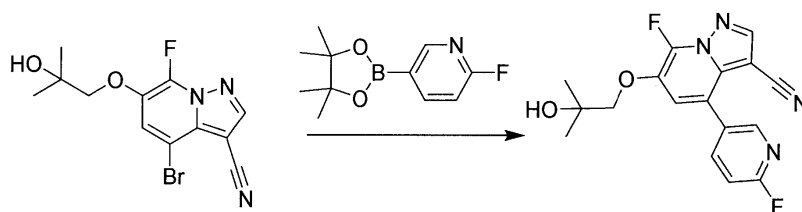
MS m/z (ESI): 328.0 [M+H]⁺.

[0219]

ステップ6: 7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

[0220]

[化100]



4-ブromo-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (2 g、6.1 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (1.63 g、7.32 mmol)、酢酸カリウム (1.2 g、12.2 mmol) とジオキサン (30 mL) の混合溶液に 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (50 mg、0.061 mmol) を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して無色のオイル状物である 7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、収率: 67%) を得た。

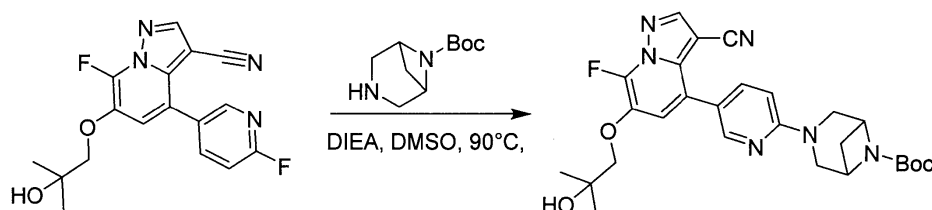
MS m/z (ESI): 345.1 [M+H]⁺.

[0221]

ステップ7: tert-ブチル 3-(5-(3-シアノ-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

[0222]

[化101]



7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、4.06 mmol)、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ

ン-6-カルボキシレート (1.61 g、8.12 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.57 g、12.18 mmol) とジメチルスルホキシド (10 mL) の混合溶液を 100℃ で 24 時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出 (50 mL × 3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) して、無色のオイル状物である tert-ブチル 3- (5- (3-シアノ-7-フルオロ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (1.05 g、収率 : 50%) を得た。

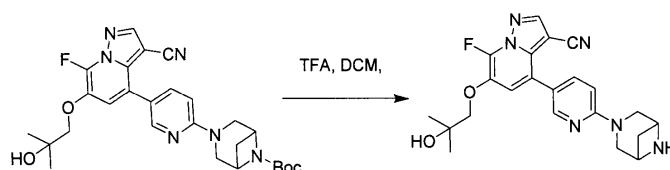
MS m/z (ESI) : 523.2 [M+H]⁺。

【0223】

ステップ 8 : 4- (6- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -7-フルオロ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0224】

【化102】



tert-ブチル 3- (5- (3-シアノ-7-フルオロ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (1.05 g、2.01 mmol) をジクロロメタン (9 mL) に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、精製せずに次のステップで直接使用し、淡黄色のオイル状物である 4- (6- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -7-フルオロ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (1.2 g、粗生成物) を得た。

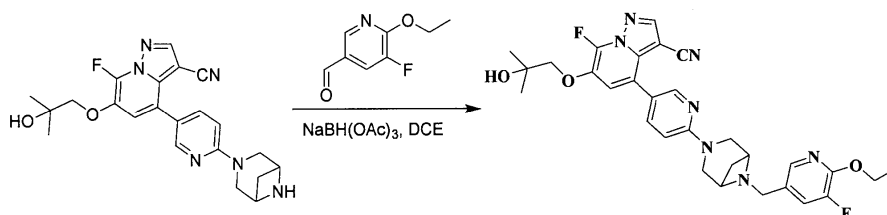
MS m/z (ESI) : 423.2 [M+H]⁺。

【0225】

ステップ 9 : 4- (6- (6- (6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) -7-フルオロ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0226】

【化103】



4- (6- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-

3-イル) - 7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(120 mg、0.28 mmol)、6-エトキシ-5-フルオロニコチンアルデヒド(73 g、0.43 mmol)と1, 2-ジクロロエタン(5 mL)溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(54 mg、0.85 mmol)を添加した後、室温で24時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し(50 mL × 3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して、白色固体である4-(6-(6-(6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(15 mg、収率：9%)を得た。

MS m/z (ESI): 576.2 [M+H]⁺.

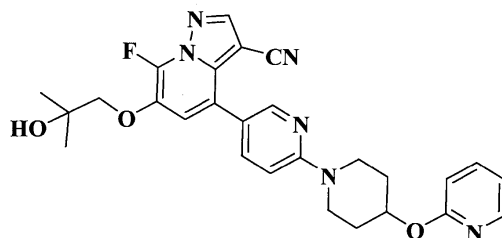
[0227]

実施例 15

7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

[0228]

[化104]



7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを出発原料とし、実施例 13 の合成方法を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+H]⁺.

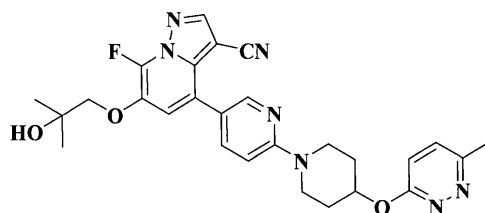
[0229]

実施例 16

7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

[0230]

[化105]



ステップ1: tert-ブチル4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

[0231]

10

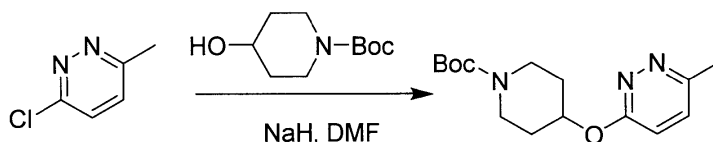
20

30

40

50

【化106】



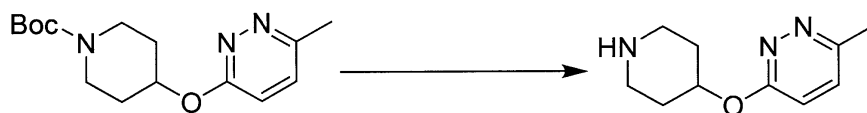
tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.95 mmol) を0℃の無水N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に添加した後、0℃で水素化ナトリウム (796 mg、19.9 mmol) を添加し、室温で30分間攪拌し、その後、3-クロロ-6-メチルピリダジン (1.9 g、14.93 mmol) を添加し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、tert-ブチル4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、収率：41%) を得た。

MS m/z (ESI) : 294.1 [M+H]⁺。

【0232】

ステップ2：3-メチル-6-(ピペリジン-4-オキシ)ピリダジン

【化107】



tert-ブチル4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、4.1 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を滴下した後、室温で1時間攪拌し、反応終了後、直接に減圧濃縮して乾燥させ、淡黄色固体である3-メチル-6-(ピペリジン-4-オキシ)ピリダジン (1.5 g、粗生成物) を得た。

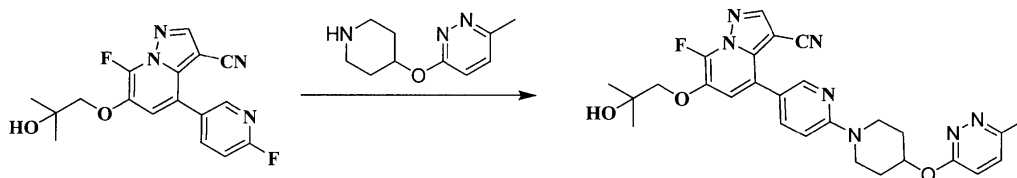
MS m/z (ESI) : 194.1 [M+H]⁺。

【0233】

ステップ3：7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0234】

【化108】



4-(6-メチルピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと3-メチル-6-(ピペリジン-4-オキシ)ピリダジンを原料とし、実施例13の方法を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI) : 518.2 [M+H]⁺。

【0235】

実施例17

10

20

30

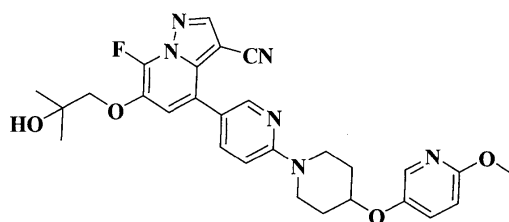
40

50

3-(5-(3-シアノ-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド

【0236】

【化109】



10

7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを出発原料とし、実施例13を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 533.2 [M+H]⁺.

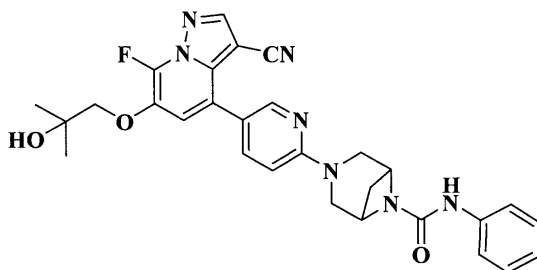
【0237】

実施例18

3-(5-(3-シアノ-7-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド

【0238】

【化110】



30

7-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを出発原料とし、実施例12を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+H]⁺.

【0239】

実施例19

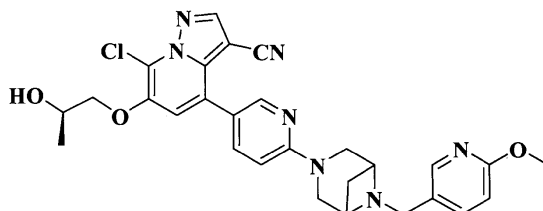
7-クロロ-6-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0240】

40

50

【化 1 1 1】



実施例 14 を参照し、ステップ 1 の 5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-オールを 5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-オールで置き換え、ステップ 5 の 2,2-ジメチルオキシランを (R)-2-メチルオキシランで置き換えて表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 546.2 $[M+H]^+$ 。

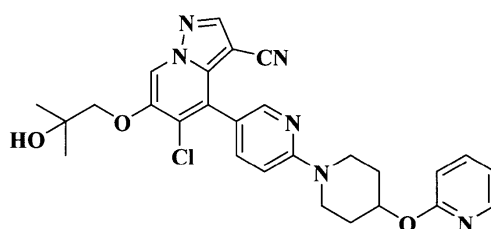
【0 2 4 1】

実施例 20

5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0 2 4 2】

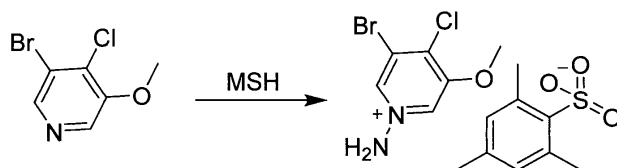
【化 1 1 2】



ステップ 1: 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸 1-アミノ-3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジン-1-イウム

【0 2 4 3】

【化 1 1 3】



0℃の 2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン (4.8 g、22.52 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にバッチで 3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジン (5 g、22.52 mmol) を添加した後、0℃で 1.5 時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル (30 mL) を添加して 15 分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて淡黄色固体である 2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸 1-アミノ-3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジン-1-イウム (9 g、粗生成物) を得た。

【0 2 4 4】

ステップ 2: 4-ブロモ-5-クロロ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

10

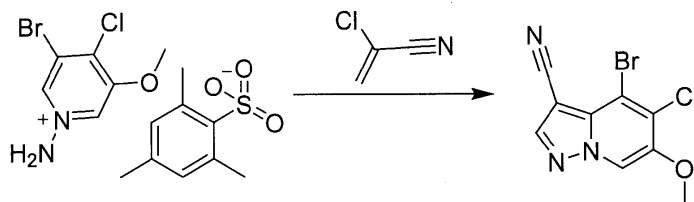
20

30

40

50

【化 1 1 4】



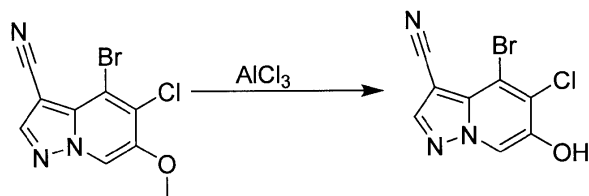
0℃の2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジン-1-イウム (9 g、20.6 mmol) と2-クロロアクリロニトリル (2.7 g、30.9 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にバッチで1.8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (6.3 g、41.2 mmol) を添加した後、室温に昇温させ、24時間攪拌し、反応溶液にメチル tert-ブチルエーテル (50 mL) を添加し、室温で15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて、淡黄色固体である4-ブロモ-5-クロロ-6-メトキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (3 g、収率：51%) を得た。

MS m/z (ESI) : 286.0 [M+H]⁺。

【0 2 4 5】

ステップ3：4-ブロモ-5-クロロ-6-ヒドロキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【化 1 1 5】



4-ブロモ-5-クロロ-6-メトキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (3 g、10.53 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (30 mL) にバッチで三塩化アルミニウム (7 g、52.63 mmol) を添加した後、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却させ、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチングさせ、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を飽和食塩水を添加して洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、白色固体である4-ブロモ-5-クロロ-6-ヒドロキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (2.1 g、収率：74%) を得た。

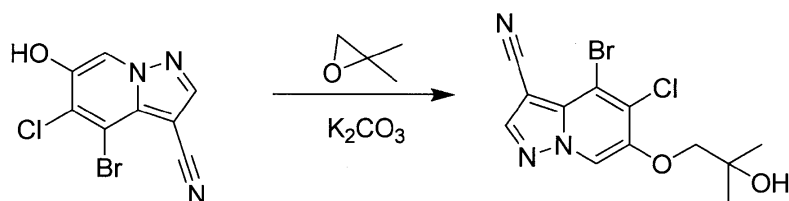
MS m/z (ESI) : 269.9 [M-H]⁺。

【0 2 4 6】

ステップ4：4-ブロモ-5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0 2 4 7】

【化 1 1 6】



4-ブロモ-5-クロロ-6-ヒドロキシピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カル

ポニトリル (2.1 g、7.75 mmol)、炭酸カリウム (2.14 g、15.5 mmol) とアセトニトリル (25 mL) の溶液に 2, 2-ジメチルオキシラン (1.1 g、15.5 mmol) を添加した後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して、無色のオイル状物である 4-ブromo-5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、収率: 53%) を得た。

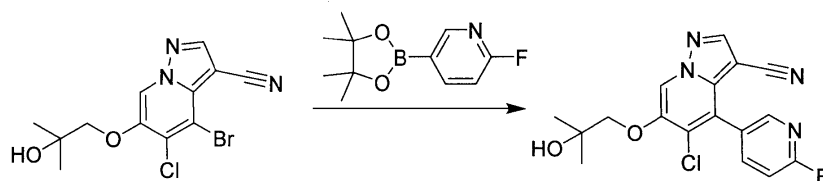
MS m/z (ESI): 344.0 [M+H]⁺。

[0248]

ステップ5: 5-クロロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

[0249]

[化117]



4-ブromo-5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (1.4 g、4.08 mmol)、2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (1.1 g、4.9 mmol)、酢酸カリウム (800 mg、8.16 mmol) とジオキサン (20 mL) の混合溶液に 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (330 mg、0.4 mmol) を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して無色のオイル状物である 5-クロロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (1 g、収率: 68%) を得た。

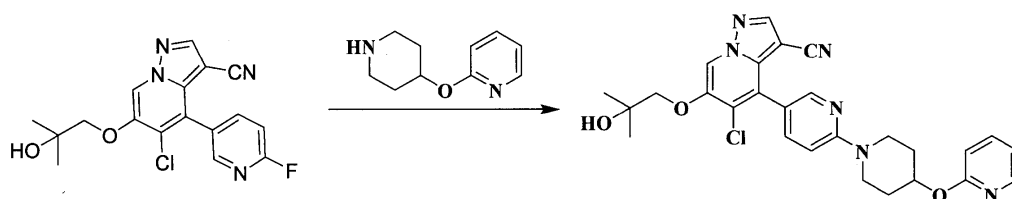
MS m/z (ESI): 361.1 [M+H]⁺。

[0250]

ステップ6: 5-クロロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

[0251]

[化118]



実施例22の合成は実施例13を参照した。

MS m/z (ESI): 519.2 [M+H]⁺。

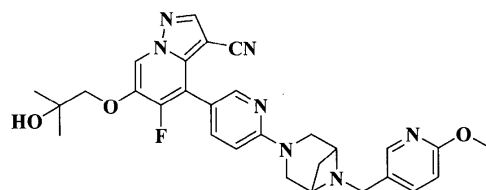
[0252]

実施例21

5-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0253】

【化119】



10

3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジンを3-ブロモ-4-フルオロ-5-メトキシピリジンで置き換え、実施例20のステップ1~5の反応を参照し、その後、実施例14のステップ7~9を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 544.2 [M+H]⁺。

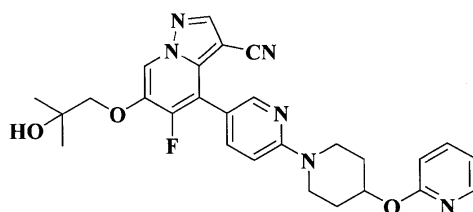
【0254】

実施例22

5-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0255】

【化120】



30

3-ブロモ-4-クロロ-5-メトキシピリジンで3-ブロモ-4-フルオロ-5-メトキシピリジンを置き換え、実施例20を参照して表題化合物を得た。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+H]⁺。

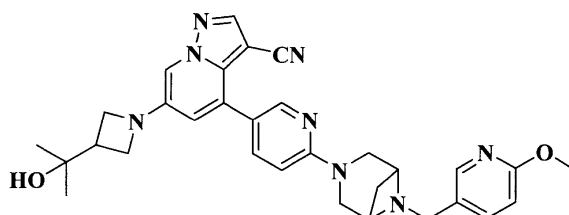
【0256】

実施例23

6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0257】

【化121】



40

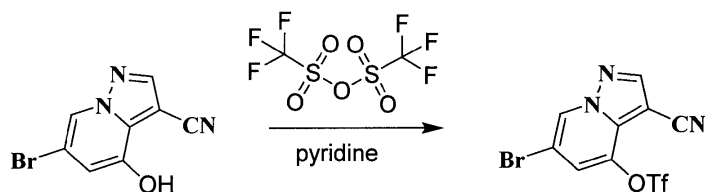
ステップ1: 6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルトリ

50

フルオロメタンスルホネート

【0258】

【化122】



10

6-ブロモ-4-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例7のステップ1を参照して生成物6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。

MS m/z (ESI): 370.0 [M+H]⁺, 372.0 [M+H+2]⁺.

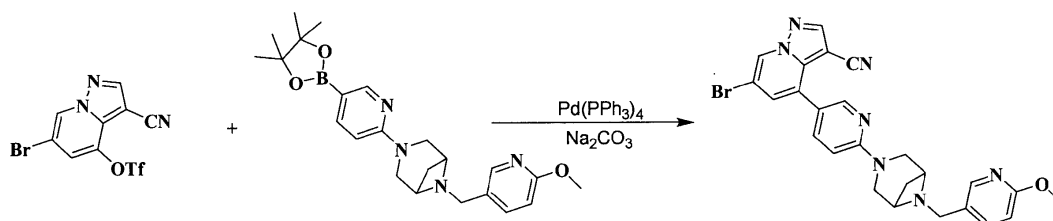
【0259】

ステップ2: 6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0260】

【化123】

20



6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 516.1 [M+H]⁺, 518.1 [M+H+2]⁺.

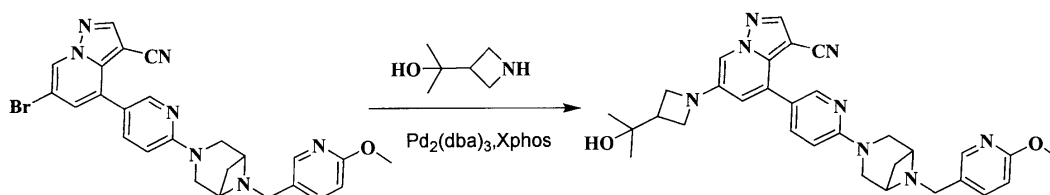
【0261】

ステップ3: 6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0262】

【化124】

40



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ

50

[1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (80 mg、0.15 mmol)、2-(アゼチジン-3-イル) プロパン-2-オール (36 mg、0.30 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (7 mg、0.0075 mmol)、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 (4 mg、0.0075 mmol)、炭酸セシウム (146 mg、0.45 mmol) とトルエン (4 mL) の混合物を窒素ガスで置換した後、マイクロ波条件下で 130℃ で 2 時間攪拌した。反応終了後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (20 mL) に溶解させた後、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させ、その後、分取クロマトグラフィーで分離・精製した (18 mg、白色固体、収率：21%)。

10

【0263】

MS m/z (ESI) : 551.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.71 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 7H), 3.78 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.70 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.21 (s, 6H)。

20

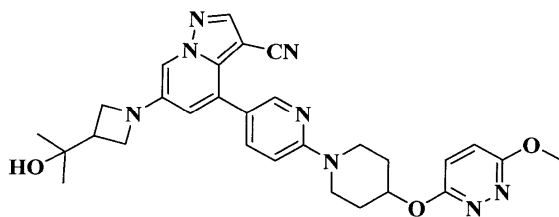
【0264】

実施例 24

6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリダジン-3-イル) オキソ) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0265】

【化125】

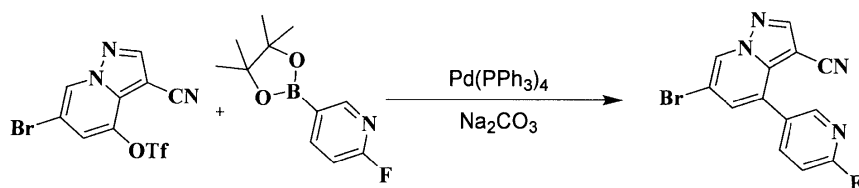


30

ステップ 1 : 6-ブromo-4-(6-フルオロピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0266】

【化126】



40

6-ブromo-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを原料とし、実施例 7 のステップ 3 を参照して生成物 6-ブromo-4-(6-フルオロピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 317.0 [M+H]⁺、319.0 [M+H+2]⁺。

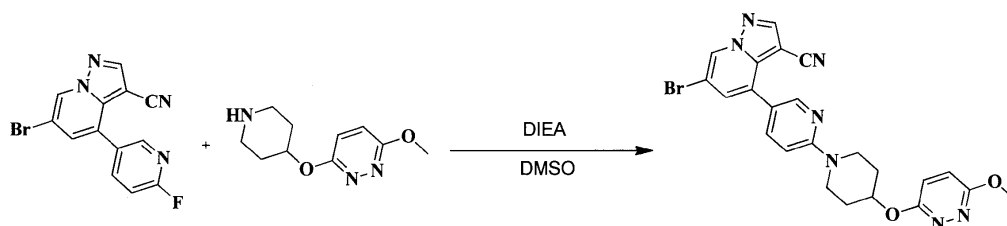
50

【0267】

ステップ2：6-ブromo-4-(6-(4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0268】

【化127】



10

6-ブromo-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例8のステップ2を参照して生成物6-ブromo-4-(6-(4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 506.1 [M+H]⁺、508.1 [M+H+2]⁺。

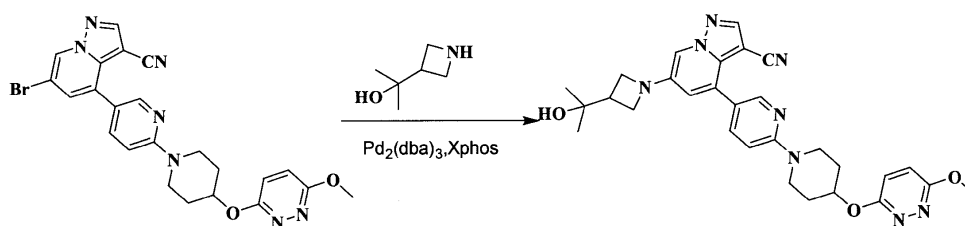
20

【0269】

ステップ3：6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(6-(4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0270】

【化128】



30

6-ブromo-4-(6-(4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例7のステップ2を参照して生成物6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(6-(4-((6-メトキシピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

40

MS m/z (ESI) : 541.2 [M+H]⁺。

【0271】

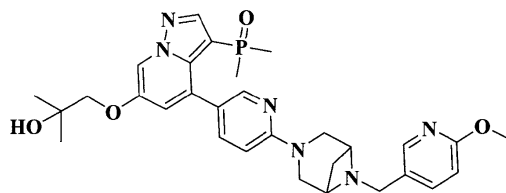
実施例25

(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド

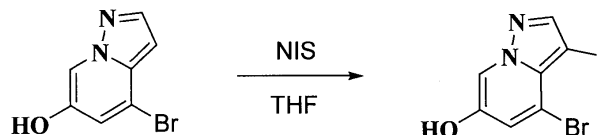
【0272】

50

【化129】



ステップ1：4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール
【0273】
【化130】



4-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール (500 mg、2.3 mmol) を20 mLのTHFに溶解させ、N-ヨードスクシンイミド (792 mg、3.5 mmol) を添加し、室温で6時間反応させた。10 mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗成生物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄) で分離して4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール (404 mg、白色固体、収率：52%) を得た。

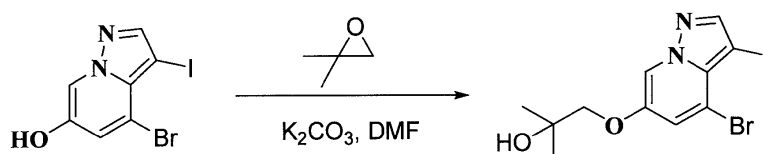
MS m/z (ESI) : 338.8 [M+H]⁺。

【0274】

ステップ2：1-((4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

【0275】

【化131】



4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール (300 mg、0.89 mmol) を20 mLのDMFに溶解させ、2,2-ジメチルオキシラン (641 mg、8.9 mmol) とK₂CO₃ (368 mg、2.7 mmol) を添加し、85℃で一晩反応させた。10 mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20 mL×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗成生物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄) で分離して1-((4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール (262 mg、白色固体、収率：72%) を得た。

MS m/z (ESI) : 410.9 [M+H]⁺。

【0276】

ステップ3：(4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド

【0277】

10

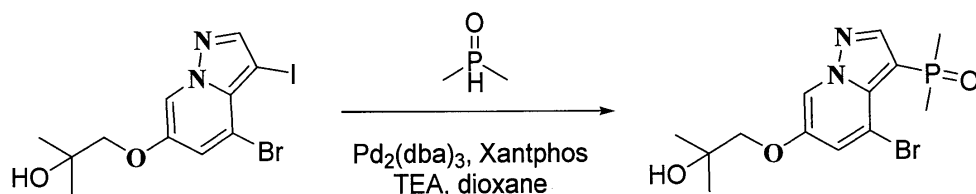
20

30

40

50

【化132】



1-((4-ブロモ-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(300mg、0.89mmol)を20mLのジオキサンに溶解させ、ジメチルホスフィンオキシド(104mg、1.3mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82mg、0.09mmol)、(103mg、0.18mmol)とTEA(270mg、2.7mmol)を添加し、85℃で一晩反応させた。10mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)で分離して、(4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド(180mg、白色固体、収率：56%)を得た。

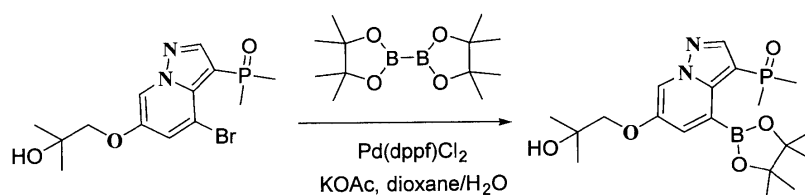
MS m/z (ESI) : 361.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0278】

ステップ4：(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド

【0279】

【化133】



(4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシドを原料とし、実施例1のステップ7を参照して(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド(120mg、白色固体、収率65%)を得た。

MS m/z (ESI) : 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0280】

ステップ5：(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド

【0281】

10

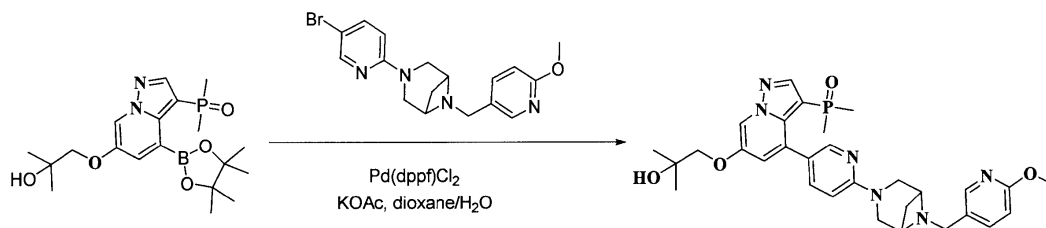
20

30

40

50

【化 1 3 4】



(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシドと3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例1のステップ8を参照して(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド(35mg、白色固体、収率53%)を得た。

MS m/z (ESI): 577.2 [M+H]⁺。

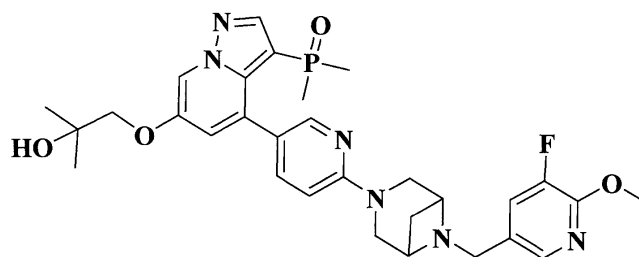
【0282】

実施例 26

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド

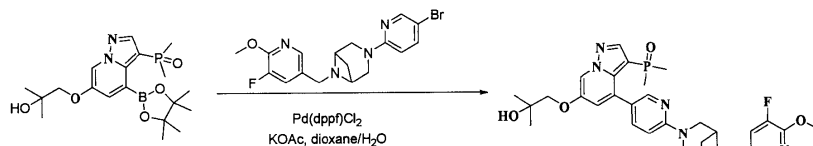
【0283】

【化 1 3 5】



【0284】

【化 1 3 6】



(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシドと3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例1のステップ8を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-

2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド(28mg、白色固体、収率49%)を得た。

MS m/z (ESI): 595.2 $[M+H]^+$ 。

【0285】

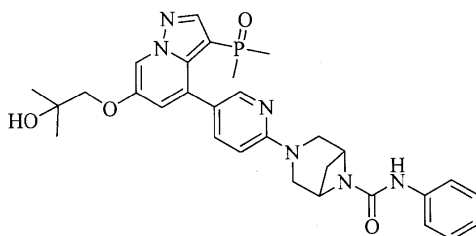
実施例27

3-(5-(3-(ジメチルホスホリル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド

【0286】

【化137】

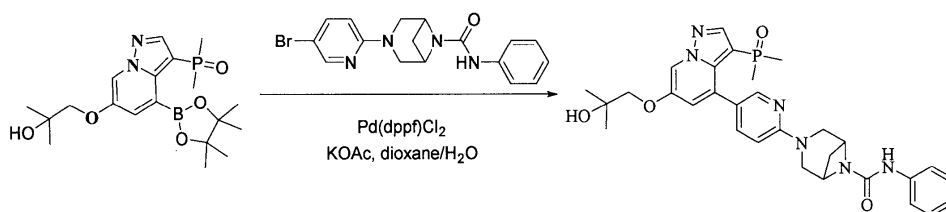
10



【0287】

【化138】

20



(6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシドと3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミドを原料とし、実施例1のステップ8を参照して3-(5-(3-(ジメチルホスホリル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド(38mg、白色固体、収率56%)を得た。

MS m/z (ESI): 575.2 $[M+H]^+$ 。

【0288】

実施例28

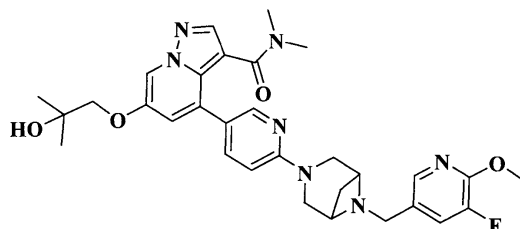
4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0289】

40

50

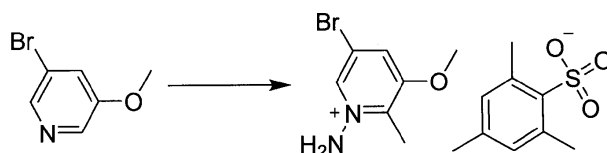
【化139】



ステップ1：2，4，6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-イウム

【0290】

【化140】

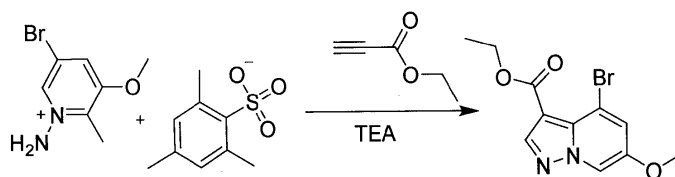


0℃の2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン(12.4g、57.8mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液にバッチで3-ブロモ-5-メトキシピリジン(10g、57.8mmol)を添加した後、0℃で1.5時間攪拌し、反応溶液にメチルtert-ブチルエーテル(150mL)を添加して15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させて粗生成物である白色固体2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-イウム(15g、収率：62%)を得た。

【0291】

ステップ2：4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【化141】



0℃の2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸1-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルピリジン-1-イウム(15g、35.97mmol)、トリエチルアミン(10.9g、107.91mmol)と無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にプロピオン酸エチル(7.05g、71.94mmol)を添加した後、室温で16時間攪拌し、反応溶液を氷水に添加し、15分間スラリー化させ、その後、濾過し、ケーキをドライ乾燥させた後、カラムクロマトグラフィーで分離して淡黄色固体である4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(1g、収率：9%)を得た。

MS m/z (ESI)：299.0 [M+H]⁺。

【0292】

ステップ3：4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

10

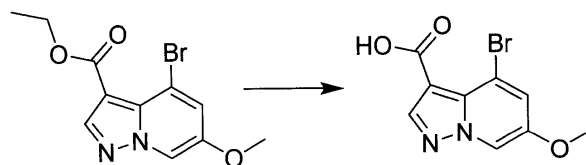
20

30

40

50

【化 1 4 2】



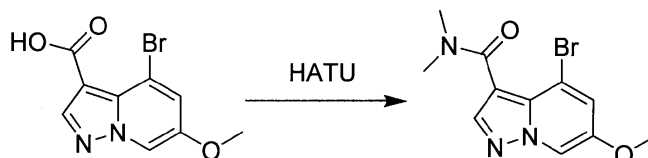
4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル (1 g、3.34 mmol) のメタノール (10 mL) と水 (10 mL) の溶液に水酸化リチウム水和物 (281 mg、6.68 mmol) を添加した後、室温で16時間攪拌し、反応終了後、希塩酸を添加して pH = 2 に調節し、白色固体が析出し、濾過し、ケーキを水で洗浄し、ケーキをドライ乾燥させて白色固体である4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 (800 mg、粗生成物) を得た。

MS m/z (ESI) : 271.0 [M+H]⁺。

【0293】

ステップ4：4-ブロモ-6-メトキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【化 1 4 3】



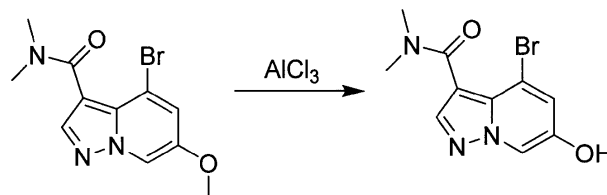
4-ブロモ-6-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 (800 mg、2.96 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.35 g、3.55 mmol)、トリエチルアミン (897 mg、8.88 mmol)、N,N-ジメチルアミン塩酸塩 (485 mg、5.92 mmol) とジクロロメタン (15 mL) の混合物を室温で16時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) して無色のオイル状物である4-ブロモ-6-メトキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド (700 mg、収率 : 80%) を得た。

MS m/z (ESI) : 298.0 [M+H]⁺。

【0294】

ステップ5：4-ブロモ-6-ヒドロキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【化 1 4 4】



4-ブロモ-6-メトキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド (700 mg、2.36 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (10 mL) にバッチで三塩化アルミニウム (1.57 g、11.8 mmol) を添加した後、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却させ、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチング

させ、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液を飽和食塩水を添加して洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して褐色の固体である4-ブロモ-6-ヒドロキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(620mg、粗生成物%)を得た。

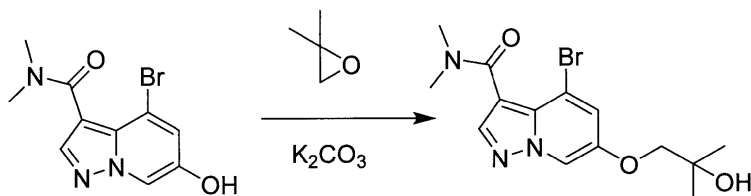
MS m/z (ESI): 282.0 [M-H]⁺。

【0295】

ステップ6: 4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0296】

【化145】



4-ブロモ-6-メトキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(620mg、2.2mmol)、炭酸カリウム(605mg、4.4mmol)とアセトニトリル(10mL)の溶液に2,2-ジメチルオキシラン(317mg、4.4mmol)を添加した後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=10:1)して、無色のオイル状物である4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(520mg、収率:67%)を得た。

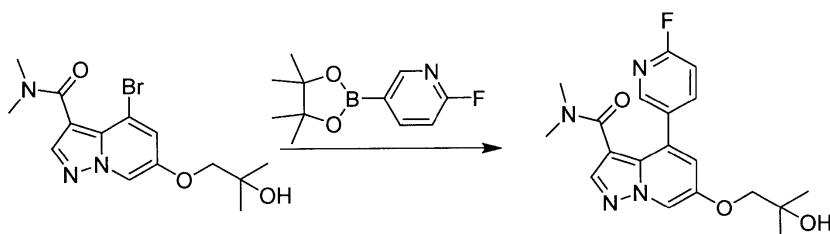
MS m/z (ESI): 356.2 [M+H]⁺。

【0297】

ステップ7: 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0298】

【化146】



4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(520mg、1.46mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(391mg、1.75mmol)、酢酸カリウム(286mg、2.92mmol)とジオキサン(10mL)の混合溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(60mg、0.07mmol)を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=10:1)して無色のオイル状物である4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプ

ロポキシ) - N, N-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-ホルムアミド (405 mg、収率：75%) を得た。

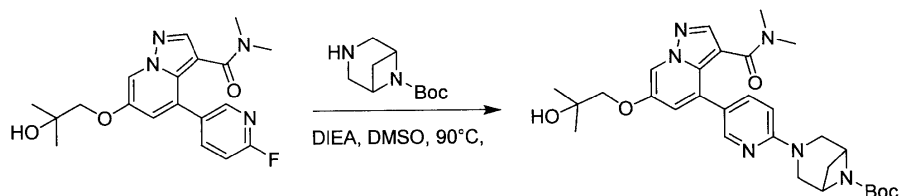
MS m/z (ESI) : 373.2 [M+H]⁺。

【0299】

ステップ8: tert-ブチル 3-(5-(3-(ジメチルカルバモイル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート

【0300】

【化147】



4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N, N-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-ホルムアミド (405 mg、1.09 mmol)、tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (432 mg、2.18 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (422 mg、3.27 mmol) とジメチルスルホキシド (8 mL) の混合溶液を 100°C で 24 時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し (50 mL × 3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) して、無色のオイル状物である tert-ブチル 3-(5-(3-(ジメチルカルバモイル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (280 mg、収率：47%) を得た。

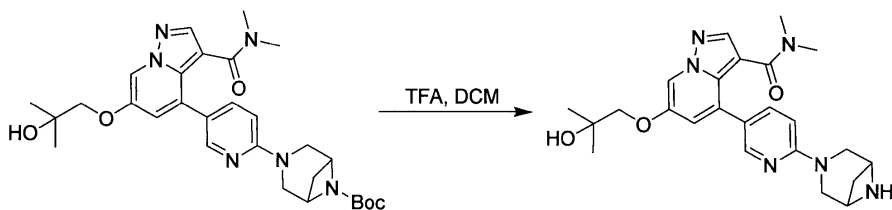
MS m/z (ESI) : 551.2 [M+H]⁺。

【0301】

ステップ9: 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N, N-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-ホルムアミド

【0302】

【化148】



tert-ブチル 3-(5-(3-(ジメチルカルバモイル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (280 mg、0.51 mmol) をジクロロメタン (9 mL) に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、精製せずに次のステップで直接使用し、淡黄色のオイル状物である 4-(6-フルオロピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(300mg、粗生成物)を得た。

MS m/z (ESI): 451.2 $[M+H]^+$ 。

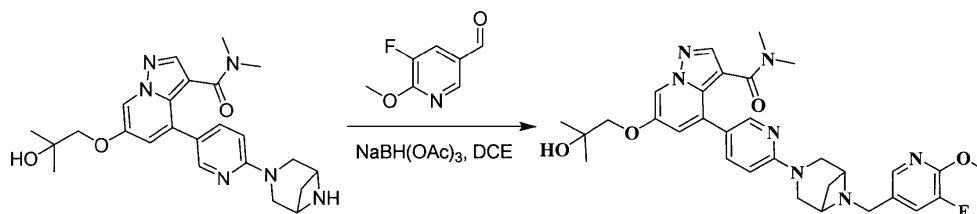
【0303】

ステップ10: 4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0304】

【化149】

10



実施例14のステップ9を参照し、4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミドを反応原料として表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 590.3 $[M+H]^+$ 。

【0305】

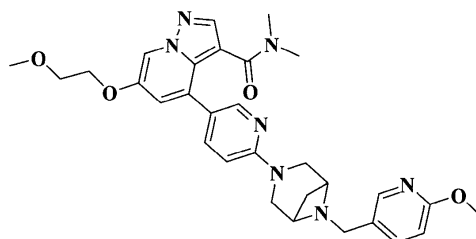
20

実施例29

6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0306】

【化150】



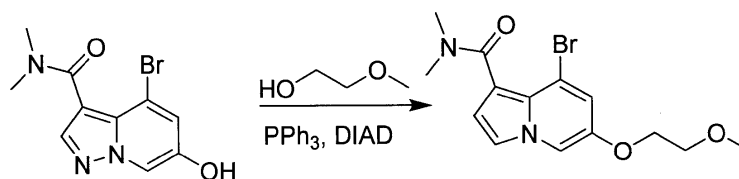
30

ステップ1: 8-ブロモ-6-(2-メトキシエトキシ)-N,N-ジメチルインドリジン-1-ホルムアミド

【0307】

【化151】

40



0℃の4-ブロモ-6-ヒドロキシ-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド(1.2g、4.24mmol)、2-メトキシエタン-1-オール(322mg、5.09mmol)、トリフェニルホスフィン(1.67g、6.36

50

mmol) とテトラヒドロフラン (15 mL) の混合溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.28 g、6.36 mmol) を滴下した後、窒素ガス保護下で室温で16時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離して、無色のオイル状物である8-ブロモ-6-(2-メトキシエトキシ)-N,N-ジメチルインドリジン-1-ホルムアミド (1.3 g、収率: 90%) を得た。

MS m/z (ESI): 341.0 [M+H]⁺

【0308】

ステップ2～5の反応は実施例28のステップ7～10の合成を参照して6-(2-メトキシエトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミドを得た。

MS m/z (ESI): 558.3 [M+H]⁺。

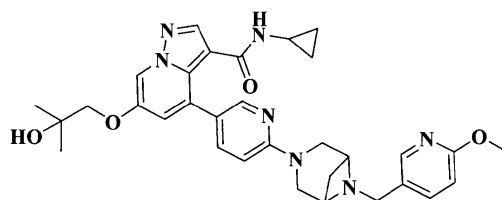
【0309】

実施例30

N-シクロプロピル-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

【0310】

【化152】



実施例28の合成を参照し、ステップ4のシクロプロピルアミン塩酸塩をN,N-ジメチルアミン塩酸塩に置き換えて表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI): 584.3 [M+H]⁺。

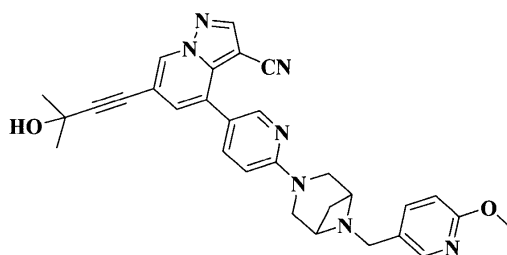
【0311】

実施例31

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0312】

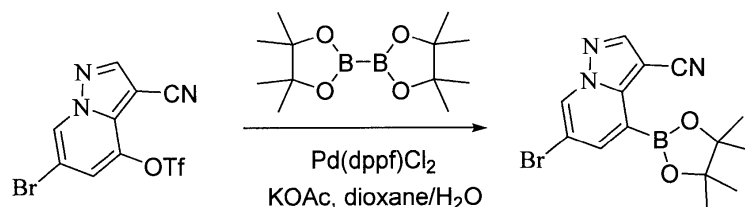
【化153】



ステップ1: 6-ブロモ-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)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0313】

【化 1 5 4】



6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを原料とし、実施例1のステップ7を参照して6-ブロモ-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)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(620mg、白色固体、収率56%)を得た。

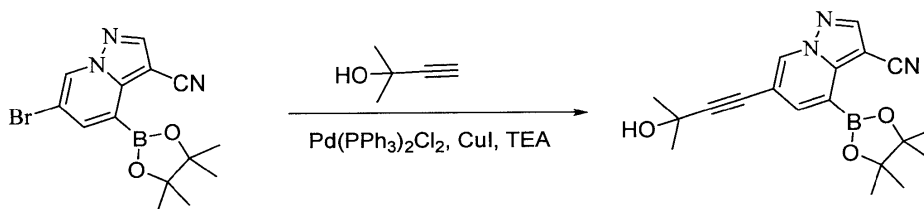
MS m/z (ESI): 348.0 [M+H]⁺。

【0314】

ステップ2: 6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0315】

【化 1 5 5】



6-ブロモ-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)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(300mg、0.86mmol)を20mLのトリエチルアミンに溶解させ、2-メチルブト-3-イン-2-オール(108mg、1.3mmol)、Pd₂(PPh₃)₂Cl₂(120mg、0.17mmol)、CuI(17mg、0.09mmol)を添加し、窒素ガス保護下で65℃で一晩反応させた。10mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗成生物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)で分離して、6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(197mg、白色固体、収率:65%)を得た。

MS m/z (ESI): 352.1 [M+H]⁺。

【0316】

ステップ3: 6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0317】

10

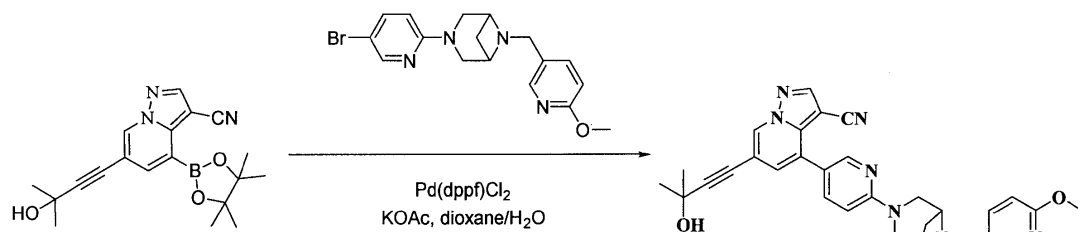
20

30

40

50

【化 1 5 6】



10

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(25mg、白色固体、収率43%)を得た。

MS m/z (ESI): 520.2 $[M+H]^+$.

20

【0318】

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.79 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 1H), 1.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.59 (s, 6H)。

【0319】

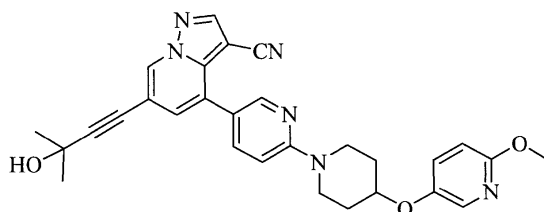
実施例 3 2

30

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0320】

【化 1 5 7】

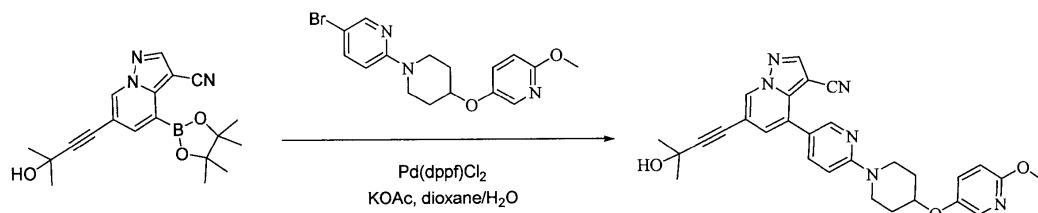


40

【0321】

50

【化 1 5 8】



6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと5-ブromo-2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジンを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(33mg、白色固体、収率49%)を得た。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+H]⁺。

【0322】

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.67-4.47 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)。

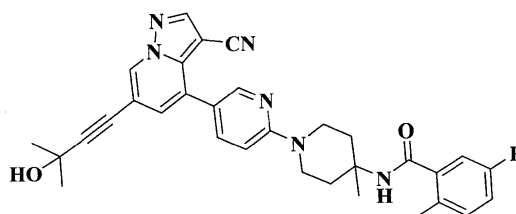
【0323】

実施例 3 3

N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

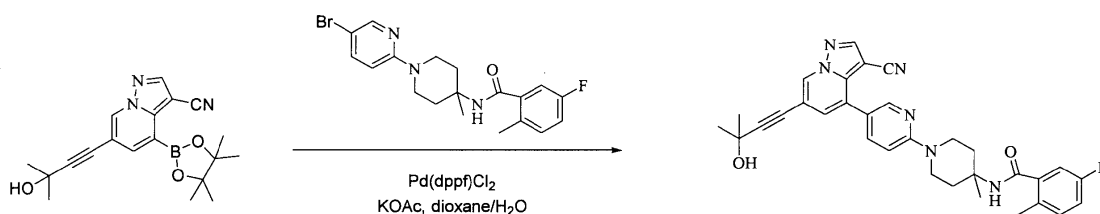
【0324】

【化 1 5 9】



【0325】

【化 1 6 0】



6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルとN-(1-(5-ブROMOピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミドを原料とし、実施例1のステップ8を参照してN-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド(30mg、白色固体、収率45%)を得た。

MS m/z (ESI): 551.2 [M+H]⁺.

[0326]

¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.82 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.54 (s, 3H).

