

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-500362

(P2017-500362A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 A	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 177 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-542956 (P2016-542956)	(71) 出願人	516026343
(86) (22) 出願日	平成26年12月18日 (2014.12.18)		イグナイタ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月24日 (2016.8.24)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/071040		ディエゴ フリントコート アヴェニュー
(87) 国際公開番号	W02015/100117		1 1 1 1 1
(87) 国際公開日	平成27年7月2日 (2015.7.2)	(74) 代理人	100106002
(31) 優先権主張番号	61/920,819		弁理士 正林 真之
(32) 優先日	平成25年12月26日 (2013.12.26)	(74) 代理人	100120891
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 林 一好
		(74) 代理人	100165157
			弁理士 芝 哲央
		(74) 代理人	100126000
			弁理士 岩池 満
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン誘導体およびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、A X L および c - M E T キナーゼ阻害剤としてのピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン誘導体およびその使用に関する。

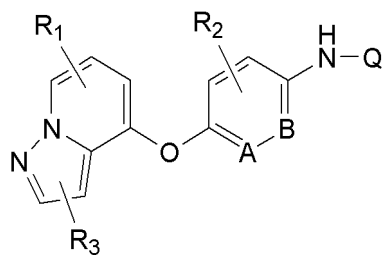
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

[式中、 R_1 は、H；ハロ； $-C_{1-6}$ アルキル； $-C_{1-6}$ アルコキシ；任意に置換されたピリジル；任意に置換されたピリミジニル；任意に置換されたピラジニル；任意に置換されたピラゾリル；任意に置換されたイミダゾリル；任意に置換されたイソオキサゾリル；任意に置換されたオキサゾリル；任意に置換されたチアゾリル；任意に置換されたイソチアゾリル；任意に置換されたモルホリニル；任意に置換されたピペラジニル；任意に置換されたピペリジニル；任意に置換されたテトラヒドロピラニル；任意に置換されたピロリジニル；テトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシド；チオモルホリニル 1, 1 - ジオキシド；ピロリジニル - オン；ピペリジニル - オン；任意に置換された $-NH-$ アリール；任意に置換された $-NH-$ ピリジル；任意に置換された $-NH-$ ピリミジニル； $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル； $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ ； $-NHS(O)_2 C_{1-6}$ アルキル； $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)OC_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)NHC_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ ；任意に置換された $-NHC(O)-$ ピペラジニル；または任意に置換された $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ ピペラジニルであり、

20

各々の R_2 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-O-$ アルカリル、またはトリハロアルキルであり、

30

R_3 は、H またはハロであり、

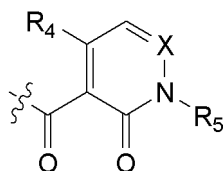
A は、 CR_2 または N であり、

B は、 CR_2 または N であり、

Q は、ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-S(O)_2$ アリール；ハロまたは $-C(O)NH$ フェニルで任意に置換されたピリジル；ピリミジニル；ピラジニル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-NHC(O)-$ アルカリル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(S)-NHC(O)-$ アルカリル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-$ アルカリル；ハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)NH-$ アリール；ハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)-O-$ アリール；あるいは

40

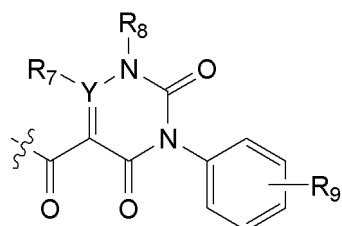
【化 2】



(式中、X は CR_6 (ここで R_6 は H または C_{1-6} アルキルである) または N であり、 R_4 は、H； C_{1-6} アルコキシ；ハロ； $-OC_{1-6}$ アルキレン - C_{1-6} アルキル

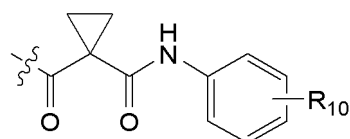
50

; -NH C₁₋₆ アルキル; または -N (C₁₋₆ アルキル)₂ であり、
 R₅ は、ハ口もしくは C₁₋₆ アルキルで任意に置換されたアリール; またはハ口もしくは C₁₋₆ アルキルで任意に置換されたアルカリルである); あるいは
 【化 3】