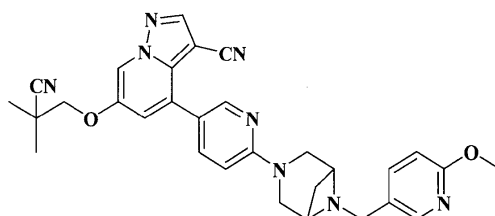
[0327]

実施例34

6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

[0328]

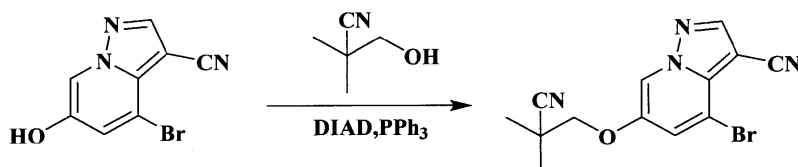
[化161]



ステップ1: 4-ブROMO-6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

[0329]

[化162]



4-ブROMO-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(200mg、0.84mmol)と3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオニトリル(83mg、0.84mmol)を5mLの無水テトラヒドロフラン溶液中に溶解させた後、トリフェニルホスフィン(330mg、1.26mmol)とアゾジカルボン酸ジイソプロピル(202mg、1mmol)を添加し、反応溶液を窒素ガス保護下で0℃下で12時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチル(10mL)で溶解させ、水で3回洗浄(5mL×3)、有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール:30/1)し、精製して生成物4-ブROMO-6-(2-シアノ-2

ーメチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (180 mg、黄色固体、収率: 67.1%) を得た。

MS m/z (ESI): 319.0 [M+H]⁺、321.0 [M+H+2]⁺。

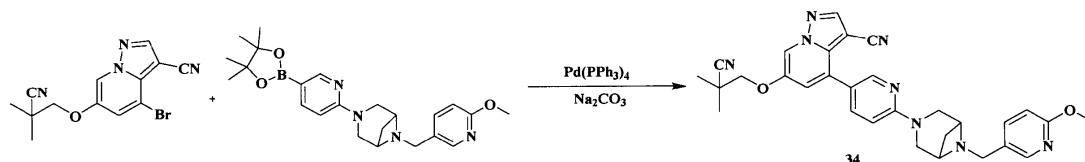
【0330】

ステップ2: 6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0331】

【化163】

10



4-ブromo-6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

20

MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺。

【0332】

¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.19 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96-3.86 (m, 6H), 3.78-3.64 (m, 4H), 2.94-2.80 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.55 (s, 6H)。

30

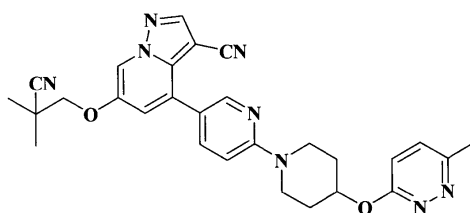
【0333】

実施例35

6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0334】

【化164】



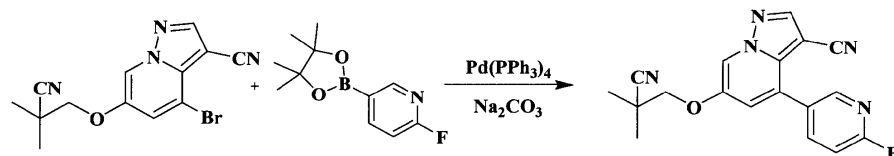
40

ステップ1: 6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0335】

50

【化 1 6 5】



4-ブromo-6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

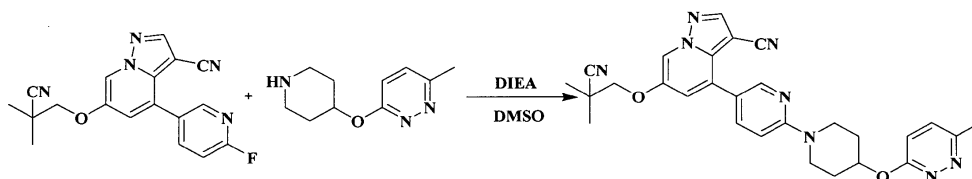
MS m/z (ESI): 336.1 [M+H]⁺。

【0336】

ステップ2: 6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0337】

【化 1 6 6】



6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例8のステップ2を参照して生成物6-(2-シアノ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(4-(6-メチルピリダジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 509.2 [M+H]⁺。

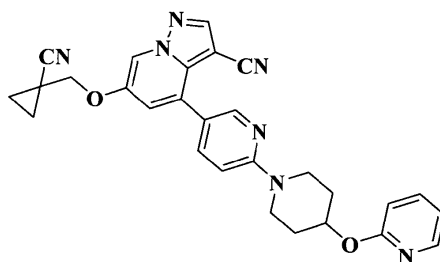
【0338】

実施例 3 6

6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0339】

【化 1 6 7】



ステップ1: 4-ブromo-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0340】

10

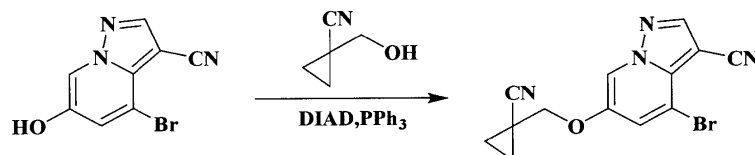
20

30

40

50

【化 1 6 8】



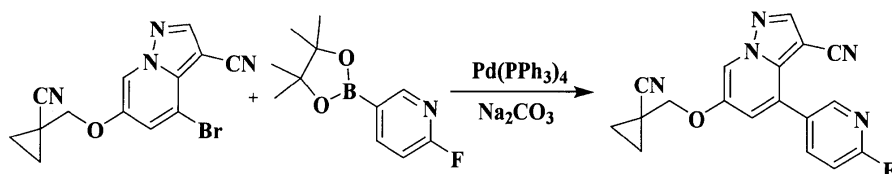
4-ブロモ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例34のステップ1を参照して生成物4-ブロモ-6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。MS m/z (ESI): 317.0 $[M+H]^+$ 、319.0 $[M+H+2]^+$ 。

【0341】

ステップ2: 6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0342】

【化 1 6 9】



4-ブロモ-6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

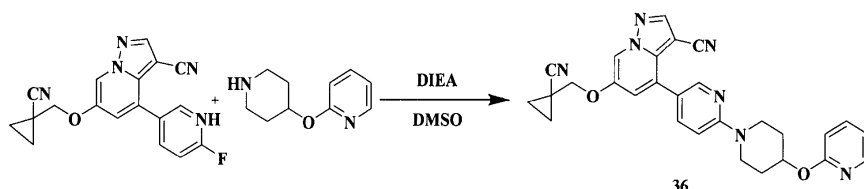
MS m/z (ESI): 334.1 $[M+H]^+$ 。

【0343】

ステップ3: 6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0344】

【化 1 7 0】



6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例8のステップ2を参照して生成物6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 492.2 $[M+H]^+$ 。

【0345】

実施例 3 7

6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジ

10

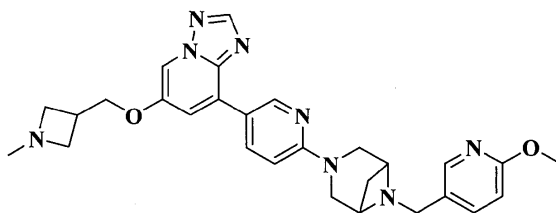
20

30

40

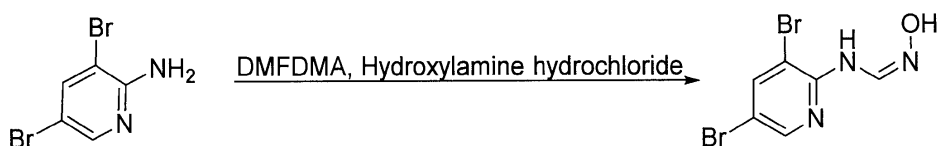
50

ン-8-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン
【0346】
【化171】



ステップ1：N-(3,5-ジブロモピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムイミダミドの製造

【0347】
【化172】



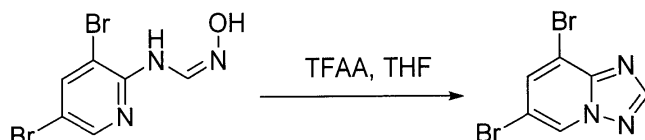
3,5-ジブロモピリジン-2-アミン(10g、39.7mmol)をイソプロパノール(100mL)に溶解させ、DMFDMA(6.15g、51.6mmol)を添加した。反応溶液を100℃下で2時間攪拌した。当該反応溶液を50℃に冷却させ、塩酸ヒドロキシアミン(3.59g、51.6mmol)を添加した後、一晩攪拌した。反応溶液を直接スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して標的分子であるN-(3,5-ジブロモピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムイミダミド(11g、収率：94%)を得た。

MS m/z (ESI) : 293.8 [M+H]⁺。

【0348】

ステップ2：6,8-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンの製造

【化173】



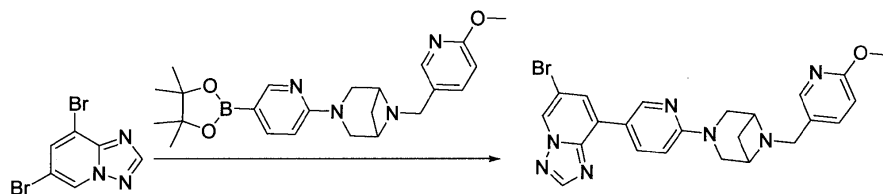
N-(3,5-ジブロモピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン(11g、37.3mmol)を無水テトラヒドロフラン(100mL)に溶解させ、0℃でゆっくりとTFAA(8.62g、41.0mmol)を滴下した。添加完了後、反応溶液をゆっくりと室温に昇温させ、続いて3時間攪拌した。NaHCO₃水溶液をゆっくりと反応溶液に添加し、反応をクエンチングさせ、更にメチルtert-ブチルエーテルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して6,8-ジブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(8.2g、収率：79%)を得た。

MS m/z (ESI) : 275.8 [M+H]⁺。

【0349】

ステップ3：3-(5-(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メ

チル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタンの製造
 【0350】
 【化174】



6, 8-ジブromo- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (4 g、14.4 mmol) を DMF (50 mL) に溶解させ、6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (7.3 g、17.3 mmol) と飽和炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) を添加した。反応溶液に窒素ガス保護の条件下で、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムクロライド (1.05 g、1.44 mmol) を添加した。当該反応溶液を 90℃下で 3 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、更に酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して標的分子である 3-(5-(6-ブromo- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル)ピリジン-2-イル)-6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (3.5 g、収率：49%) を得た。

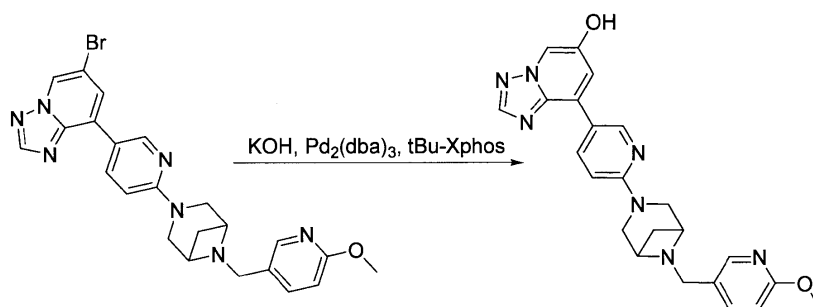
MS m/z (ESI) : 492.1 [M+H]⁺。

【0351】

ステップ4：8-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-オール

【0352】

【化175】



3-(5-(6-ブromo- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル)ピリジン-2-イル)-6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (3.5 g、7.1 mmol) をジオキサソラン (40 mL) に溶解させ、KOH (0.6 g、10.7 mmol) と水 (20 mL) を添加した。窒素ガス保護下で、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.65 g、0.71 mmol) と tBu-Xphos (0.6 g、1.42 mmol) を添加した。反応溶液を 90℃下で一晩攪拌した。反応溶液に水 (50 mL) を添加し、更に酢酸エチル (100 mL) を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して 8-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)

) ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-オール (2 g、収率：65%) を得た。

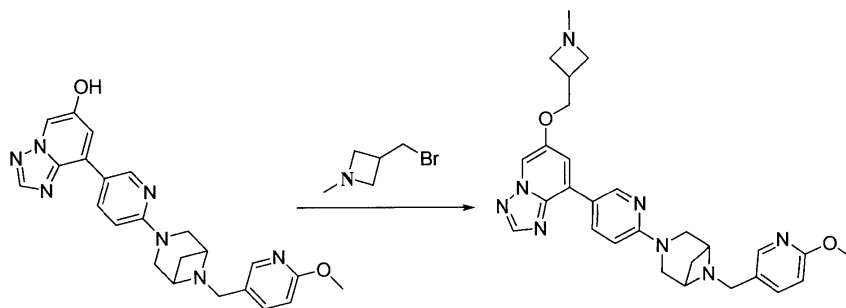
MS m/z (ESI) : 430.2 [M+H]⁺。

【0353】

ステップ5：6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンの製造

【0354】

【化176】



8-((6-((6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-オール (300 mg、0.699 mmol) を DMAc (10 mL) に溶解させ、3-(ブロモメチル)-1-メチルアゼチジン (172 mg、1.05 mmol) と炭酸セシウム (569 mg、1.75 mmol) を添加した。反応溶液を 100℃ 下で一晩攪拌した。反応溶液に水 (20 mL) を添加し、更に酢酸エチル (50 mL) を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物を prep-HPLC で精製して 6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(6-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル)ピリジン-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン (50 mg、収率：14%) を得た。

MS m/z (ESI) : 513.2 [M+H]⁺。

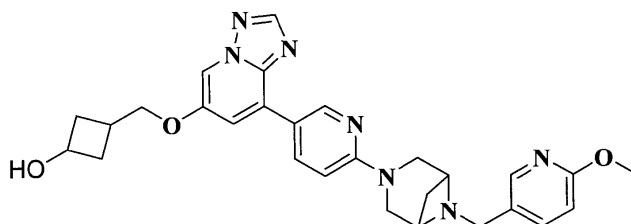
【0355】

実施例 38

3-(((8-((6-((6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル)オキシ)メチル)シクロブタン-1-オール

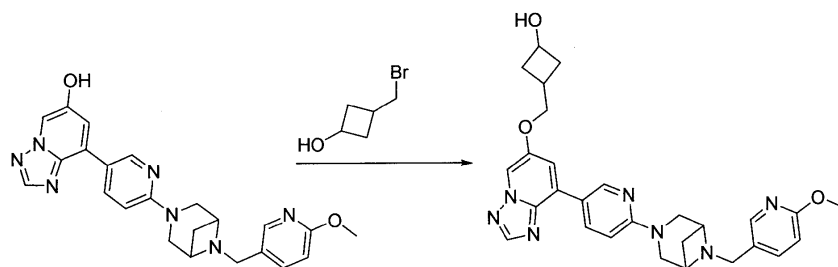
【0356】

【化177】



【0357】

【化 1 7 8】



8 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - オールと 3 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) オキソ) メチル) シクロブタン - 1 - オール (40 mg、収率: 11%) を得た。

MS m/z (ESI): 514.2 [M+H]⁺.

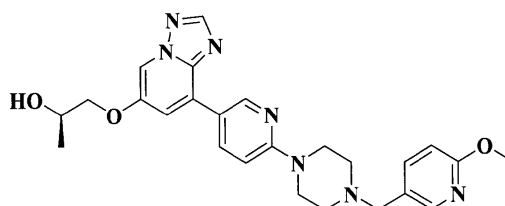
【0358】

実施例 39

(R) - 1 - ((8 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) オキソ) プロパン - 2 - オール

【0359】

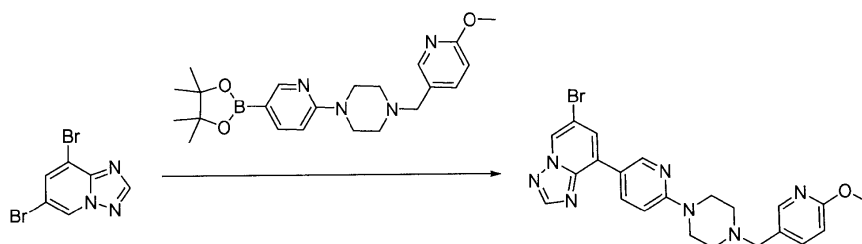
【化 1 7 9】



ステップ 1: 6 - ブロモ - 8 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンの製造

【0360】

【化 1 8 0】



6, 8 - ジブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンと 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジンを原料とし、実施例 37 のステップ 3 を参照して 6 - ブロモ - 8 - (6 - (4 - ((6 - メトキシピ

リジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1g、収率:70%)を得た。

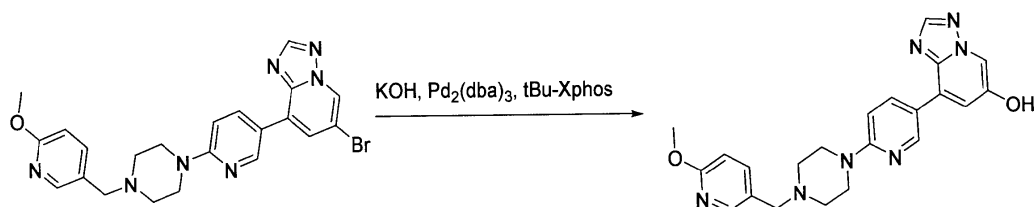
MS m/z (ESI): 480.2 [M+H]⁺。

【0361】

ステップ2: 8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール

【0362】

【化181】



6-ブromo-8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンを原料とし、実施例37のステップ4を参照して8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール(400mg、収率:57%)を得た。

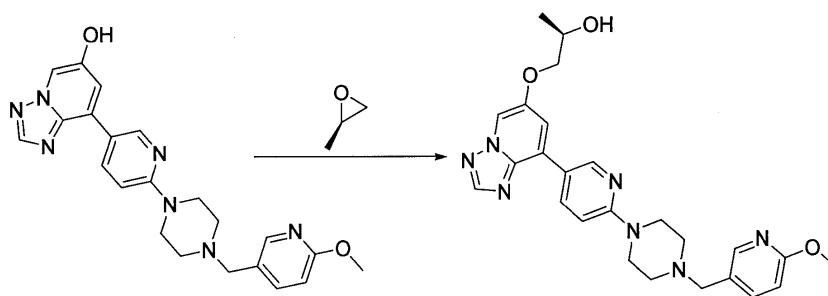
MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]⁺。

【0363】

ステップ3: (R)-1-((8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)プロパン-2-オール

【0364】

【化182】



8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール(300mg、0.719mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、(R)-2-メチルオキシラン(835mg、14.4mmol)と炭酸カリウム(497mg、3.59mmol)を添加した。反応溶液を50℃で3日間攪拌した。反応溶液に水(10mL)を添加し、更に酢酸エチル(20mL)を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をprep-HPLCで精製して(R)-1-((8-(6-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)プロパン-2-オール(100mg、収率:29%)を得た。

MS m/z (ESI): 476.2 [M+H]⁺。

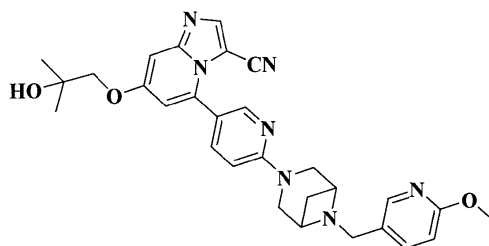
【0365】

実施例40

7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0366】

【化183】

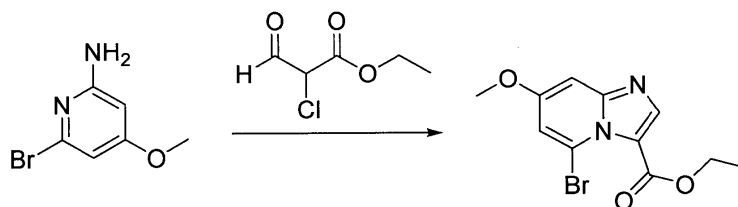


10

ステップ1：5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレートの製造

【0367】

【化184】



20

6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-アミン(10g、49.2mmol)をエタノール(100mL)に溶解させ、エチル2-クロロ-3-カルボニルプロピオネート(7.42g、49.2mmol)を添加した。当該反応を一晩還流させた。反応溶液をスピン乾燥させた後、直接にカラムクロマトグラフィーで精製して標的の分子である5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(3.0g、収率：20%)を得た。

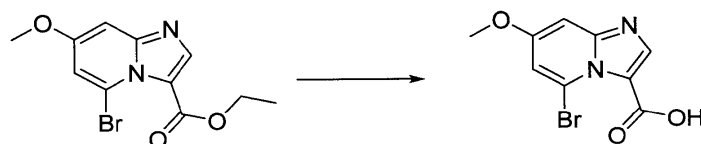
30

MS m/z (ESI) : 299.2 [M+H]⁺。

【0368】

ステップ2：5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸の製造

【化185】



40

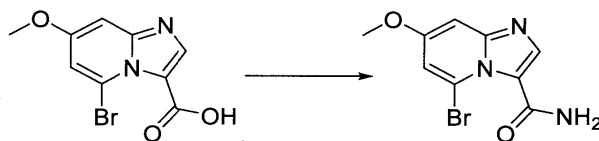
5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(3.0g、10.0mmol)をTHF(20mL)に溶解させ、2NのLiOH(10mL)を添加した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル(20mL)を添加して抽出した。水層を収集した後、1NのHClを添加し、pHを3~4に調節し、酢酸エチル(50mL)を添加し、抽出した。有機層を収集した後、乾燥させ、更にスピン乾燥させて5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(2.5g、収率：92%)を得た。

50

MS m/z (ESI) : 270.8 [M+H]⁺.

【0369】

ステップ3：5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-ホルムアミドの製造
【化186】



5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (2.5 g、9.2 mmol) を DMF (30 mL) に溶解させ、NH₄Cl (0.99 g、18.5 mmol)、HATU (5.3 g、13.8 mmol) と DIEA (3.6 g、27.7 mmol) を添加した。当該反応を室温下で一晩撹拌した。反応溶液に水 (50 mL) を添加し、更に酢酸エチル (100 mL) を添加して抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄した後、乾燥させ、更にスピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-ホルムアミド (2 g、収率：80%) を得た。

MS m/z (ESI) : 269.8 [M+H]⁺.

【0370】

ステップ4：5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造
【化187】

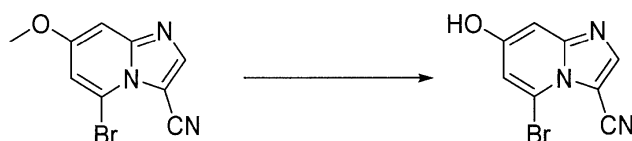


5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-ホルムアミド (2 g、7.4 mmol) を無水テトラヒドロフラン (30 mL) に溶解させ、ピリジン (1.46 g、18.5 mmol) を添加した。TFAA (3.9 g、18.5 mmol) をゆっくりと滴下した。添加完了後、当該反応を室温で3時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、更に酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.5 g、収率：80%) を得た。

MS m/z (ESI) : 251.8 [M+H]⁺.

【0371】

ステップ4：5-ブロモ-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造
【化188】



5-ブロモ-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル (1.5 g、6.0 mmol) を DCE (20 mL) に溶解させた。AlCl₃ (2.4 g、17.9 mmol) をゆっくりと反応溶液に添加した。添加完了後、当該反応を窒素ガス保護下で一晩還流させた。反応溶液にテトラヒドロフラン (100 mL) を添加し、更に

過量の硫酸ナトリウム十水和物（20 g）を添加し、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液をスピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して5-ブロモ-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（1.2 g、収率：85%）を得た。

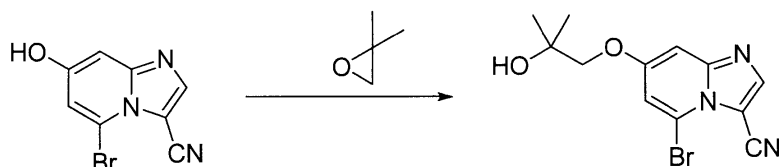
MS m/z (ESI) : 237.8 [M+H]⁺.

【0372】

ステップ6：5-ブロモ-7-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0373】

【化189】



5-ブロモ-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（1.2 g、5.0 mmol）をDMF（20 mL）に溶解させ、2,2-ジメチルオキシラン（3.6 g、50.4 mmol）と炭酸カリウム（2.1 g、15.1 mmol）を添加した。反応溶液を85℃で一晩攪拌した。反応溶液に水（30 mL）を添加し、更に酢酸エチル（50 mL）を添加して抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して5-ブロモ-7-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（1.3 g、収率：83%）を得た。

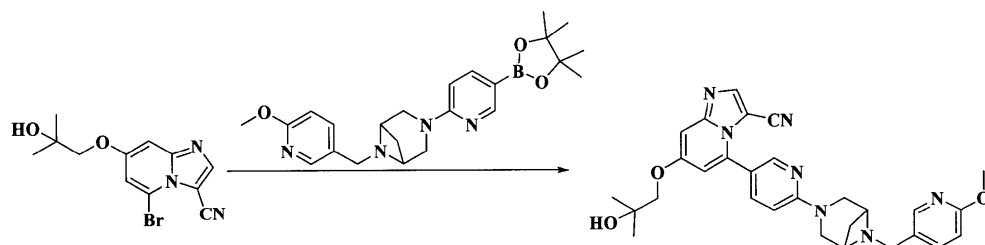
MS m/z (ESI) : 310.2 [M+H]⁺.

【0374】

ステップ7：7-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-5-（6-（6-（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0375】

【化190】



5-ブロモ-7-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルと6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例37のステップ3を参照して7-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-5-（6-（6-（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（100 g、収率：55%）を得た。

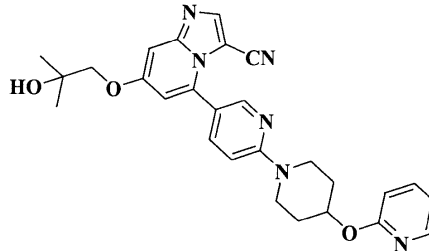
MS m/z (ESI) : 526.2 [M+H]⁺.
【0376】

実施例 4 1

7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0377】

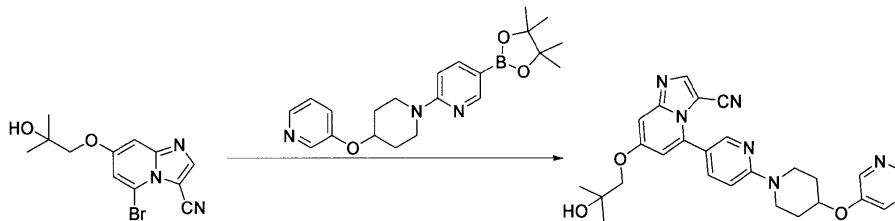
【化191】



10

【0378】

【化192】



20

5-ブロモ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルと2-(4-(ピリジン-3-オキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを原料とし、実施例37のステップ3を参照して7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-5-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル(85 mg、収率：65%)を得た。

30

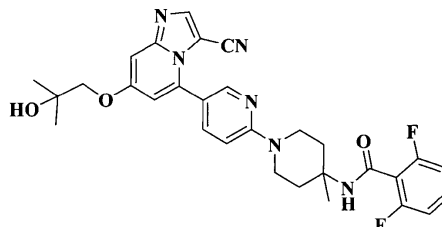
MS m/z (ESI) : 485.2 [M+H]⁺.
【0379】

実施例 4 2

N-(1-(5-(3-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアミド

【0380】

【化193】



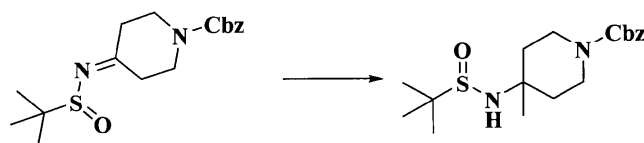
40

50

ステップ1：ベンジル 4-（（tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）アミノ）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【0381】

【化194】

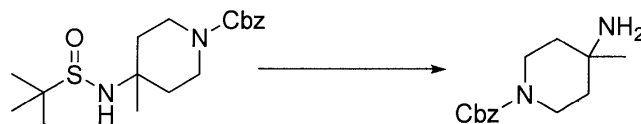


ベンジル 4-（（tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）イミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（5 g、14.9 mmol）を無水テトラヒドロフラン（50 mL）に溶解させ、0℃に冷却させた。メチルマグネシウムブロミド（17.9 mL、17.9 mmol）をゆっくりと反応溶液に滴下した。添加完了後、反応溶液をゆっくりと室温に昇温させ、続いて3時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液（10 mL）をゆっくりと滴下し、反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチル（100 mL）を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ベンジル 4-（（tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）アミノ）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（4.2 g、収率：80%）を得た。

MS m/z (ESI) : 353.2 [M+H]⁺。

【0382】

ステップ2：ベンジル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造
【化195】



ベンジル 4-（（tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）アミノ）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（4.2 g、11.9 mmol）を25%のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液（50 mL）に溶解させた。反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液をスピン乾燥させた後、更にジクロロメタン（100 mL）を添加した。NaHCO₃水溶液をゆっくりと添加し、pHを7~8に調節した。有機層を乾燥させた後、スピン乾燥させてベンジル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（2.8 g、収率：95%）を得た。

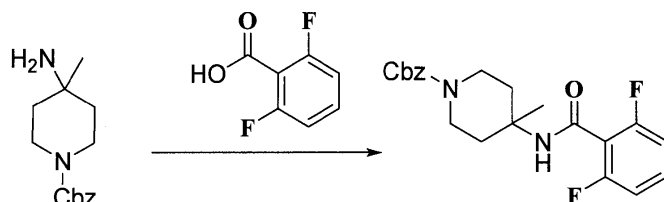
MS m/z (ESI) : 249.2 [M+H]⁺。

【0383】

ステップ3：ベンジル 4-（2,6-ジフルオロベンズアミド）-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【0384】

【化196】



ベンジル 4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートと2,6-ジフル

オロ安息香酸を原料とし、実施例 40 のステップ 3 を参照してベンジル 4- (2, 6-ジフルオロベンズアミド) -4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、収率：84%) を得た。

MS m/z (ESI) : 389.2 [M+H]⁺.

【0385】

ステップ 4 : 2, 6-ジフルオロ-N- (4-メチルピペリジン-4-イル) ベンズアミドの製造

【化197】



10

メチル 4- (2, 6-ジフルオロベンズアミド) -4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、3.9 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解させ、パラジウム/炭素 (200 mg) を添加した。当該反応を水素ガスの条件下で 6 時間攪拌した。反応溶液を濾過した。濾液をスピン乾燥させて、2, 6-ジフルオロ-N- (4-メチルピペリジン-4-イル) ベンズアミド (900 mg、収率：92%) を得た。

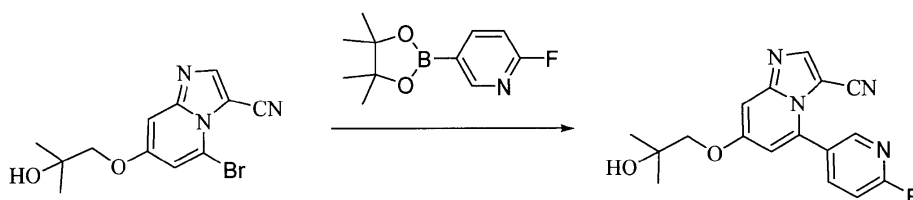
MS m/z (ESI) : 255.2 [M+H]⁺.

【0386】

ステップ 5 : 5- (6-フルオロピリジン-3-イル) -7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0387】

【化198】



30

5-ブromo-7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリルと 2-フルオロ-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジンを原料とし、実施例 37 のステップ 3 を参照して 5- (6-フルオロピリジン-3-イル) -7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニトリル (200 mg、収率：72%) を得た。

MS m/z (ESI) : 327.2 [M+H]⁺.

【0388】

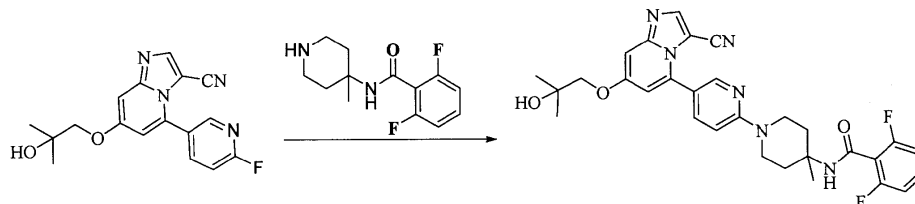
ステップ 6 : N- (1- (5- (3-シアノ-7- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) -2, 6-ジフルオロベンズアミドの製造

【0389】

40

50

【化 1 9 9】



5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (100 mg、0.306 mmol) を DMSO (10 mL) に溶解させ、2, 6 - ジフルオロ - N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド (78 mg、0.306 mmol) と DIEA (119 mg、0.92 mmol) を添加した。当該反応を 90 °C で 2 日間撹拌した。反応溶液に水 (20 mL) を添加し、更に酢酸エチル (30 mL) を添加して抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、更に乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物を prep-HPLC で精製して N - (1 - (5 - (3 - シアノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンズアミド (70 mg、収率：41%) を得た。

MS m/z (ESI) : 561.2 [M+H]⁺.

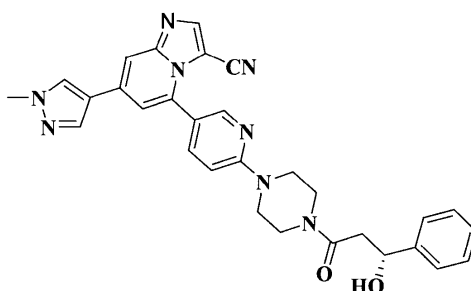
【0390】

実施例 43

(R) - 5 - (6 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0391】

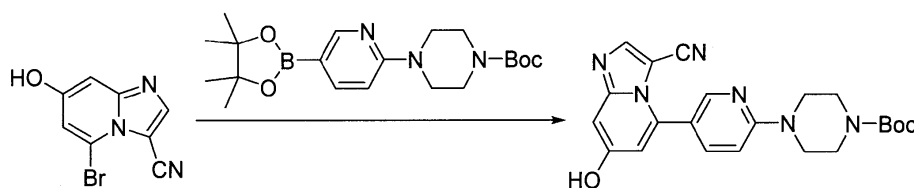
【化 200】



ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (5 - (3 - シアノ - 7 - ヒドロキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の製造

【0392】

【化 201】



5 - ブロモ - 7 - ヒドロキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルと tert - ブチル 4 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ

ロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート为原料とし、実施例37のステップ3を参照してtert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、収率:72%)を得た。

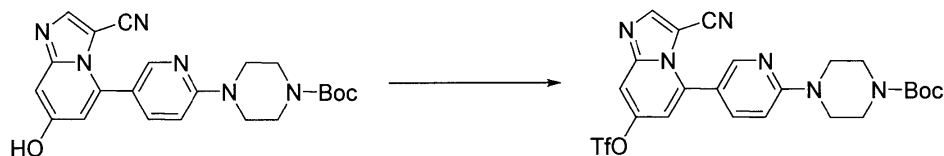
MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]⁺。

【0393】

ステップ2: tert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキソ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【0394】

【化202】



tert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、2.4mmol)を無水ジクロロメタン(20mL)に溶解させ、0℃に冷却させた。反応溶液にDIEA(0.46g、3.6mmol)を添加した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.74g、2.6mmol)をゆっくりと添加した。添加完了後、反応溶液を更に室温に昇温させ、続いて3時間攪拌した。反応溶液に水(20mL)を添加し、更にジクロロメタン(20mL)を添加して抽出した。有機層を乾燥させた後、スピン乾燥させて、tert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキソ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.2g、収率:91%)を得た。

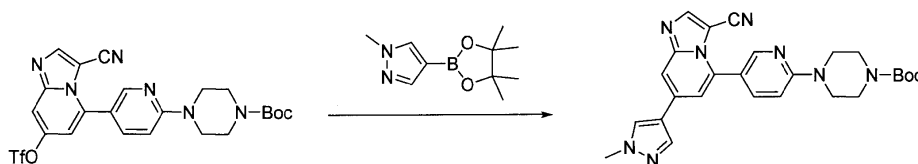
MS m/z (ESI): 553.2 [M+H]⁺。

【0395】

ステップ3: tert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【0396】

【化203】



tert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキソ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートと1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを原料とし、実施例37のステップ3を参照してtert-ブチル4-(5-(3-シアノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.8g、収率:76%)を得た。

MS m/z (ESI): 485.2 [M+H]⁺。

【0397】

10

20

30

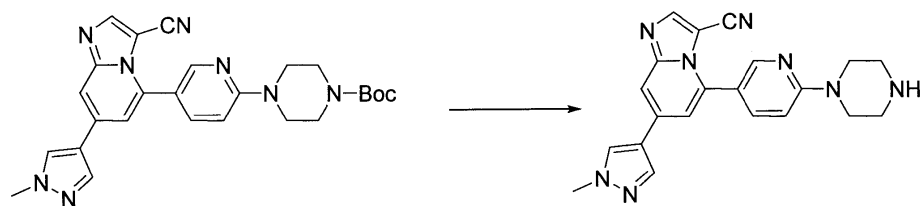
40

50

ステップ4：7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0398】

【化204】



10

tert-ブチル 4-（5-（3-シアノ-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.8 g、1.7 mmol）を25%のトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液（20 mL）に溶解させた。反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液をスピン乾燥させた後、更にジクロロメタン（30 mL）を添加した。NaHCO₃水溶液をゆっくりと添加し、pHを7~8に調節した。有機層を乾燥させた後、スピン乾燥させて7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（0.6 g、収率：95%）を得た。

20

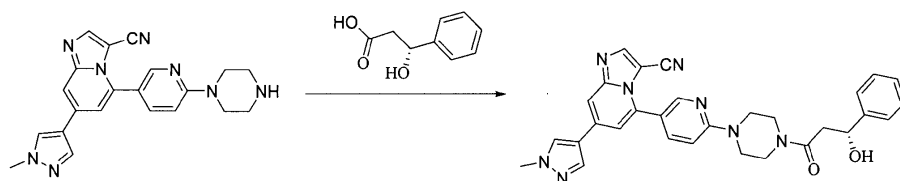
MS m/z (ESI) : 385.2 [M+H]⁺。

【0399】

ステップ5：（R）-5-（6-（4-（3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0400】

【化205】



30

7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルと（R）-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸を原料とし、実施例40のステップ3を参照して（R）-5-（6-（4-（3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル（70 mg、収率：62%）を得た。

40

MS m/z (ESI) : 533.2 [M+H]⁺。

【0401】

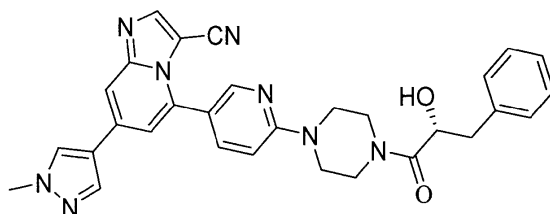
実施例44

（R）-5-（6-（4-（2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0402】

50

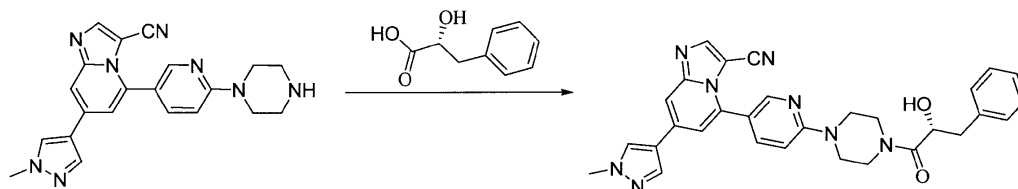
【化 2 0 6】



【 0 4 0 3】

【化 2 0 7】

10



7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(R)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸を原料とし、実施例40のステップ3を参照して(R)-5-(6-(4-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル(65mg、収率:66%)を得た。

20

MS m/z (ESI): 533.2 [M+H]⁺。

【 0 4 0 4】

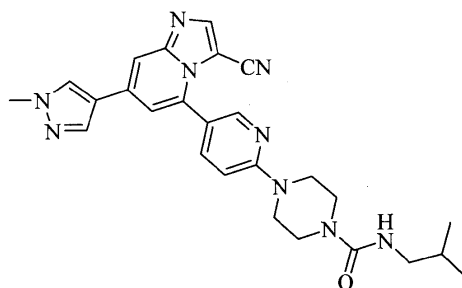
実施例 4 5

4-(5-(3-シアノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-イソブチルピペラジン-1-ホルムアミド

30

【 0 4 0 5】

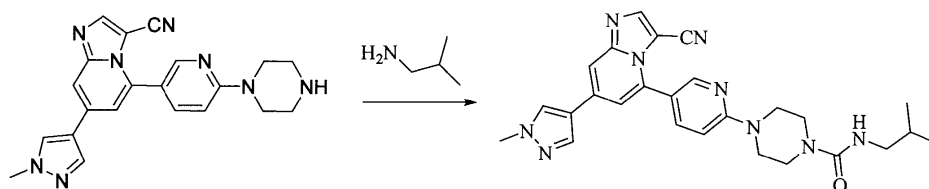
【化 2 0 8】



40

【 0 4 0 6】

【化 2 0 9】



50

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニトリル(0.1g、0.26mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解させ、DIEA(168mg、1.3mmol)とCDI(84mg、0.52mmol)を添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌し、2-メチルプロパン-1-アミン(38mg、0.52mmol)を添加した。反応溶液を2日間攪拌した。反応溶液に水(10mL)を添加し、更にジクロロメタン(20mL)を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をprep-HPLCで精製して4-(5-(3-シアノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-イソブチルピペラジン-1-ホルムアミド(30mg、収率:24%)を得た。

MS m/z (ESI): 484.2 [M+H]⁺。

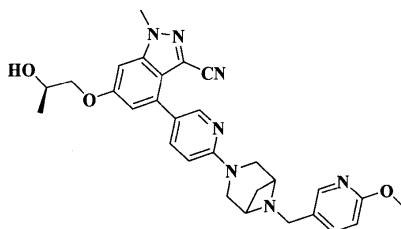
[0407]

実施例46

6-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

[0408]

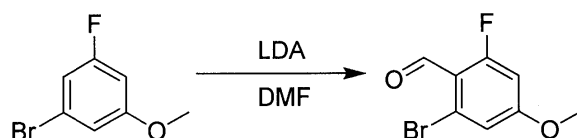
[化210]



ステップ1: 2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

[0409]

[化211]



-78℃の1-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン(10g、48.78mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミド(73.17mmol、36.6mL、2Mのテトラヒドロフラン)を滴下した後、-78℃で1時間攪拌し、無水N,N-ジメチルホルムアミド(7.12g、97.56mmol)を滴下し、-78℃で2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液を添加してクエンチングさせ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、粗生成物である2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズ(メチル)アルデヒド(6.2g、収率:55%)を得た。

MS m/z (ESI): 232.9 [M+H]⁺。

[0410]

ステップ2: 4-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール

10

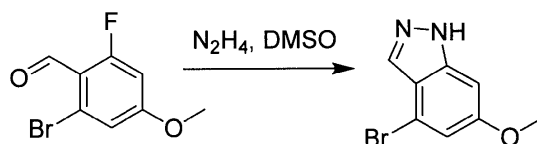
20

30

40

50

【化 2 1 2】



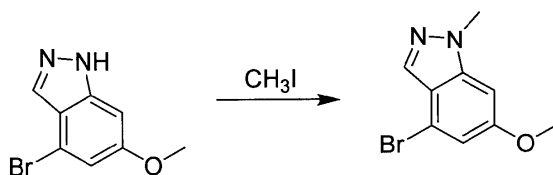
2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (6.2 g、26.84 mmol)、ヒドラジン水和物 (2.7 g、53.68 mmol、98%) とジメチルスルホキシド (50 mL) の混合溶液を 130 °C で 2 時間攪拌し、室温に冷却させ、水を添加してスラリー化させ、固体が析出し、濾過し、ケーキを水で洗浄し、ケーキをドライ乾燥させて淡黄色固体である 4-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール (5.3 g、収率：87%) を得た。

MS m/z (ESI) : 227.0 [M+H]⁺。

【0 4 1 1】

ステップ 3 : 4-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール

【化 2 1 3】



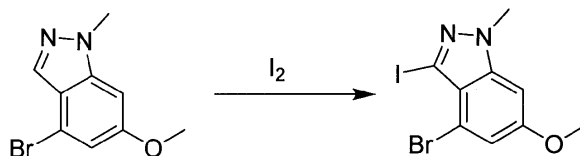
0 °C の 4-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール (5.3 g、23.45 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (1.8 g、46.9 mmol) を添加した後、30 分間攪拌し、ヨウ化メチル (5 g、35.17 mmol) を滴下し、その後、室温で 2 時間攪拌し、水を添加してクエンチングさせ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) で分離して無色のオイル状物である 4-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール (2.8 g、収率：50%) を得た。

MS m/z (ESI) : 241.0 [M+H]⁺。

【0 4 1 2】

ステップ 4 : 4-ブロモ-3-ヨード-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール

【化 2 1 4】

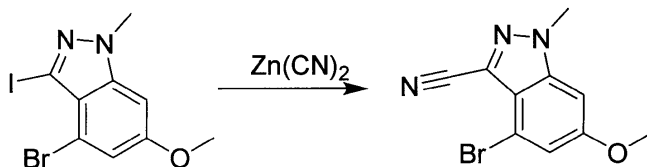


4-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール (2.8 g、11.67 mmol)、水酸化カリウム (1.3 g、23.34 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合溶液にヨード単体 (4.4 g、17.5 mmol) を添加した後、室温で 3 時間攪拌し、反応終了後、飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液を添加し、固体が析出し、濾過し、ケーキを水で洗浄し、ケーキをドライ乾燥させて淡黄色固体である 4-ブロモ-3-ヨード-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール (3.1 g、収率：73%) を得た。

MS m/z (ESI) : 366.8 [M+H]⁺。

【0 4 1 3】

ステップ5：4-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル
【化215】

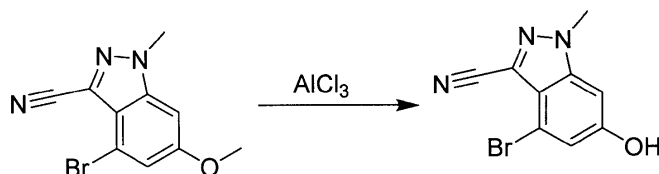


4-ブロモ-3-ヨード-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール (3.1 g、8.47 mmol)、シアン化亜鉛 (2 g、16.94 mmol) と無水N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (388 mg、0.42 mmol) を添加した後、窒素ガスで3回置換し、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、室温に冷却させ、濾過し、濾液に水とジクロロメタンを添加し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、粗生成物を得、直接に次のステップに使用し、黒色固体である4-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (3.5 g、粗生成物) を得た。

MS m/z (ESI) : 266.0 [M+H]⁺。

【0414】

ステップ6：4-ブロモ-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル
【化216】

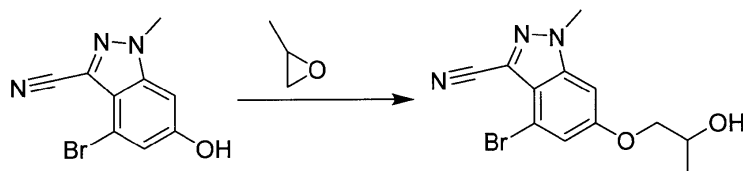


4-ブロモ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (3.5 g、13.21 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (40 mL) にバッチで三塩化アルミニウム (8.8 g、66.05 mmol) を添加した後、80℃で2時間攪拌し、室温に冷却させ、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチングさせ、濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄し、濾液に飽和食塩水を添加して洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、褐色固体である4-ブロモ-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (3.2 g、粗生成物) を得た。

MS m/z (ESI) : 250.9 [M-H]⁺。

【0415】

ステップ7：4-ブロモ-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル
【化217】



4-ブロモ-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

(1.5 g、7.08 mmol)、炭酸カリウム (2.93 g、21.23 mmol) とアセトニトリル (10 mL) の溶液に 2-メチロキシラン (835 mg、14.16 mmol) を添加した後、80℃で16時間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して、無色のオイル状物である 4-ブromo-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (900 mg、収率: 41%) を得た。

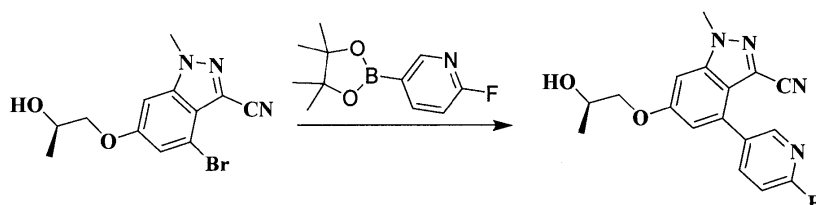
MS m/z (ESI): 310.0 [M+H]⁺。

[0416]

ステップ8: (R)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

[0417]

[化218]



4-ブromo-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (900 mg、2.91 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (778 mg、3.49 mmol)、酢酸カリウム (570 mg、5.82 mmol) とジオキサン (10 mL) の混合溶液に 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (120 mg、0.15 mmol) を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で100℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して無色のオイル状物である (R)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (650 mg、収率: 69%) を得た。

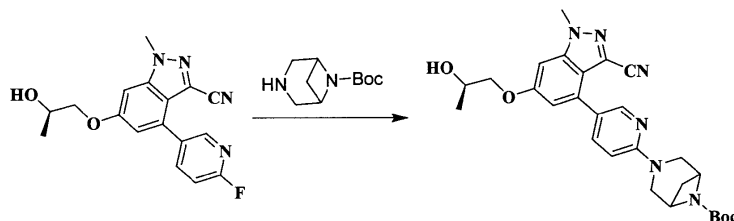
MS m/z (ESI): 327.1 [M+H]⁺。

[0418]

ステップ9: エチル 3-(5-(3-シアノ-6-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

[0419]

[化219]



(R)-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル (650 mg、1.99 mmol)、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (788 mg、3.98 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (770 mg、5.97 mmol) とジメチルスルホキシド (8 mL) の混合溶液を100℃で24時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し

(50 mL × 3)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン／メタノール＝10：1）して無色のオイル状物であるエチル 3-（5-（3-シアノ-6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル）ピリジン-2-イル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート（410 mg、収率：41%）を得た。

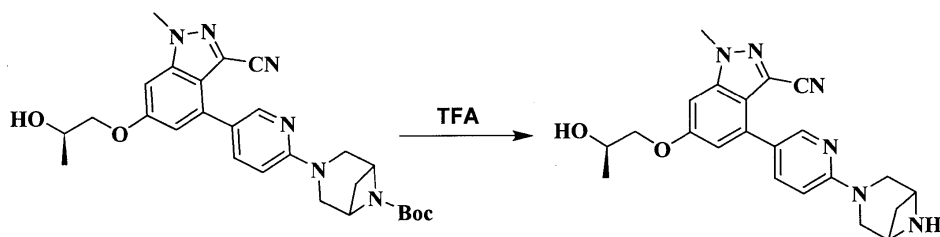
MS m/z (ESI): 505.2 [M+H]⁺.

【0420】

ステップ10：4-（6-（3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【0421】

【化220】



エチル 3-（5-（3-シアノ-6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル）ピリジン-2-イル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート（410 mg、0.81 mmol）をジクロロメタン（6 mL）に溶解させ、その後、トリフルオロ酢酸（2 mL）を添加し、室温で1時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、精製せず、直接に次のステップに使用し、淡黄色オイル状物である4-（6-（3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル（520 mg、粗生成物）を得た。

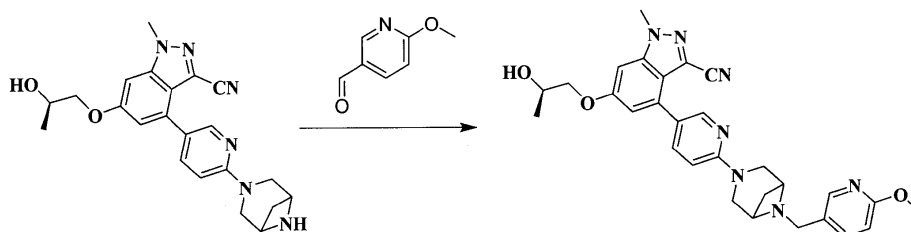
MS m/z (ESI): 405.2 [M+H]⁺.

【0422】

ステップ11：6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-4-（6-（6-（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【0423】

【化221】



4-（6-（3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル（100 mg、0.25 mmol）、6-メトキシニコチンアルデヒド（51 mg、0.37 mmol）と1,2-ジクロロエタン（3 mL）溶液にシ

アノ水素化ホウ素ナトリウム（47 mg、0.75 mmol）を添加した後、室温で24時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し（20 mL × 3）、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して白色固体である6-（（R）-2-ヒドロキシプロポキシ）-4-（6-（6-（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル（12 mg、収率：9%）を得た。

MS m/z (ESI) : 526.2 [M+H]⁺.

【0424】

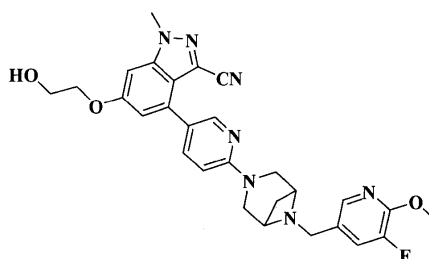
10

実施例 47

4-（6-（6-（（5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシエトキシ）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【0425】

【化222】



20

実施例 46 のステップ 1～8 を参照し、その中で、ステップ 7 の 2-メチルオキシランをエチレンオキシドで置き換えて表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI) : 530.2 [M+H]⁺.

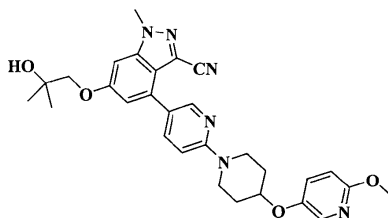
【0426】

実施例 48

6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-4-（6-（4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）オキシ）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

【0427】

【化223】



40

実施例 46 を参照し、その中で、ステップ 7 の 2-メチルオキシランを 2,2-ジメチルオキシランで置き換え、その後、実施例 13 を参照して表題の化合物を得た。

MS m/z (ESI) : 529.2 [M+H]⁺.

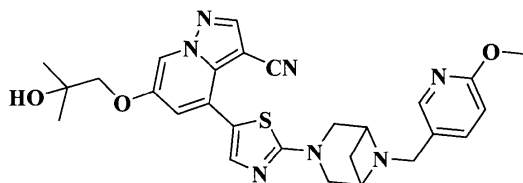
【0428】

実施例 49

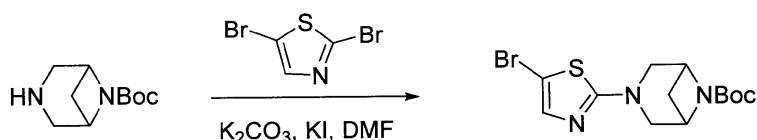
6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-4-（2-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）

50

イル) チアゾール-5-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル
 【0429】
 【化224】



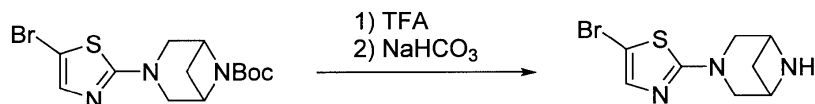
ステップ1: tert-ブチル 3-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート
 【0430】
 【化225】



tert-ブチル 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (300 mg、1.5 mmol) を 20 mL の DMF に溶解させ、2, 5-ジブロモチアゾール (547 mg、2.2 mmol)、 K_2CO_3 (621 mg、4.5 mmol)、KI (25 mg、0.15 mmol) を添加し、窒素ガス保護下で 90℃ で一晩反応させた。10 mL の塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロエタン/メタノール = 10/1 で洗浄) して、tert-ブチル 3-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレート (230 mg、白色固体、収率: 42%) を得た。

MS m/z (ESI): 360.0 [M+H]⁺。

ステップ2: 2-(3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)-5-ブロモチアゾール
 【0431】
 【化226】



tert-ブチル 3-(5-ブロモチアゾール-2-イル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボキシレートを原料とし、実施例1のステップ5を参照して2-(3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)-5-ブロモチアゾール (210 mg、白色固体、99%) を得た。

MS m/z (ESI): 259.9 [M+H]⁺。

【0432】
 ステップ3: 5-ブロモ-2-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル)チアゾール
 【0433】

10

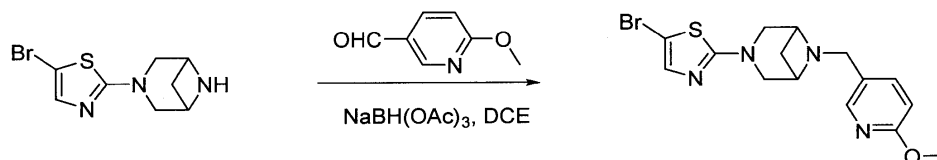
20

30

40

50

【化 2 2 7】



2- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) -5-ブromoチアゾールを原料とし、実施例 1 のステップ 6 を参照して 5-ブromo-2- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) チアゾール (100 mg、白色固体、52%) を得た。

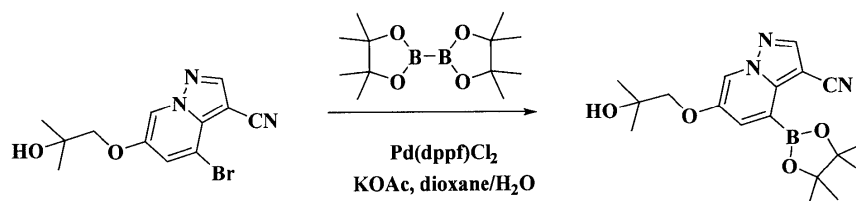
MS m/z (ESI): 381.0 $[M+H]^+$.

【0 4 3 4】

ステップ 4: (6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0 4 3 5】

【化 2 2 8】



4-ブromo-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 1 のステップ 7 を参照して (6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (130 mg、白色固体、61%) を得た。

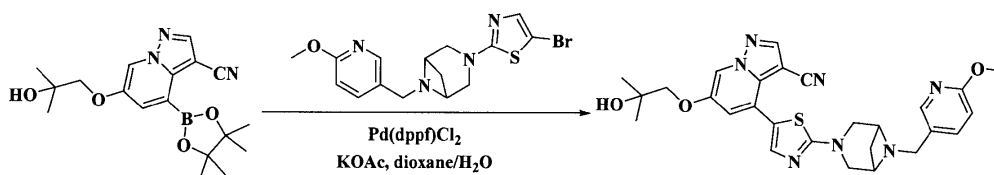
MS m/z (ESI): 358.1 $[M+H]^+$.

【0 4 3 6】

ステップ 5: 6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (2- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) チアゾール-5-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0 4 3 7】

【化 2 2 9】



6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルと 5-ブromo-2- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) チアゾールを原料とし、実施例 1 のステップ 8 を参照して 6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4-

－（２－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ
ロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）チアゾール－５－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕
ピリジン－３－カルボニトリル（３３ｍｇ、白色固体、４７％）を得た。

MS m/z (ESI) : 532.2 [M+H]⁺。

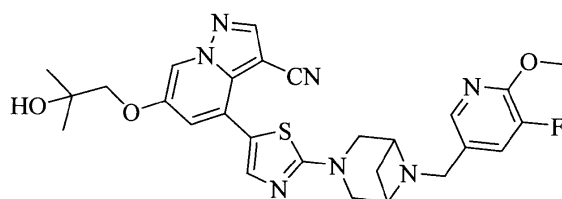
【０４３８】

実施例５０

４－（２－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）チアゾール－５－イル）－６－
（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カル
ボニトリル

【０４３９】

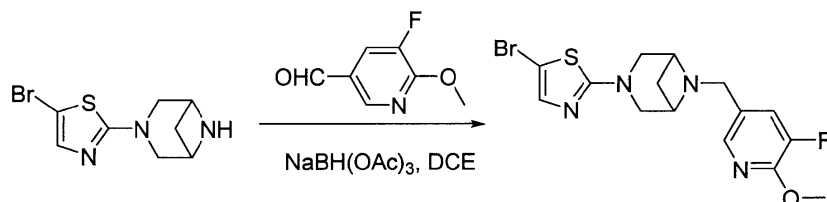
【化２３０】



ステップ１：５－ブromo－２－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－
イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）チアゾール

【０４４０】

【化２３１】



２－（３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）－５－ブromoチア
ゾール及び５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例１のステ
ップ６を参照して５－ブromo－２－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３
－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）チアゾ
ール（２２０ｍｇ、白色固体、６２％）を得た。

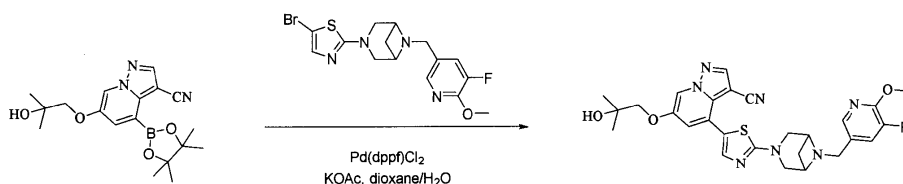
MS m/z (ESI) : 399.0 [M+H]⁺。

【０４４１】

ステップ２：４－（２－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）
メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）チアゾール－５
－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリ
ジン－３－カルボニトリル

【０４４２】

【化２３２】



10

20

30

40

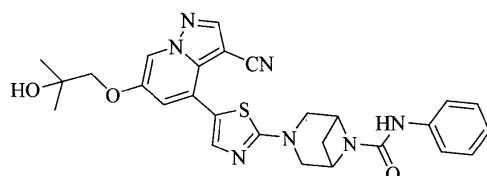
50

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと5-ブromo-2-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)チアゾールを原料とし、実施例1のステップ8を参照して4-(2-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)チアゾール-5-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(35mg、白色固体、48%)を得た。

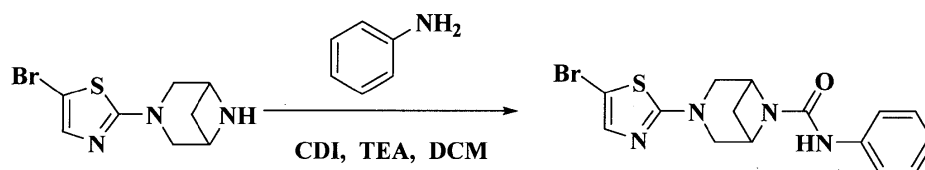
MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.
[0443]

実施例51

3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド
[0444]
[化233]



ステップ1: 3-(5-bromoチアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド
[0445]
[化234]

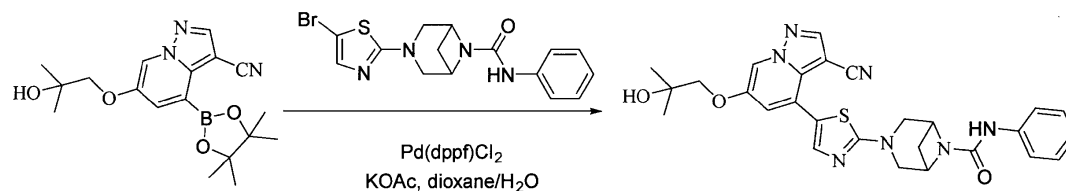


2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-bromoチアゾール(300mg、1.2mmol)を20mLのDCMに溶解させ、CDI(280mg、1.7mmol)、TEA(245mg、2.4mmol)を添加し、室温で2時間反応させた。アニリン(223mg、2.4mmol)を添加し、室温で一晩反応させ、10mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロエタン/メタノール=10/1で洗浄)して、3-(5-bromoチアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド(223mg、白色固体、収率:49%)を得た。

MS m/z (ESI): 379.0 [M+H]⁺.
[0446]

ステップ2: 3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド
[0447]

【化 2 3 5】



6-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと3-(5-ブromoチアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミドを原料とし、実施例1のステップ8を参照して3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)-N-フェニル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-ホルムアミド(29mg、白色固体、39%)を得た。

MS m/z (ESI): 530.1 [M+H]⁺。

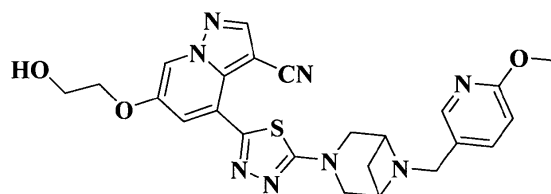
【0448】

実施例52

6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(5-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾールピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0449】

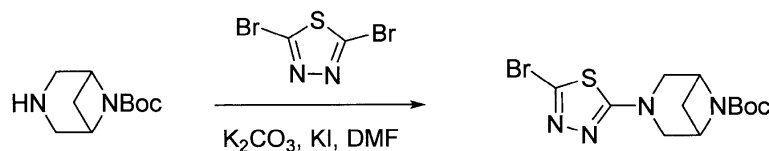
【化236】



ステップ1: tert-ブチル3-(5-ブromo-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

【0450】

【化237】



2,5-ジブromo-1,3,4-チアジアゾールを原料とし、実施例49のステップ1を参照してtert-ブチル3-(5-ブromo-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート(530mg、白色固体、67%)を得た。

MS m/z (ESI): 361.0 [M+H]⁺。

【0451】

ステップ2: 2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-ブromo-1,3,4-チアジアゾール

【0452】

10

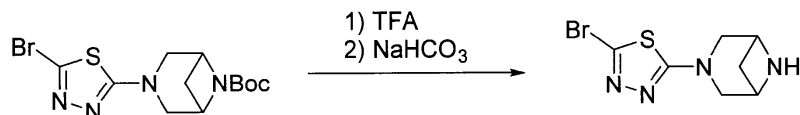
20

30

40

50

【化 2 3 8】



tert-ブチル 3-(5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを原料とし、実施例 1 のステップ 5 を参照して 2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール (350 mg、白色固体、99%) を得た。

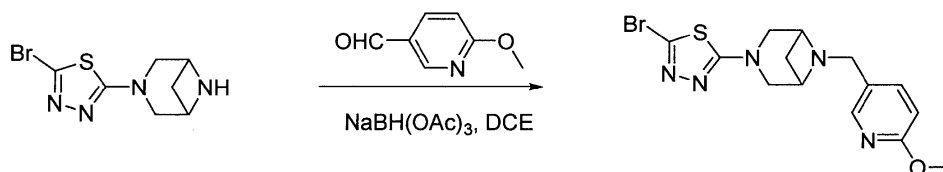
MS m/z (ESI): 260.9 [M+H]⁺。

【0 4 5 3】

ステップ 3: 2-ブロモ-5-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0 4 5 4】

【化 2 3 9】



2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾールを原料とし、実施例 1 のステップ 6 を参照して 2-ブロモ-5-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール (120 mg、白色固体、56%) を得た。

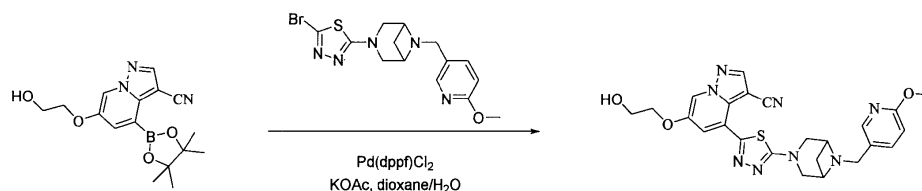
MS m/z (ESI): 382.0 [M+H]⁺。

【0 4 5 5】

ステップ 4: 6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(5-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0 4 5 6】

【化 2 4 0】



6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと 2-ブロモ-5-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾールを原料とし、実施例 1 のステップ 8 を参照して 6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(5-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (120 mg、白色固体、56%) を得た。

6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(25mg、白色固体、38%)を得た。

MS m/z (ESI): 505.1 [M+H]⁺。

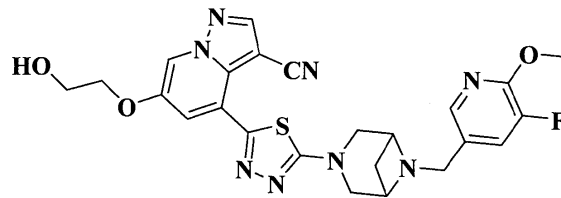
【0457】

実施例 53

4-(5-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0458】

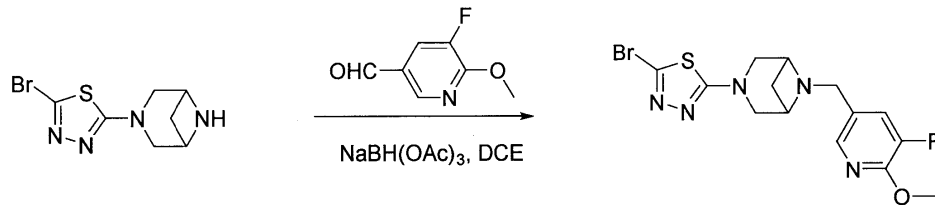
【化241】



ステップ1: 2-ブromo-5-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール

【0459】

【化242】



2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-ブromo-1,3,4-チアジアゾールを原料とし、実施例1のステップ6を参照して2-ブromo-5-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール(150mg、白色固体、59%)を得た。

MS m/z (ESI): 400.0 [M+H]⁺。

【0460】

ステップ2: 4-(5-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0461】

10

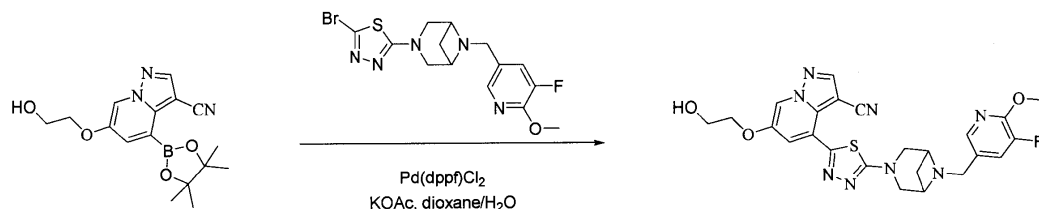
20

30

40

50

【化 2 4 3】



6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと2-ブromo-5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾールを原料とし、実施例1のステップ8を参照して4-(5-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(32mg、白色固体、41%)を得た。

MS m/z (ESI): 523.1 [M+H]⁺。

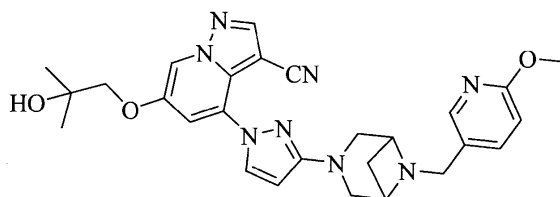
【0462】

実施例54

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0463】

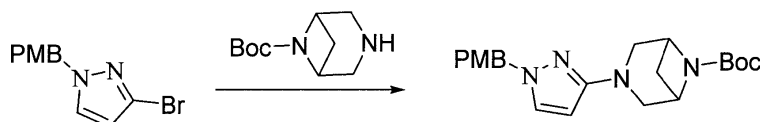
【化244】



ステップ1: tert-ブチル3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

【0464】

【化245】



3-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール(5g、18.7mmol)をDMF(30mL)に溶解させ、tert-ブチル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルバメート(4.45g、22.5mmol)とtert-ブトキシドナトリウム(2.7g、28.1mmol)を添加した。Pd₂(dba)₃(1.7g、1.87mmol)とRuPhos(1.75g、3.74mmol)をそれぞれ窒素ガス保護下で添加した。当該反応を90℃で一晩攪拌した。反応溶液に水(50mL)を添加し、更に酢酸エチル(100mL)を添加して抽出した。有機相を乾燥さ

せた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して *tert*-ブチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (5 g、収率：69%) を得た。

MS m/z (ESI) : 385.2 [M+H]⁺。

【0465】

ステップ2：3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンの製造

【0466】

【化246】



tert-ブチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを得た。

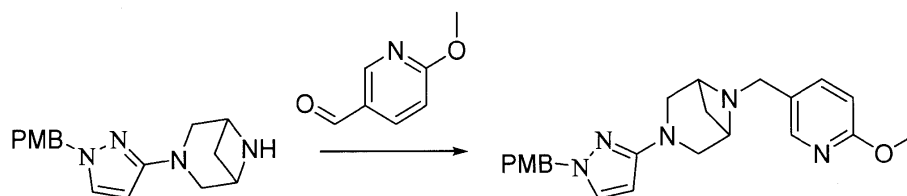
MS m/z (ESI) : 285.2 [M+H]⁺。

【0467】

ステップ3：3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0468】

【化247】



3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (2 g、7.0 mmol) を DCE (30 mL) に溶解させ、6-メトキシニコチンアルデヒド (1.9 g、14.1 mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.5 g、21.0 mmol) を添加した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液に水 (60 mL) を添加し、更にジクロロメタン (50 mL) を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して3-(1-(4-メトキシベンジル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (2.1 g、収率：75%) を得た。

MS m/z (ESI) : 406.2 [M+H]⁺。

【0469】

ステップ4：6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(1*H*-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0470】

10

20

30

40

50

【化 2 4 8】



3-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例42のステップ4を参照して6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(収率:80%)を得た。

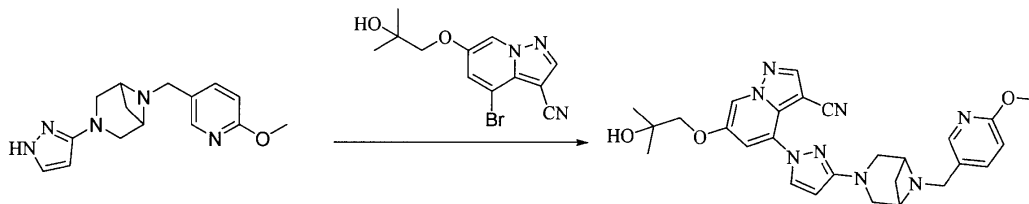
MS m/z (ESI): 286.2 [M+H]⁺。

【0471】

ステップ5: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0472】

【化 2 4 9】



6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-((1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ4を参照して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 515.2 [M+H]⁺。

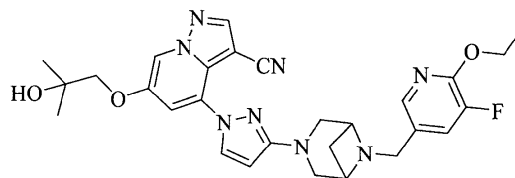
【0473】

実施例 5 5

4-(3-(6-((6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0474】

【化 2 5 0】



ステップ1: tert-ブチル 3-((1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール

10

20

30

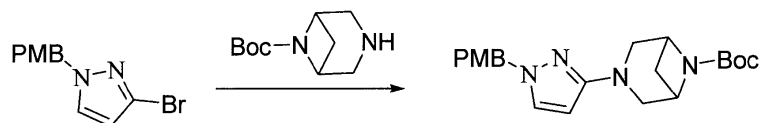
40

50

ル-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート
の製造

【0475】

【化251】



3-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール (5 g、18.7 mmol) を DMF (30 mL) に溶解させ、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (4.45 g、22.5 mmol) と tert-ブトキシドナトリウム (2.7 g、28.1 mmol) を添加した。Pd₂(dba)₃ (1.7 g、1.87 mmol) と RuPhos (1.75 g、3.74 mmol) をそれぞれ窒素ガス保護下で添加した。当該反応を 90℃で一晩撹拌した。反応溶液に水 (50 mL) を添加し、更に酢酸エチル (100 mL) を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して tert-ブチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (5 g、収率：69%) を得た。

MS m/z (ESI) : 385.2 [M-H]⁺。

【0476】

ステップ2：3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンの製造

【0477】

【化252】



tert-ブチル 3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (3.5 g、収率：95%) を得た。

MS m/z (ESI) : 285.2 [M-H]⁺。

【0478】

ステップ3：6-((6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンの製造

【0479】

10

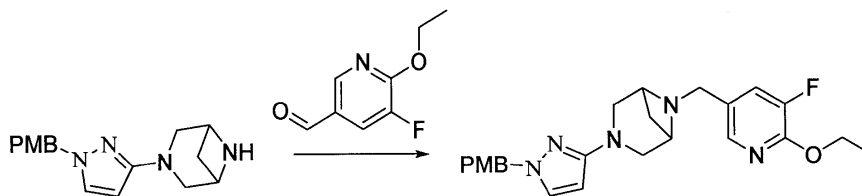
20

30

40

50

【化 2 5 3】



3 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (2 g、7. 0 mmol) を DCE (30 mL) に溶解させ、6 - エトキシ - 5 - フルオロニコチンアルデヒド (2. 4 g、14. 1 mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4. 5 g、21. 0 mmol) を添加した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液に水 (60 mL) を添加し、更にジクロロメタン (50 mL) を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して 6 - ((6 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (2. 5 g、収率：81%) を得た。

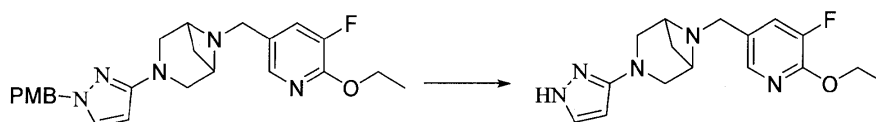
MS m/z (ESI) : 438. 2 [M+H]⁺.

【0480】

ステップ 4 : 6 - ((6 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタンの製造

【0481】

【化 2 5 4】



6 - ((6 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタンを原料とし、実施例 42 のステップ 4 を参照して 6 - ((6 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン (500 mg、収率：86%) を得た。

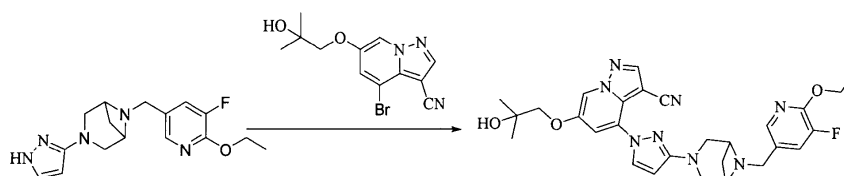
MS m/z (ESI) : 318. 2 [M+H]⁺.

【0482】

ステップ 5 : 4 - (3 - (6 - ((6 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

【0483】

【化 2 5 5】



10

20

30

40

50

6-((6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ4を参照して4-(3-(6-((6-エトキシ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(80mg、収率：32%)を得た。

MS m/z (ESI): 547.2 [M+H]⁺.

[0484]

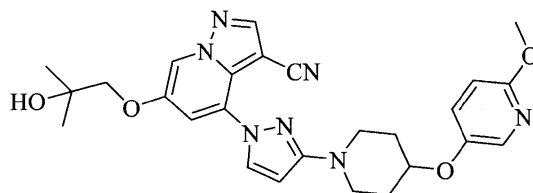
10

実施例56

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

[0485]

[化256]

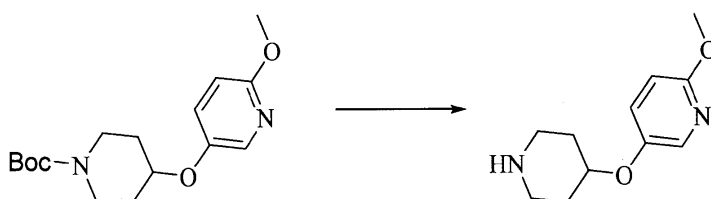


20

ステップ1：2-メトキシ-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピリジンの製造

[0486]

[化257]



30

tert-ブチル4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して2-メトキシ-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピリジン(2g、収率：90%)を得た。

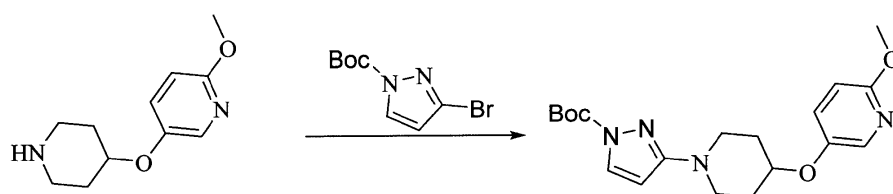
MS m/z (ESI): 209.2 [M+H]⁺.

[0487]

ステップ2：tert-ブチル3-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの製造

[0488]

[化258]



50

2-メトキシ-5-(ピペリジン-4-オキシ)ピリジンとtert-ブチル3-ブromo

モ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを原料とし、実施例55のステップ1を参照してtert-ブチル3-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(収率:68%)を得た。

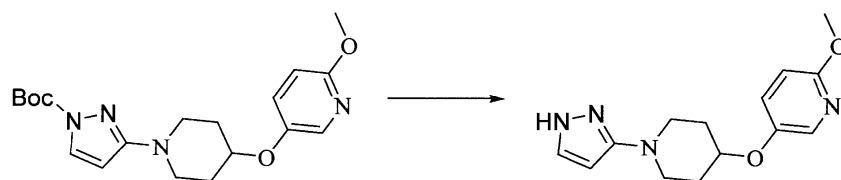
MS m/z (ESI): 375.2 [M+H]⁺。

【0489】

ステップ3: 5-(1-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル)オキソ)-2-メトキシピリジンの製造

【0490】

【化259】



tert-ブチル3-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して5-(1-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル)オキソ)-2-メトキシピリジン(収率:88%)を得た。

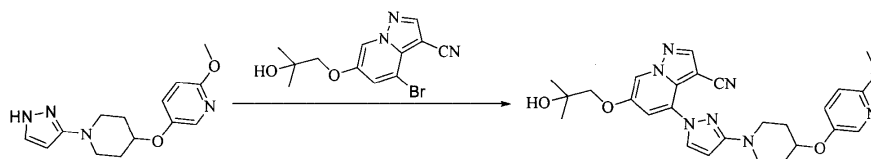
MS m/z (ESI): 275.2 [M+H]⁺。

【0491】

ステップ4: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0492】

【化260】



5-(1-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-4-イル)オキソ)-2-メトキシピリジンと4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ4を参照して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(3-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(75mg、収率:30%)を得た。

MS m/z (ESI): 504.2 [M+H]⁺。

【0493】

実施例57

4-(4-クロロ-6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0494】

10

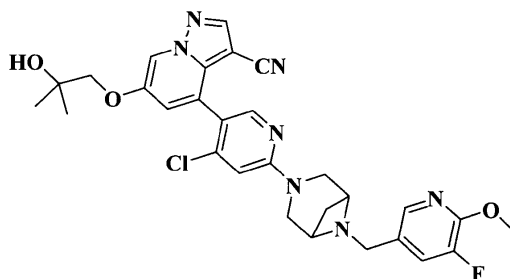
20

30

40

50

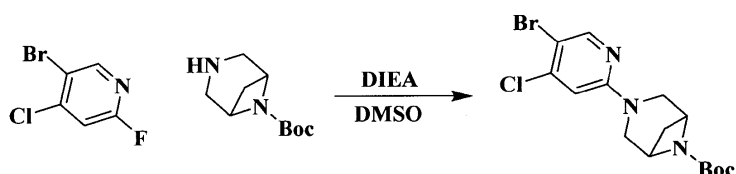
【化 2 6 1】



ステップ1: tert-ブチル 3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

【0495】

【化 2 6 2】



5-ブロモ-4-クロロ-2-フルオロピリジンを原料とし、実施例8のステップ2を参照してtert-ブチル 3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを得た。

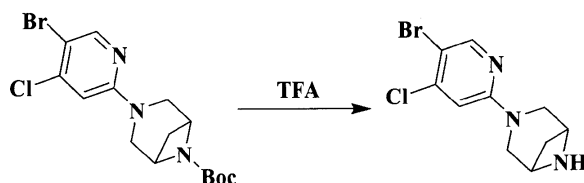
MS m/z (ESI): 388.0 [M+H]⁺, 390.0 [M+H+2]⁺.

【0496】

ステップ2: 3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0497】

【化 2 6 3】



tert-ブチル 3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート (300 mg、0.78 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、ゆっくりとトリフルオロ酢酸 (3 mL) を滴下した後、反応溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、反応溶液に飽和炭酸ナトリウム溶液 (5 mL) を添加し、飽和塩化ナトリウム溶液 (5 mL × 2) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン (230 mg) を得た。

MS m/z (ESI): 288.0 [M+H]⁺, 290.0 [M+H+2]⁺.

【0498】

ステップ3: 3-(5-ブロモ-4-クロロピリジン-2-イル)-6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0499】

10

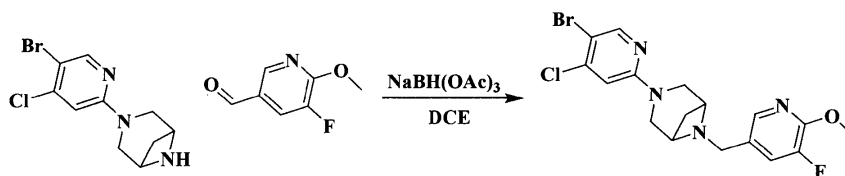
20

30

40

50

【化 2 6 4】



3-(5-ブromo-4-クロロピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(230mg、0.78mmol)、5-フルオロ-6-メトキシニコチンアルデヒド(120mg、0.78mmol)をジクロロエタン(5mL)に溶解させ、攪拌しながら酢酸水素化ホウ素ナトリウム(248mg、1.17mmol)を添加した後、反応溶液を室温下で12時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム溶液(5mL)を添加し、酢酸エチル(10mL)で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液(5mL×2)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロエタン/メタノール:30/1)し、精製して3-(5-ブromo-4-クロロピリジン-2-イル)-6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(200mg、白色固体、58.1%)を得た。

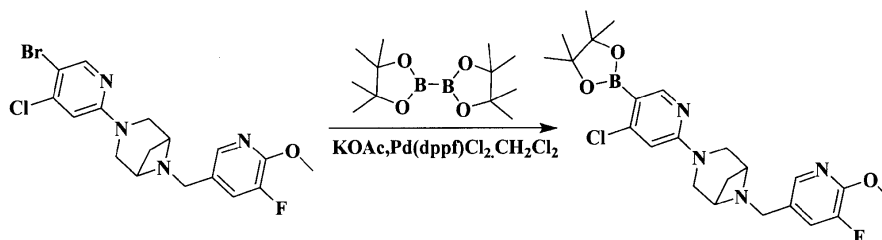
MS m/z (ESI): 427.0 $[M+H]^+$ 、429.0 $[M+H+2]^+$ 。

【0500】

ステップ4: 3-(4-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0501】

【化 2 6 5】



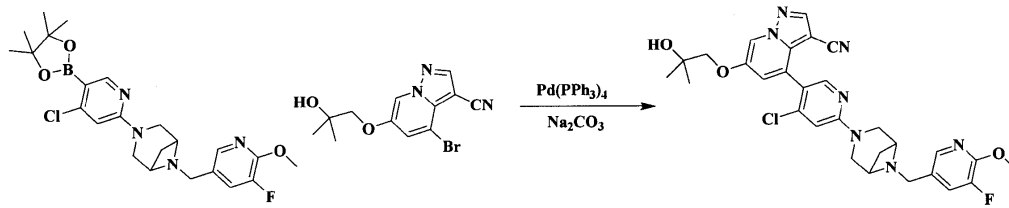
25mL三口のフラスコに順次に3-(5-ブromo-4-クロロピリジン-2-イル)-6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(200mg、0.47mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(142mg、0.56mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(19mg、0.023mmol)、酢酸カリウム(91mg、0.93mmol)とジオキサン(5mL)を添加し、反応溶液を窒素ガスで5回置換した。反応溶液を窒素ガス保護下で加熱して85℃に昇温させ、5時間攪拌した後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチル(10mL)で溶解させた後、飽和食塩水(5mL×3)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物をprep-HPLCで精製して3-(4-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(160mg、収率:72.2%)を得た。

MS m/z (ESI): 475.2 $[M+H]^+$ 。

【0502】

ステップ5: 4-(4-クロロ-6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン

－3－イル)メチル)－3,6－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン－3－イル)ピリジン－3－イル)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5－a]ピリジン－3－カルボニトリル
 【0503】
 【化266】



10

3－(4－クロロ－5－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)ピリジン－2－イル)－6－((5－フルオロ－6－メトキシピリジン－3－イル)メチル)－3,6－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物4－(4－クロロ－6－(6－(5－フルオロ－6－メトキシピリジン－3－イル)メチル)－3,6－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン－3－イル)ピリジン－3－イル)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5－a]ピリジン－3－カルボニトリルを得た。

20

MS m/z (ESI): 578.2 [M+H]⁺.

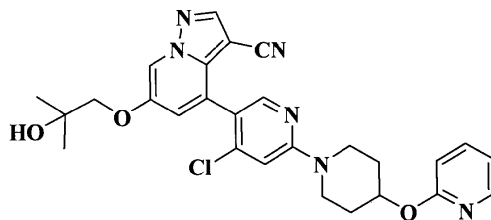
【0504】

実施例58

4－(4－クロロ－6－(4－(ピリジン－2－オキシ)ピペリジン－1－イル)ピリジン－3－イル)－6－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5－a]ピリジン－3－カルボニトリル

【0505】

【化267】



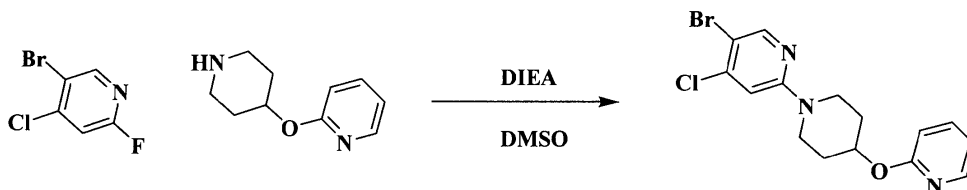
30

ステップ1: 5－ブロモ－4－クロロ－2－(4－(ピリジン－2－オキシ)ピペリジン－1－イル)ピリジン

【0506】

【化268】

40



【0507】

5－ブロモ－4－クロロ－2－フルオロピリジンを原料とし、実施例8のステップ2を参照して5－ブロモ－4－クロロ－2－(4－(ピリジン－2－オキシ)ピペリジン－1

50

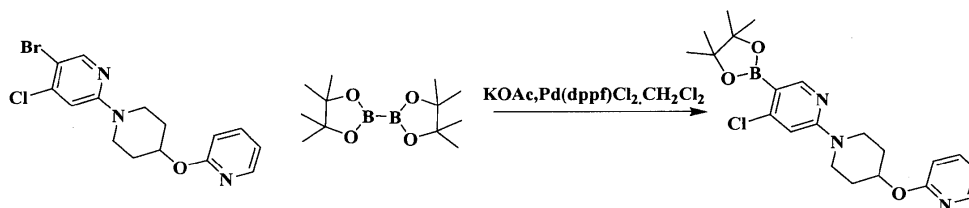
－イル) ピリジンを得た。

MS m/z (ESI) : 368.0 [M+H]⁺、370.0 [M+H+2]⁺。

ステップ2: 4-クロロ-2-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【0508】

【化269】



10

5-ブromo-4-クロロ-2-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジンを原料とし、実施例57のステップ4を参照して生成物4-クロロ-2-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを得た。

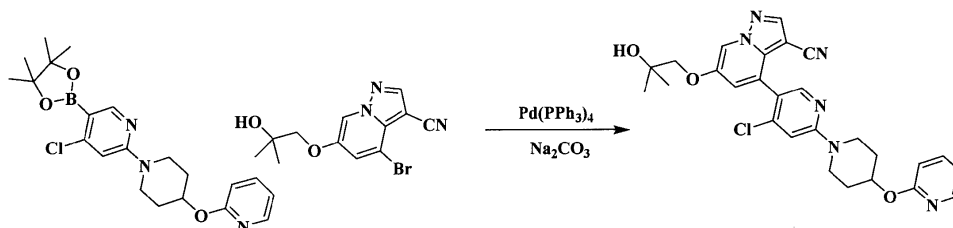
MS m/z (ESI) : 416.2 [M+H]⁺。

【0509】

ステップ3: 4-(4-クロロ-6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0510】

【化270】



30

4-クロロ-2-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを原料とし、実施例7のステップ3を参照して4-(4-クロロ-6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 519.1 [M+H]⁺。

【0511】

実施例59

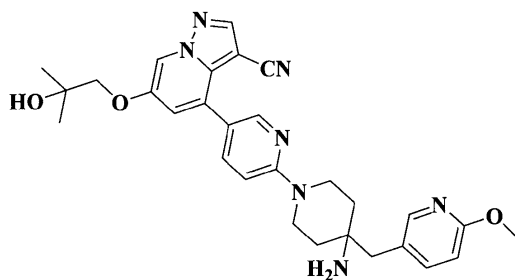
4-(6-(4-アミノ-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0512】

40

50

【化 2 7 1】

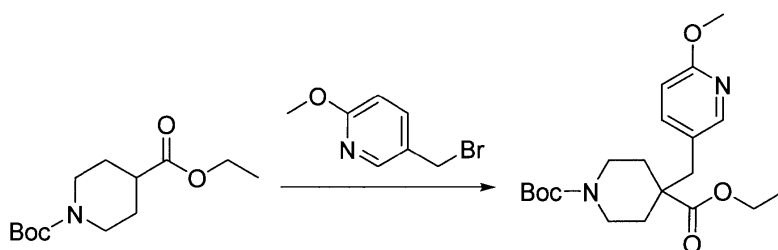


10

ステップ 1：1-(tert-ブチル)4-エチル4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレートの製造

【0513】

【化 2 7 2】



20

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 (10 g、38.9 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で -76°C に冷却させた。LDA (29.2 mL、58.4 mmol) をゆっくりと反応溶液に滴下し、温度を -70°C 以下に制御した。添加完了後、反応溶液をゆっくりと 0°C に昇温させ、続いて30分間攪拌し、 -76°C に冷却させた。5-(プロモメチル)-2-メトキシピリジン (9.4 g、46.6 mmol) をゆっくりと反応溶液に添加した。添加完了後、反応溶液を室温に昇温させ、4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピンドット乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(tert-ブチル)4-エチル4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (3.5 g、収率：24%) を得た。

30

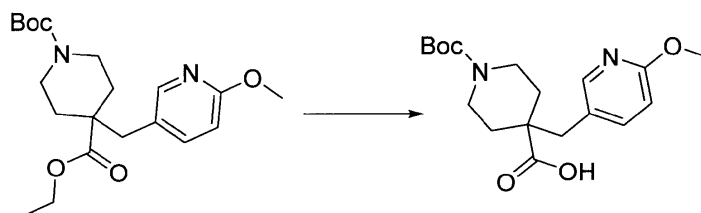
MS m/z (ESI) : 379.2 $[M+H]^+$ 。

【0514】

ステップ 2：1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸の製造

【0515】

【化 2 7 3】



40

51-(tert-ブチル)4-エチル4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレートを原料とし、実施例 40 のステップ 2 を参照して1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((6-メトキシピリジン-3-

50

イル) メチル) ピペリジン-4-カルボン酸 (2 g、収率：80%) を得た。

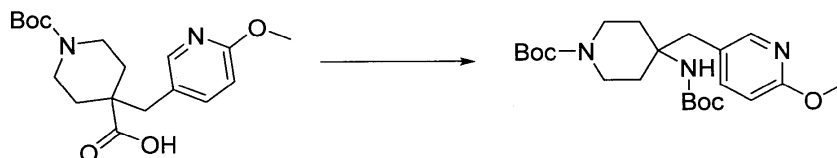
MS m/z (ESI) : 351.2 $[M+H]^+$ 。

【0516】

ステップ3: tert-ブチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【0517】

【化274】



10

1-((tert-ブトキシカルボニル)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (2 g、5.7 mmol) を tert-ブタノール (50 ml) に溶解させ、DIEA (1.1 g、8.6 mmol) とジフェニルアジドホスフェート (1.7 g、6.3 mmol) を添加した。反応溶液を 80℃ で 6 時間攪拌した。反応溶液をスピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して tert-ブチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.6 g、収率：67%) を得た。

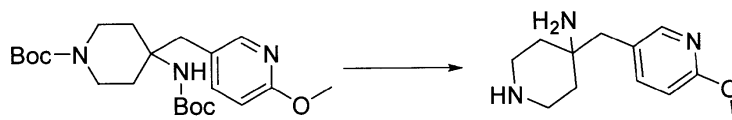
20

MS m/z (ESI) : 422.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ3: 4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-アミンの製造

【0518】

【化275】



30

tert-ブチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して 4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-アミン (0.8 g、収率：70%) を得た。

MS m/z (ESI) : 222.2 $[M+H]^+$ 。

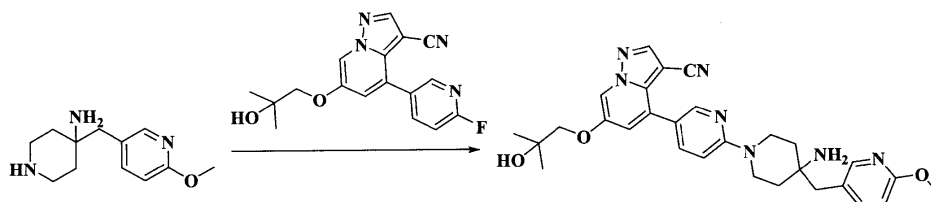
【0519】

ステップ4: 4-(6-(4-アミノ-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

40

【0520】

【化276】



50

4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-アミンと4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ6を参照して4-(6-(4-アミノ-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(55mg、収率：46%)を得た。

MS m/z (ESI) : 528.2 [M+H]⁺。

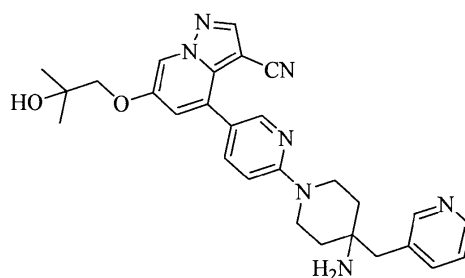
【0521】

実施例60

4-(6-(4-アミノ-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0522】

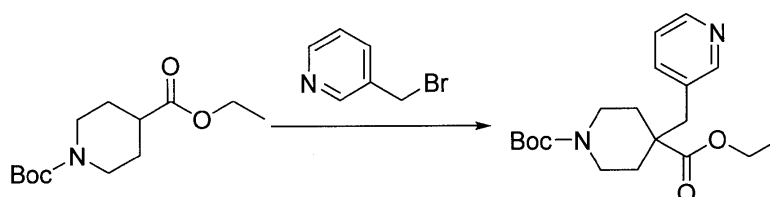
【化277】



ステップ1：1-(tert-ブチル)4-エチル4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレートの製造

【0523】

【化278】



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と3-(ブromoメチル)ピリジン-4-イルを原料とし、実施例59のステップ1を参照して1-(tert-ブチル)4-エチル4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(3g、収率：68%)を得た。

MS m/z (ESI) : 349.2 [M+H]⁺。

【0524】

ステップ2：1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-カルボン酸の製造

【0525】

10

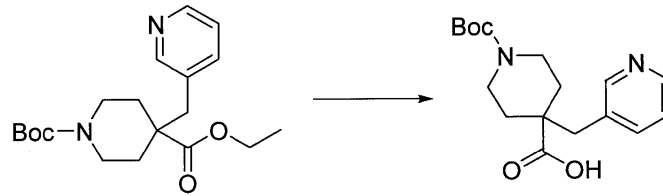
20

30

40

50

【化 2 7 9】



1- (tert-ブチル) 4-エチル 4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-1, 4-ジカルボキシレートを原料とし、実施例 40 のステップ 2 を参照して 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸 (2.2 g、収率：78%) を得た。

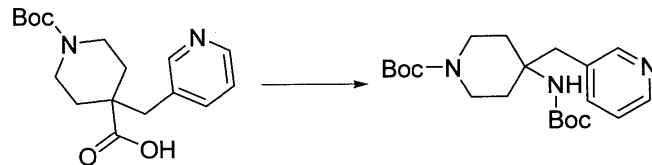
MS m/z (ESI) : 321.2 $[M+H]^+$ 。

【0526】

ステップ 3 : tert-ブチル 4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

【0527】

【化 2 8 0】



【0528】

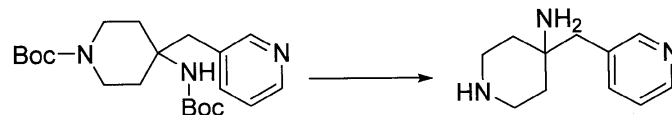
1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸を原料とし、実施例 59 のステップ 3 を参照して tert-ブチル 4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、収率：48%) を得た。

MS m/z (ESI) : 392.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ 4 : 4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-アミンの製造

【0529】

【化 2 8 1】



tert-ブチル 4- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例 43 のステップ 4 を参照して 4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-アミン (0.6 g、収率：73%) を得た。

MS m/z (ESI) : 192.2 $[M+H]^+$ 。

【0530】

ステップ 5 : 4- (6- (4-アミノ-4- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0531】

10

20

30

40

50

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves 1-(4-aminophenyl)piperidine reacting with 2-(4-fluorophenyl)-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-1H-benzimidazole. The product is 1-(4-(4-(2-(4-fluorophenyl)-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-1H-benzimidazol-1-yl)phenyl)phenyl)piperidine.