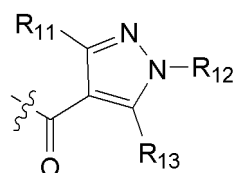
10

(式中、Y は C または N であり、
 R₇ は、H または C₁₋₆ アルキルであり;
 R₈ は、H; C₁₋₆ アルキレン-O-C₁₋₆ アルキル; C₁₋₆ アルキル; C₁₋₆ アルキレン-O-C₁₋₆ アルカリル; C₁₋₆ アルキレン-OH であり、
 R₉ は、H、C₁₋₆ アルキル; またはハ口である); あるいは
 【化 4】



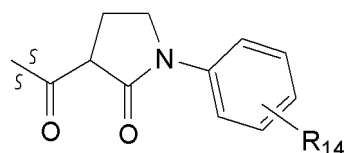
20

(式中、R₁₀ は、H; ハ口; または C₁₋₆ アルキルである); あるいは
 【化 5】



30

(式中、R₁₁ は、H または C₁₋₆ アルキルであり;
 R₁₂ は、H; C₁₋₆ アルキル; またはハ口で任意に置換されたアリールであり;
 R₁₃ は、H; C₁₋₆ アルキル; またはトリハ口 C₁₋₆ アルキルである); あるいは
 【化 6】



40

(式中、R₁₄ は、H; C₁₋₆ アルキル; またはハ口である)である]
 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

A が C R₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B が C R₂ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

50

B が N である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

各々の R_2 が独立して H またはハロである、請求項 2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

ハロが F である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

各々の R_2 が独立して - C_{1-6} アルキル、- C_{1-6} アルコキシ、- OH、- O - アルカリル、またはトリハロアルキルである、請求項 2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R_3 が H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

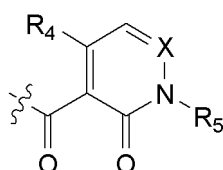
【請求項 10】

R_3 がハロである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

Q が

【化 7】



20

である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

X が CR_6 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_6 が H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R_6 が C_{1-6} アルキルである、請求項 12 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

X が N である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_4 が H ; C_{1-6} アルコキシ ; またはハロである、請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R_4 が - OC_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル ; または - NHC_{1-6} アルキル ; または - $N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ である、請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

40

R_5 がアリールである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R_5 がハロまたは C_{1-6} アルキルで置換されたアリールである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R_5 がアルカリルである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

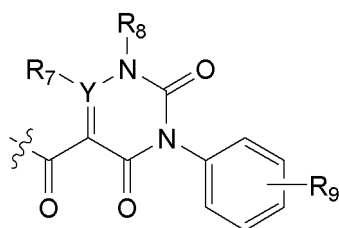
【請求項 21】

R_5 がハロまたは C_{1-6} アルキルで置換されたアルカリルである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

50

Q が、
【化 8】



10

である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

Y が C である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

Y が N である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

R₇ が H である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R₇ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R₈ が H ; C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 28】

R₈ が C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルカリルまたは C₁ - 6 アルキレン - OH である、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R₉ が H である、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R₉ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

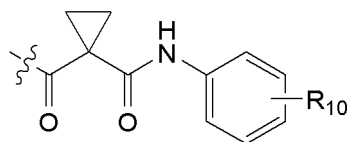
【請求項 31】

R₉ がハロである、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 32】

Q が、
【化 9】



40

である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R₁₀ が H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

R₁₀ がハロである、請求項 32 に記載の化合物。

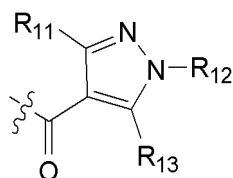
【請求項 35】

R₁₀ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 36】

Q が、

【化 1 0】



である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R₁₁ が H である、請求項 3 6 に記載の化合物。

10

【請求項 3 8】

R₁₁ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R₁₂ が H である、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R₁₂ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R₁₂ がアリールである、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R₁₂ がハロで置換されたアリールである、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 4 3】

R₁₃ が H である、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R₁₃ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 5】

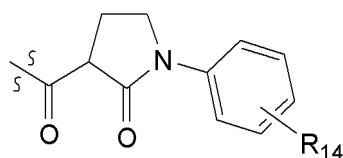
R₁₃ がトリハロ C₁ - 6 アルキルである、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

Q が、

30

【化 1 1】



である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R₁₄ が H である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R₁₄ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 4 6 に記載の化合物。

40

【請求項 4 9】

R₁₄ がハロである、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

Q がハロまたは C₁ - 6 アルキルで任意に置換された - S (O)₂ アリールである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Q がハロまたは - C (O) N H フェニルで任意に置換されたピリジル ; ピリミジニル ; またはピラジニルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