CC(C)(C)COc1cc2c(c1)c3cc(C#N)cnn3-c4ccc(cc4)C5(N)CCN(C5)Cc6cc(O)cnc6

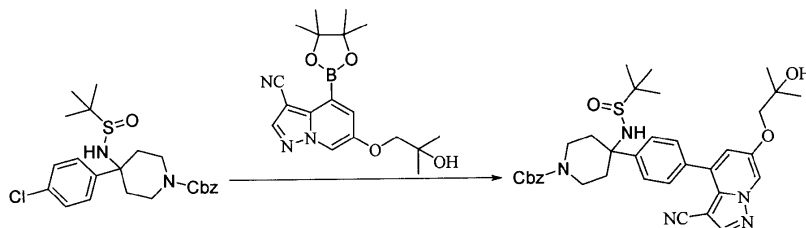
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The starting material is a sulfonamide derivative with a tert-butyl group and a Cbz-protected piperidine ring. It reacts with 4-chlorophenylmagnesium bromide to form the product, which has a 4-chlorophenyl group attached to the nitrogen of the sulfonamide.

ステップ2：ベンジル 4-（（t e r t-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）アミ

ノ) - 4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

【0536】

【化285】



10

ベンジル 4 - ((tert - ブチルスルフィニル < スルフィニル >) アミノ) - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートと 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 37 のステップ 3 を参照して、ベンジル 4 - ((tert - ブチルスルフィニル < スルフィニル >) アミノ) - 4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、収率：66%) を得た。

20

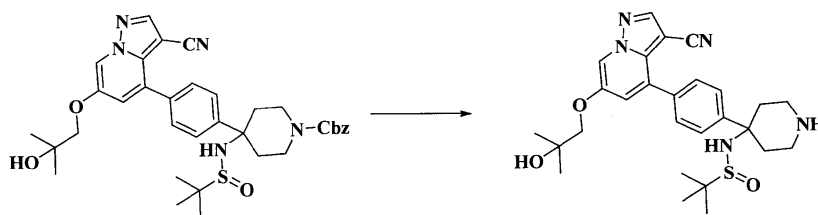
MS m/z (ESI) : 644.2 [M+H]⁺。

【0537】

ステップ 3 : N - (4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの製造

【0538】

【化286】



30

ベンジル 4 - ((tert - ブチルスルフィニル < スルフィニル >) アミノ) - 4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを原料とし、実施例 42 のステップ 4 を参照して N - (4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.8 g、収率：80%) を得た。

40

MS m/z (ESI) : 510.2 [M+H]⁺。

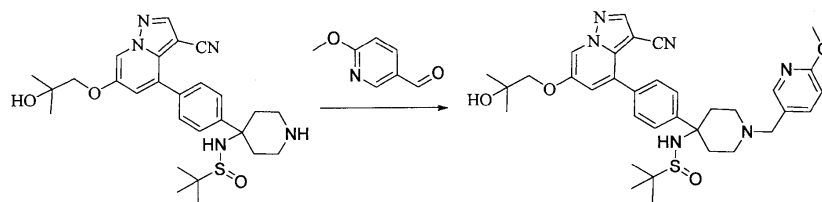
【0539】

ステップ 4 : N - (4 - (4 - (3 - シアノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの製造

【0540】

50

【化 2 8 7】



N-(4-(4-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドと6-メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例55のステップ3を参照してN-(4-(4-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)フェニル)-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.3 g、収率：56%)を得た。

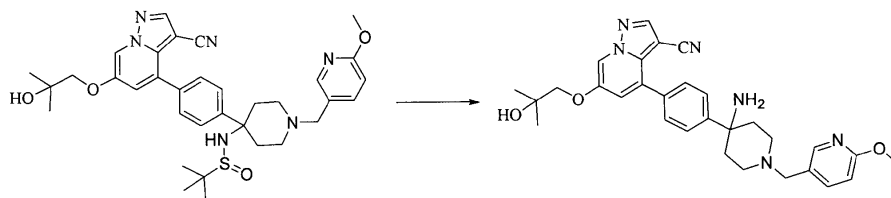
MS m/z (ESI) : 631.3 [M+H]⁺.

【0541】

ステップ5 : 4-(4-(4-アミノ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0542】

【化 2 8 8】



N-(4-(4-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)フェニル)-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを原料とし、実施例42のステップ2を参照して4-(4-(4-アミノ-1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(収率：85%)を得た。

MS m/z (ESI) : 527.3 [M+H]⁺.

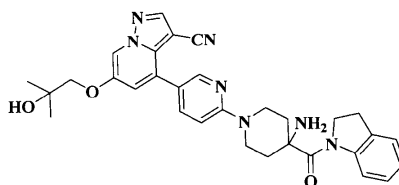
【0543】

実施例62

4-(6-(4-アミノ-4-(インドリン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0544】

【化 2 8 9】



10

20

30

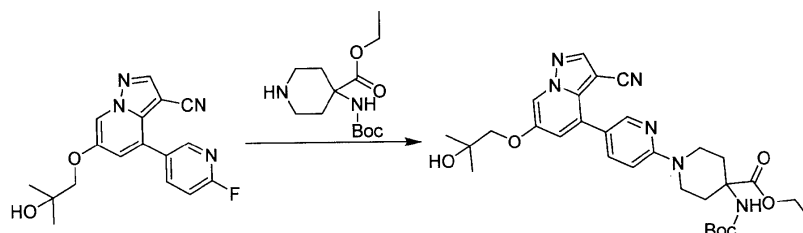
40

50

ステップ1：エチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0545】

【化290】



10

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (3 g、9.2 mmol)、エチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-4-カルボキシレート (3.0 g、11.04 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.6 g、27.6 mmol) とアセトニトリル (30 mL) の混合物を 80℃ で 16 時間攪拌し、反応終了後、シリカゲルと混合し、減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロメタン/メタノール=10:1) して無色のオイル状物であるエチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (800 mg、収率：15%) を得た。

20

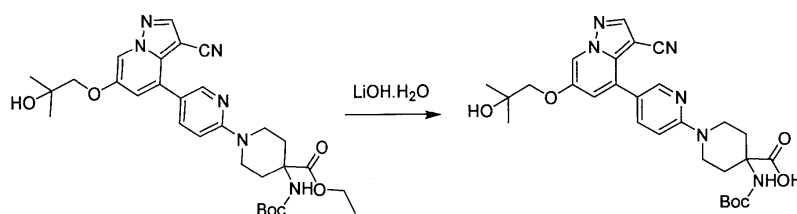
MS m/z (ESI) : 579.3 [M+H]⁺。

【0546】

ステップ2：4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

【0547】

【化291】



30

エチル 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート (800 mg、1.38 mmol) のメタノール (10 mL) と水 (10 mL) の溶液に水酸化リチウム一水和物 (116 mg、2.76 mmol) を添加した後、室温で 16 時間攪拌し、反応終了後、希塩酸を添加して pH = 2 に調節し、白色固体が析出し、濾過し、ケーキを水で洗浄し、ケーキをドライ乾燥させて白色固体である 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 (800 mg、収率：79%) を得た。

40

MS m/z (ESI) : 551.2 [M+H]⁺。

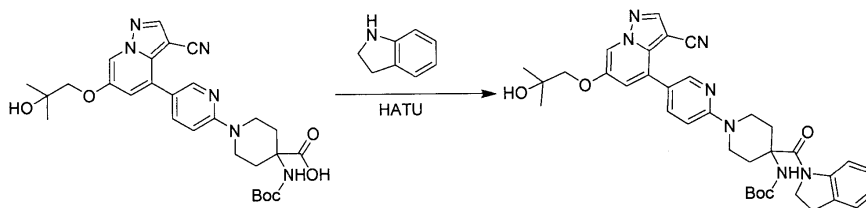
【0548】

50

ステップ3：tertブチル（1-（5-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-（インドリン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル）カルバメート

【0549】

【化292】



10

4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-1-（5-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸（100mg、0.18mmol）、2-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（82.91mg、0.22mmol）、トリエチルアミン（36mg、0.36mmol）、ジヒドロインドール（32mg、0.27mmol）とジクロロメタン（5mL）の混合物を室温で16時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン／メタノール＝10：1）して無色のオイル状物であるtertブチル（1-（5-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-（インドリン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（30mg、収率：26%）を得た。

20

MS m/z (ESI) : 652.3 [M+H]⁺。

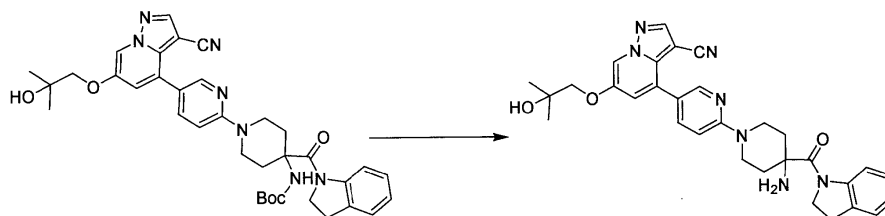
【0550】

ステップ4：4-（6-（4-アミノ-4-（インドリン-1-カルボニル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

30

【0551】

【化293】



tert-ブチル（1-（5-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-（インドリン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル）カルバメート（30mg、0.046mmol）をジクロロメタン（3mL）に溶解させた後、トリフルオロ酢酸（1mL）を添加し、室温で1時間攪拌し、反応終了後、減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して淡黄色のオイル状物である4-（6-（4-アミノ-4-（インドリン-1-カルボニル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（12mg、収率：47%）を得た。

40

【0552】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.26-8.1

50

8 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.42–4.39 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 4H), 3.13–3.09 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.51–2.47 (m, 2H), 1.92–1.89 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。

MS m/z (ESI): 552.3 $[M+H]^+$ 。

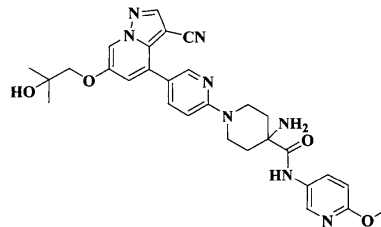
【0553】

実施例 6 3

4-アミノ-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-4-ホルムアミド

【0554】

【化294】



実施例 6 3 の合成は実施例 6 2 を参照した。

MS m/z (ESI): 557.2 $[M+H]^+$ 。

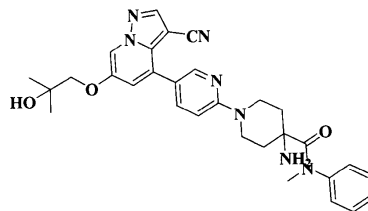
【0555】

実施例 6 4

4-アミノ-1-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-N-フェニルピペリジン-4-ホルムアミド

【0556】

【化295】



実施例 6 4 の合成は実施例 6 2 を参照した。

MS m/z (ESI): 540.2 $[M+H]^+$ 。

【0557】

実施例 6 5

4-(6-(4-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0558】

10

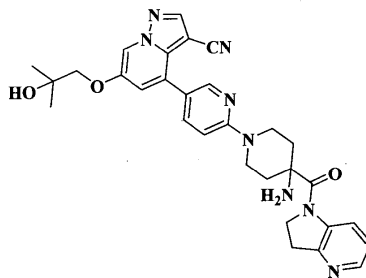
20

30

40

50

【化 2 9 6】



実施例 65 の合成は実施例 62 を参照した。

MS m/z (ESI) : 553.2 [M+H]⁺

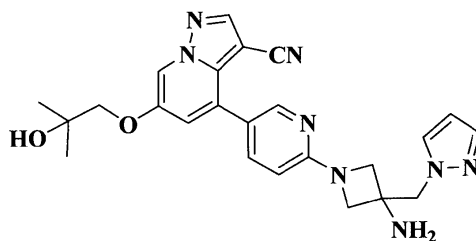
【0559】

実施例 66

4-(6-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0560】

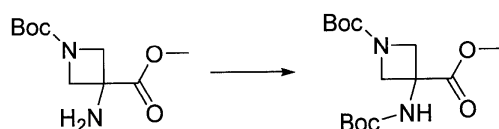
【化 2 9 7】



ステップ 1 : 1-(tert-ブチル)3-メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレートの製造

【0561】

【化 2 9 8】



1-(tert-ブチル)3-メチル3-アミノアゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (10 g、43.4 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (10 g、45.6 mmol) と DIEA (8.4 g、65.1 mmol) を添加した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を添加し、更にジクロロメタンを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(tert-ブチル)3-メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (13 g、収率 : 91%) を得た。

MS m/z (ESI) : 331.2 [M+H]⁺。

【0562】

ステップ 2 : tert-ブチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートの製造

【0563】

10

20

30

40

50

【化 2 9 9】



1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopropylcarbamate (5 g, 15.1 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させ、リチウムテトラヒドロアルミニウム (0.86 g, 22.7 mmol) を添加した。反応溶液を 70℃ で一晩攪拌した。水を添加して反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。混合物を濾過した。濾液を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropylcarbamate (2.3 g, 収率: 50%) を得た。

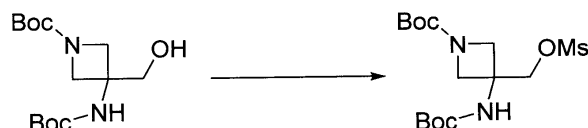
MS m/z (ESI): 303.2 [M+H]⁺。

【0564】

ステップ3: tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((methylsulfonyl)oxy)propylcarbamate の製造

【0565】

【化 3 0 0】



tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropylcarbamate (2.3 g, 7.6 mmol) を無水ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、DIEA (2 g, 15.2 mmol) を添加した。MsCl (1.1 g, 9.1 mmol) を 0℃ でゆっくりと反応溶液に滴下した。添加完了後、反応溶液を室温に昇温させ、4 時間攪拌した。反応溶液に水を添加し、更にジクロロメタンを添加して抽出した。有機層をスピン乾燥させた後、tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((methylsulfonyl)oxy)propylcarbamate (2.8 g, 収率: 97%) を得た。

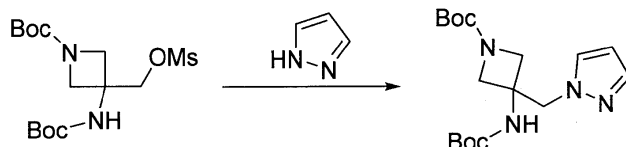
MS m/z (ESI): 381.2 [M+H]⁺。

【0566】

ステップ4: tert-butyl 3-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propylcarbamate の製造

【0567】

【化 3 0 1】



【0568】

tert-butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((methylsulfonyl)oxy)propylcarbamate と 1H-pyrazole を原料とし、実施例 37 のステップ 5 を参照して tert-butyl 3-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propylcarbamate を得た。

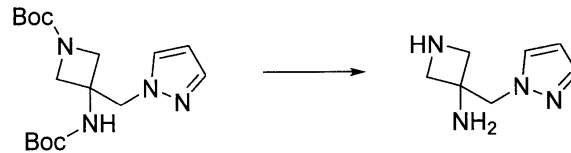
ン-1-カルボキシレート (1.5 g、収率：45%) を得た。

MS m/z (ESI) : 353.2 [M+H]⁺。

ステップ5：3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アゼチジン-3-アミンの製造

【0569】

【化302】



10

tert-ブチル 3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アゼチジン-3-アミン (0.7 g、収率：90%) を得た。

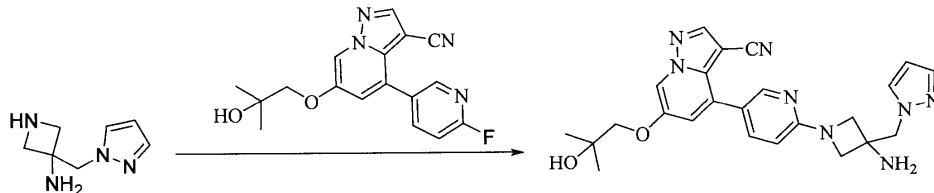
MS m/z (ESI) : 153.1 [M+H]⁺。

【0570】

ステップ5：4-(6-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0571】

【化303】



30

3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)アゼチジン-3-アミンと4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ6を参照して4-(6-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (63 mg、収率：69%) を得た。

MS m/z (ESI) : 459.2 [M+H]⁺。

【0572】

実施例67

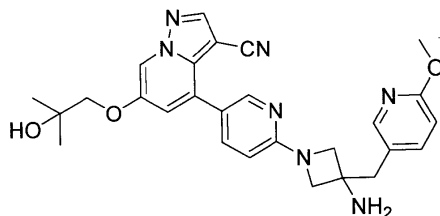
4-(6-(3-アミノ-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0573】

40

50

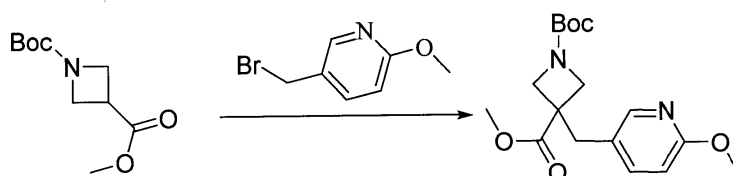
【化 3 0 4】



ステップ 1：1-（tert-ブチル）3-メチル3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-1，3-ジカルボキシレートの製造

【0 5 7 4】

【化 3 0 5】



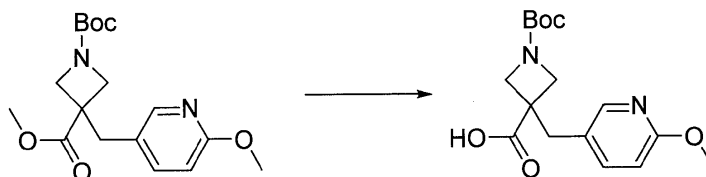
1-（tert-ブチル）3-メチルアゼチジン-1，3-ジカルボキシレートと5-（ブromoメチル）-2-メトキシピリジンを原料とし、実施例 59 のステップ 1 を参照して1-（tert-ブチル）3-メチル3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-1，3-ジカルボキシレート（5 g、収率：63%）を得た。

MS m/z (ESI)：337.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ 2：1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-カルボン酸の製造

【0 5 7 5】

【化 3 0 6】



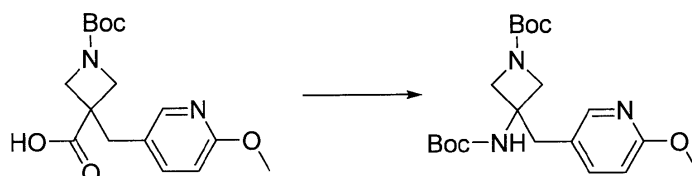
1-（tert-ブチル）3-メチル3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-1，3-ジカルボキシレートを原料とし、実施例 40 のステップ 2 を参照して1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-カルボン酸（2.5 g、収率：76%）を得た。

MS m/z (ESI)：323.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ 3：tert-ブチル3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-1-カルボキシレートの製造

【0 5 7 6】

【化 3 0 7】



10

20

30

40

50

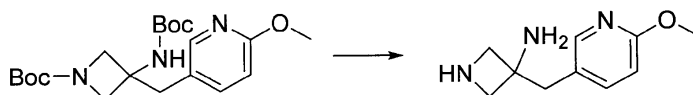
1- (tert-ブトキシカルボニル) -3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-カルボン酸を原料とし、実施例59のステップ3を参照してtert-ブチル3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.5 g、収率：67%) を得た。

MS m/z (ESI) : 394.2 [M+H]⁺。

ステップ4：3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-アミンの製造

【0577】

【化308】



tert-ブチル3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-アミン (0.7 g、収率：91%) を得た。

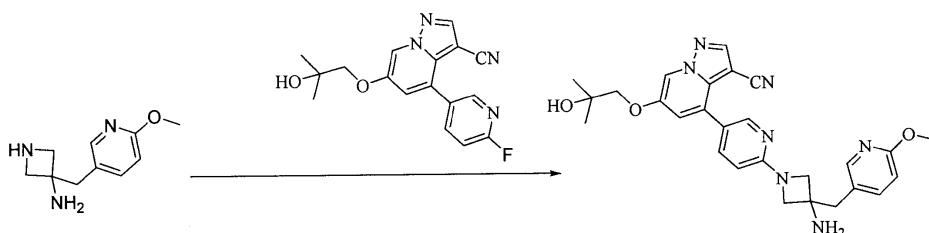
MS m/z (ESI) : 194.1 [M+H]⁺。

【0578】

ステップ5：4- (6- (3-アミノ-3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0579】

【化309】



3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-アミンと4- (6-フルオロピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例42のステップ6を参照して4- (6- (3-アミノ-3- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (53 mg、収率：59%) を得た。

MS m/z (ESI) : 500.2 [M+H]⁺。

【0580】

実施例68

4- (4- (3-アミノ-1- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アゼチジン-3-イル) フェニル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0581】

10

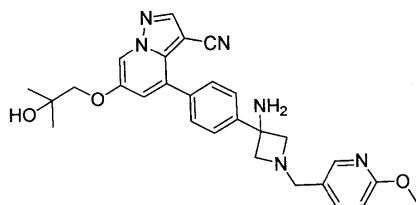
20

30

40

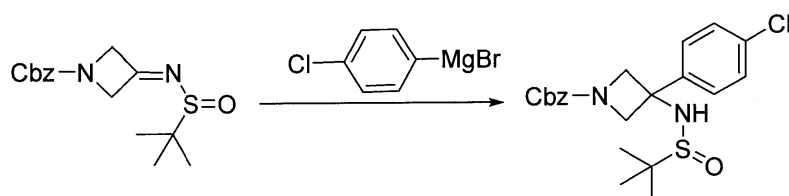
50

【化 3 1 0】



ステップ 1：ベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートの製造
【0582】
【化 3 1 1】

10



ベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)イミノ)アゼチジン-1-カルボキシレートと(4-クロロフェニル)臭化マグネシウムを原料とし、実施例 42 のステップ 1 を参照してベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (2.2 g、収率：35%) を得た。

20

MS m/z (ESI) : 421.2 $[M+H]^+$.

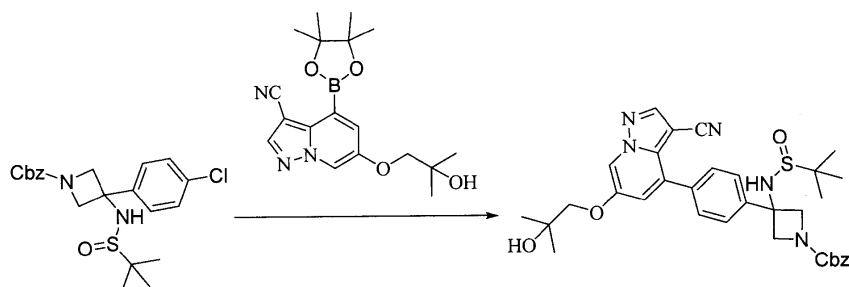
【0583】

ステップ 2：ベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)アミノ)-3-(4-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートの製造

30

【0584】

【化 3 1 2】



40

ベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)アミノ)-3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートと 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 37 のステップ 3 を参照してベンジル 3-((tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>)アミノ)-3-(4-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.3 g、収率：68%) を得た。

50

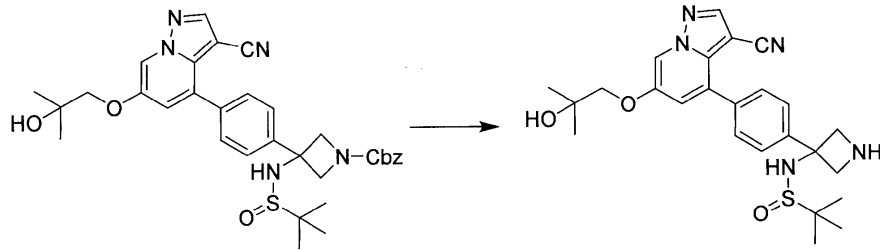
MS m/z (ESI) : 616.2 [M+H]⁺.

【0585】

ステップ3：N-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

【0586】

【化313】



10

ベンジル 3-（（tert-ブチルスルフィニル<スルフィニル>）アミノ）-3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）アゼチジン-1-カルボキシレートを原料とし、実施例42のステップ4を参照してN-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.9 g、収率：82%）を得た。

20

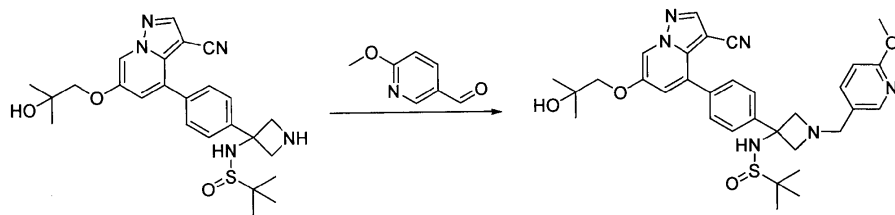
MS m/z (ESI) : 482.2 [M+H]⁺.

【0587】

ステップ4：N-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）-1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの製造

【0588】

【化314】



30

N-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドと6-メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例55のステップ3を参照してN-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）フェニル）-1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.4 g、収率：62%）を得た。

40

MS m/z (ESI) : 603.3 [M+H]⁺.

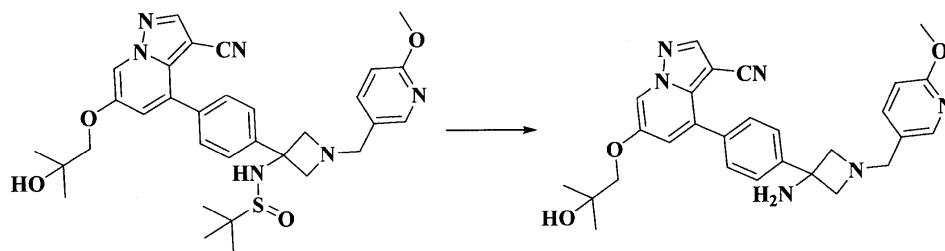
【0589】

ステップ5：4-（4-（3-アミノ-1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）フェニル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0590】

50

【化 3 1 5】



N-（3-（4-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル）フェニル）-1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを原料とし、実施例 42 のステップ 2 を参照して 4-（4-（3-アミノ-1-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）アゼチジン-3-イル）フェニル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（150 mg、収率：84%）を得た。

MS m/z (ESI) : 499.2 [M+H]⁺.

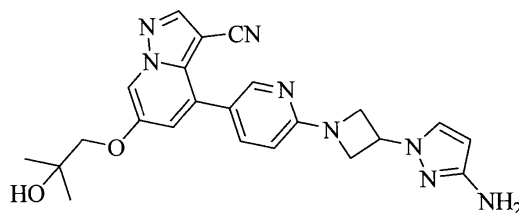
【0591】

実施例 69

4-（6-（3-（3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル）アゼチジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル

【0592】

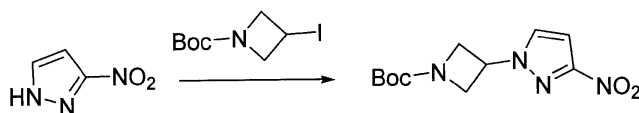
【化 3 1 6】



ステップ 1 : tert-ブチル 3-（3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの製造

【0593】

【化 3 1 7】



【0594】

3-ニトロ-1H-ピラゾール（10 g、88.4 mmol）を無水 DMF（120 mL）に溶解させ、tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート（30 g、106.1 mmol）と炭酸カリウム（24.4 g、176.9 mmol）を添加した。反応溶液を 60℃で一晩攪拌した。水を反応溶液に添加し、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して tert-ブチル 3-（3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（20 g、収率：84%）を得た。

MS m/z (ESI) : 269.1 [M+H]⁺.

ステップ 2 : 1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾールの製造
 【0595】
 【化318】



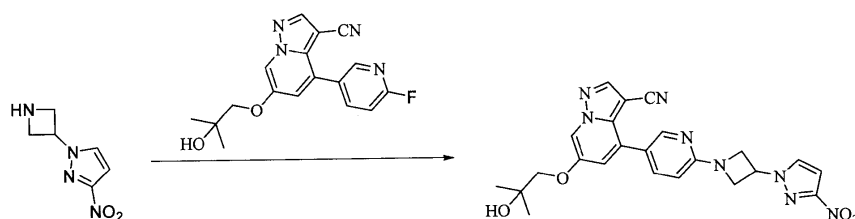
tert-ブチル 3 - (3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを原料とし、実施例 43 のステップ 4 を参照して 1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (5 g、収率 : 93 %) を得た。MS m/z (ESI) : 169.1 [M+H]⁺。

【0596】

ステップ 3 : 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (3 - (3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

【0597】

【化319】



1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾールと 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 42 のステップ 6 を参照して 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (3 - (3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (500 mg、収率 : 68 %) を得た。

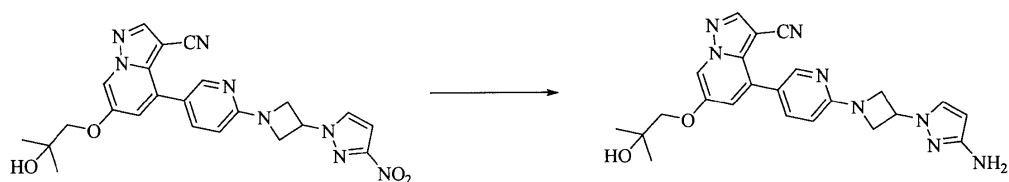
MS m/z (ESI) : 475.2 [M+H]⁺。

【0598】

ステップ 4 : 4 - (6 - (3 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルの製造

【0599】

【化320】



6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - (3 - (3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (200 mg、0.42 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、鉄粉末 (235 mg、4.22 mmol)、塩化アンモニウム (225 mg、4.22 mmol) と水 (10 mL) を添加した。反応溶液を 80 °C で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを反応溶液に添加し、濾過した。濾液を乾燥させた

後、スピン乾燥させた。粗生成物を *prep*-HPLC で精製して 4- (6- (3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (75 mg、収率：40%) を得た。

MS *m/z* (ESI) : 445.2 [M+H]⁺。

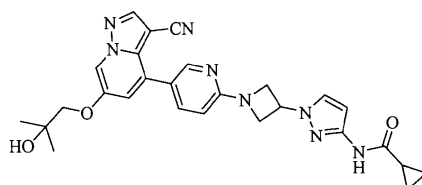
【0600】

実施例 70

N- (1- (1- (5- (3-シアノ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド

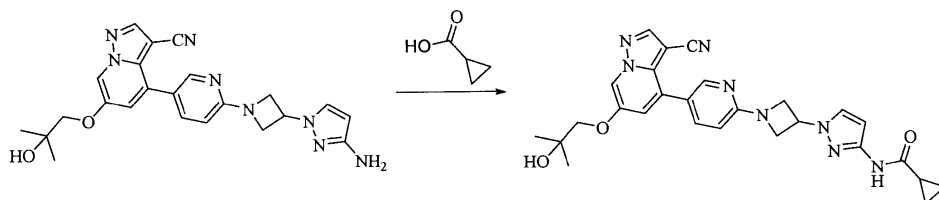
【0601】

【化321】



【0602】

【化322】



4- (6- (3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルとシクロプロピルカルボン酸を原料とし、実施例 40 のステップ 3 を参照して N- (1- (1- (5- (3-シアノ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド (85 mg、収率：72%) を得た。

MS *m/z* (ESI) : 513.2 [M+H]⁺。

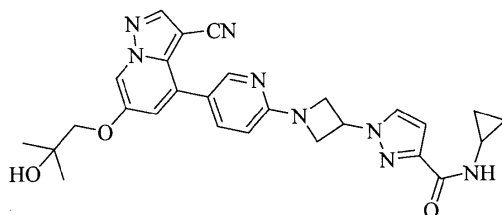
【0603】

実施例 71

1- (1- (5- (3-シアノ-6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) -N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-ホルムアミド

【0604】

【化323】



ステップ 1 : 1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イルメタンスルホネートの製造

10

20

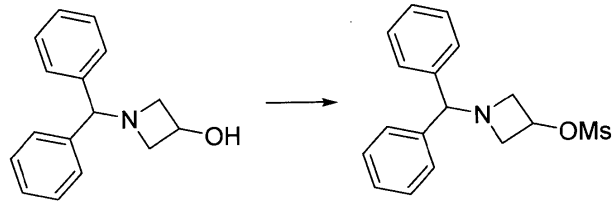
30

40

50

【0605】

【化324】



1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-オールを原料とし、実施例66のステップ3を参照して1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イルメタンスルホネート（10 g、収率：95%）を得た。

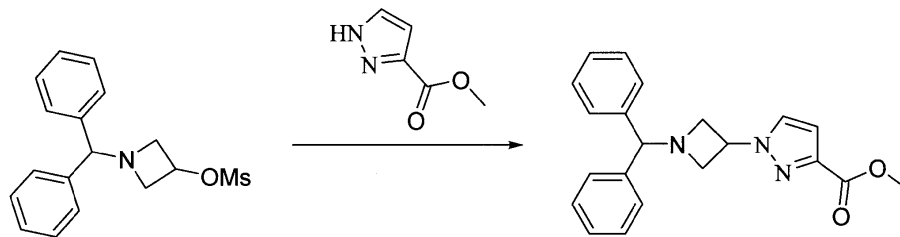
MS m/z (ESI) : 318.2 [M+H]⁺。

【0606】

ステップ2：メチル1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの製造

【0607】

【化325】



【0608】

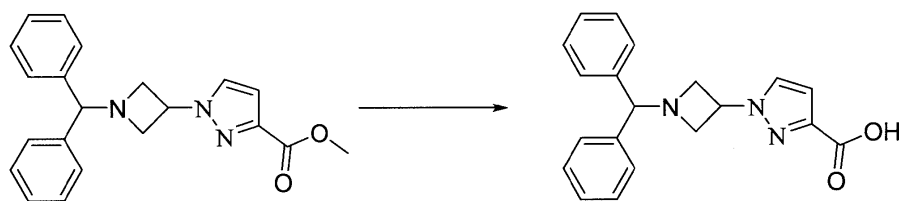
1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イルメタンスルホン酸とメチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを原料とし、実施例37のステップ5を参照してメチル1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（3.5 g、収率：40%）を得た。

MS m/z (ESI) : 348.2 [M+H]⁺。

ステップ3：1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の製造

【0609】

【化326】



メチル1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを原料とし、実施例40のステップ2を参照して1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（2.0 g、収率：75%）を得た。

MS m/z (ESI) : 334.2 [M+H]⁺。

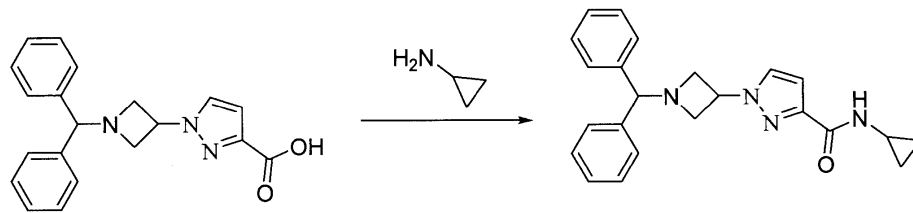
【0610】

ステップ4：1-（1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-イル）-N-シクロプロピ

ル-1H-ピラゾール-3-ホルムアミドの製造

【0611】

【化327】



10

1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic acid and cyclopropylamine were used as starting materials, and Example 40, Step 3 was referenced to obtain 1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamide (500 mg, yield: 71%).

MS m/z (ESI): 373.2 $[M+H]^+$.

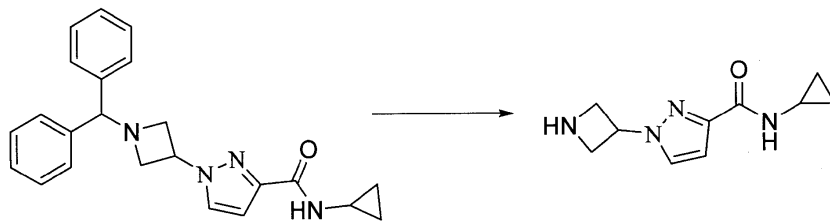
【0612】

Step 5: 1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxamide

【0613】

【化328】

20



1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxamide was used as a starting material, and Example 42, Step 4 was referenced to obtain 1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamide (250 mg, yield: 72%).

MS m/z (ESI): 207.2 $[M+H]^+$.

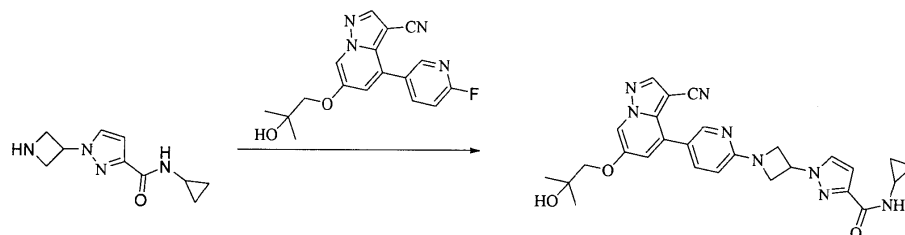
【0614】

Step 6: 1-(1-(1-(5-(3-cyano-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxamide

【0615】

【化329】

40



1-(1-(2,2-diphenyl-1H-imidazol-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxamide and 4-(6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridine were used as starting materials, and Example 42, Step 6 was referenced to obtain 1-(1-(1-(5-(3-cyano-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-N-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-carboxamide

50

ーメチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-ホルムアミド(80mg、収率:66%)を得た。

MS m/z (ESI): 513.2 [M+H]⁺。

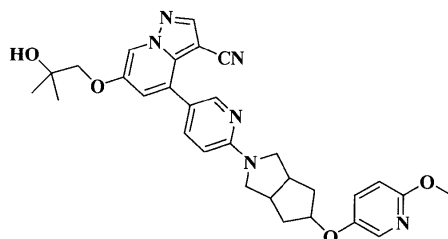
【0616】

実施例72

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0617】

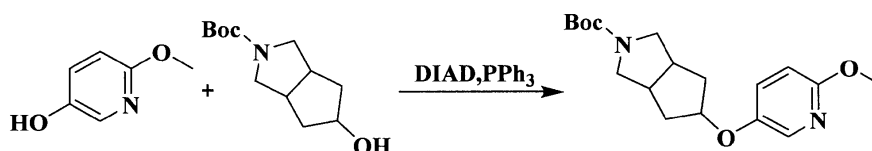
【化330】



ステップ1: tert-ブチル5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

【0618】

【化331】



6-メトキシピリジン-3-オールとtert-ブチル5-ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを原料とし、実施例34のステップ1を参照してtert-ブチル5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを得た。

【0619】

MS m/z (ESI): 335.2 [M+H]⁺。

ステップ2: 5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール

【0620】

【化332】



tert-ブチル5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを原料とし、実施例57のステップ2を参照して生成物5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールを得た。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+H]⁺。

【0621】

ステップ3: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-ホルムアミド

10

20

30

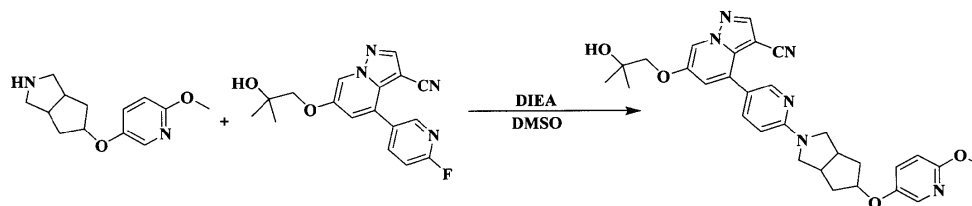
40

50

6-メトキシピリジン-3-イル) オキソ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0622】

【化333】



10

5-((6-メトキシピリジン-3-イル) オキソ) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールを原料とし、実施例8のステップ2を参照して生成物6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-((6-メトキシピリジン-3-イル) オキソ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) 541.2 [M+H]⁺.

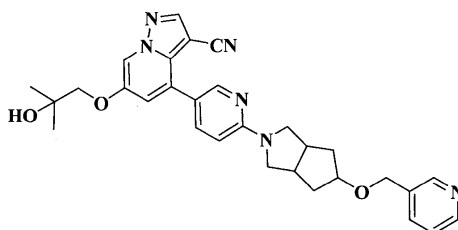
【0623】

実施例73

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(ピリジン-3-イルメトキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0624】

【化334】

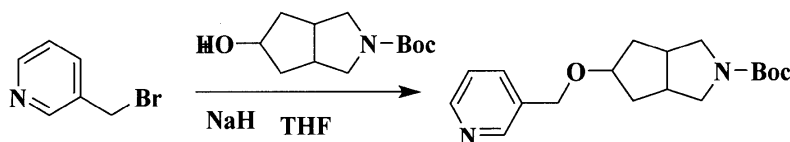


30

ステップ1: tert-ブチル5-(ピリジン-3-イルメトキシ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート

【0625】

【化335】



40

【0626】

tert-ブチル5-ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (660mg、2.9mmol) をテトラヒドロフラン (10mL) に溶解させ、攪拌しながら水素化ナトリウム (140mg、3.5mmol、60%) を添加した後、反応溶液を室温下で1時間攪拌した。その後、反応溶液に3-(ブロモメチル)ピリジン (500mg、2.9mmol) を添加し、反応溶液を続いて12時間攪拌した。反応溶液に水 (5mL) を添加し、酢酸エチル (10mL) で抽出し、飽和塩化ナトリウム

50

溶液 (5 mL × 2) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーで分離 (ジクロロエタン／メタノール：30／1) し、精製して *tert*-ブチル 5-(ピリジン-3-イルメトキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (550 mg、白色固体、59.5%) を得た。

MS m/z (ESI) : 319.2 [M+H]⁺。

ステップ 2 : 5-(ピリジン-3-イルメトキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロール

【0627】

【化336】



10

tert-ブチル 5-(ピリジン-3-イルメトキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレートを原料とし、実施例 57 のステップ 2 を参照して生成物 5-(ピリジン-3-イルメトキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロールを得た。

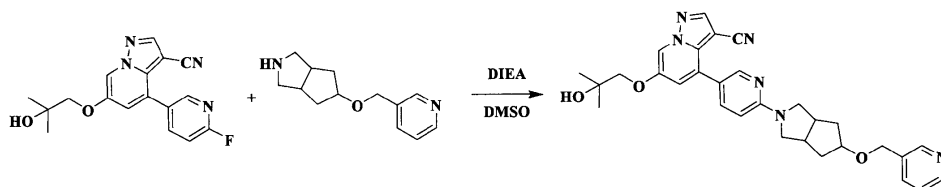
MS m/z (ESI) 219.2 [M+H]⁺。

【0628】

ステップ 3 : 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(ピリジン-3-イルメトキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0629】

【化337】



30

5-(ピリジン-3-イルメトキシ)オクタヒドロシクロペンタ [c]ピロールを原料とし、実施例 8 のステップ 2 を参照して生成物 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(ピリジン-3-イルメトキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) 525.2 [M+H]⁺。

【0630】

実施例 74

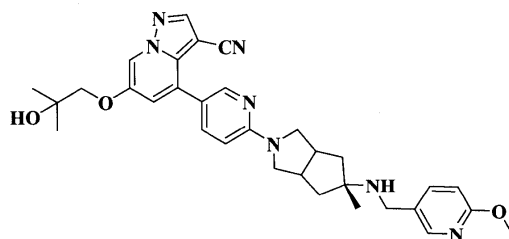
6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c]ピロール-2 (1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0631】

40

50

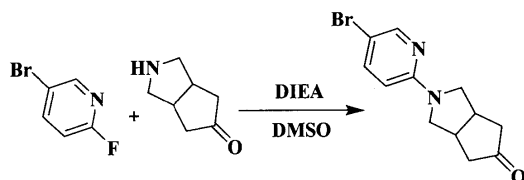
【化 3 3 8】



ステップ 1：2-（5-ブロモピリジン-2-イル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c]
ピロール-5（1H）-オン

【0 6 3 2】

【化 3 3 9】



【0 6 3 3】

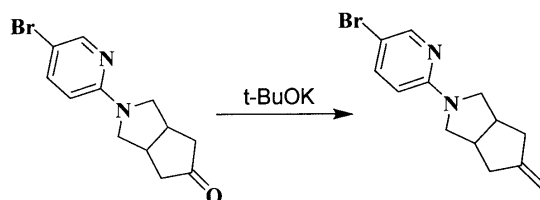
5-ブロモ-2-フルオロピリジンとヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5（1H）-オンを原料とし、実施例 8 のステップ 2 を参照して生成物 2-（5-ブロモピリジン-2-イル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5（1H）-オンを得た。

MS m/z (ESI) 281.0 [M+H]⁺.

ステップ 2：2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチレンオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール

【0 6 3 4】

【化 3 4 0】



メチルトリフェニルホスフィンブロミド（870mg、2.45mmol）をテトラヒドロフラン（10mL）に溶解させ、N₂で置換し、0℃に冷却させ、カリウムtert-ブトキシド（330mg、2.93mmol）を添加し、反応を室温下で2時間攪拌した。0℃に冷却させ、2-（5-ブロモピリジン-2-イル）ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5（1H）-オン（450mg、1.60mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液を添加した。反応を室温下で2時間攪拌し、更に50℃下で一晩攪拌した。水（10mL）を添加して反応をクエンチングさせ、水層を酢酸エチル（10mL）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離（石油エーテル／酢酸エチル：1／1）し、精製して2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチレンオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール（300mg、収率：67%）を得た。

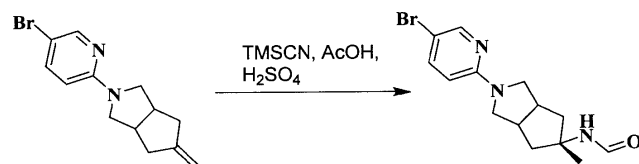
MS m/z (ESI) 279.0 [M+H]⁺.

【0 6 3 5】

ステップ 3：N-（2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチレンオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）ホルムアミド

【0636】

【化341】



2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチレンオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (300 mg、1.07 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、酢酸 (180 mg、3.0 mmol) を添加し、0℃に冷却させ、トリメチルシアノシラン (200 mg、2.0 mmol) を滴下し、反応を0℃下で30分間攪拌した。更にゆっくりと酢酸 (180 mg、3.0 mmol) と濃硫酸 (400 mg、4.0 mmol) の混合溶液を滴下し、反応を0℃から室温になるまで一晩攪拌した。0℃下で3 Mの水酸化ナトリウム水溶液を pH > 12 になるまで添加した。溶液を分離し、水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) ホルムアミド (230 mg、収率：66.0%) を得た。

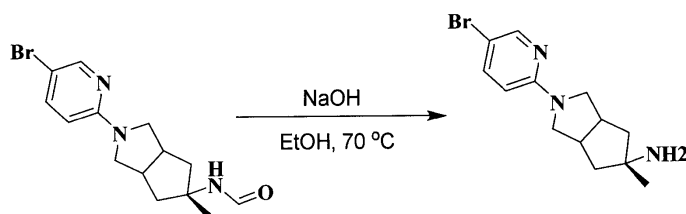
MS m/z (ESI) : 324.0 [M+H]⁺.

【0637】

ステップ4：2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

【0638】

【化342】



N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) ホルムアミド (230 mg、0.7 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解させ、水酸化ナトリウム (80 mg、2.1 mmol) と水 (2 mL) を添加し、反応を70℃下で一晩攪拌した。溶媒をスピン乾燥させ、水 (5 mL) を添加し、水層を酢酸エチル (5 mL × 2) で抽出し、有機層を1 Mの塩酸水溶液 (5 mL) で洗浄し、水層を3 Mの水酸化ナトリウム水溶液で pH > 12 に調節し、水層を酢酸エチル (5 mL × 2) で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン (150 mg、収率：71%) を得た。

MS m/z (ESI) : 296.0 [M+H]⁺.

【0639】

ステップ5：2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

【0640】

10

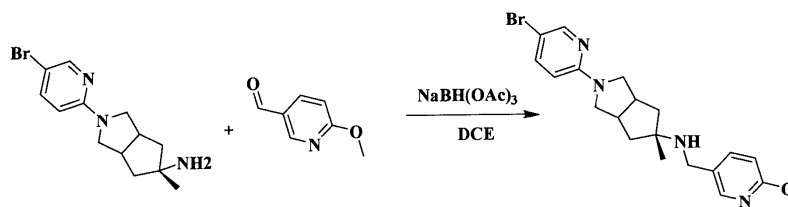
20

30

40

50

【化 3 4 3】



2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンを原料とし、実施例 57 のステップ 3 を参照して生成物 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンを得た。

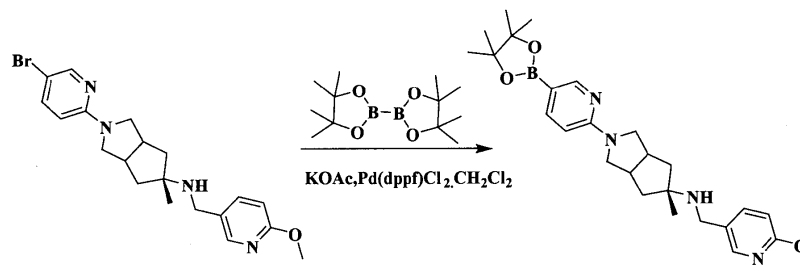
MS m/z (ESI): 417.1 [M+H]⁺.

【0641】

ステップ 6: N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

【0642】

【化 3 4 4】



2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンを原料とし、実施例 57 のステップ 4 を参照して生成物 N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンを得た。

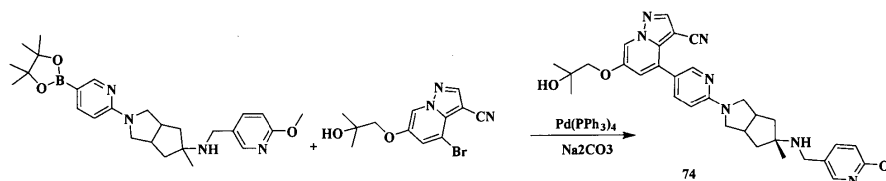
MS m/z (ESI): 465.3 [M+H]⁺.

【0643】

ステップ 7: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0644】

【化 3 4 5】



N-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンを原料とし、実施例 7 のステップ 3 を参照して生成物 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(5-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 568.3 [M+H]⁺.

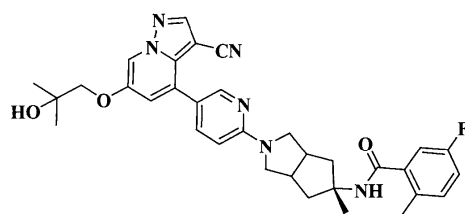
[0645]

実施例 75

N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

[0646]

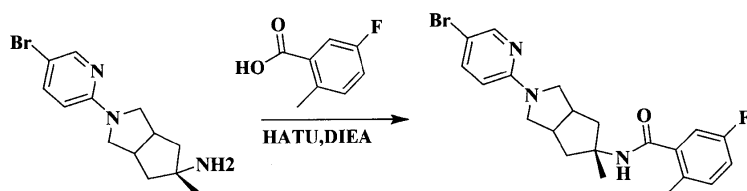
[化346]



ステップ 1: N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

[0647]

[化347]



25 mL の三口フラスコに順次に 2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン (300 mg、1.0 mmol)、5-フルオロ-2-メチル安息香酸 (156 mg、1.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (380 mg、1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (390 mg、3 mmol) とジメチルホルムアミド (5 mL) を添加した。反応溶液を室温で 5 時間攪拌した後、酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、その後、飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド (260 mg、収率: 59.3%) を得た。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+H]⁺.

[0648]

ステップ 2: 5-フルオロ-2-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ベンズアミド

[0649]

10

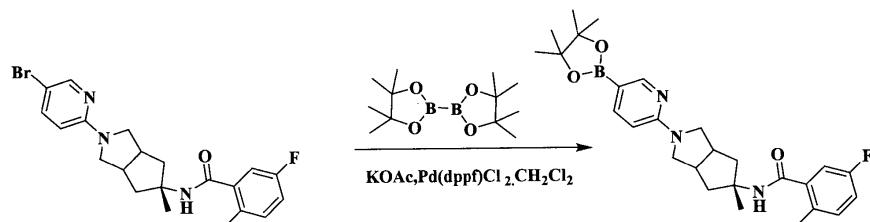
20

30

40

50

【化 3 4 8】



N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミドを原料とし、実施例 57 のステップ 4 を参照して生成物 5-フルオロ-2-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ベンズアミドを得た。

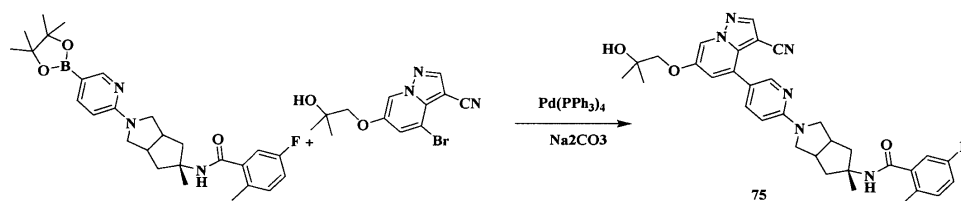
MS m/z (ESI): 480.2 [M+H]⁺.

【0650】

ステップ 3: N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

【0651】

【化 3 4 9】



5-フルオロ-2-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ベンズアミドを原料とし、実施例 7 のステップ 3 を参照して生成物 N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミドを得た。

MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺.

【0652】

実施例 7 6

2-クロロ-N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ベンズアミド

【0653】

10

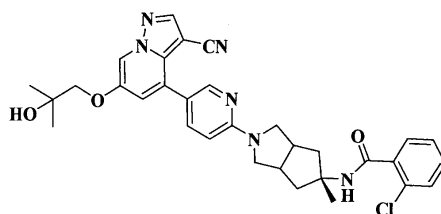
20

30

40

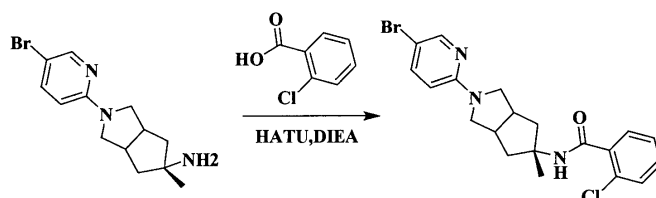
50

【化 3 5 0】



ステップ 1：N-（2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）-2-クロロベンズアミド
【0654】
【化 3 5 1】

10



2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンと2-クロロ安息香酸を原料とし、実施例 75 のステップ 1 を参照して生成物 N-（2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）-2-クロロベンズアミドを得た。

20

MS m/z (ESI) : 434.0 [M+H]⁺。

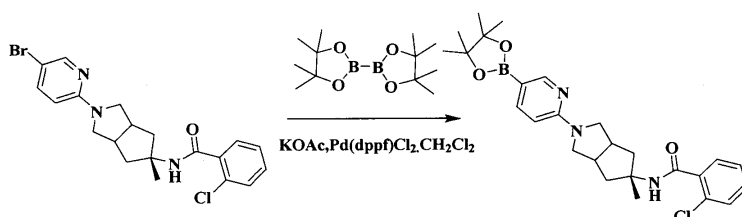
【0655】

ステップ 2：2-クロロ-N-（5-メチル-2-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）ベンズアミド

【0656】

【化 3 5 2】

30



N-（2-（5-ブロモピリジン-2-イル）-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）-2-クロロベンズアミドを原料とし、実施例 57 のステップ 4 を参照して生成物 2-クロロ-N-（5-メチル-2-（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）ベンズアミドを得た。

40

MS m/z (ESI) : 482.2 [M+H]⁺。

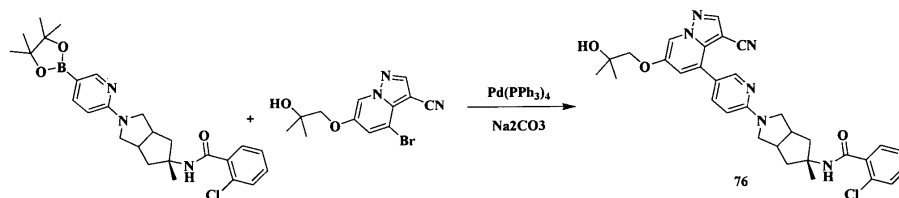
【0657】

ステップ 3：2-クロロ-N-（2-（5-（3-シアノ-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル）ベンズアミド

【0658】

50

【化 3 5 3】



2-クロロ-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)ベンズアミドを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物2-クロロ-N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)ベンズアミドを得た。

MS m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺。

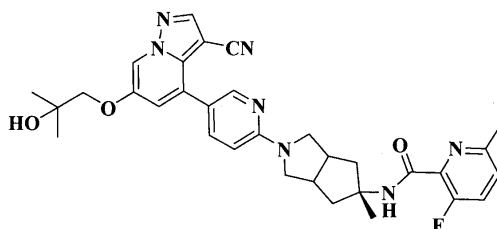
【0659】

実施例77

N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミド

【0660】

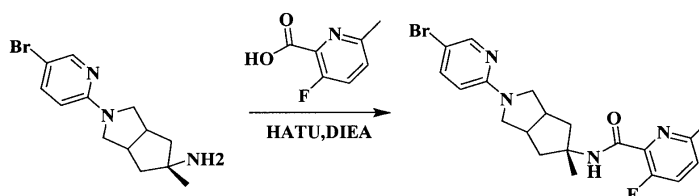
【化 3 5 4】



ステップ1: N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミド

【0661】

【化 3 5 5】



2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミンと3-フルオロ-6-メチルピコリン酸を原料とし、実施例75のステップ1を参照して生成物N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミドを得た。

MS m/z (ESI): 433.0 [M+H]⁺。

【0662】

ステップ2: 3-フルオロ-6-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミド

10

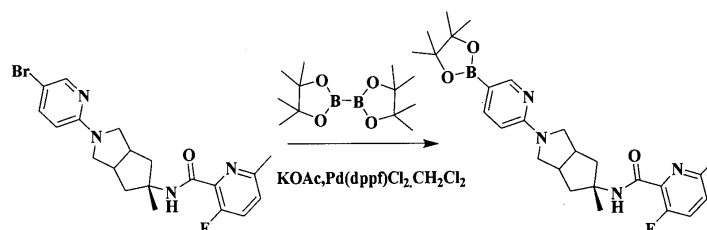
20

30

40

50

オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル) ピコリンアミド
 【0663】
 【化356】



10

N-(2-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミドを原料とし、実施例57のステップ4を参照して生成物3-フルオロ-6-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ピコリンアミドを得た。

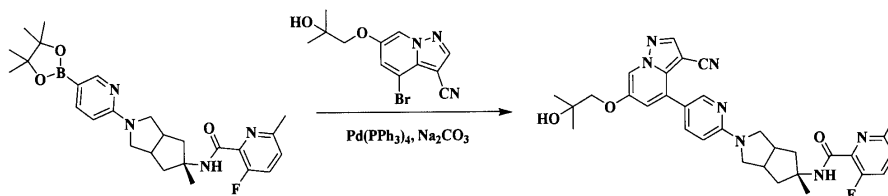
MS m/z (ESI): 481.2 [M+H]⁺.

【0664】

ステップ3: N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミド

【0665】

【化357】



30

3-フルオロ-6-メチル-N-(5-メチル-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)ピコリンアミドを原料とし、実施例7のステップ3を参照して生成物N-(2-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)-3-フルオロ-6-メチルピコリンアミドを得た。

MS m/z (ESI): 584.2 [M+H]⁺.

【0666】

実施例78

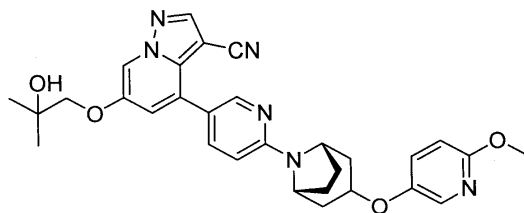
6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-((1R,5S)-3-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0667】

40

50

【化 3 5 8】

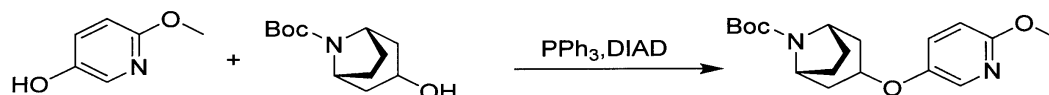


ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート

10

【0668】

【化 3 5 9】



6-メトキシピリジン-3-オール及びtert-ブチル (1R, 5S) - 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを原料とし、実施例 34 のステップ 1 を参照してtert-ブチル (1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを得た。

20

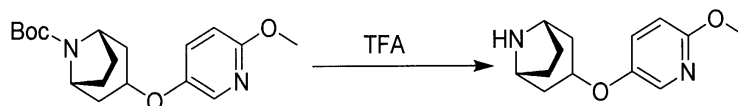
MS m/z (ESI) : 335.1 [M+H]⁺。

【0669】

ステップ 2: (1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

【0670】

【化 3 6 0】



30

tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを原料とし、実施例 57 のステップ 2 を参照して (1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンを得た。

MS m/z (ESI) : 235.1 [M+H]⁺。

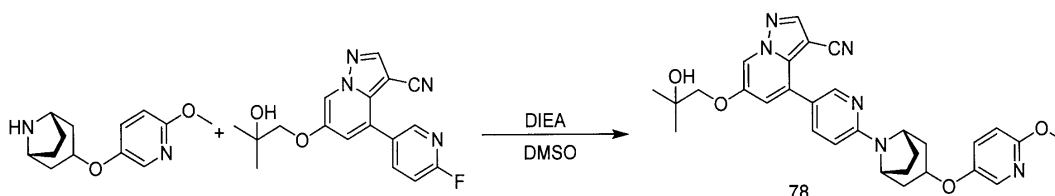
【0671】

ステップ 3: 6 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) - 4 - (6 - ((1R, 5S) - 3 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

40

【0672】

【化 3 6 1】



78

50

(1R, 5S) - 3 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキソ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンと 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 8 のステップ 2 を参照して生成物 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - (6 - ((1R, 5S) - 3 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキソ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 541.2 [M+H]⁺。

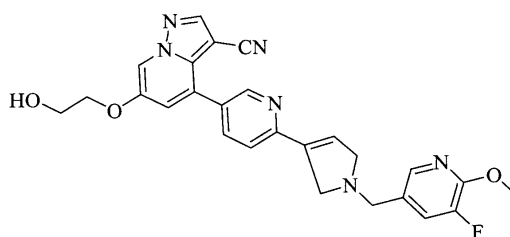
【0673】

実施例 79

4 - (6 - (1 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0674】

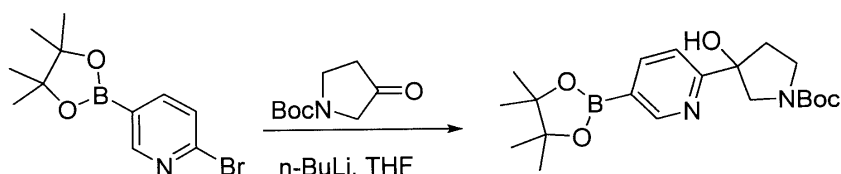
【化362】



ステップ 1 : tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【0675】

【化363】



2 - ブロモ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (500mg、1.7mmol) を 20mL の THF に溶解させ、-78℃下で n - BuLi (1mL、2.6mmol) を添加し、-78℃下で 30 分間攪拌し、-78℃下で tert - ブチル 3 - カルボニルピロリジン - 1 - カルボキシレートを添加し、-78℃から室温になるまで 2 時間攪拌し、10mL の塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20mL × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 で洗浄) で分離して、tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (379mg、白色固体、収率 : 57%) を得た。

MS m/z (ESI) : 391.2 [M+H]⁺。

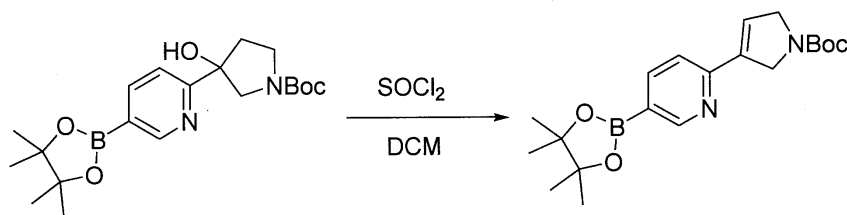
【0676】

ステップ 2 : tert - ブチル 3 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピ

ローラー-1-カルボキシレート

【0677】

【化364】



10

tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (300mg、0.76mmol)を20mLのDCMに溶解させ、室温下で SOCl_2 (1mL)を添加し、室温で2時間攪拌し、10mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3/1で洗浄)で分離して、tert-ブチル3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (197mg、白色固体、収率：70%)を得た。

20

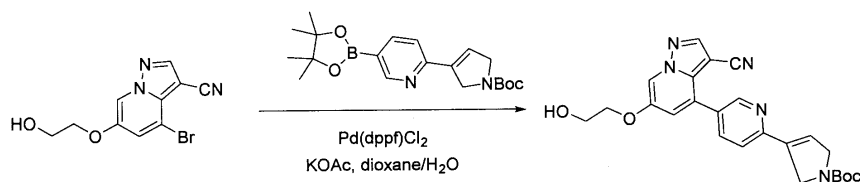
MS m/z (ESI) : 373.2 $[M+H]^+$ 。

【0678】

ステップ3 : tert-ブチル3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

【0679】

【化365】



30

4-ブromo-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルとtert-ブチル3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートを原料とし、実施例1のステップ8を参照してtert-ブチル3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (180mg、白色固体、72%)を得た。

40

MS m/z (ESI) : 448.1 $[M+H]^+$ 。

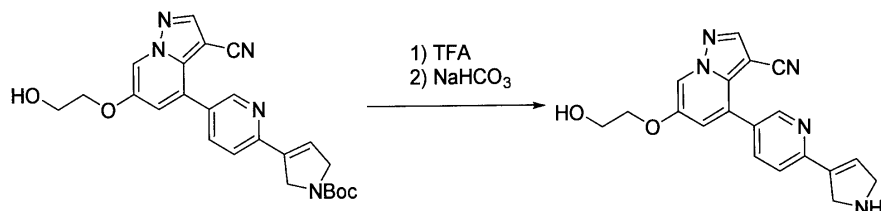
【0680】

ステップ4 : 4-(6-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0681】

50

【化 3 6 6】



tert-ブチル 3- (5- (3-シアノ-6- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート为原料とし、実施例 1 のステップ 5 を参照して 4- (6- (2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (120 mg、白色固体、収率 99%) を得た。

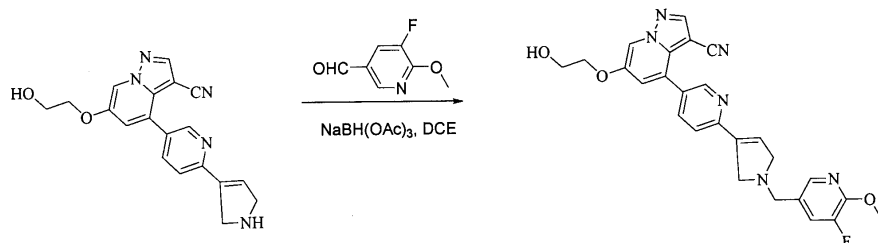
MS m/z (ESI) : 348.1 [M+H]⁺。

【0682】

ステップ 5 : 4- (6- (1- (5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0683】

【化 3 6 7】



4- (6- (2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル为原料とし、実施例 1 のステップ 6 を参照して 4- (6- (1- (5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) ピリジン-3-イル) -6- (2-ヒドロキシエトキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (34 mg、白色固体、62%) を得た。

MS m/z (ESI) : 487.1 [M+H]⁺。

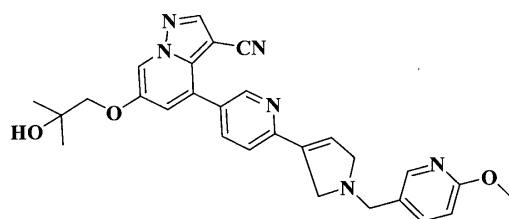
【0684】

実施例 80

6- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) -4- (6- (1- (6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0685】

【化 3 6 8】



10

20

30

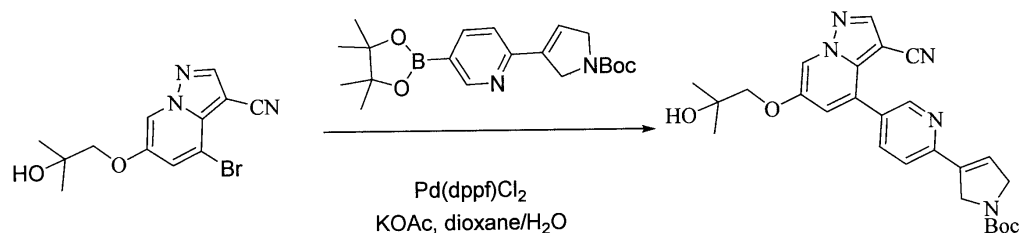
40

50

ステップ1: *tert*-ブチル 3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート

【0686】

【化369】



10

4-ブromo-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと *tert*-ブチル 3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレートを原料とし、実施例1のステップ8を参照して *tert*-ブチル 3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (165 mg、白色固体、65%)

20

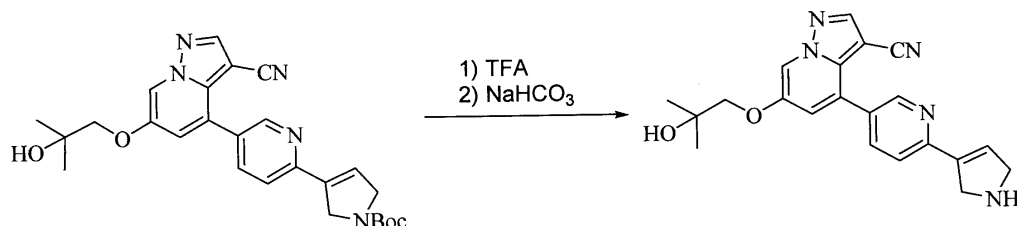
【0687】

MS m/z (ESI): 476.2 [M+H]⁺.

ステップ2: 4-(6-(2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0688】

【化370】



30

tert-ブチル 3-(5-(3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレートを原料とし、実施例1のステップ5を参照して 4-(6-(2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (82 mg、白色固体、67%) を得た。

40

【0689】

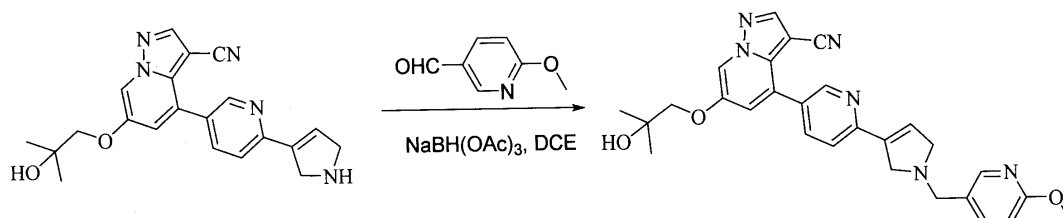
MS m/z (ESI): 376.1 [M+H]⁺.

ステップ3: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-(1-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0690】

50

【化 3 7 1】



4-((6-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ6を参照して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-((6-(1-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(23mg、白色固体、42%)を得た。

MS m/z (ESI): 497.2 [M+H]⁺。

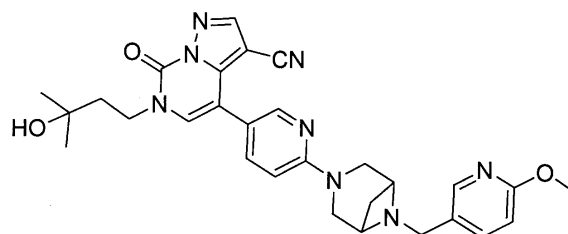
【0691】

実施例 8 1

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-4-((6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-7-カルボニル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-c]ピリミジン-3-カルボニトリル

【0692】

【化 3 7 2】



MS m/z (ESI): 541.2 [M+H]⁺。

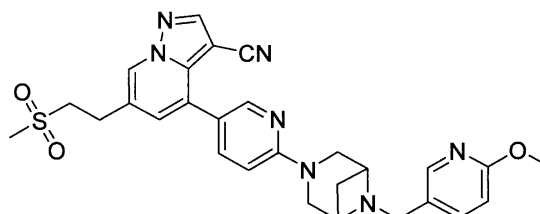
【0693】

実施例 8 2

4-((6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0694】

【化 3 7 3】



ステップ1: 3-ブromo-5-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン

【0695】

10

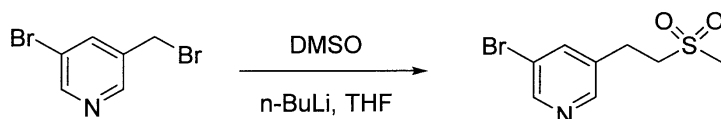
20

30

40

50

【化 3 7 4】



DMSO (780 mg、10 mmol) を 10 mL の THF に溶解させ、 -78°C 下で $n\text{-BuLi}$ (4 mL、10 mmol) を添加し、 -78°C 下で 0.5 時間攪拌し、 -78°C 下で 3-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジン (500 mg、2 mmol) を添加し、ゆっくりと室温に昇温させ、2 時間攪拌し、10 mL の塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 10/1 で洗浄) で分離して、3-ブロモ-5-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジン (252 mg、収率：48%) を得た。

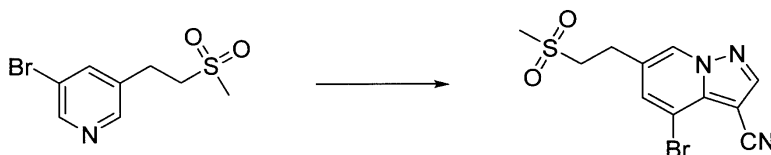
MS m/z (ESI) : 263.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0696】

ステップ 2 : 4-ブロモ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0697】

【化 3 7 5】



3-ブロモ-5-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリジンを原料とし、実施例 1 を参照して 4-ブロモ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (350 mg、白色固体) を得た。

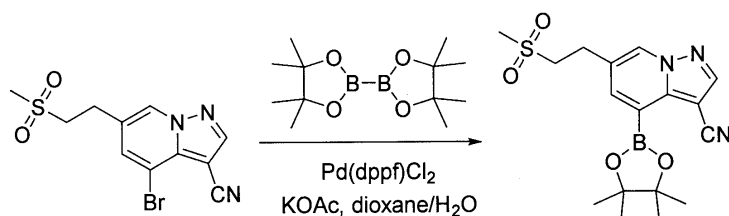
MS m/z (ESI) : 327.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0698】

ステップ 3 : 6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0699】

【化 3 7 6】

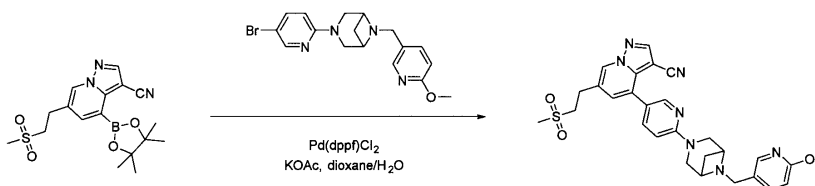


4-ブロモ-6-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 1 のステップ 7 を参照して 6-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (230 mg、白色固体、68%) を得た。

MS m/z (ESI) : 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0700】

ステップ 4：4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-（メチルスルホニル）エチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル
【0701】
【化377】



10

6-（2-（メチルスルホニル）エチル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8を参照して4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-（メチルスルホニル）エチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（30mg、白色固体、48%）を得た。

MS m/z (ESI) : 544.2 [M+H]⁺.

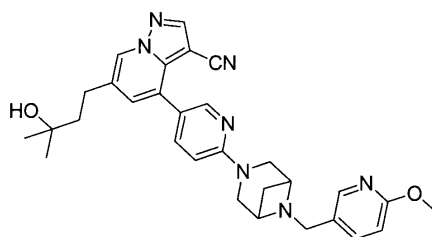
【0702】

実施例 83

6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0703】

【化378】



30

実施例82を参照して6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（33mg、白色固体）を得た。

MS m/z (ESI) : 524.2 [M+H]⁺.

【0704】

実施例 84

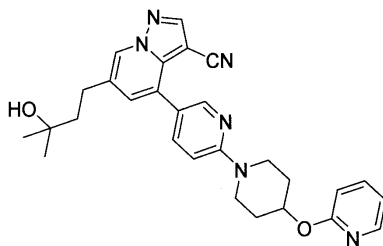
6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブチル）-4-（6-（4-（ピリジン-2-オキシ）ペピリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0705】

40

50

【化 3 7 9】



実施例 8 2 を参照して 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 - (6 - (4 - (ピリジン - 2 - オキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (3 8 m g 、 白色固体) を得た。

MS m/z (ESI) : 483.2 [M+H]⁺。

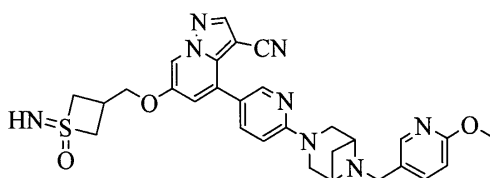
【0706】

実施例 8 5

6 - ((1 - イミノ - 1 - ヒドロキシ - 1, 6 - チエタン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0707】

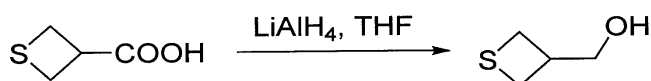
【化 3 8 0】



ステップ 1 : チエタン - 3 - イルメタノール

【0708】

【化 3 8 1】



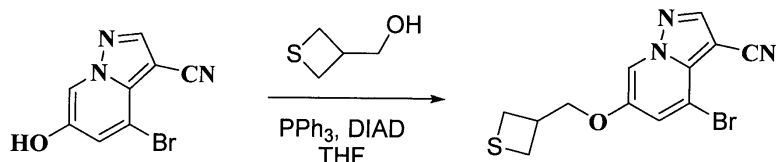
チエタン - 3 - カルボン酸 (5 0 0 m g 、 4 . 2 m m o l) を 1 0 m L の T H F に溶解させ、 -78°C 下で LiAlH_4 (8 . 4 m L 、 8 . 4 m m o l) を添加し、 -78°C 下で 2 時間攪拌し、ゆっくりと室温に昇温させて 2 時間攪拌し、10 mL の塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル (2 0 m L $\times$ 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物であるチエタン - 3 - イルメタノール (3 1 4 m g 、 収率 : 7 2 %) を得た。

【0709】

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 6 - (チエタン - 3 - イルメトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0710】

【化 3 8 2】



10

20

30

40

50

4-ブromo-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルとチエタン-3-イルメタノールを原料とし、実施例1のステップ2を参照して4-ブromo-6-(チエタン-3-イルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(210mg、白色固体、67%)を得た。

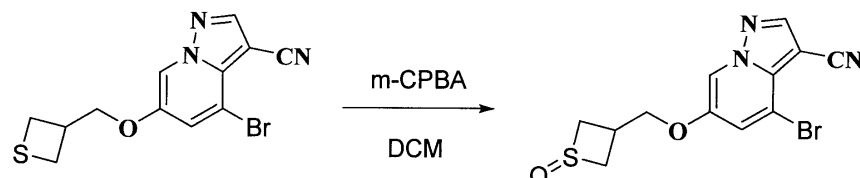
【0711】

MS m/z (ESI): 323.9 [M+H]⁺。

ステップ3: 4-ブromo-6-(1-ヒドロキシチエタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0712】

【化383】



4-ブromo-6-(チエタン-3-イルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ3を参照して4-ブromo-6-(1-ヒドロキシチエタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(180mg、白色固体、85%)を得た。

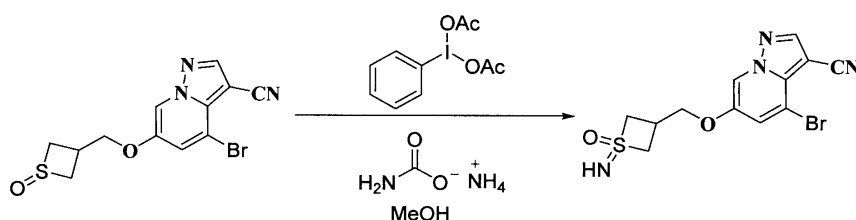
MS m/z (ESI): 339.9 [M+H]⁺。

【0713】

ステップ4: 4-ブromo-6-(1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-チエタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0714】

【化384】



4-ブromo-6-(1-ヒドロキシチエタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例3を参照して4-ブromo-6-(1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-チエタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(150mg、白色固体、79%)を得た。

MS m/z (ESI): 354.9 [M+H]⁺。

【0715】

ステップ5: 6-(1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-チエタン-3-イル)メトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0716】

10

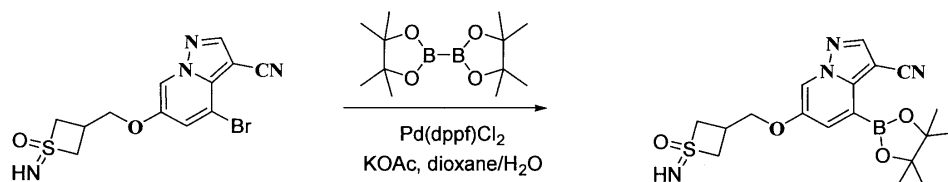
20

30

40

50

【化 3 8 5】



4-ブロモ-6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ7を参照して6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(96mg、白色固体、64%)を得た。

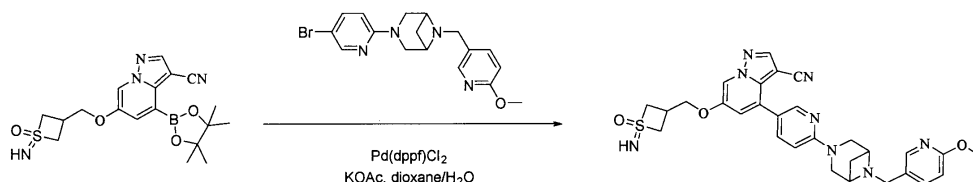
MS m/z (ESI): 403.1 [M+H]⁺。

【0717】

ステップ6: 6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0718】

【化 3 8 6】



6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(30mg、白色固体、34%)を得た。

【0719】

MS m/z (ESI): 571.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.43-4.22 (m, 4H), 4.21-4.05 (m, 4H), 4.06-3.94 (m, 5H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.25-1.88 (m, 2H)。

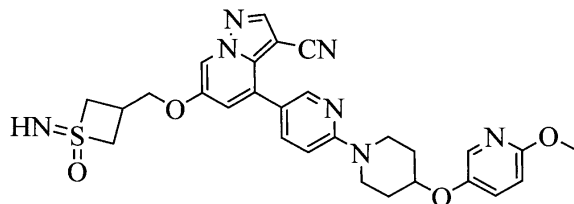
【0720】

実施例 8 6

6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,6-ヘキサン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0721】

【化 3 8 7】



6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,1,6-チエタン-3-イル)メトキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-((1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,1,6-チエタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(34 mg、白色固体、36%)を得た。

MS m/z (ESI): 560.2 [M+H]⁺。

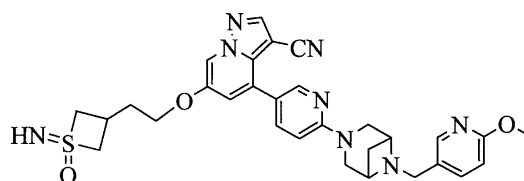
【0722】

実施例 8 7

6-(2-(1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,1,6-チエタン-3-イル)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0723】

【化 3 8 8】



2-(チエタン-3-イル)エタン-1-オールを原料とし、実施例85を参照して6-(2-(1-イミノ-1-ヒドロキシ-1,1,6-チエタン-3-イル)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(35 mg、白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺。

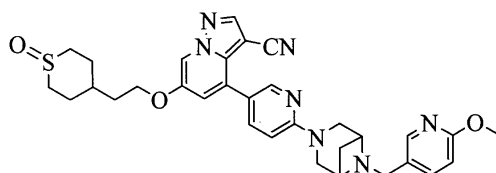
【0724】

実施例 8 8

4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(1-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0725】

【化 3 8 9】



10

20

30

40

50

2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エタン-1-オールを原料とし、実施例85を参照して4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(1-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(29mg、白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 598.2 [M+H]⁺。

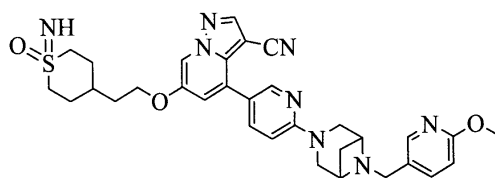
【0726】

実施例89

6-(2-(1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル)エトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0727】

【化390】



4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-(1-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例3を参照して6-(2-(1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル)エトキシ)-4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(18mg、白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 613.2 [M+H]⁺。

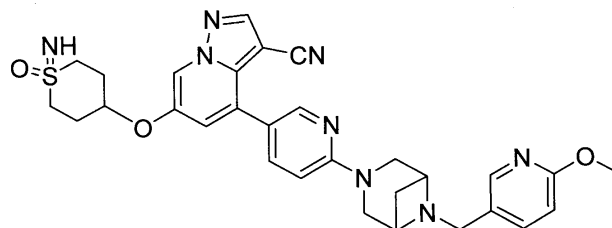
【0728】

実施例90

6-(2-(1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル)エトキシ)-4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0729】

【化391】



ステップ1: 4-ブromo-6-(6-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0730】

10

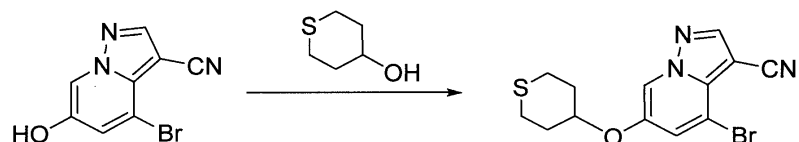
20

30

40

50

【化 3 9 2】



4-ブロモ-6-ヒドロキシピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（10 g、42.0 mmol）をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解させ、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール（6 g、50.4 mmol）とトリフェニルホスフィン（22 g、84.0 mmol）を添加した。DEAD（14.6 g、84.0 mmol）をゆっくりと反応溶液に滴下した。当該反応を室温で一晩撹拌した。水を添加して反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して4-ブロモ-6-（（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）オキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（7 g、収率：49%）を得た。

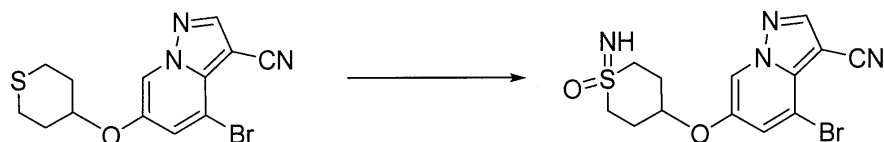
MS m/z (ESI) : 337.9 [M+H]⁺。

【0731】

ステップ2：4-ブロモ-6-（（1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル）オキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0732】

【化 3 9 3】



4-ブロモ-6-（（テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル）オキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（3 g、8.9 mmol）をメタノール（40 ml）に溶解させ、炭酸アンモニウム（1.6 g、16.9 mmol）と（ジアセトキシヨード）ベンゼン（5.7 g、17.8 mmol）を添加した。当該反応を室温で一晩撹拌した。反応溶液をスピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して4-ブロモ-6-（（1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル）オキシ）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（350 mg、収率：11%）を得た。

MS m/z (ESI) : 368.9 [M+H]⁺。

【0733】

ステップ3：6-（（1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル）オキシ）-4-（6-（6-（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0734】

10

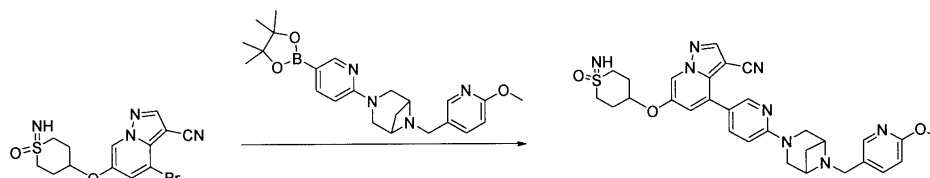
20

30

40

50

【化 3 9 4】



4-ブromo-6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 β -チオピラン-4-イル)オキソ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例37のステップ3を参照して6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 β -チオピラン-4-イル)オキソ)-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(35mg、収率:36%)を得た。

【0735】

MS m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 6.78 (t, $J=9.4$ Hz, 2H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 3H), 2.13-1.92 (m, 1H), 1.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 0.84-0.69 (m, 1H)。

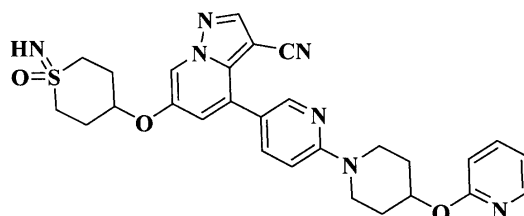
【0736】

実施例 9 1

6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 β -チオピラン-4-イル)オキソ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0737】

【化 3 9 5】



ステップ1: 6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 β -チオピラン-4-イル)オキソ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0738】

10

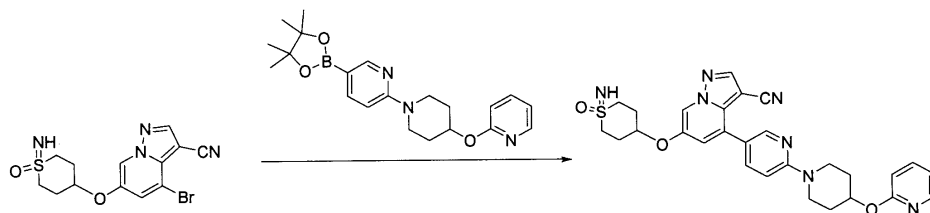
20

30

40

50

【化 3 9 6】



4-ブromo-6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 λ 6-チオピラン-4-イル)オキソ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと2-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを原料とし、実施例37のステップ3を参照して6-((1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1 λ 6-チオピラン-4-イル)オキソ)-4-(6-(4-(ピリジン-2-オキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(45mg、収率：38%)を得た。

MS m/z (ESI): 544.2 [M+H]⁺。

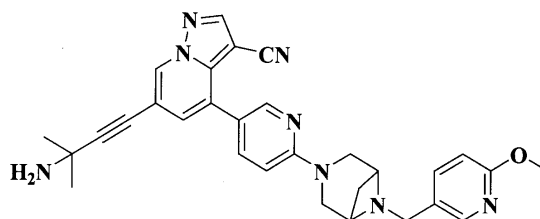
【0739】

実施例92

6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0740】

【化 3 9 7】



2-メチルブト-3-イン-2-アミンを原料とし、実施例31を参照して6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0741】

MS m/z (ESI): 519.2 [M+H]⁺。

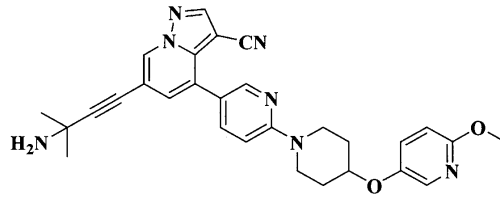
¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.82 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 5H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.71 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H)。

【0742】

実施例93

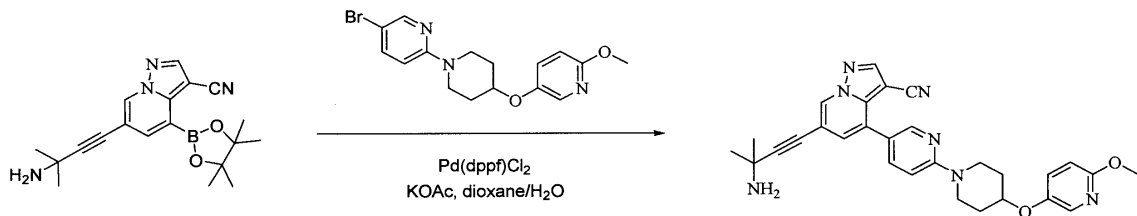
6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)

ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル
 【0743】
 【化398】



10

【0744】
 【化399】



6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと5-ブロモ-2-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジンを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

20

MS m/z (ESI): 508.2 [M+H]⁺.

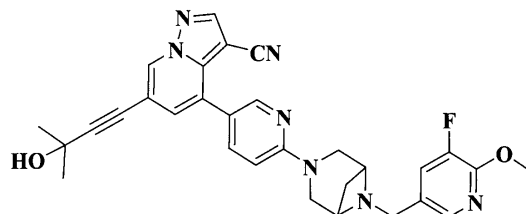
【0745】

実施例94

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

30

【0746】
 【化400】



40

ステップ1: 6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0747】

50

【化 4 0 1】



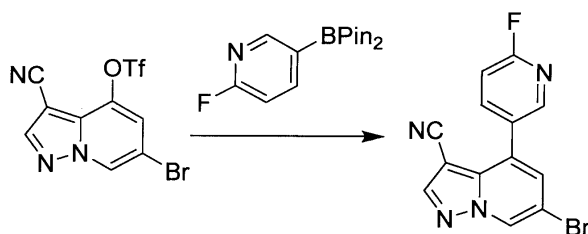
6-ブromo-4-ヒドロキシピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（5 g、21 mmol）とトリエチルアミン（4.2 g、42 mmol）をジクロロメタン（500 mL）に溶解させ、氷浴下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物（8.9 g、31.5 mmol）を添加した後、室温で12時間攪拌し、100 mLの水を添加し、酢酸エチル（80 mL×3）で抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）で分離して、6-ブromo-3-シアノピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート（5 g、白色固体、収率：64%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.60（d, $J=0.9$ Hz, 1H）, 8.85（s, 1H）, 8.23（s, 1H）。

ステップ2：6-ブromo-4-（6-フルオロピリジン-3-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル

【0748】

【化 4 0 2】



6-ブromo-3-シアノピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート（5 g、13.51 mmol）、2-フルオロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（3.3 g、14.86 mmol）、炭酸カリウム（3.7 g、27 mmol）とジオキサン（100 mL）の混合溶液に1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体（494 mg、0.68 mmol）を添加し、窒素ガスで3回置換した後、窒素ガス保護下で70℃で16時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、カラムクロマトグラフィーで分離して（ジクロロメタン／メタノール＝10：1）、白色固体である6-ブromo-4-（6-フルオロピリジン-3-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル（3 g、収率：70%）を得た。

【0749】

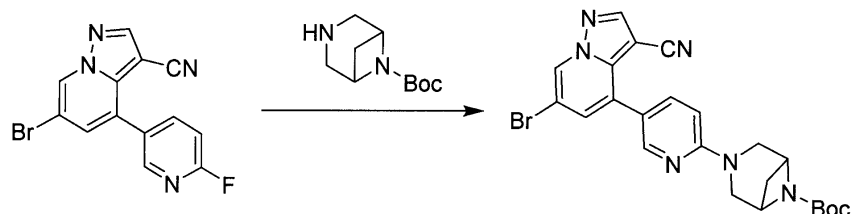
^1H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.49（d, $J=1.3$ Hz, 1H）, 8.73（s, 1H）, 8.51（d, $J=2.0$ Hz, 1H）, 8.27（td, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H）, 7.86（d, $J=1.2$ Hz, 1H）, 7.40（dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H）。

MS m/z （ESI）：317.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ3：tert-ブチル3-（5-（6-ブromo-3-シアノピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-3,6-ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-6-カルボキシレート

【0750】

【化 4 0 3】



6-ブromo-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例11のステップ7を参照してtert-ブチル3-(5-(6-ブromo-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを得た。

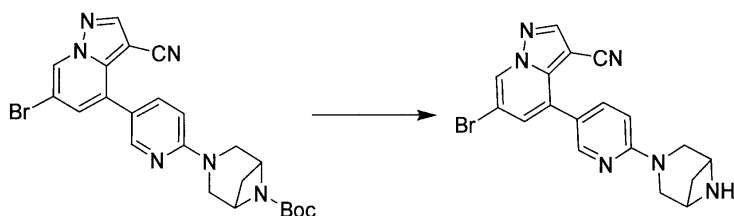
MS m/z (ESI): 495.1 [M+H]⁺。

【0751】

ステップ4: 4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0752】

【化 4 0 4】



tert-ブチル3-(5-(6-ブromo-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを原料とし、実施例11のステップ8を参照して4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

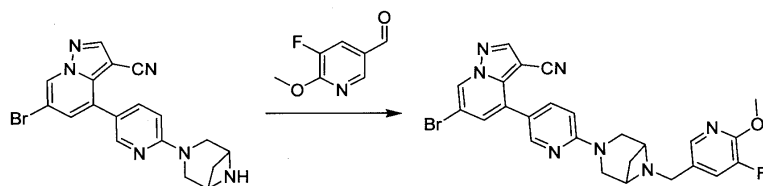
MS m/z (ESI): 395.1 [M+H]⁺。

【0753】

ステップ5: 6-ブromo-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

【0754】

【化 4 0 5】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと5-フルオロ-6-メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例11のステップ9を参照し

て6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

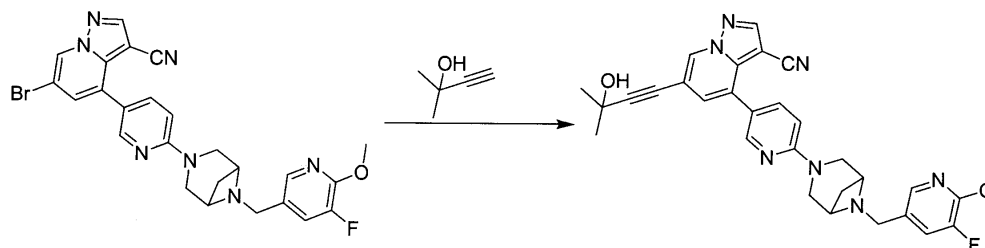
MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

【0755】

ステップ6: 4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0756】

【化406】



2-メチルブト-3-イン-2-オールと6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0757】

MS m/z (ESI): 538.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.65 (s, 6H)。

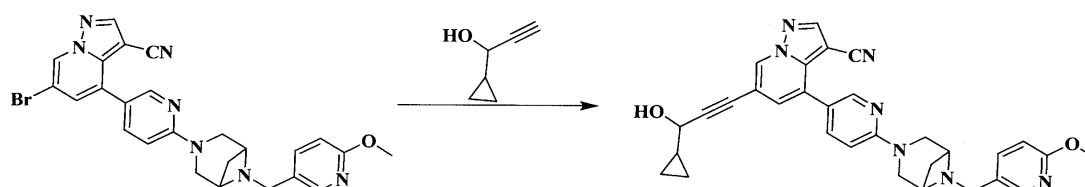
【0758】

実施例95

6-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0759】

【化407】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,

10

20

30

40

50

6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(50mg、0.1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させ、1-シクロプロピルプロプ-2-イン-1-オール(47mg、0.5mmol)、トリエチルアミン(50mg、0.5mmol)、Pd₂(PPh₃)₂Cl₂(7mg、0.01mmol)、CuI(1mg、0.01mmol)を添加し、窒素ガス保護下で65℃で一晩反応させた。5mLの塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル(3mL×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗成生物をカラムクロマトグラフィーで分離(ジクロロメタン/メタノール=10/1で洗浄)して、6-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシプロプ-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(15mg、白色固体、収率:29%)を得た。

MS m/z (ESI): 532.2 [M+H]⁺。

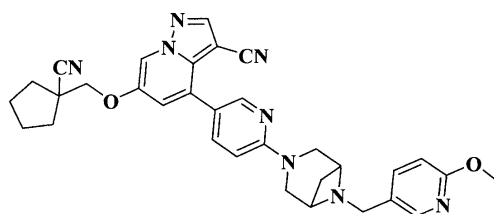
[0760]

実施例96

6-(1-シアノシクロペンチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

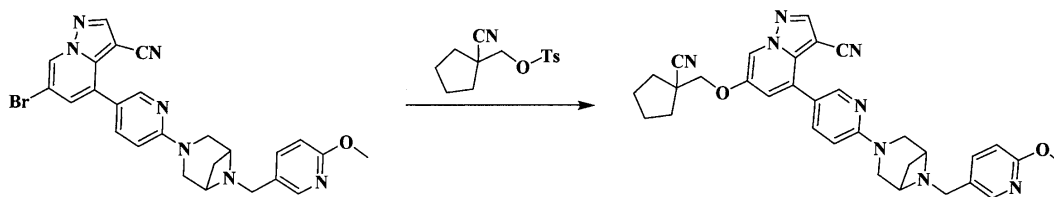
[0761]

[化408]



[0762]

[化409]



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(1-シアノシクロペンチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(1-シアノシクロペンチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 561.2 [M+H]⁺。

[0763]

実施例97

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

10

20

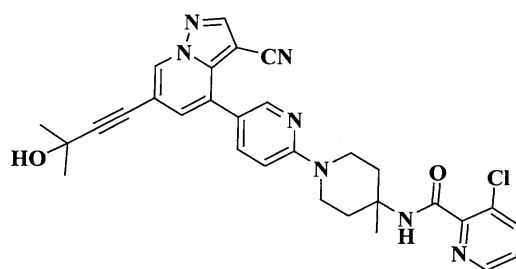
30

40

50

【 0 7 6 4 】

【 化 4 1 0 】

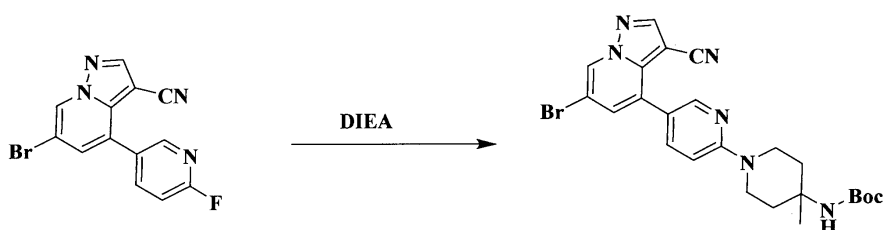


10

ステップ1：tert-ブチル（1-（5-（6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）カルバメート

【 0 7 6 5 】

【 化 4 1 1 】



20

6-ブロモ-4-（6-フルオロピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ4を参照してtert-ブチル（1-（5-（6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）カルバメートを得た。

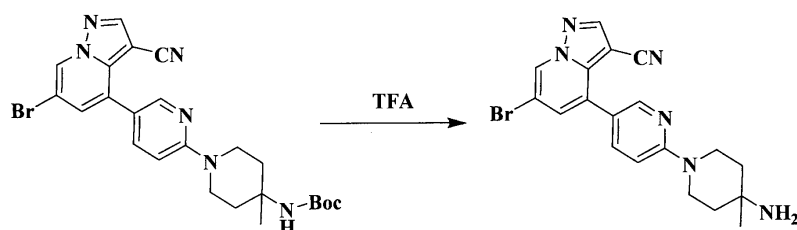
MS m/z (ESI) : 511.1 [M+H]⁺.