50

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-NH-C(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(S)-NH-C(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

Q がハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)-NH-$ アリールである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 56】

Q がハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)-O-$ アリールである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

R_1 が H である、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

R_1 がハロである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

R_1 が $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 60】

R_1 が $-C_{1-6}$ アルコキシである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

R_1 が任意に置換されたピリジルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

R_1 が任意に置換されたピリミジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

R_1 が任意に置換されたピラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 64】

R_1 が任意に置換されたピラゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R_1 が任意に置換されたイミダゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

R_1 が任意に置換されたイソオキサゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 67】

R_1 が任意に置換されたオキサゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

R_1 が任意に置換されたチアゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

R_1 が任意に置換されたイソチアゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R_1 が任意に置換されたモルホリニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R_1 が任意に置換されたピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R_1 が任意に置換されたピペリジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R_1 が任意に置換されたテトラヒドロピラニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 7 4】

R_1 が任意に置換されたピロリジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R_1 がテトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシドである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

R_1 がチオモルホリニル 1, 1 - ジオキシドである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7 7】

R_1 がピロリジニル - オンである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 8】

R_1 がピペリジニル - オンである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

R_1 が任意に置換された - NH - アリールである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 0】

R_1 が任意に置換された - NH - ピリジルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 8 1】

R_1 が任意に置換された - NH - ピリミジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 2】

R_1 が - C (O) N H C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R_1 が - C (O) N (C _{1 - 6} アルキル) ₂ である、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 4】

R_1 が - N H S (O) ₂ C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 8 5】

R_1 が - N (C _{1 - 6} アルキル) S (O) ₂ C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R_1 が - N H C (O) C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 7】

R_1 が - N C _{1 - 6} アルキル C (O) C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のい

50

れか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

R_1 が $-NHC(O)OC_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

R_1 が $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 90】

R_1 が $-NHC(O)NHC_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 91】

R_1 が $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)₂ である、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

R_1 が任意に置換された $-NHC(O)-$ ピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 93】

R_1 が任意に置換された $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ ピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 94】

請求項 1 ~ 93 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるがんを治療する方法。

【請求項 95】

前記がんが、白血病、結腸がん、黒色腫、腎がん、肝がん、胃がん、乳がん、または脳腫瘍である、請求項 94 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年12月26日に提出された米国仮特許出願第61/920,819号の優先権を主張し、その全体は参照により本明細書に援用される。

30

【0002】

本発明は、AXLおよびc-METキナーゼ阻害剤としてのピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体およびその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として活性を有する化合物に関する。プロテインキナーゼは、細胞外メディエーターおよび環境の変化に応答して細胞の活性化、成長および分化を制御するシグナル伝達事象に関与する。不適切に高いプロテインキナーゼ活性が、多くの疾患において、直接または間接的に関与する。例えば、高いプロテインキナーゼ活性の結果、キナーゼについての制御機構の機能不全、例えば、酵素の変異、過剰発現もしくは不適切な活性化に関連するもの、またはキナーゼの上流もしくは下流でサイトカインもしくは成長因子の過剰生産もしくは過小生産を生じる可能性がある。これらの例の全てにおいて、キナーゼの活性の選択的阻害は有益な効果を有すると予想される。

40

【0004】

受容体チロシンキナーゼ(RTK)は一般に、受容体二量化、および次に細胞質ドメイン内のチロシン残基の自己リン酸化を促進するリガンドにより活性化される。これらのリン酸化チロシン残基とのシグナル伝達タンパク質の結合により、さらに下流のシグナル伝達が導かれる。AXLファミリーRTKは、それらが、典型的な成長因子よりむしろ血液凝固因子に似ているビタミンK依存性タンパク質ファミリーのメンバーである、GAS6

50

により活性化されるという点で特有である。受容体チロシンキナーゼ AXL (Uf o および Ty r o 7 としても知られている) は Ty r o 3 (S k y) および Mer (Ty r o 1 2) を含むチロシン受容体のファミリーに属する。ヒト AXL は 894 アミノ酸ポリペプチドの合成を誘導できる 2 , 6 8 2 - b p のオープンリーディングフレームである。G A S 6 / AXL の重要な細胞機能には、細胞接着、遊走、貪食、およびアポトーシスの阻害が含まれる。G A S 6 および AXL ファミリー受容体は組織および疾患特異的に高度に調節される。