【 0 7 6 6 】

ステップ2：4-（6-（4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【 0 7 6 7 】

【 化 4 1 2 】



40

tert-ブチル（1-（5-（6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）カルバメートを原料とし、実施例1のステップ5を参照して4-（6-（4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（白色固体）を得た。

MS m/z (ESI) : 411.1 [M+H]⁺.

【 0 7 6 8 】

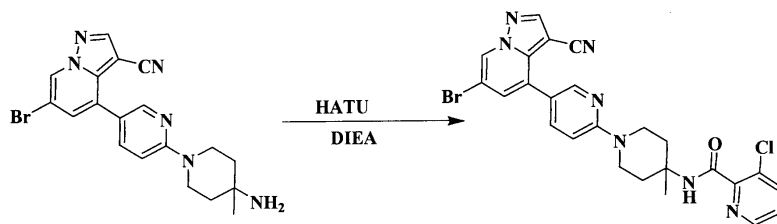
ステップ3：N-（1-（5-（6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）-3-クロ

50

ロピコリンアミド

【0769】

【化413】



10

4-(6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例96のステップ1を参照してN-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド(白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 550.0 [M+H]⁺。

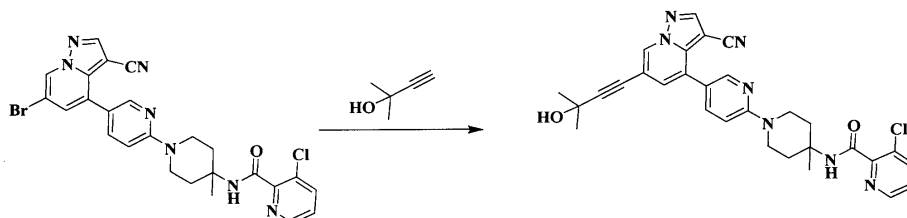
【0770】

ステップ4: 3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

20

【0771】

【化414】



30

N-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロメチルピリジンアミドを原料とし、実施例96のステップ2を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド(白色固体)を得た。

【0772】

MS m/z (ESI): 554.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.81 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.54-2.34 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.56 (s, 3H)。

40

【0773】

実施例98

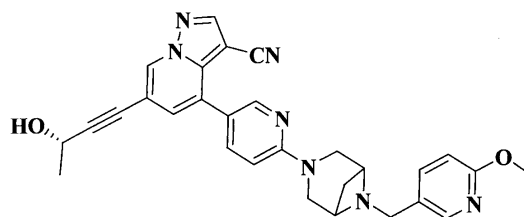
6-((S)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-

50

ーメトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0774】

【化415】



10

6-ブromo-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(S)-ブト-3-イン-2-オールを原料とし、実施例96のステップ2を参照して6-(S)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

【0775】

MS m/z (ESI): 506.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.72 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 5H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.69-3.56 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 1H), 1.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

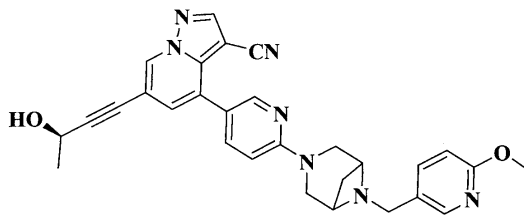
【0776】

実施例99

6-(R)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0777】

【化416】



40

6-ブromo-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(R)-ブト-3-イン-2-オールを原料とし、実施例96のステップ2を参照して6-(R)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラ

50

ゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (白色固体) を得た。

【0778】

MS m/z (ESI) : 506.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.85 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 5H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.71 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

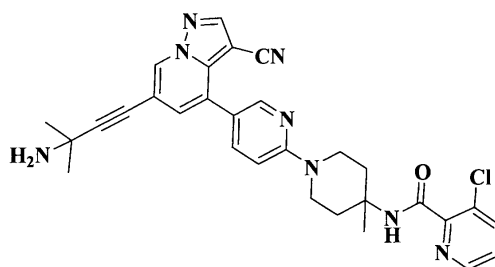
【0779】

実施例 100

N-(1-(5-(6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド

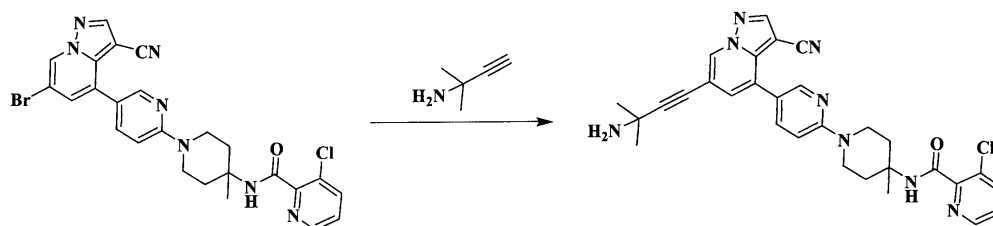
【0780】

【化417】



【0781】

【化418】



N-(1-(5-(6-ブromo-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミドと2-メチルブト-3-イン-2-アミンを原料とし、実施例96のステップ2を参照してN-(1-(5-(6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド (白色固体) を得た。

【0782】

MS m/z (ESI) : 553.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.80 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.56 (s,

3 H), 1.52 (s, 6 H)。

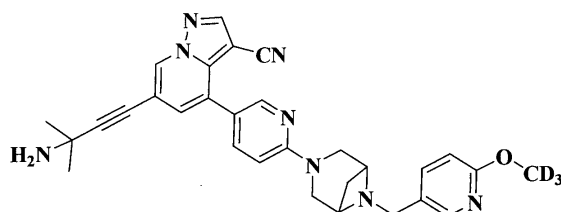
【0783】

実施例 101

6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0784】

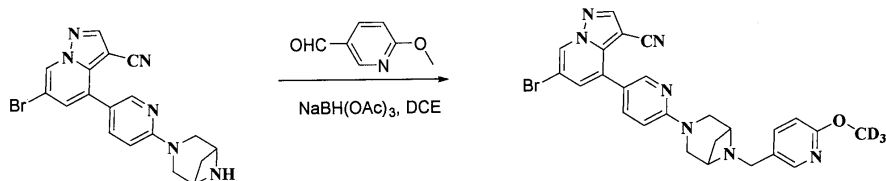
【化419】



ステップ1：6-ブロモ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0785】

【化420】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ6を参照して6-ブロモ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(黄色固体)を得た。MS m/z (ESI): 519.1 [M+H]⁺。

【0786】

ステップ2：6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0787】

【化421】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチ

ル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 96 のステップ 2 を参照して 6- (3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル) -4- (6- (6- ((6- (メトキシ-d 3) ピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a]] ピリジン-3-カルボニトリル (白色固体) を得た。

MS m/z (ESI) : 522. 2 [M+H]⁺。

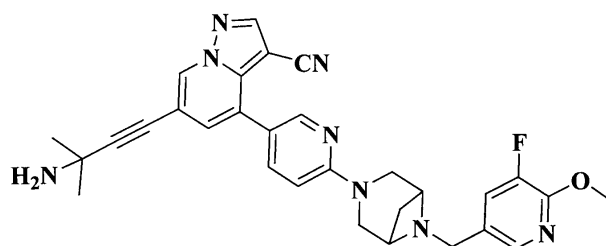
【0788】

実施例 102

6- (3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル) -4- (6- (6- ((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

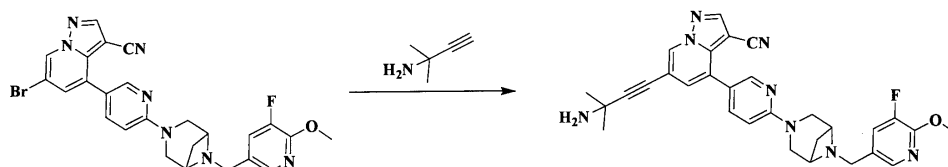
【0789】

【化 422】



【0790】

【化 423】



6-ブromo-4- (6- (6- ((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル及び 2-メチルブト-3-イン-2-アミンを原料とし、実施例 96 のステップ 2 を参照して 6- (3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル) -4- (6- (6- ((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル (白色固体) を得た。

MS m/z (ESI) : 537. 2 [M+H]⁺。

【0791】

実施例 103

N- (1- (5- (6- (3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル) -3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) -5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

【0792】

10

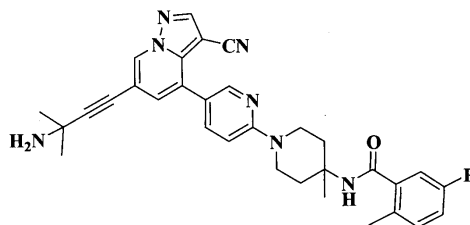
20

30

40

50

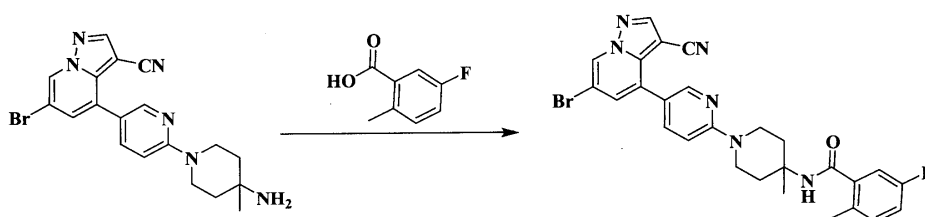
【化 4 2 4】



ステップ 1：N-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

【0793】

【化 4 2 5】



4-(6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと5-フルオロ-2-メチル安息香酸を原料とし、実施例96のステップ2を参照してN-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド(白色固体)を得た。

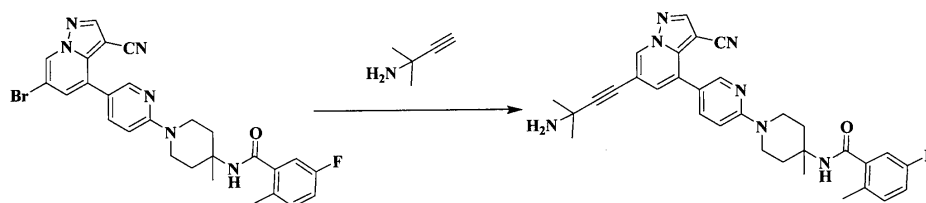
MS m/z (ESI) : 547.1 [M+H]⁺.

【0794】

ステップ 2：N-(1-(5-(6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド

【0795】

【化 4 2 6】



N-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミドと2-メチルブト-3-イン-2-アミンを原料とし、実施例96のステップ2を参照してN-(1-(5-(6-(3-アミノ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド(白色固体)を得た。

【0796】

10

20

30

40

50

MS m/z (ESI) : 550.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.80 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

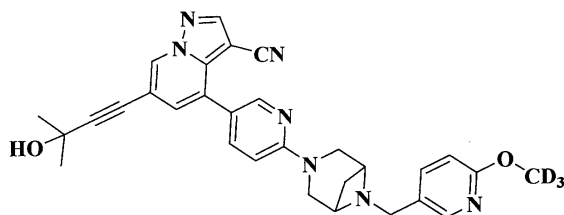
【0797】

実施例104

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d₃)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0798】

【化427】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-(6-(メトキシ-d₃)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例96のステップ2を参照して6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(6-(メトキシ-d₃)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

MS m/z (ESI) : 523.3 [M+H]⁺.

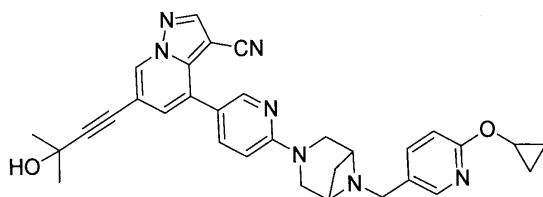
【0799】

実施例105

4-(6-(6-(6-(6-(シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0800】

【化428】



ステップ1: 5-(クロロメチル)-2-シクロプロポキシピリジン

【0801】

10

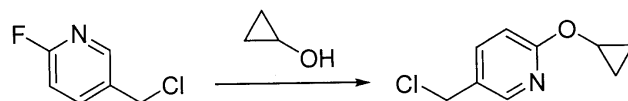
20

30

40

50

【化 4 2 9】



5-(クロロメチル)-2-フルオロピリジン(900mg、6.2mmol)を30mLのTHFに溶解させ、シクロプロパノール(539mg、9.3mmol)を添加した。tert-ブチルカリウム(1.04g、9.3mmol)をバッチでゆっくりと反応溶液に添加した。当該反応を室温下で4時間攪拌した。反応溶液に水を添加して反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して5-(クロロメチル)-2-シクロプロポキシピリジン(0.6g、収率：52%)を得た。

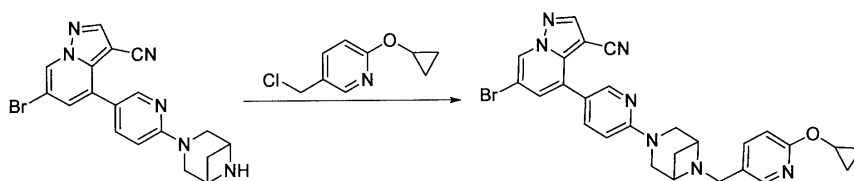
MS m/z (ESI) : 184.2 [M+H]⁺。

【0802】

ステップ2：6-ブromo-4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0803】

【化 4 3 0】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブromoピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(500mg、1.26mmol)をDMAc(15mL)に溶解させ、5-(クロロメチル)-2-シクロプロポキシピリジン(279mg、1.52mmol)とカリウムtert-ブトキシド(284mg、2.53mmol)を添加した。反応溶液を90℃で4時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して6-ブromo-4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(300mg、収率：44%)を得た。

MS m/z (ESI) : 542.2 [M+H]⁺。

【0804】

ステップ3：4-(6-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0805】

10

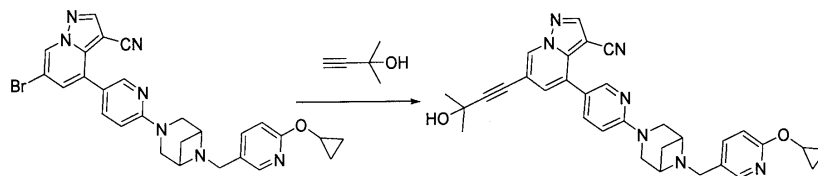
20

30

40

50

【化 4 3 1】



2-メチルブト-3-イン-2-オールと6-ブロモ-4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例31を参照して4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 546.2 [M+H]⁺。

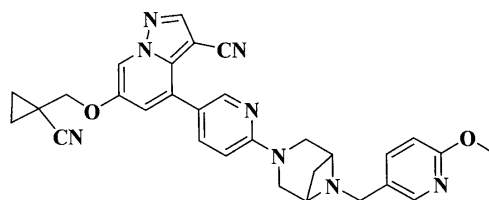
【0806】

実施例106

6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0807】

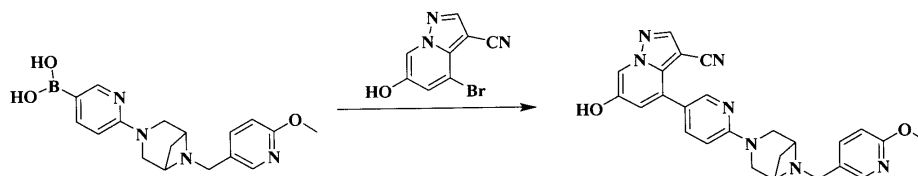
【化 4 3 2】



ステップ1: 6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0808】

【化 4 3 3】



(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸と4-ブロモ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(500mg、白色固体、収率80%)を得た。

MS m/z (ESI): 454.1 [M+H]⁺。

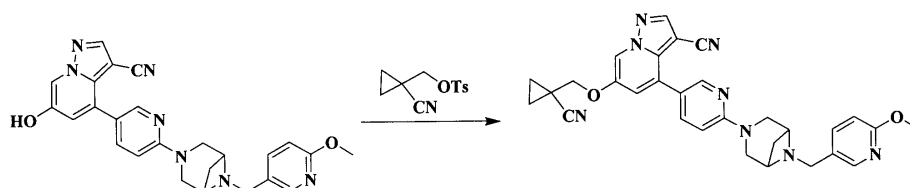
【0809】

ステップ2: 6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-

6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0810】

【化434】



10

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (50 mg、0.11 mmol) を 2 mL の DMF に溶解させ、(1-シアノシクロプロピル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (28 mg、0.11 mmol) と炭酸カリウム (42 mg、0.3 mmol) を添加し、90℃で一晩攪拌した。10 mL の水を添加し、酢酸エチル (2 mL × 3) で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過、スピン乾燥させ、粗生成物を prep-HPLC で分離して 6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (23 mg、白色固体、収率：39%) を得た。

20

【0811】

MS m/z (ESI) : 533.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 5H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H)。

30

【0812】

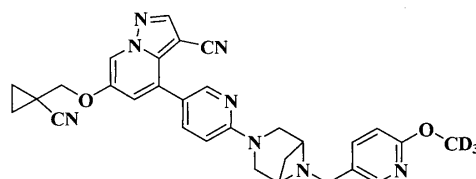
実施例 107

6-((1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-((6-メトキシ-d₃)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

40

【0813】

【化435】

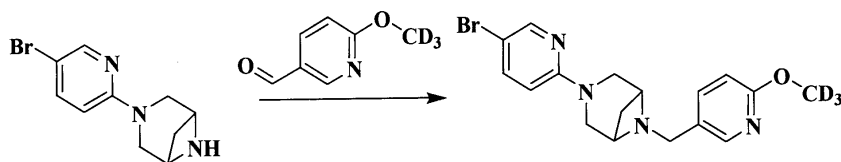


ステップ1：3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-((6-((メトキシ-d₃)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

50

【0814】

【化436】



3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと6-(メトキシ-d3)ニコチンアルデヒドを原料とし、実施例1のステップ6を参照して3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを得た。

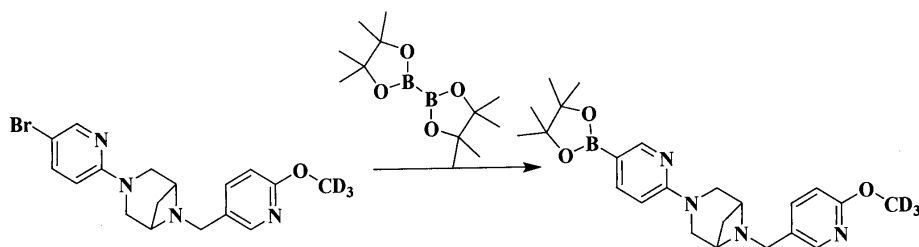
MS m/z (ESI): 378.0 [M+H]⁺。

【0815】

ステップ2: 6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン

【0816】

【化437】



3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを原料とし、実施例1のステップ7を参照して6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを得た。

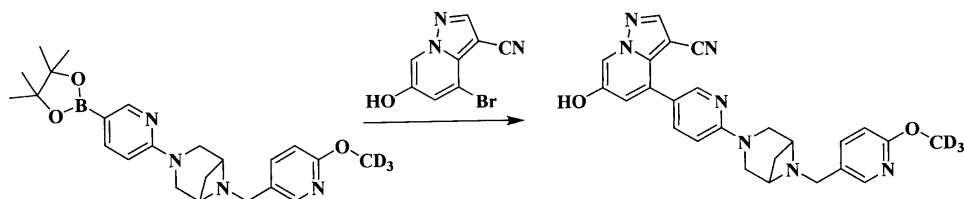
MS m/z (ESI): 426.2 [M+H]⁺。

【0817】

ステップ3: 6-ヒドロキシ-4-(6-(6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0818】

【化438】



6-((6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと4-ブロモ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8

を参照して6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

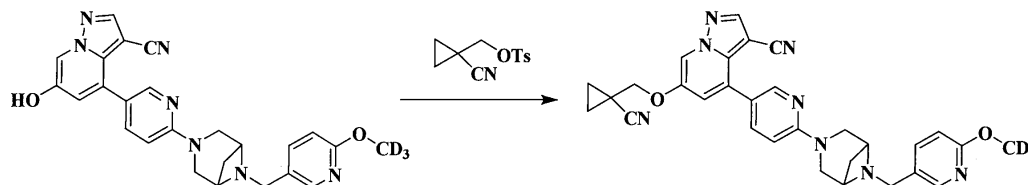
MS m/z (ESI): 457.2 [M+H]⁺。

【0819】

ステップ4: 6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0820】

【化439】



6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0821】

MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91-7.74 (m, 2H), 7.19 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 4H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 2H)。

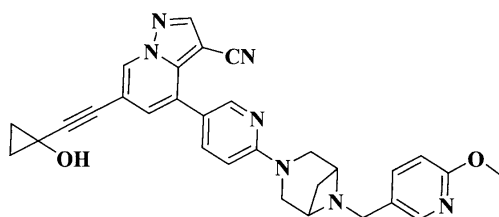
【0822】

実施例108

6-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル-4-(6-(6-(6-(メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

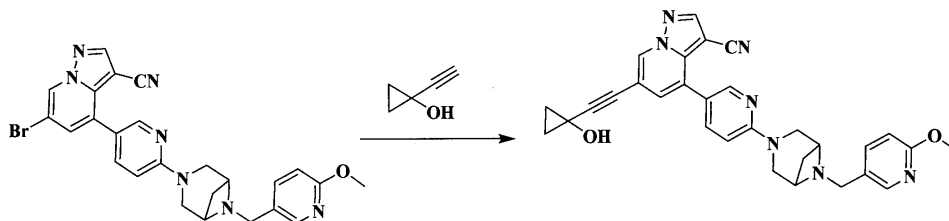
【0823】

【化440】



【0824】

【化 4 4 1】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリルと1-エチニルシクロプロパン-1-オールを原料とし、実施例96のステップ2を参照して6-(4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 518.2 [M+H]⁺.

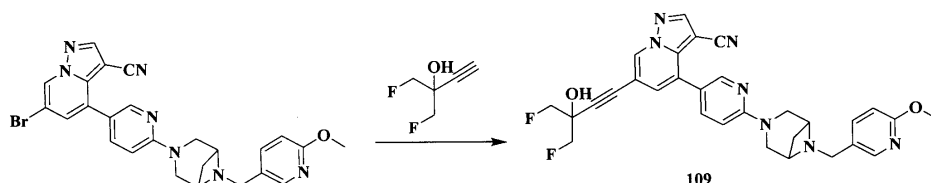
【0825】

実施例109

6-(4-フルオロ-3-(フルオロメチル)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

【0826】

【化 4 4 2】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリルと1-フルオロ-2-(フルオロメチル)ブト-3-イン-2-オールを原料とし、実施例96のステップ2を参照して6-(4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+H]⁺.

【0827】

実施例110

4-(6-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0828】

10

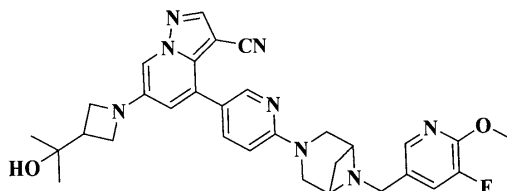
20

30

40

50

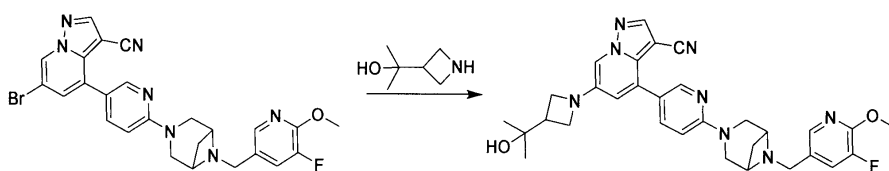
【化 4 4 3】



ステップ 1：4-（6-（6-（（5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）アゼチジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0829】

【化 4 4 4】



6-ブromo-4-（6-（6-（（5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（50mg、0.094mmol）、2-（アゼチジン-3-イル）プロパン-2-オール（16mg、0.14mmol）、炭酸セシウム（122mg、0.376mmol）とトルエン（3mL）の混合溶液にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（5mg、0.005mmol）と4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（3mg、0.005mmol）を添加し、窒素ガスで置換した後、マイクロ波で130℃で2時間攪拌し、反応終了後、冷却させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して白色固体4-（6-（6-（（5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3，6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）アゼチジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（15mg、収率：28%）を得た。

【0830】

MS m/z (ESI) : 569.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.91-2.79 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。

【0831】

実施例 111

3-クロロ-N-（1-（5-（3-シアノ-6-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）アゼチジン-1-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）ピコリンアミド

【0832】

10

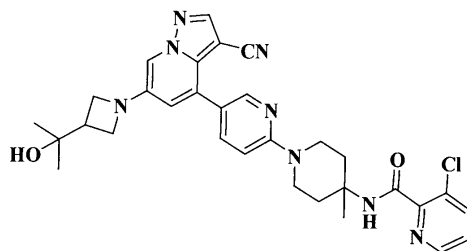
20

30

40

50

【化 4 4 5】



2-（アゼチジン-3-イル）プロパン-2-オールとN-（1-（5-（6-ブロモ-3-シアノピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）-3-クロロメチルピリジンアミドを原料とし、実施例110のステップ1を参照して3-クロロ-N-（1-（5-（3-シアノ-6-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）アゼチジン-1-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）-4-メチルピペリジン-4-イル）ピコリンアミドを得た。

【0833】

MS m/z (ESI) : 585.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.96 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。

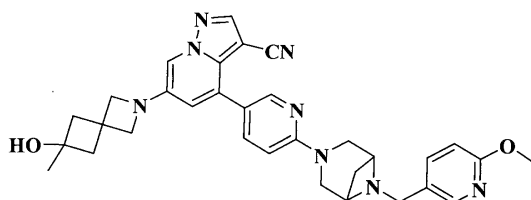
【0834】

実施例112

6-（6-ヒドロキシ-6-メチル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル

【0835】

【化 4 4 6】



ステップ1：6-ブロモ-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-カルボニトリル

【0836】

10

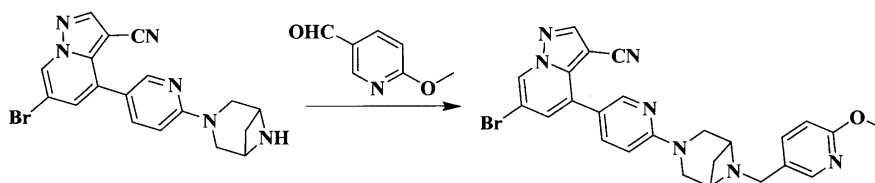
20

30

40

50

【化 4 4 7】



4-(6-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと6-メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例11のステップ9を参照して6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

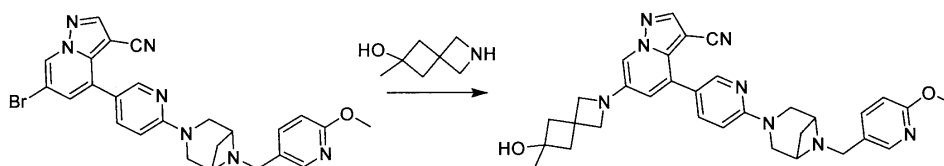
MS m/z (ESI): 516.1 [M+H]⁺。

【0837】

ステップ2: 6-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0838】

【化 4 4 8】



6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オールを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0839】

MS m/z (ESI): 563.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.71 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.01-3.93 (m, 10H), 3.74 (s, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.39 (s, 4H), 1.40 (s, 3H)。

【0840】

実施例 113

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【0841】

10

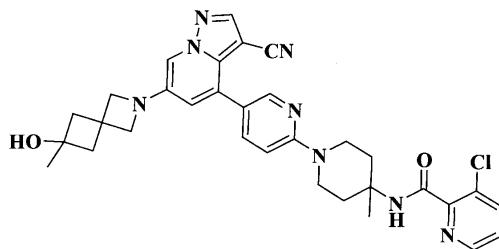
20

30

40

50

【化 4 4 9】



6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オールを原料とし、実施例110のステップ1を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(6-ヒドロキシ-6-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドを得た。

【0842】

MS m/z (ESI): 597.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (d, J=5.8 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.84 (s, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

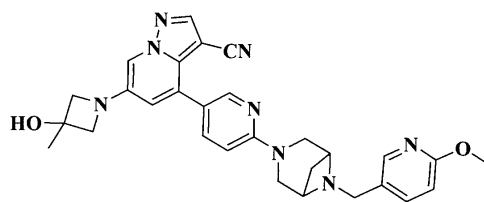
【0843】

実施例114

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0844】

【化 4 5 0】



3-メチルアゼチジン-3-オールを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0845】

MS m/z (ESI): 523.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 3H), 7.82 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93-3.92 (m, 7H), 3.84 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.68 (s, 3H).

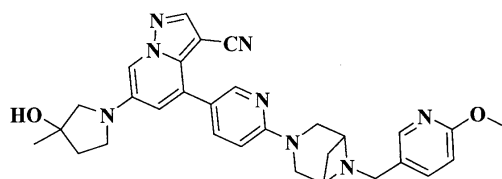
【0846】

実施例 115

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0847】

【化451】



10

3-メチルピロリジン-3-オールを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0848】

MS m/z (ESI): 537.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 2H), 8.16 (m, 2H), 7.88 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.0-1.96 (m, 3H), 1.31 (s, 3H).

【0849】

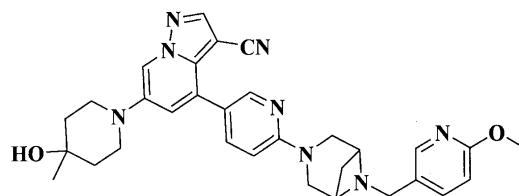
20

実施例 116

6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0850】

【化452】



30

4-メチルピペリジン-4-オールを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0851】

MS m/z (ESI): 551.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1

40

50

H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.82 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 6H), 1.35 (s, 3H)。

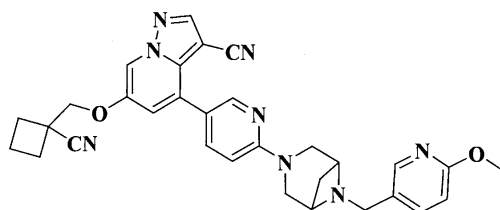
【0852】

実施例117

6-((1-シアノシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0853】

【化453】



実施例106を参照して6-((1-シアノシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

MS m/z (ESI): 547.2 [M+H]⁺。

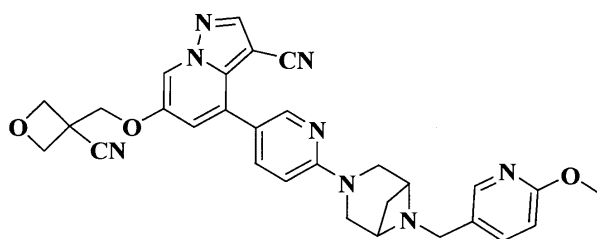
【0854】

実施例118

6-((3-シアノオキセタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0855】

【化454】



実施例106を参照して6-((3-シアノオキセタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(12mg、白色固体、29%)を得た。

【0856】

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 4.93 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.68 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.82 (s,

3 H), 3.67 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.53-3.47 (m, 6 H), 2.01-1.99 (m, 2 H)。

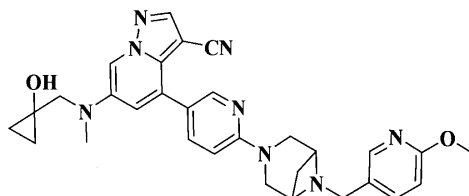
【0857】

実施例 119

6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)(メチル)アミノ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0858】

【化455】



1-((メチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-オールを原料とし、実施例 110 のステップ 1 を参照して 6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)(メチル)アミノ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 537.3 [M+H]⁺。

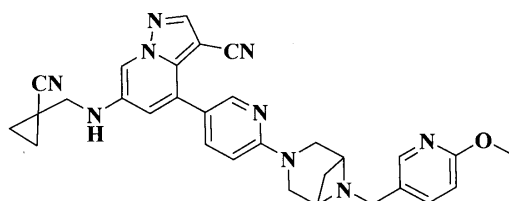
【0859】

実施例 120

6-((1-シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0860】

【化456】



1-(アミノメチル)シクロプロパン-1-カルボニトリルを原料とし、実施例 110 のステップ 1 を参照して 6-((1-シアノシクロプロピル)メチル)アミノ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 532.3 [M+H]⁺。

【0861】

実施例 121

4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

10

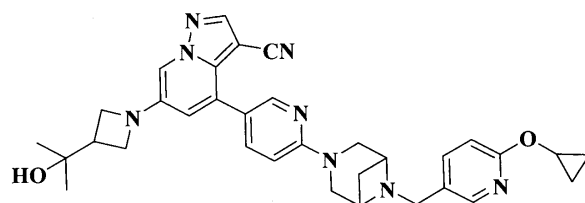
20

30

40

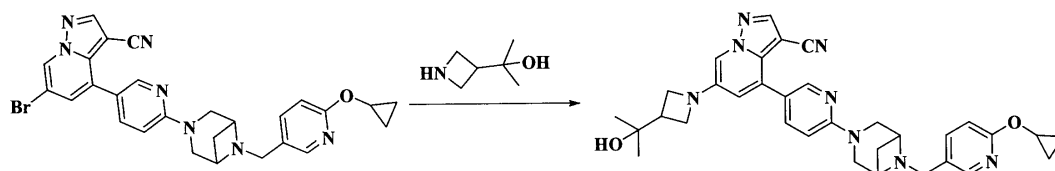
50

【化 4 5 7】



10

【化 4 5 8】



20

MS m/z (ESI) : 577.2 [M+H]⁺.

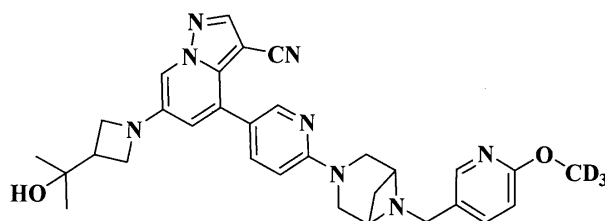
【 0 8 6 4 】

实施例 1 2 2

30

【 0 8 6 5 】

【化 4 5 9】



40

6-ブromo-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(20mg、黄色固体、30%)を得た。

50

MS m/z (ESI) : 554.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 4H), 3.79 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 1.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.21 (s, 6H)。

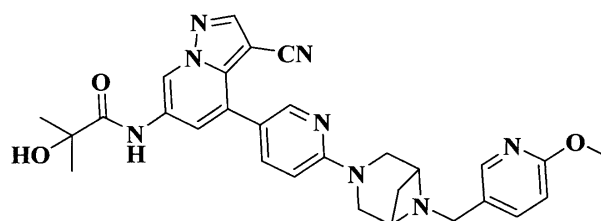
【0867】

実施例 123

N-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

【0868】

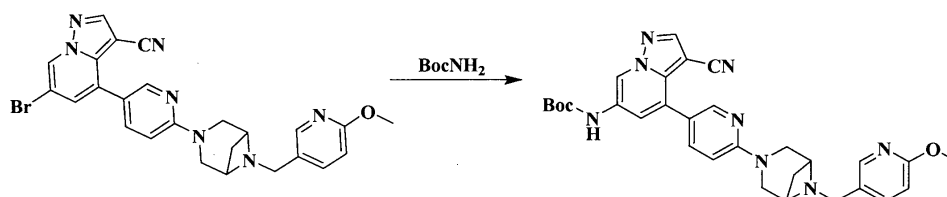
【化460】



ステップ1: tert-ブチル(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバメート

【0869】

【化461】



tert-ブチルカルバメートを原料とし、実施例110のステップ1を参照してtert-ブチル(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)カルバメートを得た。

MS m/z (ESI) : 553.3 $[M+H]^+$ 。

【0870】

ステップ2: 6-アミノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0871】

10

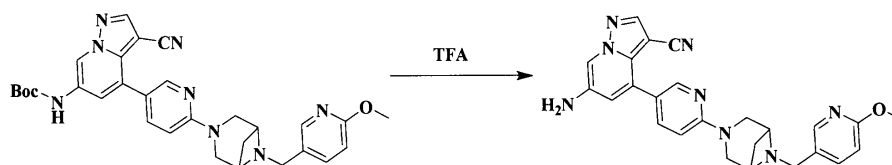
20

30

40

50

【化 4 6 2】



tert-ブチル (3-シアノ-4- (6- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) カルバメートを原料とし、実施例 110 のステップ 1 を参照して 6-アミノ-4- (6- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

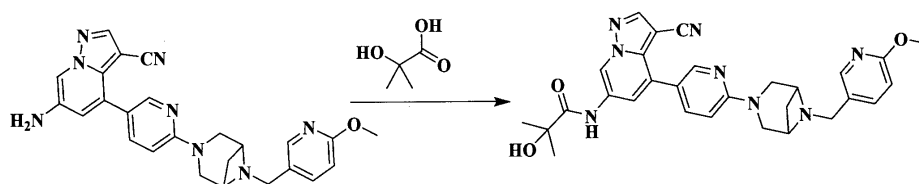
MS m/z (ESI) : 453. 3 [M+H]⁺。

【0872】

ステップ 3 : N- (3-シアノ-4- (6- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

【0873】

【化 4 6 3】



2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を原料とし、実施例 28 のステップ 4 を参照して N- (3-シアノ-4- (6- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミドを得た。

MS m/z (ESI) : 539. 2 [M+H]⁺。

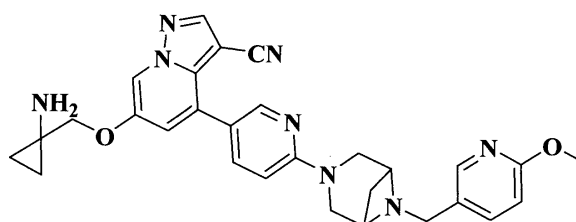
【0874】

実施例 124

6- ((1-アミノシクロプロピル) メトキシ) -4- (6- (6- ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0875】

【化 4 6 4】



ステップ 1 : tert-ブチル (1- (((3-シアノ-4- (6- (6- ((6-メ

10

20

30

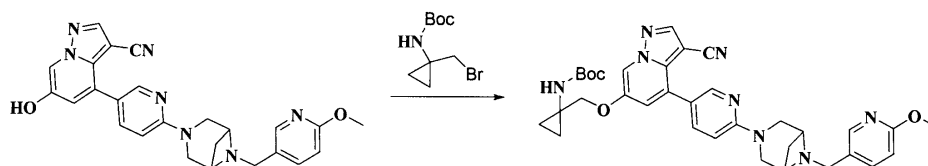
40

50

トキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)シクロプロピル)カルバメートの製造

【0876】

【化465】



10

tert-ブチル(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例37のステップ5を参照してtert-ブチル(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)シクロプロピル)カルバメートを得た。

MS m/z (ESI): 623.3 [M+H]⁺.

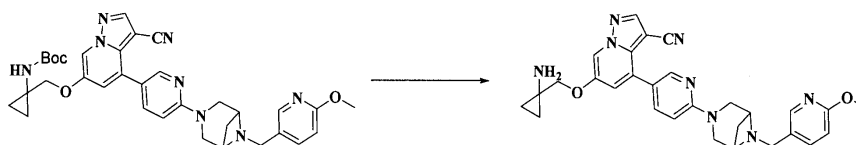
20

【0877】

ステップ2: 6-(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルの製造

【0878】

【化466】



30

tert-ブチル(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)シクロプロピル)カルバメートを原料とし、実施例43のステップ4を参照して6-(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 523.3 [M+H]⁺.

40

【0879】

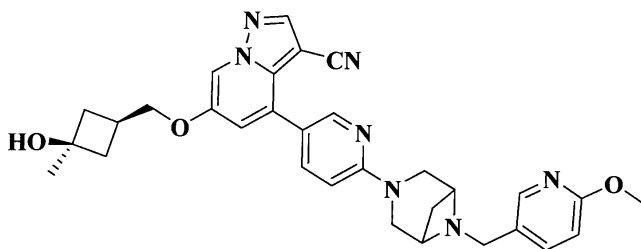
実施例125

6-(1-(1-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0880】

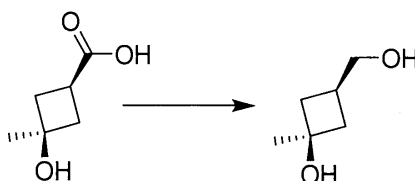
50

【化 4 6 7】



ステップ 1：シス-3-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロブタン-1-オール
【0881】
【化 4 6 8】

10

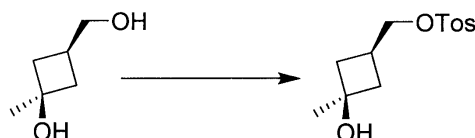


0℃のシス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボン酸（1g、7.68mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液にボラン-テトラヒドロフラン溶液（7.5mL、15mmol、2M）を滴下した後、室温で2時間攪拌し、反応終了後、メタノールを添加してクエンチングさせ、その後、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して無色のオイル状物であるシス-3-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロブタン-1-オール（600mg、粗生成物）を得た。

20

ステップ 2：（シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）メチル 4-メチルベンゼンスルホネート
【0882】
【化 4 6 9】

30



シス-3-（ヒドロキシメチル）-1-メチルシクロブタン-1-オール（600mg、5.17mmol）、トリエチルアミン（1.04g、10.34mmol）とジクロロメタン（10mL）の混合溶液にp-トルエンスルホンクロリド（987mg、5.17mmol）を添加した後、室温で16時間攪拌し、反応終了後、水を添加してクエンチングさせ、その後、酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで分離して無色のオイル状物である（シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）メチル 4-メチルベンゼンスルホネート（800mg、収率：57%）を得た。

40

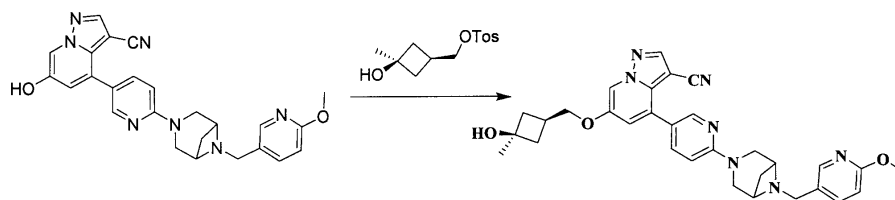
【0883】

ステップ 3：6-（（シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）メトキシ）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0884】

50

【化 4 7 0】



6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0885】

MS m/z (ESI): 552.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.13 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 7H), 3.70 (s, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 3H), 1.45 (s, 3H)。

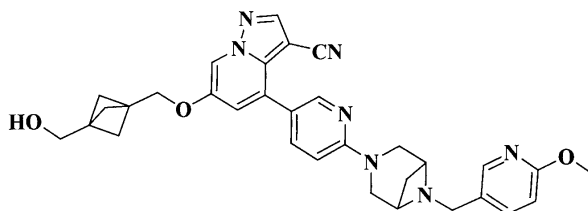
【0886】

実施例 126

6-(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0887】

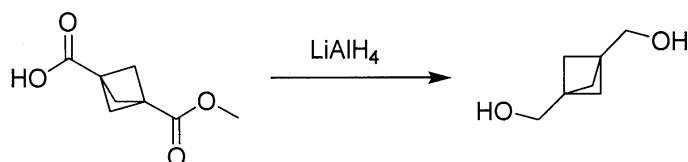
【化 4 7 1】



ステップ1: ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1,3-ジイルジメタノール

【0888】

【化 4 7 2】



0℃の3-(メチルエステル<メトキシカルボニル>)ビシクロ[1.1.1]ペンタ

ン-1-カルボン酸 (1 g、5.88 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (670 mg、17.63 mmol) を添加した後、室温で16時間攪拌し、反応終了後、硫酸ナトリウム十水和物を添加してクエンチングさせ、濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、無色のオイル状物であるビスクロ [1.1.1] ペンタン-1, 3-ジイルジメタノール (640 mg、85%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.39 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J=5.5$ Hz, 4H), 1.45 (s, 6H)。

ステップ2: (3-(ヒドロキシメチル) ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【0889】

【化473】

10



ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1, 3-ジイルジメタノールを原料とし、実施例 125 のステップ2を参照して (3-(ヒドロキシメチル) ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネートを得た。

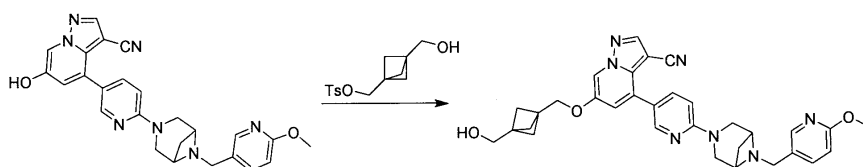
【0890】

20

ステップ3: 6-((3-(ヒドロキシメチル) ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メトキシ) -4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビスクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0891】

【化474】



30

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビスクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルと (3-(ヒドロキシメチル) ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例 106 のステップ2を参照して6-((3-(ヒドロキシメチル) ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メトキシ) -4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビスクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

40

MS m/z (ESI): 564.3 $[M+H]^+$ 。

【0892】

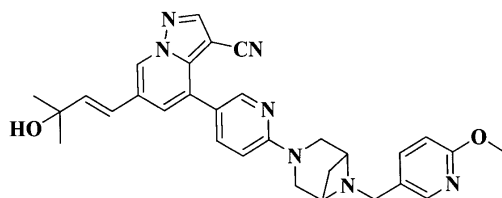
実施例 127

(E)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-エン-1-イル)-4-(6-(6-((6-メトキシ- d_3) ピリジン-3-イル) メチル) -3, 6-ジアザビスクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリル

【0893】

50

【化 4 7 5】



6-ブromo-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(E)-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ブト-3-エン-2-オールを原料とし、実施例1のステップ8を参照して(E)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタト-1-エン-1-イル)-4-(6-(6-(6-(メトキシ-d3)ピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(10mg、白色固体、30%)を得た。

【0894】

MS m/z (ESI): 522.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.65 (q, J=16.1Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.79 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 2.71 (s, 1H), 1.71 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.40 (s, 6H)。

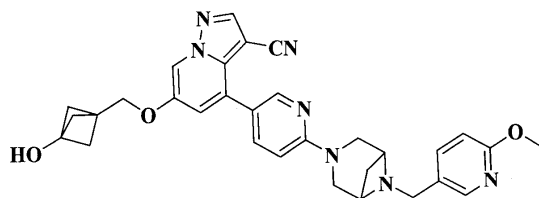
【0895】

実施例128

6-(3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-(メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0896】

【化 4 7 6】



ステップ1: 6-(3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-(メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0897】

10

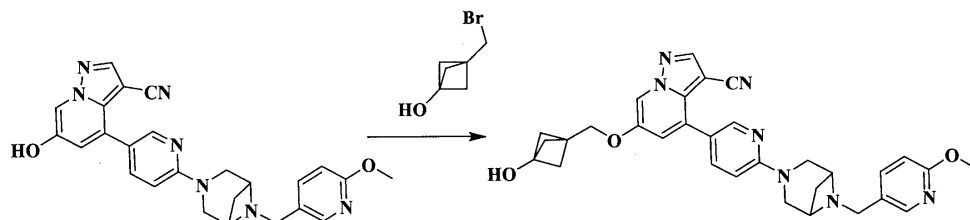
20

30

40

50

【化 4 7 7】



6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(50mg、0.11mmol)、3-(ブロモメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-オール(29mg、0.17mmol)、炭酸カリウム(46mg、0.33mmol)とアセトニトリル(5mL)の混合物を70℃で2時間攪拌した後、室温に冷却させて濾過し、濾液を減圧濃縮して乾燥させ、分取クロマトグラフィーで分離して6-(3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(10mg、収率：17%)を得た。

【0898】

MS m/z (ESI) : 550.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.25-8.15 (m, 3H), 7.85 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.58 (s, 6H)。

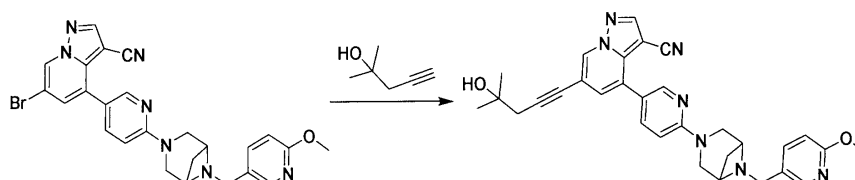
【0899】

実施例 129

6-(4-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0900】

【化 4 7 8】



2-メチルペント-4-イン-2-オールを原料とし、実施例31のステップ2を参照して6-(4-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0901】

MS m/z (ESI) : 534.3 [M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.98–3.93 (m, 7H), 3.72 (s, 4H), 2.66 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。

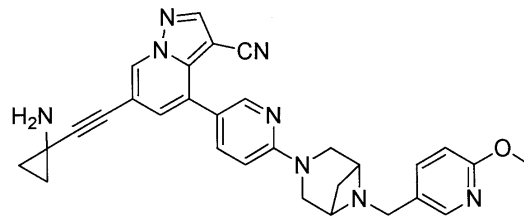
【0902】

実施例 130

6-((1-アミノシクロプロピル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0903】

【化479】



1-エチニルシクロプロパン-1-アミンを原料とし、実施例31のステップ2を参照して6-((1-アミノシクロプロピル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 517.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

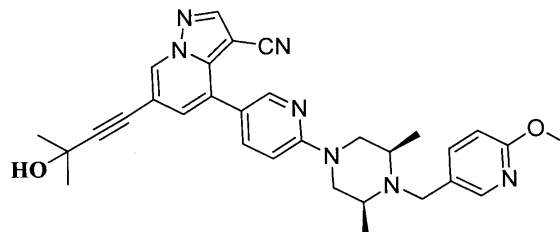
【0904】

実施例 131

6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(3S,5R)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0905】

【化480】



ステップ: tert-ブチル(3S,5R)-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0906】

10

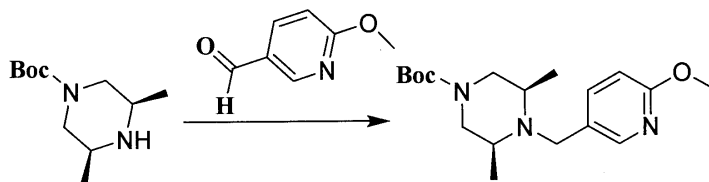
20

30

40

50

【化 4 8 1】



tert-ブチル (3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートと6-メトキシニコチンアルデヒドを原料とし、実施例 11 のステップ 9 を参照して tert-ブチル (3S, 5R) - 4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。

MS m/z (ESI) : 336.2 [M+H]⁺。

ステップ 2 : (2S, 6R) - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン

【0907】

【化 4 8 2】



tert-ブチル (3S, 5R) - 4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを原料とし、実施例 11 のステップ 8 を参照して (2S, 6R) - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペラジンを得た。

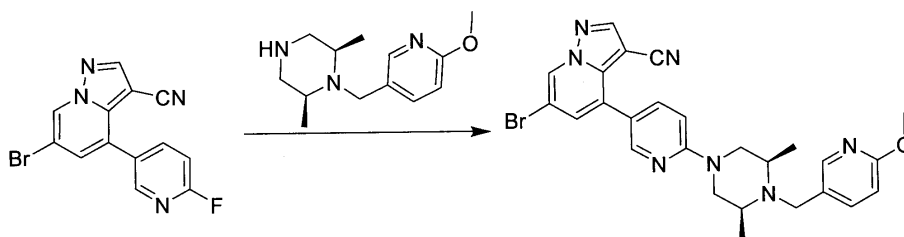
MS m/z (ESI) : 236.2 [M+H]⁺。

【0908】

ステップ 3 : 6 - ブロモ - 4 - (6 - ((3S, 5R) - 4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0909】

【化 4 8 3】



【0910】

6 - ブロモ - 4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルと (2S, 6R) - 1 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルピペラジンを原料とし、実施例 11 のステップ 7 を参照して 6 - ブロモ - 4 - (6 - ((3S, 5R) - 4 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

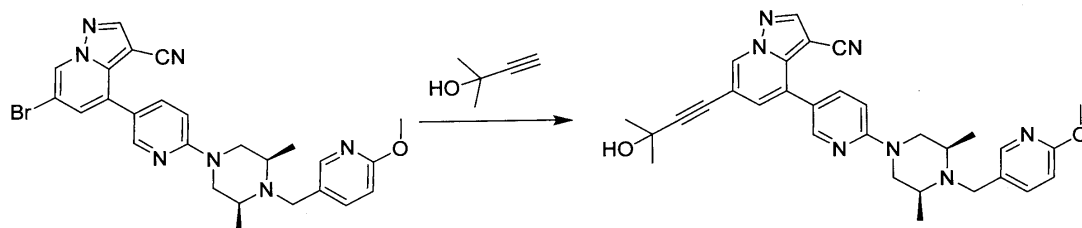
MS m/z (ESI) : 532.1 [M+H]⁺。

【0911】

ステップ4：6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル）-4-（6-（（3S, 5R）-4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0912】

【化484】



10

【0913】

6-ブromo-4-（6-（（3S, 5R）-4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例31のステップ2を参照して6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル）-4-（6-（（3S, 5R）-4-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル）-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

20

MS m/z (ESI) : 536.3 [M+H]⁺.