【 0 0 0 5 】

AXL は、細胞内領域が受容体チロシンキナーゼの典型的な構造を有し、細胞外ドメインが、カドヘリン型接着分子と類似したフィブロネクチン I I I および I g モチーフを含むという点で、特有の分子構造により特徴付けられる。発生の間、AXL は脳を含む種々の器官において発現され、これにより、この R T K は間葉および神経発生に関与していることが示唆される。成人において、AXL 発現は低い、種々の腫瘍において高い発現レベルに戻る。これまで、G A S 6 は AXL についての単一の活性化リガンドである。

10

【 0 0 0 6 】

AXL の腫瘍形成の潜在性は慢性骨髄性白血病において最初に発見されたが、それは他のがん種の進行および転移において役割を果たすことが実証されている。AXL および / または AXL リガンド、G a s h の増加した発現が、卵巣、黒色腫、腎細胞がん、子宮平滑筋腫、子宮内膜がん、甲状腺がん、胃がん、乳がん、N S C L C 、 C M L 、 A M L 、大腸がん、前立腺がん、種々のリンパ腫、および食道がんを含む、複数のヒト悪性腫瘍において示されている。AXL の増加した発現の生化学的作用は、増加した発がん性形質転換、細胞生存、増殖、遊走、血管形成、および細胞接着に関連している。インビボでのがんモデルの標的検証研究により、これらのモデルにおいて R N A i により遮断された腫瘍成長により A x l 発現の阻害が示されている (例えば非特許文献 1 を参照のこと)。

20

【 0 0 0 7 】

がんおよび腫瘍形成との関連に加えて、R T K は複数の他の細胞および生理学的機能に関与している。これらには、血管平滑筋恒常性、血小板機能、血栓安定化、先天性免疫、および炎症の調節が含まれる。

【 0 0 0 8 】

c M E T キナーゼはまた、受容体チロシンキナーゼである。c M E T に対するリガンドである H G F (散乱因子としても知られている肝細胞成長因子) は中胚葉起源の細胞により分泌されるのに対して、c M E T はパラクリン上皮 - 間葉細胞シグナル伝達を生じる上皮 / 内皮起源の細胞で主に発現される。c M E T の細胞外領域に対する H G F の結合により、細胞内 c M E T チロシンキナーゼ活性が活性化される。

30

【 0 0 0 9 】

c M E T は、細胞増殖、アポトーシス、運動性、および細胞間相互作用の解離、形態形成、血管形成、および上皮 - 間葉遷移を調節するタンパク質リン酸化事象に関与すると考えられる。c M E T の誤調節は調節されていない細胞増殖および生存を導く可能性がある。c M E T は、浸潤性成長、腫瘍形成、および転移への進行の重要な調節因子であると考えられる。c M E T 遺伝子増幅、変化、変異、およびタンパク質過剰発現または自己分泌もしくはパラクリン機構による c M E T の活性化が、広範ながん種において検出されている。例えば、ヒトの胃がん組織において、c M E T が過剰発現し、増幅することが見いだされている。ヒトの肺、甲状腺および乳房の膠芽細胞腫およびがん腫において、c M E T が、増加した H G F レベルおよび自己分泌シグナル伝達の結果として活性化することが見いだされている。ヒトの肺がん組織において、c M E T シグナル伝達が薬物耐性の機構として上方制御されることが見いだされている。一般的でないが、c M E T における変異の活性化が、散発性および遺伝性乳頭状腎細胞がん、頭頸部扁平上皮がんならびに胃および肺がんにおいて報告されている。さらに、様々なヒト腫瘍 (限定されないが、結腸、口腔扁平上皮細胞、食道、胃、膵臓、および前立腺がんの腎臓、卵巣、肝細胞、非小細胞肺、骨、肝転移を含む) において見いだされている増加した発現である、最も一般的な c M E

40

50

T 変化は予後不良と相関する。

【 0 0 1 0 】

まとめると、A X L および c M E T タンパク質は、がんを含む、多くのヒト障害において重要な役割を有するよう見える。したがって、これらのタンパク質は、がんおよび他の状態を治療するための新規治療剤の発見および開発に魅力的であり、有益な標的である。A X L および c M E T により媒介されるおよび / またはそれらと関連する障害を治療するための特異的および選択的阻害剤を設計する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 1 1 】