【0914】

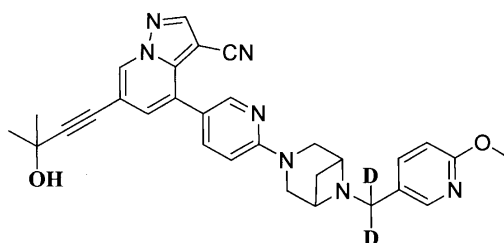
実施例132

6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル）-4-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル-d2）-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

30

【0915】

【化485】

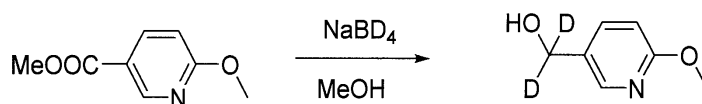


40

ステップ1：（6-メトキシピリジン-3-イル）メタン-d2-オール

【0916】

【化486】



メチル6-メトキシニコチネート（500mg、3mmol）を10mLのメタノールに溶解させ、0℃下でボロ重水素ナトリウム（187mg、4.5mmol）を添加し、

50

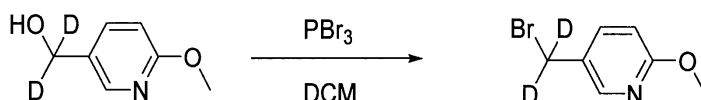
室温で3時間撹拌した。10 mLの水を添加し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1で洗浄）で分離して、（6-メトキシピリジン-3-イル）メタン-d₂-オール（330 mg、収率：78%）を得た。

MS m/z (ESI) : 142.2 [M+H]⁺。

【0917】

ステップ2：5-（ブロモメチル-d₂）-2-メトキシピリジン

【化487】



（6-メトキシピリジン-3-イル）メタン-d₂-オール（330 mg、2.3 mmol）を10 mLのDCMに溶解させ、窒素ガス保護下で0℃下でPBr₃（824 mg、3 mmol）を添加し、室温で3時間撹拌した。10 mLの水を添加し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1で洗浄）して、5-（ブロモメチル-d₂）-2-メトキシピリジン（375 mg、収率：80%）を得た。

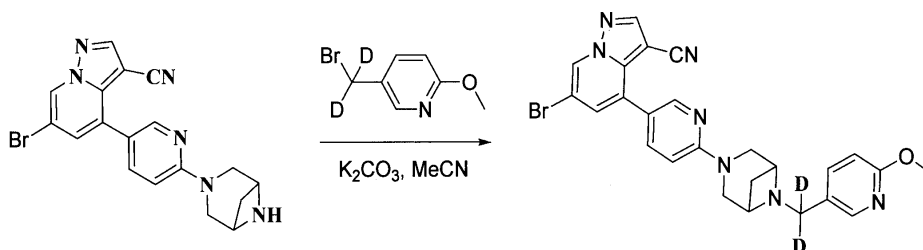
MS m/z (ESI) : 204.0 [M+H]⁺。

【0918】

ステップ3：6-ブロモ-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル-d₂）-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0919】

【化488】



【0920】

5-（ブロモメチル-d₂）-2-メトキシピリジン（370 mg、1.8 mmol）、4-（6-（3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（605 mg、1.5 mmol）、炭酸カリウム（621 mg、4.5 mmol）を20 mLに溶解させ、窒素ガス保護下で80℃で3時間反応させた。10 mLの水を添加し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、スピン乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで分離（ジクロロメタン／メタノール＝10／1で洗浄）して、6-ブロモ-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル-d₂）-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（426 mg、収率：55%）を得た。

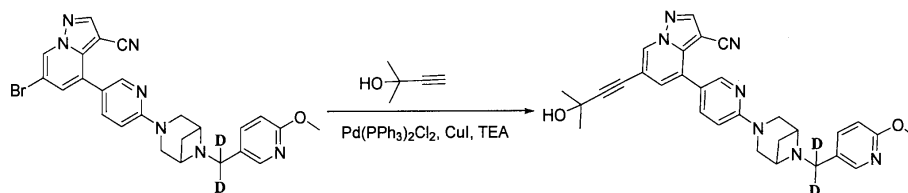
MS m/z (ESI) : 518.1 [M+H]⁺。

【0921】

ステップ 4：6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル-d2）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0922】

【化489】



10

【0923】

実施例 31 のステップ 2 を参照して 6-（3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル）-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-3-イル）メチル-d2）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（14 mg、白色固体、収率：26%）を得た。

MS m/z (ESI) : 522.2 [M+H]⁺.

20

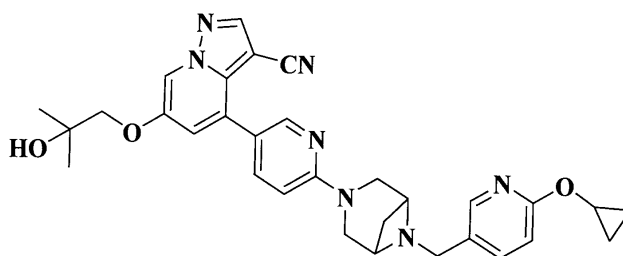
【0924】

実施例 133

4-（6-（6-（（6-シクロプロポキシピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0925】

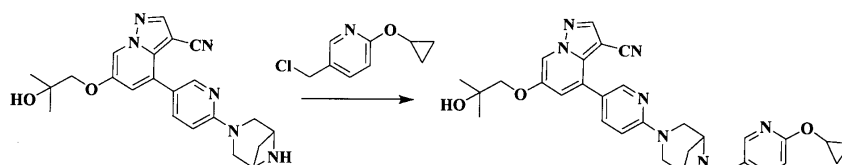
【化490】



30

【0926】

【化491】



40

【0927】

5-（クロロメチル）-2-シクロプロポキシピリジン（91 mg、0.495 mmol）と 4-（6-（3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル（200 mg、0.495 mmol）を DMSO（15

50

mL) に溶解させ、炭酸セシウム (322mg、0.989mmol) を添加した。当該反応を 90℃ で 2 時間攪拌した。水を反応溶液に添加し、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物を prep-HPLC で精製して、4-(6-(6-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (33.6mg、収率：12%) を得た。

【0928】

MS m/z (ESI) : 552.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.7, 3.9Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80-3.64 (m, 4H), 3.62-3.47 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)。

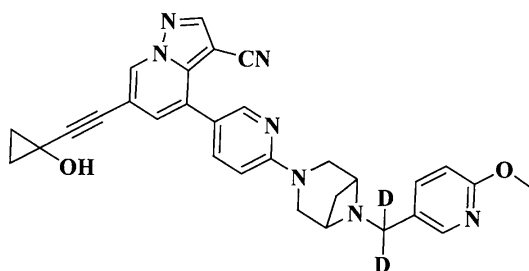
【0929】

実施例 134

6-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d₂)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

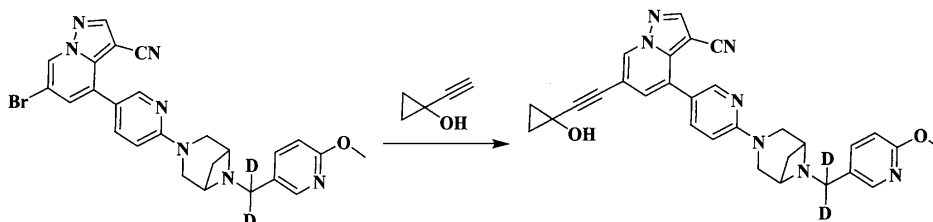
【0930】

【化492】



【0931】

【化493】



【0932】

6-ブromo-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d₂)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと1-エチニルシクロプロパン-1-オールを原料とし、実施例95を参照して6-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エ

チニル) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル - d 2) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 520. 2 [M+H]⁺。

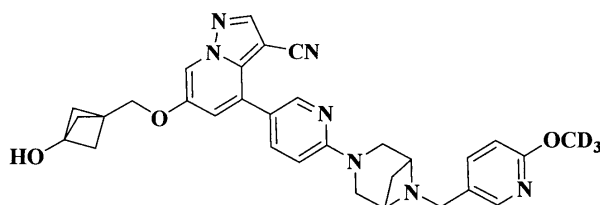
【0933】

実施例 135

6 - ((3 - ヒドロキシビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) メトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - (メトキシ - d 3) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0934】

【化494】



【0935】

6 - ヒドロキシ - 4 - (6 - (6 - ((6 - (メトキシ - d 3) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルと 3 - (ブロモメチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - オールを原料とし、実施例 131 のステップ 1 を参照して 6 - ((3 - ヒドロキシビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) メトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - (メトキシ - d 3) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 553. 3 [M+H]⁺。

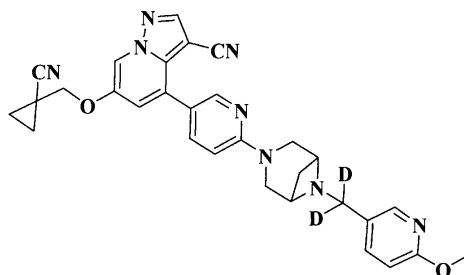
【0936】

実施例 136

6 - ((1 - シアノシクロプロピル) メトキシ) - 4 - (6 - (6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル - d 2) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0937】

【化495】



【0938】

ステップ 1 : 3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル - d 2) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン

【0939】

10

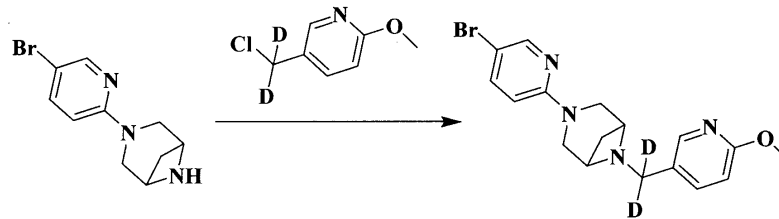
20

30

40

50

【化 4 9 6】



3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと5-(クロロメチル-d2)-2-メトキシピリジンを原料とし、実施例132のステップ1を参照して3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを得た。

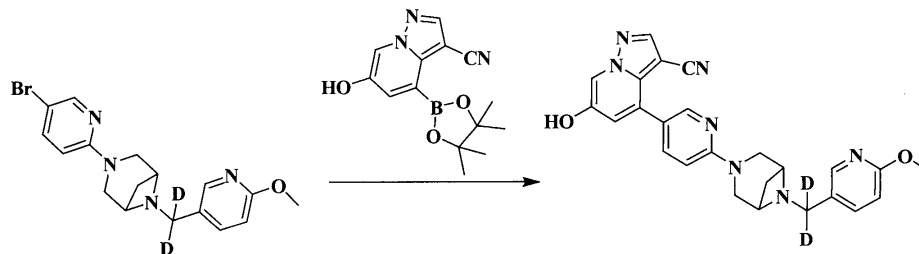
MS m/z (ESI): 377.0 [M+H]⁺.

【0940】

ステップ2: 6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0941】

【化 4 9 7】



【0942】

3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタンと6-ヒドロキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例1のステップ8を参照して6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 456.2 [M+H]⁺.

【0943】

ステップ3: 6-(6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0944】

10

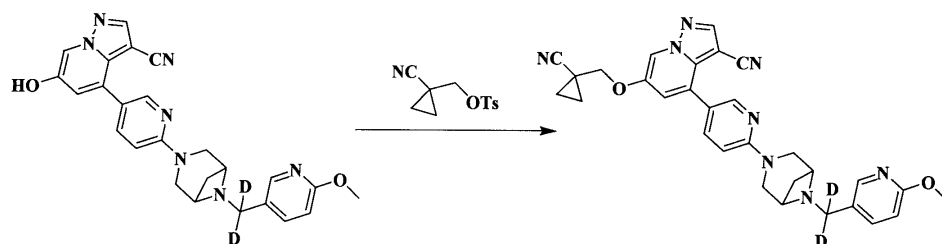
20

30

40

50

【化 4 9 8】



【0 9 4 5】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル-d2)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺.

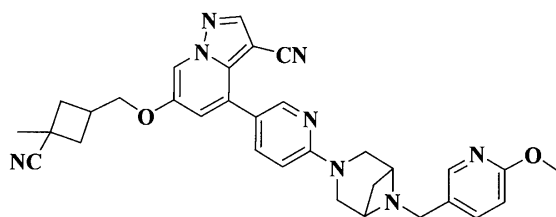
【0 9 4 6】

実施例 1 3 7

6-(6-(3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0 9 4 7】

【化 4 9 9】



【0 9 4 8】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(6-(3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

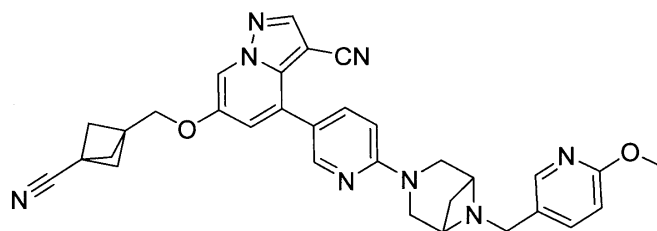
MS m/z (ESI): 561.2 [M+H]⁺.

【0 9 4 9】

実施例 1 3 8

6-(6-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ

【化 5 0 0】



10

【 0 9 5 1 】

(3-シアノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(3-シアノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 559.3. [M+H]⁺.

【 0 9 5 2 】

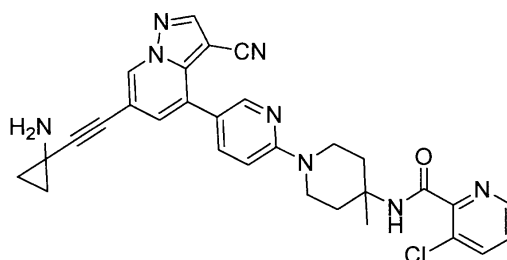
20

实施例 139

N-((1-((5-(6-((1-アミノシクロプロピル)エチニル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド

【 0 9 5 3 】

【化 5 0 1】



30

【 0 9 5 4 】

1-エチニルシクロプロパン-1-アミンを原料とし、実施例31のステップ2を参照してN-(1-(5-(6-(1-アミノシクロプロピル)エチニル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミドを得た。

MS m/z (ESI) : 551.2 [M+H]⁺.

【 0 9 5 5 】

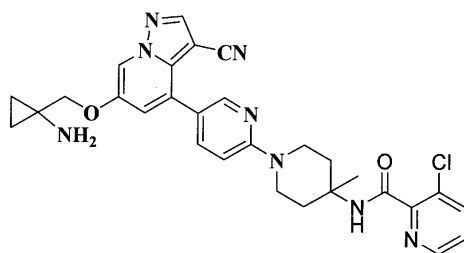
40

实施例 140

N-((1-((5-(6-((1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド

【 0 9 5 6 】

【化502】

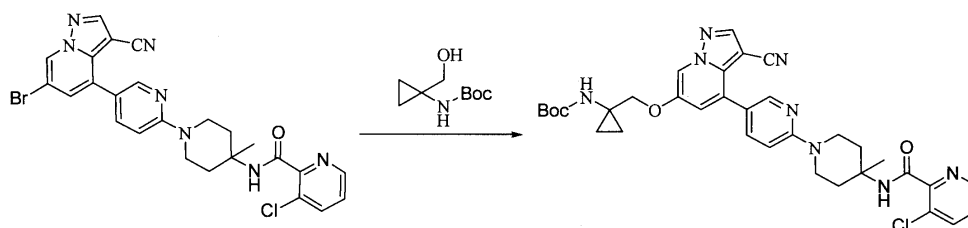


【0957】

ステップ1: tert-ブチル (1-((4-(6-(4-(3-クロロピコリンアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)シクロプロピル)カルバメート

【0958】

【化503】



【0959】

N-(1-(5-(6-ブromo-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド (100mg、0.182mmol)をNMP (2mL)に溶解させ、tert-ブチル (1-(ヒドロキシ)シクロプロピル)カルバメート (51mg、0.272mmol)と炭酸セシウム (177mg、0.545mmol)を添加した。当該反応をマイクロ波で160℃で1時間攪拌し、直接に製造して、tert-ブチル (1-((4-(6-(4-(3-クロロピコリンアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)シクロプロピル)カルバメートを得た。

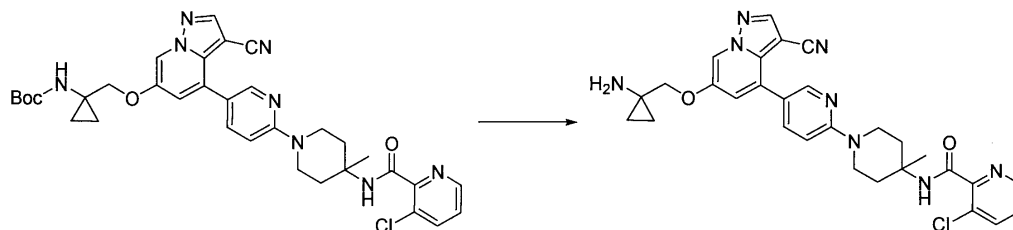
MS m/z (ESI): 657.2 [M+H]⁺。

【0960】

ステップ2: N-(1-(5-(6-(1-アミノシクロプロピル)メトキシ)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロピコリンアミド

【0961】

【化504】



【0962】

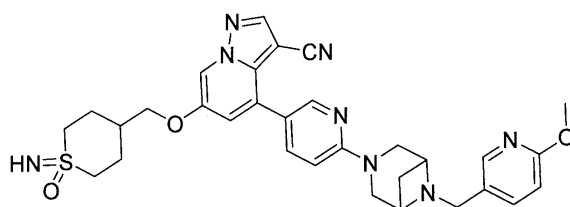
tert-ブチル (1-((4-(6-(4-(3-クロロピコリンアミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3-シアノピラゾロ[1,5-a]

MS m/z (ESI) : 557.2 [M+H]⁺.

实施例 141

【 0 9 6 4 】

【化 5 0 5】



(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノールを原料とし、実施例90を参照して6-(1-イミノ-1-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,6-チオピラン-4-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

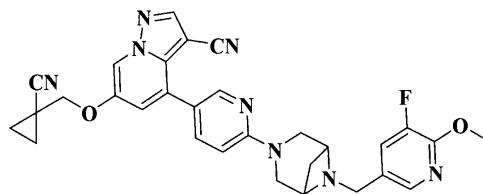
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.78 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J=6.5 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.89 (d, J=17.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.64 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.79 (q, J=11.3 Hz, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 1H), 1.58 (d, J=8.4 Hz, 1H)。

MS m/z (ESI) : 599.2 [M+H]⁺.

实施例 142

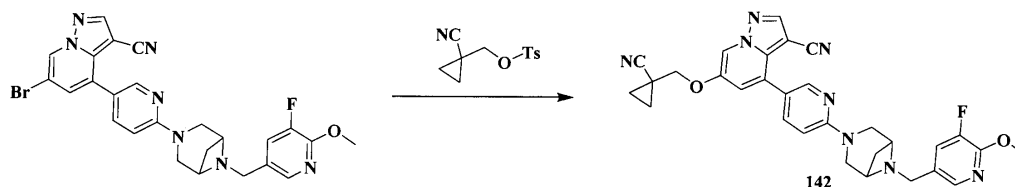
【 0 9 6 8 】

【化506】



【0969】

【化507】



【0970】

6-ブromo-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【0971】

MS m/z (ESI): 551.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=11.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.65 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 2H)。

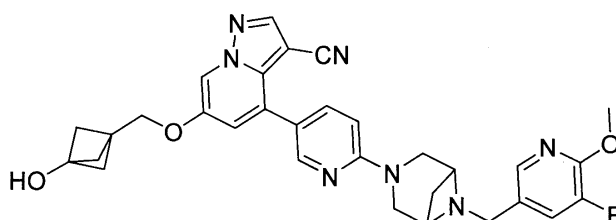
【0972】

実施例143

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0973】

【化508】



10

20

30

40

50

【0974】

3-(ブロモメチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-オールと4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例128のステップ1を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 568.2 [M+H]⁺.

10

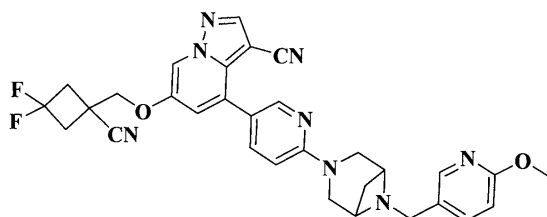
【0975】

実施例144

6-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0976】

【化509】

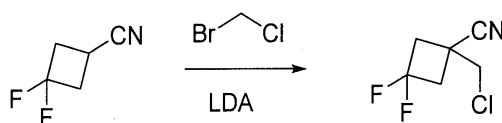


20

【0977】

ステップ1: 1-(クロロメチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニトリル

【化510】



30

3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニトリル(200mg、1.7mmol)を10mLのTHFに溶解させ、-78℃下でLDA(1mL、2M)を添加し、-78℃下で1時間攪拌した。-78℃下でブロモクロロメタン(441mg、3.4mmol)を添加し、-78℃から室温になるまで3時間攪拌した。反応溶液に水(20mL)を添加し、更に酢酸エチル(20mL×3)を添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させて粗生成物1-(クロロメチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニトリル(280mg、収率:99%)を得た。

40

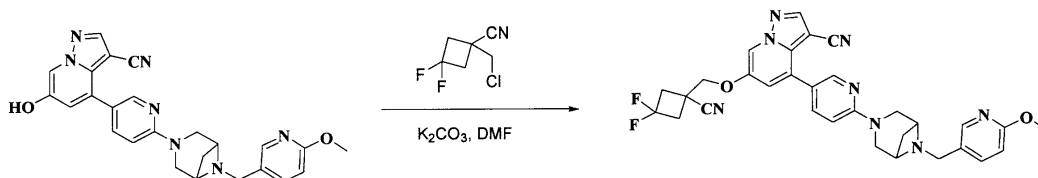
【0978】

ステップ2: 6-(1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0979】

50

【化 5 1 1】



【0 9 8 0】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(50mg、0.13mmol)を5mLのDMFに溶解させ、1-(クロロメチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニトリル(280mg)、炭酸カリウム(55mg、0.4mmol)を添加し、80℃で5時間攪拌した。スピン乾燥させ、粗生成物をprep-HPLCで精製して6-((1-シアノ-3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(3.4mg、収率：4.5%)を得た。

【0 9 8 1】

MS m/z (ESI) : 583.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H)。

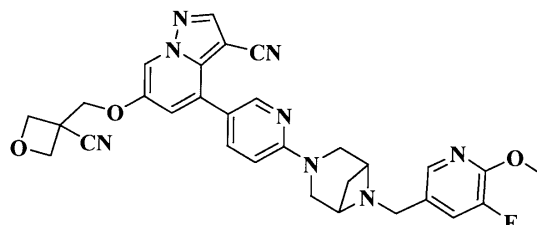
【0 9 8 2】

実施例 1 4 5

6-((3-シアノオキセタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【0 9 8 3】

【化 5 1 2】



【0 9 8 4】

4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106を参照して6-((3-シアノオキセタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI) : 567.2 [M+H]⁺.

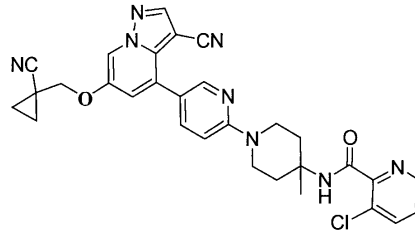
【0985】

実施例 146

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【0986】

【化513】



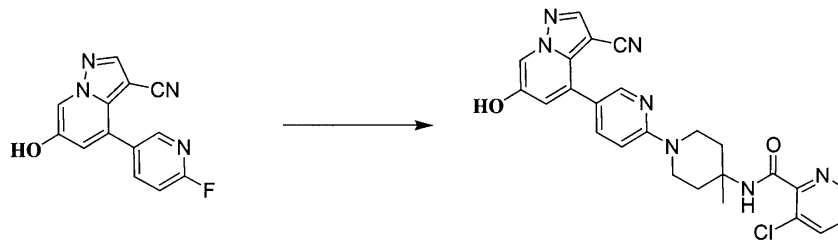
10

【0987】

ステップ1: 3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【0988】

【化514】



20

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例97のステップ1～3を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドを得た。

30

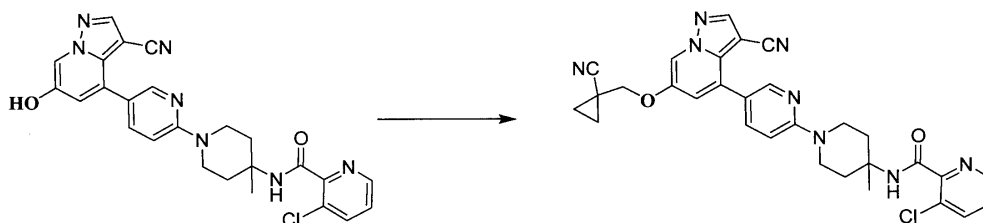
【0989】

MS m/z (ESI) : 488.1 [M+H]⁺.

ステップ2: 3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【0990】

【化515】



40

【0991】

50

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドと(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドを得た。

【0992】

MS m/z (ESI): 567.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H)。

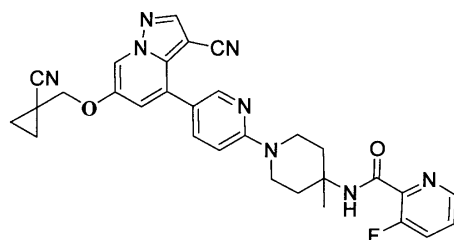
【0993】

実施例147

N-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミド

【0994】

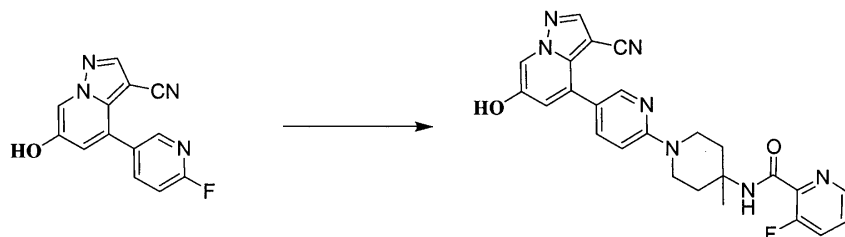
【化516】



ステップ1: N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミド

【0995】

【化517】



【0996】

4-(6-フルオロピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例97のステップ1~3を参照してN-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミド

ドを得た。

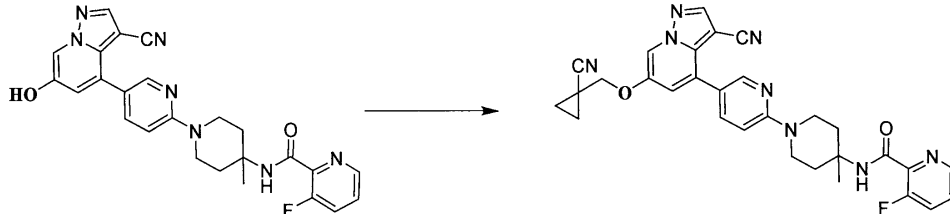
MS m/z (ESI) : 472.1 [M+H]⁺。

【0997】

ステップ2 : N-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミド

【0998】

【化518】



10

【0999】

N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミドと(1-シアノシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照してN-(1-(5-(3-シアノ-6-(1-シアノシクロプロピル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-フルオロピコリンアミドを得た。

20

MS m/z (ESI) : 551.2 [M+H]⁺。

【1000】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.39 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H)。

30

【1001】

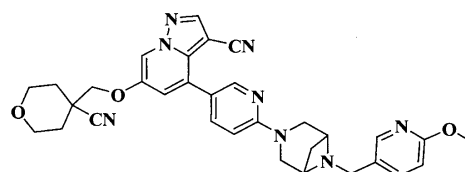
実施例148

6-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ-4-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

40

【1002】

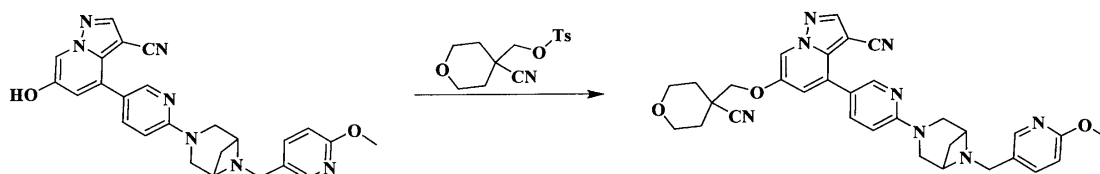
【化519】



【1003】

50

【化 5 2 0】



【1 0 0 4】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1 0 0 5】

MS m/z (ESI): 577.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.42 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.18 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 4H), 3.99-3.88 (m, 6H), 3.86-3.61 (m, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H).

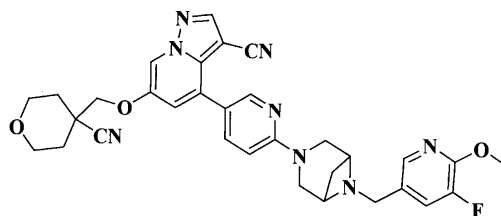
【1 0 0 6】

実施例 1 4 9

6-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

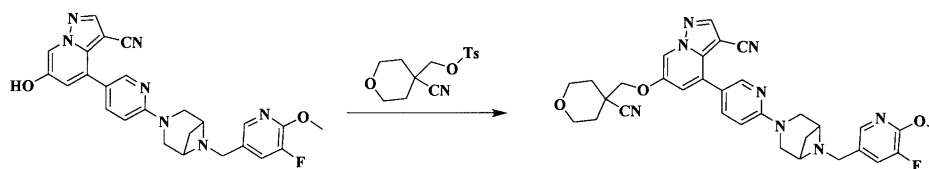
【1 0 0 7】

【化 5 2 1】



【1 0 0 8】

【化 5 2 2】



【1 0 0 9】

4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)-4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1010】

MS m/z (ESI): 595.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=19.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.70-3.62 (m, 3H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.73-1.69 (m, 1H).

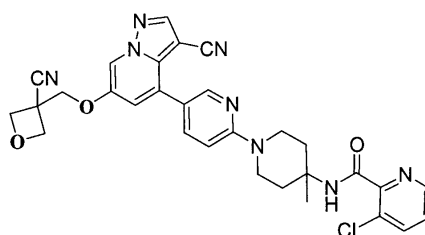
【1011】

実施例150

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-シアノオキシタン-3-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【1012】

【化523】



【1013】

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドを原料とし、実施例106を参照して6-((3-シアノオキシタン-3-イル)メトキシ)-4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺.

【1014】

実施例151

4-(6-(6-((5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1015】

10

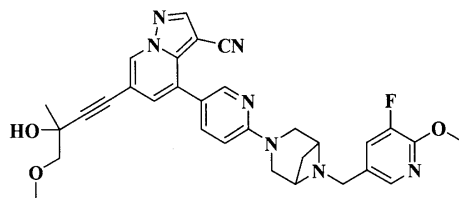
20

30

40

50

【化 5 2 4】



【 1 0 1 6 】

6-ブromo-4-(6-(6-((5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrileと1-methyl-2-methylbut-3-en-2-olを原料とし、実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(6-((5-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(3-hydroxy-4-methyl-3-methylbut-1-en-1-yl)pyrazole [1, 5-a] pyridin-3-carbonitrileを得た。

MS m/z (ESI) : 568.2 [M+H]⁺.

【 1 0 1 7 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 11.8, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 5H), 3.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。

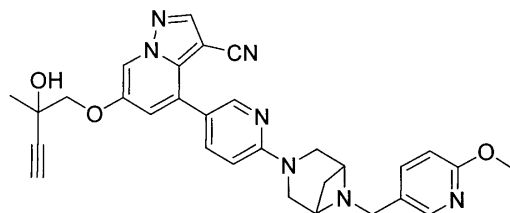
【 1 0 1 8 】

实施例 152A

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【 1 0 1 9 】

【化 5 2 5】

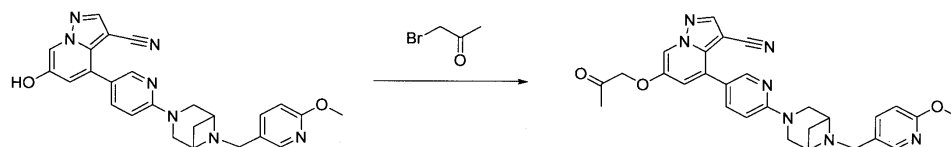


【 1 0 2 0 】

ステップ1: 4-(6-(6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【 1 0 2 1 】

【化526】



【1022】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(200mg、0.441mmol)をDMF(20mL)に溶解させ、それぞれブromoアセトン(121mg、0.882mmol)、炭酸セシウム(431mg、1.32mmol)とヨウ化ナトリウム(66mg、0.441mmol)を添加した。当該反応を室温で一晩撹拌した。水を反応溶液に添加し、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(160mg、収率：71%)を得た。

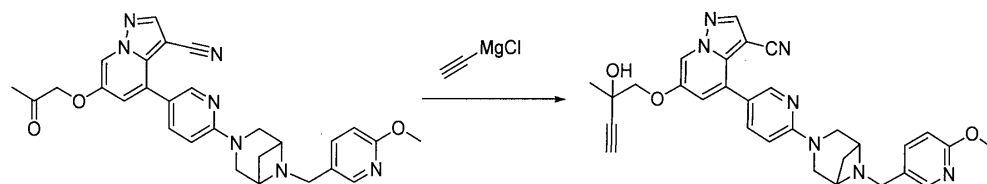
MS m/z (ESI): 510.1 [M+H]⁺.

【1023】

ステップ2: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1024】

【化527】



【1025】

4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(160mg、0.314mmol)を無水テトラヒドロフラン(15mL)に溶解させ、ゆっくりとエチニル塩化マグネシウム(6.28mL、3.14mmol、0.5M)を添加した。添加完了後、反応溶液を続いて1時間撹拌した。塩化アンモニウム水溶液を添加し、反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(48mg、収率：28%)を得た。

【1026】

MS m/z (ESI): 536.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.68

(dd, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=10.8, 8.6$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H)。

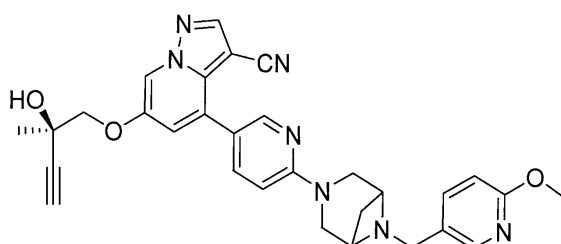
【1027】

実施例 152

6-((R)-2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1028】

【化528】

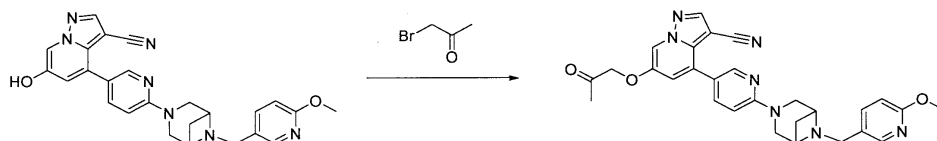


【1029】

ステップ1: 4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1030】

【化529】



【1031】

6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (200mg、0.441mmol) をDMF (20mL) に溶解させ、それぞれプロモアセトン (121mg、0.882mmol)、炭酸セシウム (431mg、1.32mmol) とヨウ化ナトリウム (66mg、0.441mmol) を添加した。当該反応を室温で一晩攪拌した。水を反応溶液に添加し、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (160mg、収率: 71%) 得た。

MS m/z (ESI): 510.1 $[M+H]^+$ 。

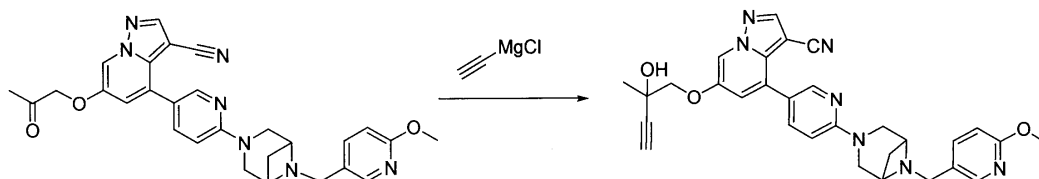
【1032】

ステップ2: 6-((2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-

a] ピリジン-3-カルボニトリル

【1033】

【化530】



【1034】

4-(6-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(2-オキソプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (160 mg、0.314 mmol) を無水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解させ、ゆっくりとエチニル塩化マグネシウム (6.28 mL、3.14 mmol、0.5 M) を添加した。添加完了後、反応溶液を続いて1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を添加し、反応をクエンチングさせ、更に酢酸エチルを添加して抽出した。有機相を乾燥させた後、スピン乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (48 mg、収率：28%) を得た。

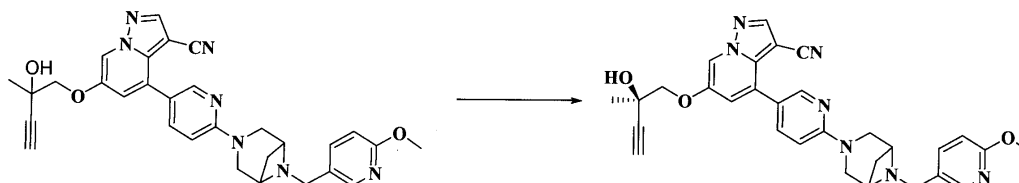
MS m/z (ESI) : 536.1 [M+H]⁺。

【1035】

ステップ3：6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1036】

【化531】



【1037】

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (48.2 mg、0.09 mmol) をキラル分離して6-(2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル (16 mg) を得た。

キラル分離条件：

【1038】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

機器	CHIRALPAK I BN
カラム	5.0 cm I. D. × 25 cm L、 10 μm
移動相	Hexane/EtOH/DCM=6 0/30/10 (V/V/V)
流速	60 mL/min
検出波長	UV 254 nm
カラム温度	35℃

10

【1039】

 $t_R = 9.002 \text{ min}$ MS m/z (ESI): 536.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J=2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.8, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 4H), 3.61-3.46 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, $J=8.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.49 (s, 3H).

20

【1040】

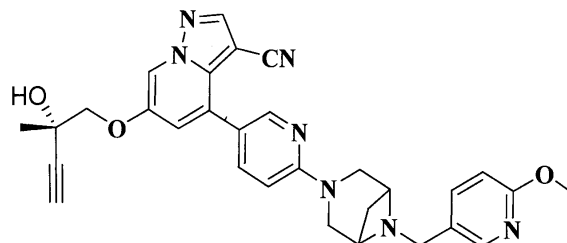
実施例 153

6-((S)-2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

30

【1041】

【化532】



40

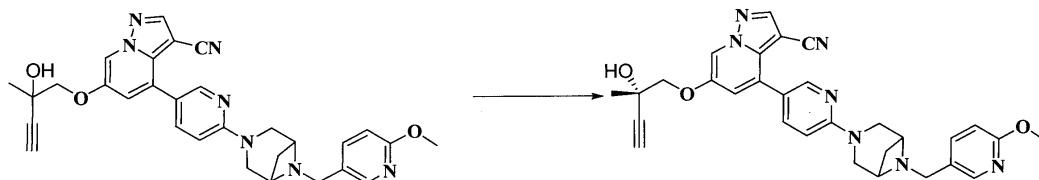
【1042】

ステップ1: 6-((S)-2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1043】

50

【化 5 3 3】



【1 0 4 4】

6-((2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(48.2mg、0.09mmol)をキラル分離して6-((S)-2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(18mg)を得た。

キラル分離条件：

【1 0 4 5】

【表 2】

表 2

機器	CHIRALPAK I BN
カラム	5.0cm I. D. × 25cm L、 10μm
移動相	Hexane/EtOH/DCM=6 0/30/10 (V/V/V)
流速	60ml/min
検出波長	UV 254nm
カラム温度	35℃

【1 0 4 6】

$t_R = 7.431 \text{ min}$

MS m/z (ESI) : 536.1 $[M+H]^+$.

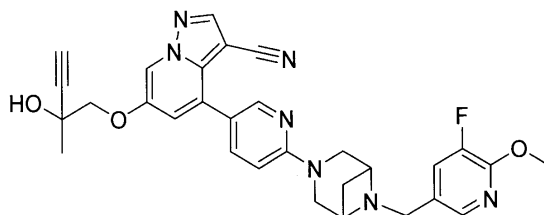
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 4H), 3.61-3.46 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 1.49 (s, 3H)。

【1 0 4 7】

実施例 1 5 4

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-

(((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブト - 3 - イン - 1 - イル) オキシ) ピラゾロ
[1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル
【1048】
【化534】



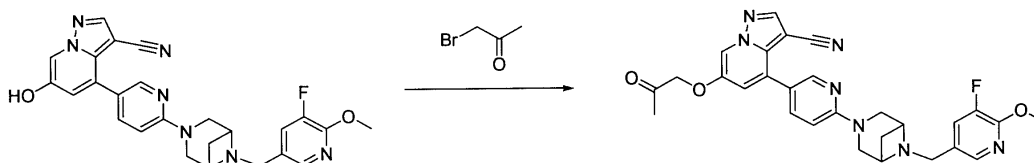
10

【1049】

ステップ1: 4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - オキソプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【1050】

【化535】



20

【1051】

4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - ヒドロキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 152 のステップ1を参照して4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - オキソプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル (190mg、収率84%)を得た。

30

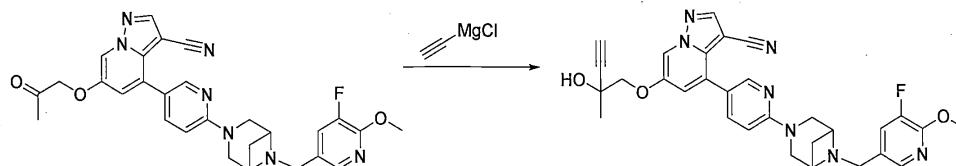
MS m/z (ESI): 528.1 [M+H]⁺.

【1052】

ステップ2: 4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (((S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブト - 3 - イン - 1 - イル) オキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリル

【1053】

【化536】



40

4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - オキソプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニトリルを原料とし、実施例 152 のステップ2を参照して4 - (6 - (6 - ((5 - フルオロ - 6 - メ

50

トキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((S)-2-ヒドロキシ-2-メチルブト-3-イン-1-イル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(40mg、収率22%)を得た。

【1054】

MS m/z (ESI): 554.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=11.5, 1.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.65 (m, 4H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.49 (s, 3H)。

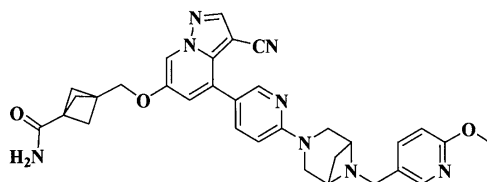
【1055】

実施例155

3-((3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-ホルムアミド

【1056】

【化537】



(3-カルバモイルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートと6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106のステップ2を参照して3-((3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-ホルムアミドを得た。

【1057】

MS m/z (ESI): 577.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.70-9.62 (m, 1H), 8.41 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.13 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.73 (dd, J=22.6, 8.7Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.72 (s, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.15 (s, 6H)。

【1058】

実施例156

3-((3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)メチル)-N-メチルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-ホルムアミド

10

20

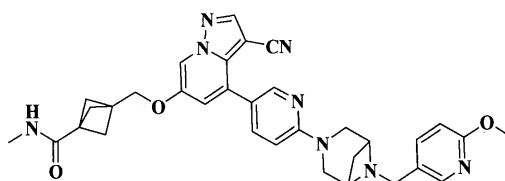
30

40

50

【1059】

【化538】



(3-(メチルカルバモイル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートと6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106のステップ2を参照して3-((3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキソ)メチル)-N-メチルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-ホルムアミドを得た。

【1060】

MS m/z (ESI): 591.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=15.4, 8.7 Hz, 2H), 5.58 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (dd, J=17.6, 8.8 Hz, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.72 (d, J=5.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.67 (d, J=8.7 Hz, 1H)。

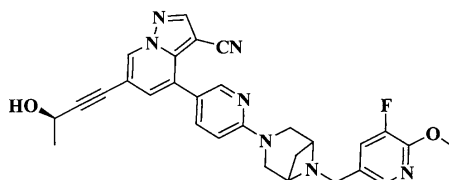
【1061】

実施例157

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((R)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1062】

【化539】



(R)-ブト-3-イン-2-オールと6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((R)-3-ヒドロキシブト-1-イン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1063】

MS m/z (ESI): 524.2 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.71 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.74 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

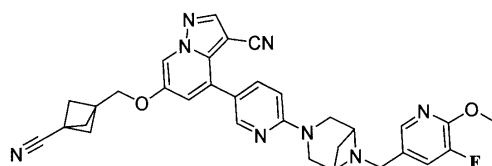
【1064】

実施例 158

6-((3-シアノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1065】

【化540】



(3-シアノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネートと 4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例 106 のステップ 2 を参照して 6-((3-シアノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1066】

MS m/z (ESI): 577.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 5H), 3.88 (m, 4H), 3.68 (s, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.76-1.69 (m, 1H)。

【1067】

実施例 159

6-((3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1068】

10

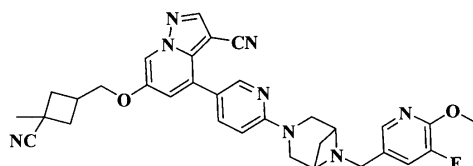
20

30

40

50

【化 5 4 1】



(3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートと4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106のステップ2を参照して6-(3-シアノ-3-メチルシクロブチル)メトキシ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

MS m/z (ESI): 579.3 [M+H]⁺。

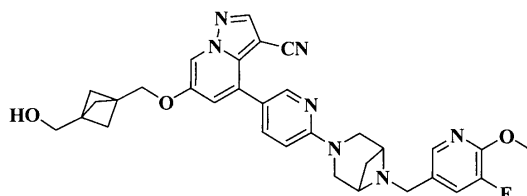
【1069】

実施例160

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1070】

【化 5 4 2】



(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートと4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1071】

MS m/z (ESI): 582.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (d, J=11.3Hz, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.79 (s, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.70 (d, J=8.8Hz, 1H)。

【1072】

実施例161

10

20

30

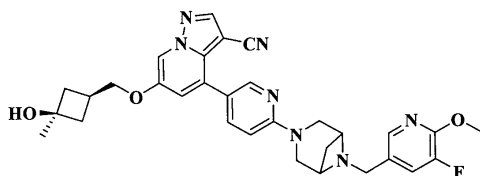
40

50

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1073】

【化543】



10

(シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネートと4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例106のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((シス-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

20

【1074】

MS m/z (ESI): 570.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.14-3.99 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.00 (s, 1H), 2.38 (dd, J=15.0, 7.6 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=12.5, 7.4 Hz, 2H), 2.02 (t, J=10.2 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.45 (s, 3H)。

30

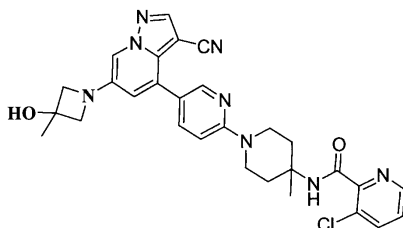
【1075】

実施例162

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【1076】

【化544】



40

3-メチルアゼチジン-3-オールとN-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロメチルピリジンアミドを原料とし、実施例110のステップ1を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2

50

－イル)－4－メチルピペリジン－4－イル)ピコリンアミドを得た。

【1077】

MS m/z (ESI) : 557.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.91 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.82 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 3H), 1.25 (s, 3H)。

10

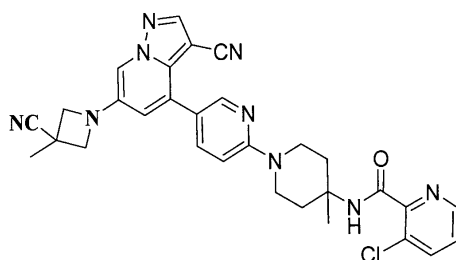
【1078】

実施例163

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミド

【1079】

【化545】



20

3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリルとN-(1-(5-(6-ブromo-3-シアノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロメチルピリジンアミドを原料とし、実施例110のステップ1を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)ピコリンアミドを得た。

30

【1080】

MS m/z (ESI) : 566.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.09 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J=11.1 Hz, 2H), 2.43 (d, J=13.8 Hz, 2H), 1.84 (d, J=4.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (d, J=4.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H)。

40

【1081】

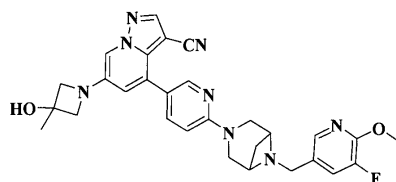
実施例164

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

50

【1082】

【化546】



3-メチルアゼチジン-3-オールと6-ブromo-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例110のステップ1を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1083】

MS m/z (ESI): 541.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=11.8, 5.2$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (dd, $J=36.0, 7.4$ Hz, 7H), 3.22 (s, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.68 (s, 3H).

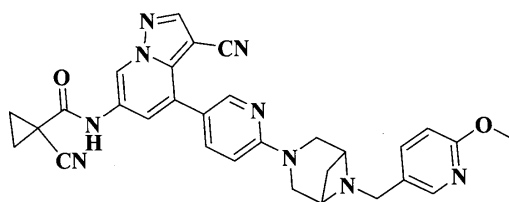
【1084】

実施例165

1-シアノ-N-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド

【1085】

【化547】



ステップ1: 1-シアノ-N-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド

【1086】

10

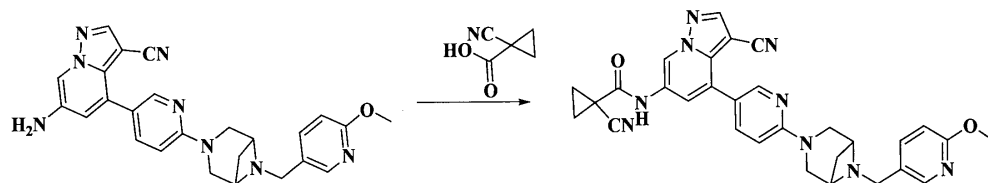
20

30

40

50

【化 5 4 8】



6-アミノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと1-シアノシクロプロパン-1-カルボン酸を原料とし、実施例40のステップ3を参照して1-シアノ-N-(3-シアノ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)シクロプロパン-1-ホルムアミド(オフホワイト固体)を得た。

【1087】

MS m/z (ESI): 546.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (br., s, 1H), 9.26 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 4H), 3.61-3.49 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 1.26-1.13 (m, 2H)。

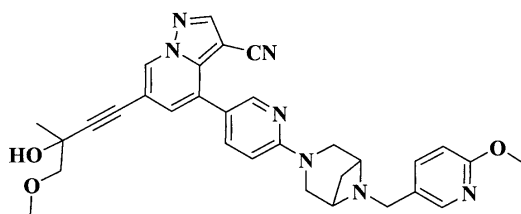
【1088】

実施例166

6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1089】

【化 5 4 9】



6-ブromo-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと1-メトキシ-2-メチルブト-3-イン-2-オールで6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(オフホワイト固体)を得た。

【1090】

MS m/z (ESI): 550.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (

s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.79 (m, 14H), 3.15-2.98 (m, 4H), 1.47 (s, 3H)。

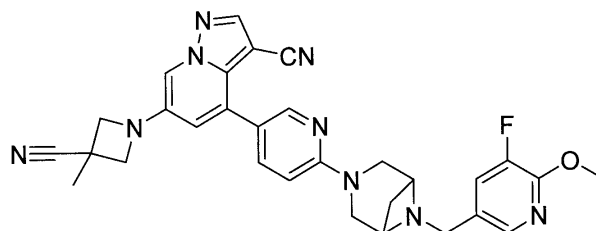
【1091】

実施例167

6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1092】

【化550】



6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリルを原料とし、実施例110のステップ1を参照して6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1093】

MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.54 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.2, 3.4Hz, 2H), 4.29 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91-3.85 (m, 6H), 3.67-3.64 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.70 (d, J=8.7Hz, 1H)。

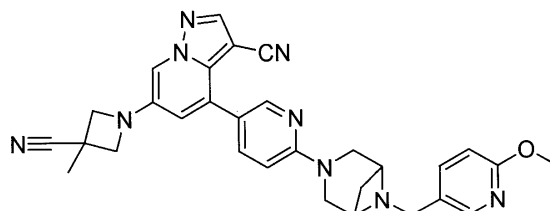
【1094】

実施例168

6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1095】

【化551】



ステップ1: 6-(3-シアノ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(6-(6-

10

20

30

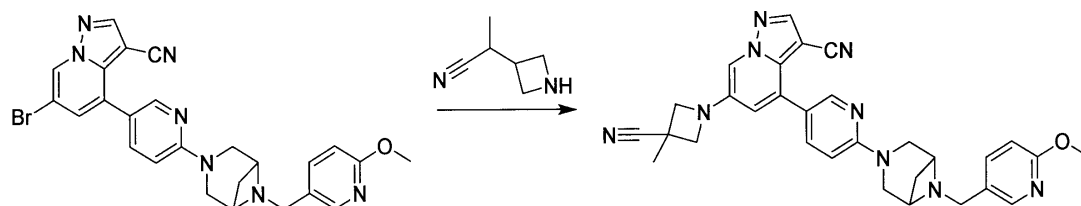
40

50

ー（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリルの製造

【１０９６】

【化５５２】



10

６－ブromo－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－３－カルボニトリル（１００mg、０．１９mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（９mg、０．００９５mmol）、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（５mg、０．０１１mmol）、炭酸セシウム（１２３mg、０．３８mmol）、３－メチルアゼチジン－３－カルボニトリル（２８mg、０．２９mmol）とトルエン（５mL）の混合物を窒素ガスで置換した後、マイクロ波の条件下で１３０℃で２時間攪拌した。反応終了後、室温に冷却させ、反応溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解させた後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、スピン乾燥させ、その後、分取クロマトグラフィーで分離・精製して６－（３－シアノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－

20

【１０９７】

MS m/z (ESI) : 532.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J=9.3$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76–3.67 (m, 4H), 3.56–3.50 (m, 4H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)。

30

【１０９８】

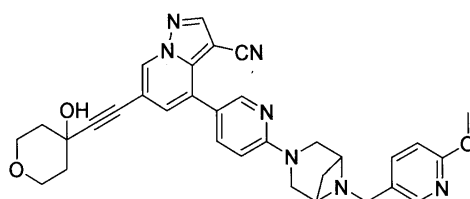
実施例１６９

６－（（４－ヒドロキシテトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル）エチニル）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ〔１，５－

40

【１０９９】

【化５５３】



50

6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと4-エチニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを原料とし、実施例31のステップ2を参照して6-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1100】

MS m/z (ESI): 562.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 7H), 3.88-3.68 (m, 6H), 2.32 (s, 1H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H)。

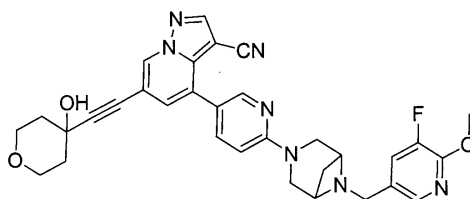
【1101】

実施例170

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1102】

【化554】



6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと4-エチニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを原料とし、実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1103】

MS m/z (ESI): 580.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.75 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 7H), 3.84-3.70 (m, 6H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.97-1.88 (m, 3H)。

【1104】

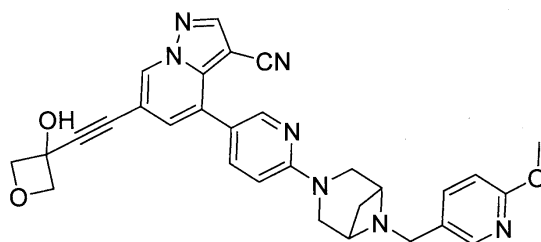
実施例171

6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)エチニル)-4-(6-(6-(6-

ーメトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1105】

【化555】



10

実施例31のステップ2を参照して6-((3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

【1106】

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=16.3, 8.5 Hz, 2H), 4.95 (d, J=6.7 Hz, 2H), 4.83 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.82 (s, 1H), 1.72 (d, J=8.2 Hz, 2H).

20

【1107】

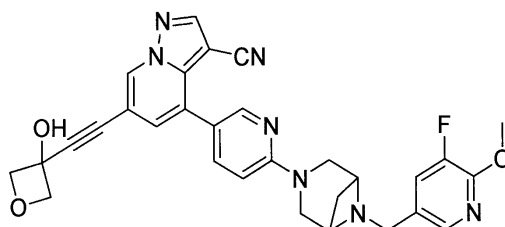
実施例172

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

30

【1108】

【化556】



40

実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-((3-ヒドロキシオキシタン-3-イル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル(白色固体)を得た。

【1109】

MS m/z (ESI): 552.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.7 Hz

50

, 1 H), 4.95 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 4.83 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.88 (s, 4 H), 3.66 (s, 4 H), 2.81 (s, 1 H), 1.71 (d, J=6.8 Hz, 2 H)。

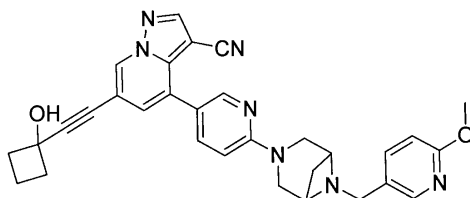
【1110】

実施例 173

6-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1111】

【化557】



6-ブロモ-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルと1-エチニルシクロブタン-1-オールを原料とし、実施例31のステップ2を参照して6-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)-4-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1112】

MS m/z (ESI): 532.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.42 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 6.83-6.73 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79-3.67 (m, 4 H), 3.60-3.50 (m, 4 H), 2.58-2.56 (m, 1 H), 2.47-2.39 (m, 2 H), 2.29-2.19 (m, 2 H), 1.85-1.78 (m, 2 H), 1.62-1.57 (m, 1 H)。

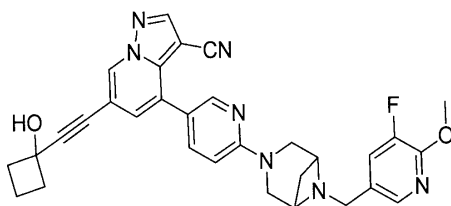
【1113】

実施例 174

4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル

【1114】

【化558】



6-ブロモ-4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)

メチル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルと1-エチニルシクロブタン-1-オールを原料とし、実施例31のステップ2を参照して4-(6-(6-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) - 6-(1-ヒドロキシシクロブチル) エチニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

【1115】

MS m/z (ESI) : 550. 2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9. 14 (s, 1H), 8. 75 (s, 1H), 8. 42 (s, 1H), 7. 91 (s, 1H), 7. 86 (dd, J=8. 7, 2. 6Hz, 1H), 7. 64 (d, J=11. 4Hz, 1H), 7. 45 (d, J=1. 3Hz, 1H), 6. 80 (d, J=8. 8Hz, 1H), 5. 99 (s, 1H), 3. 92 (s, 3H), 3. 76-3. 68 (m, 4H), 3. 60-3. 51 (m, 4H), 2. 58-2. 56 (m, 1H), 2. 45-2. 35 (m, 2H), 2. 27-2. 23 (m, 2H), 1. 83-1. 78 (m, 2H), 1. 59 (d, J=8. 2Hz, 1H)。

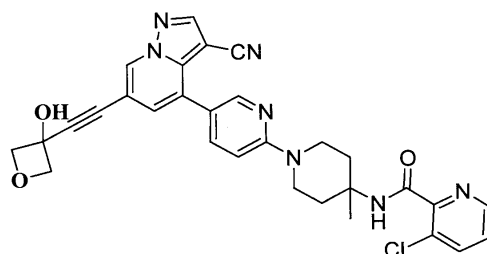
【1116】

実施例175

3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) エチニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル) ピコリンアミド

【1117】

【化559】



3-エチニルオキセタン-3-オールとN-(1-(5-(6-ブロモ-3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)-3-クロロメチルピリジンアミドを原料とし、実施例31のステップ2を参照して3-クロロ-N-(1-(5-(3-シアノ-6-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル) エチニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル) ピコリンアミドを得た。

【1118】

MS m/z (ESI) : 568. 2 [M+H]⁺。

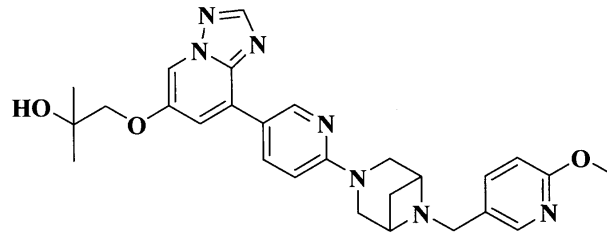
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8. 57 (s, 1H), 8. 39 (d, J=3. 9Hz, 1H), 8. 24 (s, 2H), 7. 84 (s, 1H), 7. 76 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 67-7. 60 (m, 1H), 7. 31 (dd, J=7. 8, 4. 6Hz, 1H), 7. 23 (s, 1H), 6. 77 (d, J=9. 0Hz, 1H), 4. 87 (d, J=6. 6Hz, 2H), 4. 64 (d, J=6. 7Hz, 2H), 3. 99 (d, J=13. 6Hz, 2H), 3. 34 (t, J=11. 0Hz, 2H), 2. 36 (d, J=14. 0Hz, 2H), 1. 73 (d, J=3. 8Hz, 2H), 1. 53 (s, 3H)。

【1119】

実施例176

1-(8-(6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3, 6-

ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) オキソ) - 2-メチルプロパン-2-オール
 【1120】
 【化560】



10

8 - (6 - (6 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-オールと1-クロロ-2-メチル-2-プロパノールを原料とし、実施例152のステップ1を参照して1 - ((8 - (6 - (6 - ((6-メトキシピリジン-3-イル) メチル) - 3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) オキソ) - 2-メチルプロパン-2-オールを得た。

20

MS m/z (ESI): 502.2 [M+H]⁺.

【1121】

生物学的試験の評価

以下では、試験例に基づいて本発明を更に説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

【1122】

一. 酵素試験実験

試験例1. RET野生型及び突然変異型キナーゼの活性に対する本発明の化合物の阻害効果の検出

1. 実験目的:

当該実験の目的はRET野生型及び突然変異型キナーゼの活性に対する本発明の化合物の阻害効果を検出することである。

30

【1123】

2. 1 実験機器:

遠心分離機 (Eppendorf 5810R);

マイクロプレートリーダー (BioTek Synergy H1);

ピペット (Eppendorf & Rainin)。

【1124】

2. 2 実験試薬:

RETはCarna社から購入し、商品番号は08-159であり;

40

RET M918TはCarna社から購入し、商品番号は08-508であり;

KIF5B-RETはSignalChem社から購入し、商品番号はR02-19FG-05であり;

CCDC6-RETはSignalChem社から購入し、商品番号はR02-19BG-05であり;

RETV804M酵素はThermoFisher社から購入し、商品番号はPV6223であり;

RETV804L酵素はThermoFisher社から購入し、商品番号はPV4397であり;

HTRF KINASE-TK kitはCisbio社から購入し、商品番号は62

50

TKOPECであり；

ATPはThermo Fisher社から購入し、商品番号はPV3227であり；

384ウェルプレートはPerkinElmer社から購入し、商品番号は6002790である。

【1125】

2.3 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で作った化合物である。

【1126】

3. 実験方法：

本実験では、均質な時間分解蛍光（HTRF）法を使用して、RETキナーゼに対する化合物の活性を検出した。本実験は384ウェルプレートで実施され、実験緩衝液（25 mMのHEPES、10 mMのMgCl₂、0.01%のTriton X-100）を使用して異なる濃度の化合物溶液を製造し、384ウェルプレートに添加し、それぞれに希釈したRET、RET M918T、CCDC6-RET、KIF5B-RET、RET V804M又はRET V804Lキナーゼ溶液（0.01～2 nM）と基質TK-substrate biotin（500 nM～1 μM）及びKm（0.19～200 μM）濃度のATP溶液を添加し、総反応系は10 μLであり、1000 rpmで1分間遠心分離して均一に混合させ、室温で45分間反応させた後、10 μLの検出溶液を使用して製造したSa-XL665及びTK-ab-Cryptate混合溶液を添加し、1000 rpmで1分間遠心分離して均一に混合させ、室温で1時間反応させた後、BioTek Synergy H1計を使用してデータを読み取り、665 nmと620 nmでの読み取りデータを記録した。

【1127】

4. 実験データ処理方法：

BioTek Synergy H1計を使用してデータを読み取り、665 nmと620 nmでの読み取りデータを記録し、比率（665 nm／620 nm）を計算し、阻害率を計算し、Graphpad Prismソフトウェアを使用して濃度と阻害率の非線形回帰カーブフィッティングを実行し、IC₅₀値を取得した。

【1128】

5. 実験結果：

前記試験方法を通じて、様々なRET突然変異型キナーゼに対する具体的な実施例の化合物の試験データは表3に示された通りである。

【1129】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：様々なRET突然変異型キナーゼの活性に対する化合物の阻害IC₅₀値

実施例の番号	RET M 918T IC ₅₀ (nM)	CCDC6 -RET IC ₅₀ (nM)	KIF5B -RET IC ₅₀ (nM)	RET V 804M IC ₅₀ (nM)	RET V 804L IC ₅₀ (nM)
23	1.06	NA	NA	NA	NA
31	0.67	NA	NA	NA	NA
92	0.38	NA	NA	NA	NA
94	0.66	NA	0.97	1.8	0.74
97	0.79	NA	NA	NA	NA
106	0.47	NA	NA	NA	NA
152	0.21	0.85	0.53	0.6	0.24
153	0.17	1.74	0.36	3.0	0.23
168	0.41	0.98	0.42	0.6	0.49
175	0.37	1.72	0.50	1.1	0.28

注：表の「NA」は、試験されていないことを意味する。

前記試験方法を通じて、様々なRET突然変異型キナーゼに対する具体的な実施例の化合物の試験データは表2に示された通りである。

【1130】

6. 実験結論：

本発明の実施例の化合物は様々なRET突然変異型キナーゼに対して良好な阻害活性を示し、薬剤耐性突然変異RET M918T、KIF5B-RET及びRET V804Lにおける活性は有意であった。

【1131】

試験例2. KDRキナーゼ活性に対する本発明の化合物の阻害効果の検出

1. 実験目的：

当該実験の目的はKDRキナーゼ活性に対する化合物の阻害能力の検出することである。

【1132】

2.1 実験機器：

遠心分離機 (Eppendorf 5810R)；

マイクロプレートリーダー (BioTek Synergy H1)；

ピペット (Eppendorf & Rainin)

2.2 実験試薬：

KDRキナーゼはCarna社から購入し、商品番号は08-191であり；

HTRF KinEASE-TK kitはCisbio社から購入し、商品番号は62TKOPECであり；

ATPはThermoFisher社から購入し、商品番号はPV3227であり；

384ウェルプレートはPerkinElmer社から購入し、商品番号は6002790である。

2.3 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

【1133】

3. 実験方法：

本実験では、均質な時間分解蛍光（HTRF）法を使用して、KDRキナーゼに対する化合物の活性を検出した。本実験は384ウェルプレートで実施され、実験緩衝液（25 mMのHEPES、10 mMのMgCl₂、0.01%のTriton X-100）を使用して異なる濃度の化合物溶液を製造し、384ウェルプレートに添加し、更に希釈したKDRキナーゼ溶液（0.05 nM）と基質TK-substrate biotin（500 nM ~ 1 μM）及びKm濃度の（0.19 ~ 200 μM）ATP溶液添加し、総反応系は10 μLであり、1000 rpmで1分間遠心分離して均一に混合させ、室温で45分間反応させた後、10 μLの検出溶液を使用して製造したSa-XL665及びTK-ab-Cryptate混合溶液を添加し、1000 rpmで1分間遠心分離して均一に混合させ、室温で1時間反応させた後、BioTek Synergy H1マイクロプレートリーダーを使用してデータを読み取り、665 nmと620 nmでの読み取りデータを記録した。

10

【1134】

4. 実験データ処理方法：

BioTek Synergy H1計を使用してデータを読み取り、665 nmと620 nmでの読み取りデータを記録し、比率（665 nm / 620 nm）を計算し、阻害率を計算し、Graphpad Prismソフトウェアを使用して濃度と阻害率の非線形回帰カーブフィッティングを実行し、IC₅₀値を取得した。

20

【1135】

5. 実験結果：

前記試験方法を通じて、具体的な実施例の試験データを得、表4に示された通りである：

30

40

50

【表 4】

表 4 : R E T キナーゼ活性と K D R キナーゼ活性に対する化合物の阻害の相対的な I C₅₀ 値

実施例の番号	R E T I C ₅₀ (nM)	K D R I C ₅₀ (nM)	R a t i o (K D R / R E T)
1	0. 4 7	2 8	5 9
6	0. 7 9	2 7. 7	3 5
2 3	0. 6 9	1 1	1 6
3 1	0. 4 8	1 6	3 4
3 2	1. 2 2	1. 6	1. 3
3 4	0. 7 6	7 0. 0	9 2
6 2	1. 3	1 7	1 4
7 5	3. 6	1 2 4	3 5
8 5	1. 3	6 9	5 5
9 2	0. 3 9	8. 2	2 1
9 4	0. 3 1	2 3	7 3
9 7	0. 3 8	4 6	1 2 2
9 8	0. 4 1	9. 4	2 3
9 9	0. 3 2	2 4	7 5
1 0 6	0. 3 2	8 8	2 8 0
1 1 0	0. 7 5	2 3	3 0
1 1 1	1. 2	6 1	4 9
1 1 2	0. 4 9	1. 8	4
1 1 3	1. 1	8. 9	8
1 1 4	0. 4	5. 6	1 4
1 1 5	0. 7	4. 7	7
1 1 6	0. 4 9	6. 2	1 3
1 1 7	0. 8 3	2 1 3. 3	2 5 7
1 1 8	0. 7 1	6 0. 4	8 5

10

20

30

40

50

1 2 2	0. 4	1 1	2 7
1 2 3	1. 5 6	1 0 4. 8	6 7
1 2 7	0. 2 6	6. 5	2 5
1 2 8	0. 4 0	1 7 6	4 3 8
1 2 9	0. 4 2	1 3	3 0
1 3 8	0. 8	2 1. 6	2 7
1 4 0	1. 5 4	2 0 4. 4	1 3 3
1 4 1	0. 3 4	9	2 6
1 4 2	0. 3 1	3 7. 5	1 2 1
1 4 4	1. 1	2 0 9. 3	1 8 7
1 4 6	0. 8 5	1 8 5. 3	2 1 8
1 4 7	1. 1	1 5 0. 0	1 3 6
1 4 8	0. 5 8	1 8 3. 9	3 1 7
1 4 9	0. 5 8	2 5 7. 1	4 4 5
1 5 1	0. 3 5	1 1. 2	3 2
1 5 2 A	0. 4 8	3 5. 2 4	7 3
1 5 2	0. 3 4	2 1. 7	6 3
1 5 3	0. 3 8	4 4. 3 4	1 1 8
1 5 4	0. 3 3	1 4. 5	4 4
1 5 5	0. 2 5	3. 0	1 2
1 5 6	0. 2 5	4. 0	1 6
1 5 7	0. 4 4	1 8. 9	4 3
1 6 1	0. 3 7	7. 4	2 0
1 6 2	1. 0	2 4	2 4
1 6 3	0. 7 2	1 5. 8	2 2
1 6 5	1. 8	2 4 6. 6	1 3 7
1 6 8	0. 3 7	6. 9 0	1 9
1 7 5	0. 2 5	4 7. 0	1 8 5

【1 1 3 6】

6. 実験結論：

以上のデータは、本発明に示される実施例の化合物が、RETキナーゼ活性に対して強い阻害効果を有するが、KDRキナーゼ活性に対しては比較的に弱い阻害効果を有することを示している。2つの群のデータを比較すると、本発明の一連の化合物は、KDR／RETキナーゼ活性の阻害に対して高い選択性を有することが分かる。

【1 1 3 7】

二．細胞学実験試験

試験実施例1．TT細胞の増殖活性に対する本発明の化合物の阻害効果の検出

1. 実験目的：

当該実験の目的はT T細胞の増殖活性に対する本発明の化合物の阻害効果の検出することである。

【1138】

2. 1 実験機器：

マイクロプレートリーダー (BioTek Synergy H1) ；

ピペット (Eppendorf & Rainin) 。

2. 2 実験試薬：

T T細胞は、中国科学院のセルバンクから購入し；

CellTiter-Glo細胞はPromega社から購入し、商品番号はG7573である。

10

2. 3 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

【1139】

3. 実験方法：

T T細胞を適切なコンフルエンスまで培養した後、T T細胞を収集し、完全培地で細胞を適切な細胞濃度に調整し、細胞懸濁液を96ウェルプレートに塗布し、ウェルあたり90μLであり、37℃、5%CO₂インキュベーターに置いて一晚付着させ、DMSOと培基を使用してさまざまな濃度の化合物溶液を製造し、溶媒対照を設定し、化合物溶液を96ウェルプレートにウェルあたり10μL添加し、37℃、5%CO₂インキュベーターに置き、続いて72時間培養した後、CellTiter-Glo溶液を添加し、振とうして均一に混合し、その後、暗所で10分間培養し、BioTek Synergy H1マイクロプレートリーダーでデータを読み取った。

20

【1140】

4. 実験データ処理方法：

発光シグナル値を使用して阻害率を計算し、Graphpad Prismソフトウェアを使用して濃度と阻害率の非線形回帰カーブフィッティングを実行し、IC₅₀値を取得した。

【1141】

5. 実験結果：

30

40

50

【表 5】

表 5

実施例の番号	TT (MTC, R ET C 6 3 4 W) I C ₅₀ (nM)
1	11.53
23	11.00
31	17.00
34	29.30
92	13.13
94	18.99
97	9.44
98	18.11
99	20.71
100	14.62
103	23.63
104	14.97
106	18.97
110	6.59
112	2.07
122	9.45
125	12.22
126	9.17
127	5.87
128	13.30
129	19.60
138	24.67
138	25.11
140	29.61

10

20

30

40

50

1 4 1	9. 0 0
1 4 2	2 8. 5 3
1 4 6	2 7. 4 5
1 4 9	2 8. 4 0
1 5 2	1 4. 1 1
1 5 3	2 7. 7 8
1 5 4	1 2. 6 5
1 5 5	5. 1 8
1 5 6	6. 8 4
1 6 0	8. 6 5
1 6 1	1 3. 8 6
1 6 2	1 5. 0 1
1 6 4	5. 9 5
1 6 6	2 4. 3 9
1 6 7	3. 4 8
1 6 8	4. 1 0
1 6 9	1 3. 9 2
1 7 0	1 0. 5 1
1 7 1	1 7. 3 0
1 7 2	1 3. 7 7
1 7 3	1 7. 7 7
1 7 5	1 8. 5 1

10

20

30

【1 1 4 2】

6. 実験結論：

以上のデータは、本発明の実施例の化合物が、T T細胞の増殖に対して良好な阻害効果を有することを示している。

40

【1 1 4 3】

試験例2. Ba / F 3 K I F 5 B - R E T細胞の増殖活性に対する本発明の化合物の阻害効果の検出。

1. 実験目的：

Ba / F 3 K I F 5 B - R E T細胞の増殖活性に対する本発明の化合物の阻害効果を検出することである。

【1 1 4 4】

2. 装置と試薬：

2. 1 実験機器：

50

マイクロプレートリーダー (BioTek Synergy H1) ;
ピペット (Eppendorf & Rainin)。

2.2 実験試薬：

Ba/F3 KIF5B-RETはKang Yuan Bo Chuang Biotechnology (Beijing) Co., Ltd. から提供され、細胞番号はC VCL_UE86であり、細胞情報サイト<https://web.expasy.org/cellosaurus/>で調べることができ、当該安定した細胞株はIL-3に依存して成長する必要はない；

Cell Titer-Glo細胞はPromega社から購入し、商品番号はG7573である。

2.3 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

【1145】

3. 実験方法：

Ba/F3 KIF5B-RET細胞を適切なコンフルエンスまで培養した時、細胞を収集し、完全培地で細胞を適切な細胞濃度に調整し、細胞懸濁液を96ウェルプレートに広げ、ウェルあたり90 μ Lであり、37℃、5%CO₂インキュベーターに置いて一晩付着させ、DMSOと培基を使用してさまざまな濃度の化合物溶液を製造し、溶媒対照を設定し、化合物溶液を96ウェルプレートにウェルあたり10 μ Lを添加し、37℃、5%CO₂インキュベーターに置き、続いて72時間～144時間培養した後、Cell Titer-Glo溶液を添加し、振とうして均一に混合し、その後、暗所で10分間培養し、BioTek Synergy H1マイクロプレートリーダーでデータを読み取った。

【1146】

4. 実験データ処理方法：

発光シグナル値を使用して阻害率を計算し、Graphpad Prismソフトウェアを使用して濃度と阻害率の非線形回帰カーブフィッティングを実行し、IC₅₀値を取得した。

【1147】

5. 実験結果：

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6

実施例の番号	B a / F 3 K I F 5 B - R E
	T
	I C ₅₀ (nM)
1	24.62
23	13.00
31	12.00
34	28.88
94	22.62
95	27.83
99	16.94
100	15.42
103	18.55
104	13.54
106	15.90
125	15.30
126	7.06
138	30.64
142	19.61
146	32.10
148	33.97
149	17.96
151	16.77
152	11.05
153	22.56
154	7.03
155	14.84
156	5.33

10

20

30

40

50

1 5 7	2 6 . 3 0
1 6 0	5 . 5 9
1 6 1	8 . 5 9
1 6 2	2 2 . 4 6
1 6 4	1 2 . 0 4
1 6 6	3 4 . 7 3
1 6 7	6 . 0 4
1 6 8	4 . 7 9
1 6 9	1 5 . 6 2
1 7 0	1 3 . 6 6
1 7 1	2 3 . 9 3
1 7 2	1 6 . 7 9
1 7 3	2 1 . 9 3
1 7 5	1 5 . 4 9

10

20

【1148】

6. 実験結論：

以上のデータは、本発明の実施例の化合物が、Ba／F3 KIF5B－RET細胞の増殖に対して良好な阻害効果を有することを示している。

【1149】

試験例4．TT細胞の下流シグナル因子であるERKのリン酸化に対する本発明の化合物の阻害効果

30

1. 実験目的：

TT細胞の下流シグナル因子であるERKのリン酸化に対する本発明の化合物の阻害効果を検出することである。

【1150】

2. 実験装置と試薬：

2.1 実験機器：

イメージャ (Biorad ChemiDoc<商標>MP)；

ピペット (Eppendorf & Rainin)。

2.2 実験試薬：

40

pERK抗体はCell Signaling Technology社から購入し、商品番号は4370Sであり；

total ERK抗体はCell Signaling Technology社から購入し、商品番号は4696Sであり；

内部参照GAPDHはCell Signaling Technology社から購入し、商品番号は5174Sであり；

蛍光二次抗体はLIECOR社から購入して、商品番号はP／N 925－68071及びP／N 926－32210である。

2.3 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

50

【1151】

3. 実験方法：

本実験はWestern Blot法を使用してTT細胞の下流シグナル因子であるERKのリン酸化に対する本発明の化合物の阻害効果を検出することである。TT細胞を適切なコンフルエンスまで培養した時、細胞を収集し、完全培地で細胞を適切な細胞濃度に調整し、細胞懸濁液を96ウェルプレートに広げ、ウェル当たり1mLであり、37℃、5%CO₂インキュベーターに置いて一晚附着させ、異なる濃度（3.7nM、11.1nM、33.3nM、100nM、300nM）の化合物希釈溶液を添加し、37℃で2時間作用し、細胞上清を吸引し、PBSで1回洗浄し、ライセートでタンパク質を収集し、タンパク質変性後に以下のWestern blot実験を行った：タンパク質電気泳動は、120Vで約75分間電気泳動した後、セミドライトランスファーマシンを使用してメンブレンをPVDFメンブレンに10Vで45分間転写し、5%BSAで室温で1時間ブロッキングした後、PVDFメンブレンを適切なサイズのストリップに切断し、それぞれ製造した抗体希釈液で4℃で一晩培養し、メンブレンをTBSTで6回洗浄した後、ヤギ抗マウス二次抗体とヤギ抗ウサギ二次抗体で室温で1時間培養し、メンブレンをTBSTで6回洗浄し、Biorad ChemiDoc<商標>MPイメージングシステムでイメージングした。

10

【1152】

4. 実験データ処理方法：

タンパク質ストリップバンドを検出することにより、異なる濃度における、TT細胞におけるERKのリン酸化レベルに対する化合物の阻害効果を判断した。

20

5. 実験結果：

実施例152と実施例153の両方は、TT細胞におけるERKのリン酸化レベルを有意に阻害することができ、用量依存的な効果を示した。化合物をTT細胞と37℃で2時間培養した後、実施例152は300nM、100nM、33.3nM、及び11.1nMでERKのリン酸化をほぼ完全に阻害でき、3.7nMでは、ERKのリン酸化の約半分を阻害できた。一方、実施例153は、300nM、100nMでERKのリン酸化を完全に阻害でき、33.3nMで阻害の程度はやや減少し、11.1nMでERKのリン酸化レベルの半分を阻害でき、3.7nMで阻害レベルは弱かった。

【1153】

6. 実験結論：

以上の方法によれば、本発明の化合物は、TT細胞の下流シグナル因子であるERKのリン酸化に対して用量依存的な阻害効果を示した。

30

【1154】

三. Balb/Cマウスの薬物動態の検出

1. 研究目的：

Balb/Cマウスを試験動物として、以下の化合物の実施例を研究し、5mg/kgの用量で経口投与した時のマウス体内における血漿の薬物動態学的挙動を研究する。

2. 試験方法：

2.1 試験医薬：

本発明の実施例であり、自分で製造した化合物である。

2.2 試験動物：

Balb/Cマウス6匹／実施例、オス、Shanghai Jiesijie Laboratory Animal Co., Ltd.、動物生産許可番号（SCXK（Shanghai）2013-0006 NO.311620400001794）。

2.3 投与：

Balb/Cマウス、オス；一晚断食させた後、それぞれp.o.で投与し、投与量は5mg/kgであり、投与体積は10mL/kgである。

2.4 サンプルの製造：

0.5%のCMC-Na（1%のTween80）、超音波で溶解させ、透明な溶液又

40

50

は均一な懸濁液に製造した。

2. 5 サンプルの収集：

マウスは投与の前後、0、0.5、1、2、4、6、8、24時間で、0.1mLの血液を眼窩から採取し、EDTA-K₂試験管に入れ、4℃、6000rpmで6分間血漿を遠心分離し、-80℃で保存した。

2. 6 サンプルの処理：

- 40μLの血漿サンプルを160μLのアセトニトリルに添加して沈殿させ、混合した後、3500×gで5～20分間遠心分離した。

- 処理した後、100μLの上清溶液を取り、LC/MS/MSで試験化合物の濃度を分析した。

2. 7 液相分析

- 液相条件：島津LC-20ADポンプ
- 質量分析条件：AB Sciex API4000質量分析計
- カラム：phenomenex Gemu 5μm C18 50×4.6mm
- 移動相：A溶液は0.1%のギ酸水溶液であり、B溶液はアセトニトリルである。

- 流速：0.8mL/min

- 溶出時間：0～4.0分、溶離液は以下の通りである：

【1155】

【表7】

表7

時間/分	A液	B液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

【1156】

3. 試験結果と分析：

主な薬物動態パラメータはWinNonlin 6.1で計算して得られ、マウスの薬物動態実験の結果は以下の表8に示された通りである。

【1157】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8 マウスの薬物動態実験の結果

実施例 番号	薬物動態実験 (5 mg/kg)					
	ピーク時間	血中薬物濃 度	曲線下の面積	曲線下の面積	半減期	平均滞留時間
	$t_{\max}$ (ng /mL)	$C_{\max}$ (ng /mL)	AUC_{0-t} (ng mL×h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng mL×h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
23	0.5	328 3.3	13821.5	13830.0	2.1 8	3.76
31	0.5	370 6.7	21369.7	21511.8	3.3 7	4.91
34	0.5	192 0.0	16076.7	16389.2	4.2	5.84
94	0.5	278 6.7	18167.5	18230.7	2.9	4.61
106	0.5	312 0.0	18865.2	18904.9	2.6 6	4.71
117	0.5	149 0.0	6208.1	6220.8	2.1 9	3.80
125	0.5	161 6.7	13953.1	14019.7	3.4 5	5.22
142	2.0	194 3.3	21624.6	22084.0	4.2 6	6.51
146	0.5	934 0.0	24470.9	24473.6	1.7	2.85

10

20

30

40

50

148	0.5	132 6.7	7343.3	7369.3	2.3 4	4.27
149	0.5	308 3.0	27955.0	28150.0	3.2 6	5.56
152 A	0.5	281 6.7	13773.0	13789.2	2.4	4.07
152	1.0	293 6.7	10978.5	10981.2	1.3	2.90
153	1.0	392 0.0	14458.5	14460.7	1.2	2.70
154	2.0	240 0.0	20159.0	20251.0	3.0 5	5.24
157	0.5	170 3.3	7208.0	7218.5	1.7 3	3.47
168	0.5	468 0.0	51613.2	51946.2	3.2	6.0

10

20

30

【1158】

4. 実験結論：

表中のマウスの薬物動態実験の結果から、本発明の実施例の化合物は良好な代謝特性を示し、曝露量AUC及び最大血中薬物濃度C_{max}とも良好であることが分かる。

【1159】

四. Ba/F3 KIF5B-RET移植腫瘍モデルにおける腫瘍抑制実験

1. 実験目的：

ヌードマウスのBa/F3 KIF5B-RET細胞皮下移植腫瘍に対する試験化合物の抗腫瘍活性を評価することである。

40

【1160】

2. 実験装置と試薬：

2.1 機器：

超クリーンワークベンチ (BSC-1300II A2、Shanghai Boxun Industrial Co., Ltd医療機器工場)；

CO₂インキュベーター (311、Thermo)；

遠心分離機 (Centrifuge 5720R、Eppendorf)；

全自動セルカウンター (Countess II、Life)；

ピペット (10～20μL、Eppendorf)；

顕微鏡 (TS100、ニコン)；

50

ノギス（５００～１９６、ミットヨ、日本）；
細胞培養フラスコ（Ｔ２５／Ｔ７５／Ｔ２２５、Ｃorning）。

２．２ 試薬：

RPMI 1640（２２４００－０８９、Gibco）；
ウシ胎児血清（FBS）（１００９９－１４１、Gibco）；
リン酸緩衝生理食塩水（PBS）（１００１０－０２３、Gibco）。

２．３ 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

【１１６１】

３． 実験操作：

細胞バンクからBa／F3 KIF5B－RET細胞を取り出し、蘇生後にRPMI 1640培地（RPMI 1640＋１０％のFBS＋１％のGlu＋１％のP／S）に添加し、CO₂インキュベーター（インキュベーターの温度は３７℃であり、CO₂濃度は５％である）で培養し、細胞数が体内接種に必要な数に増えた場合、Ba／F3 KIF5B－RET細胞を収集した。全自動セルカウンターでカウントし、カウント結果に応じて細胞をPBSで再懸濁して細胞懸濁液（密度 $2 \times 10^7 / \text{mL}$ ）を製造し、後で使用するためにアイスボックスに入れた。

６～８週齢、メスBALB／cヌードマウスを使用し、体重は約１８～２２gである。マウスは、SPF級動物室で飼育し、単一ケージで飼育し、ケージあたり５匹のマウスであった。すべてのケージ、マット及び水は使用前に消毒し、すべての動物は、自由に食べる、飲むことができた。実験前に、マウスラット共用のイヤータグを付け、接種前に７５％の医療用アルコールを使用して接種部位の皮膚を消毒し、各マウスの右後背に０．１mLのBa／F3 KIF5B－RET細胞（ 2×10^6 個の細胞を含む）を皮下接種した。腫瘍体積が $60 \sim 200 \text{ mm}^3$ に達した時、群分け投与を開始し、群当たり５匹であった。各試験化合物を１日２回１４日間経口投与した。腫瘍体積を週に２回測定し、マウスの体重を量り、腫瘍TGI（％）を計算し、腫瘍TGI（％）を計算した。

【１１６２】

４． データ処理：

腫瘍体積（ mm^3 ）の計算式は： $V = V = 0.5 \times D \times d \times d$ であり、ここで、Dとdはそれぞれ腫瘍の長径と短径を表した。

TGI（％）の計算：

腫瘍が退縮しない場合、 $\text{TGI}(\%) = [(1 - (\text{特定の治療群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{当該治療群の投与開始時の平均腫瘍体積})) / (\text{溶媒対照群の治療終了時の平均腫瘍体積} - \text{溶媒対照群の治療開始時の平均腫瘍体積})] \times 100\%$ であり；

腫瘍が退縮した場合、 $\text{TGI}(\%) = [(1 - (\text{特定の治療群の投与終了時の平均腫瘍体積} - \text{当該治療群の投与開始時の平均腫瘍体積})) / \text{当該治療群の投与開始時の平均腫瘍体積}] \times 100\%$ である。

【１１６３】

５． 実験結果：

【表 9】

表 9 薬力学的パラメーター

群	腫瘍体積 (mm ³ 、Mean±SD)		TGI (%)
	Day 0	Day 14	Day 14
23 10 mg /kg	100.80±3 1.28 (101.24 ± 35.15)	232.46±133. 65 (1,536.07 ± 263.57)	90.82
94 30 mg /kg	132.34±1 9.40 (133.86 ± 28.86)	118.64±84.3 4 (1,366.89 ± 291.81)	110.3 5
146 30 mg /kg	133.41±1 8.82 (133.86 ± 28.86)	98.26±33.71 (1,366.89 ± 291.81)	126.3 5
152A 10 mg /kg	100.24±2 7.85 (101.24 ± 35.15)	247.52±85.6 5 (1,536.07 ± 263.57)	89.74
152 10 mg /kg	126.13±1 7.24 (126.52 ± 16.11)	219.86±64.3 1 1,882.69 ± 968.48)	94.66

10

20

30

40

50

153 10 mg /kg	126.93±1 6.98 (126.52 ± 16.11)	330.85±147. 00 (1,882.69 ± 968.48)	88.39
154 10 mg /kg	100.40±2 9.77 (101.24 ± 35.15)	276.69±106. 21 (1,536.07 ± 263.57)	87.71
168 10 mg /kg	101.59±3 6.86 (101.24 ± 35.15)	40.84±53.92 (1,536.07 ± 263.57)	159.8 0

注：括弧内のデータは、当該実施例に対応する空白QD x 3w群（即ち、対照群）の相応する時間の腫瘍体積を表す。

【1164】

6. 実験結論：

以上のデータは、14日間の連続経口投与後、本発明の実施例化合物が、Ba/F3 KIF5B-RETヌードマウス異種移植腫瘍の増殖を有意に阻害できることを示している。

【1165】

五. ヒト骨髄様甲状腺癌細胞TTの皮下異種移植腫瘍モデルに関する薬力学的実験

1. 実験目的：

BALB/cヌードマウスを試験動物とし、ヒト骨髄様甲状腺癌細胞TT異種移植腫瘍モデルを使用して体内薬物力学的実験を実行して試験化合物の抗腫瘍効果を評価することである。

2. 実験装置と試薬：

2.1 機器：

CO₂インキュベーター（311、Thermo）；
高速冷蔵遠心分離機（Multifuge X3R、Thermo）；
自動セルカウンター（Mini-006-0484、Cellometer）；
バイオキャビネット（1300 SERIES A2、Thermo）；
電子天びん（JJ300Y、常熟Shuangjie）；
ノギス（0～150mm/0.01mm、日本ミツトヨ）。

2.2 試薬：

F-12K（21127-022、Gibco）；
ウシ胎児血清（FBS）（10099-141、Gibco）；
ストレプトマイシン二重抗体（PS）（SV30010、Hyclone）。

3. 試験動物：

BALB/cヌードマウス、メス、6～8週齢、体重18～22g、Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltdから提供された。

【1166】

4 試験化合物：

本発明の実施例の化合物であり、自分で製造した化合物である。

5. 実験操作：

5. 1 細胞の培養：

TT細胞を体外で単層培養し、培養条件は：F-12K培地に20%の熱不活化ウシ胎児血清と1%のペニシリン-ストレプトマイシン二重抗体を添加し、37℃、5%のCO₂であった。週に2回、トリプシン-EDTAによる消化を行い、継代培養した。細胞が指数増殖期にある時、細胞を収集し、カウントし、接種した。

5. 2 腫瘍接種：

細胞TTが対数増殖期にある時、完全に成長してからに収集して、90%以上の生存率を保証した。約 1×10^7 個のTT細胞を含む0.2mLの細胞懸濁液（細胞をF-12K培地に懸濁し、50%のマトリゲルを添加した）を各マウスの右後背部に皮下接種し、腫瘍平均体積が約150~200mm³に達した時群分け投与を開始した。

5. 3 実験の群分けと投与：

1. 群分け当日は0日目(D0)である。BID投与の間隔は6~8h/18~16hである。最初の投与はD0日の午後であり、最後の投与はD21日の午前で。

2. 投与容積：ヌドマウスの体重に応じて10L/gである。

動物飼料：動物が到着した後、7日間実験環境で飼育してから実験を開始した。動物は、SPFクラスのIVC（独立した空気供給システム）ケージ（ケージ当たり5匹）で飼育された。

動物の群分け：投与前に動物の体重を測定し、腫瘍の体積を測定した。腫瘍の体積に応じて無作為で群を分け（無作為群分け設計）、群当たり5匹であった。

観察：動物の健康と死亡を毎日監視し、定期的に行方活動、食物と水の摂取量、体重の変化（週に2回又は隔日で体重を測定）、身体的兆候又はその他の異常のような動物の日常行動に対する薬物の影響の観察した。各群の動物数に基づいて、群内の動物の死亡数と副作用を記録した。

実験指標：腫瘍の直径を週に2回ノギスで測定した。腫瘍体積の計算式は： $V = a \times b^2 / 2$ であり、ここで、aとbはそれぞれ腫瘍の長径と短径を表した。化合物の抗腫瘍効果は、TGI(%)によって評価された。 $TGI(\%) = (1 - (TV_{Treatment}/Dx - TV_{Treatment}/D1) / (TV_{Control}/Dx - TV_{Control}/D1)) \times 100\%$ 。腫瘍抑制効果は $TGI = (1 - (TW_{control} - TW_{treatment}) / TW_{control}) \times 100\%$ でk計算した。 $TGI \geq 58\%$ は、試験物質が腫瘍増殖を効果的に阻害できることを示し、 $TGI \geq 90\%$ は、試験物質が腫瘍増殖を非常に効果的に阻害できることを示す。

5. 4 データの分析：

T検定は、2つの群間の比較に使用される。3つ以上の群間の比較にはone-way ANOVAが使用される。F値に有意な差がある場合、ANOVA分析の後に多重比較を行わなければならない。GraphPadPrism5.0を使用して全てのデータの分析を行う。

【1167】

6. 実験結果：

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10 薬力学的パラメーター

群	腫瘍体積 (mm ³ 、平均±SEM)		腫瘍抑制率T
	d 0	d 22	G I
V e h i c l e	<u>206.10</u> <u>±22.69</u>	<u>1,276.23±</u> <u>161.33</u>	二
<u>94</u> <u>30 mg/kg</u>	<u>199.73</u> <u>±24.07</u>	<u>203.56±3</u> <u>1.74</u>	<u>99.64%</u>
<u>168</u> <u>10 mg/kg</u>	<u>205.23</u> <u>±16.57</u>	<u>144.14±8.</u> <u>95</u>	<u>129.7</u> <u>7%</u>

10

【1168】

7. 実験結論：

以上のデータは、21日間の連続経口投与後、本発明の実施例化合物が、甲状腺癌細胞TTのヌードマウス移植腫瘍の増殖を有意に阻害できることを示している。

20

【1169】

以上では本発明の具体的な実施様態を記載したが、当業者は、これらが単なる例であり、本発明の原理及び本質から逸脱しない限り、これらの実施形態に様々な変更又は修正を行うことができることを理解すべきである。従って、本発明の保護範囲は添付の特許請求の範囲によって限定される。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/4545(2006.01)
A 6 1 K 31/501(2006.01)
A 6 1 K 31/496(2006.01)
A 6 1 K 31/444(2006.01)
A 6 1 K 31/519(2006.01)
C 0 7 D 471/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/519
C 0 7 D 471/14

C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 201910816375.8

(32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 201910895078.7

(32)優先日 令和1年9月20日(2019.9.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202010177893.2

(32)優先日 令和2年3月13日(2020.3.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

maceutical Group Co., Ltd.

中華人民共和國222047江▲蘇▼省▲連▼云港市▲經▼▲濟▼▲技▼▲術▼▲開▼▲發▼区
Economic and Technological Development Zone, L
ianyungang, Jiangsu 222047, China

(74)代理人 110000578

名古屋国際弁理士法人

(72)発明者 ▲蘇▼▲イー▼▲東▼

中華人民共和國201203上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲驗▼区金科路3728
号11幢

(72)発明者 汪▲軍▼

中華人民共和國201203上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲驗▼区金科路3728
号11幢

(72)発明者 ▲包▼如迪

中華人民共和國201203上▲海▼市浦▲東▼新区自由▲貿▼易▲試▼▲驗▼区金科路3728
号11幢

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2018/071447 (WO, A1)

国際公開第2019/075108 (WO, A1)

国際公開第2018/071454 (WO, A1)

国際公開第2017/011776 (WO, A1)

国際公開第2020/063751 (WO, A1)

国際公開第2020/200316 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 31/

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)