10

【非特許文献 1】L i , Y . ら、O n c o g e n e 2 0 0 9、2 8 : 3 4 4 2 - 3 4 5 5

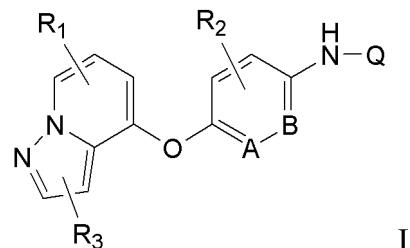
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明は式 I の化合物：

【化 1】



20

(式中、A、B、R₁、R₂、R₃ および Q は、本明細書に定義される通りである) に関する。がんを処置するために式 I の化合物を使用する方法もまた、記載される。

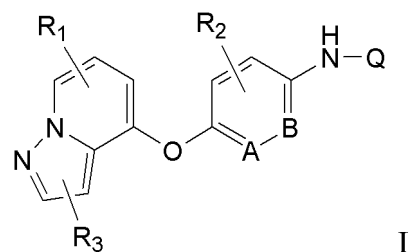
【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

本発明は式 I の化合物：

30

【化 2】



[式中、R₁ は、H ; ハロ ; - C₁ - 6 アルキル ; - C₁ - 6 アルコキシ ; 任意に置換されたピリジル ; 任意に置換されたピリミジニル ; 任意に置換されたピラジニル ; 任意に置換されたピラゾリル ; 任意に置換されたイミダゾリル ; 任意に置換されたイソオキサゾリル ; 任意に置換されたオキサゾリル ; 任意に置換されたチアゾリル ; 任意に置換されたイソチアゾリル ; 任意に置換されたモルホリニル ; 任意に置換されたピペラジニル ; 任意に置換されたピペリジニル ; 任意に置換されたテトラヒドロピラニル ; 任意に置換されたピロリジニル ; テトラヒドロチオピラニル 1 , 1 - ジオキシド ; チオモルホリニル 1 , 1 - ジオキシド ; ピロリジニル - オン ; ピペリジニル - オン ; 任意に置換された - NH - アリール ; 任意に置換された - NH - ピリジル ; 任意に置換された - NH - ピリミジニル ; - C (O) N H C₁ - 6 アルキル ; - C (O) N (C₁ - 6 アルキル)₂ ; - N H S (O)₂ C₁ - 6 アルキル ; - N (C₁ - 6 アルキル) S (O)₂ C₁ - 6 アルキル ; - N H C

40

50

(O)C₁₋₆ アルキル; -NC₁₋₆ アルキルC(O)C₁₋₆ アルキル; -NHC(O)OC₁₋₆ アルキル; -NC₁₋₆ アルキルC(O)OC₁₋₆ アルキル; -NHC(O)NHC₁₋₆ アルキル; -NC₁₋₆ アルキルC(O)N(C₁₋₆ アルキル)₂; 任意に置換された -NHC(O)-ピペラジニル; または任意に置換された -NC₁₋₆ アルキルC(O)-ピペラジニルであり、

R₂ は、H、ハロ、-C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₆ アルコキシ、-OH、-O-アルカリル、またはトリハロアルキルであり、

R₃ は、Hまたはハロであり、

A は、CR₂ またはNであり、

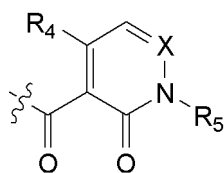
B は、CR₂ またはNであり、

10

Q は、ハロまたはC₁₋₆ アルキルで任意に置換された -S(O)₂ アリール; ハロまたは -C(O)NHフェニルで任意に置換されたピリジル; ピリミジニル; ピラジニル; ハロまたはC₁₋₆ アルキルで任意に置換された -C(O)-NHC(O)-アルカリル; ハロまたはC₁₋₆ アルキルで任意に置換された -C(S)-NHC(O)-アルカリル; ハロまたはC₁₋₆ アルキルで任意に置換された -C(O)-アルカリル; ハロ、C₁₋₆ アルキル、またはC₁₋₆ アルコキシで任意に置換された -C(O)NH-アリール; ハロ、C₁₋₆ アルキル、またはC₁₋₆ アルコキシで任意に置換された -C(O)-O-アリール; あるいは

【化3】

20



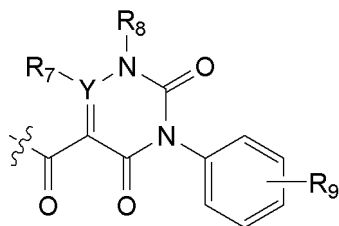
(式中、XはCR₆(ここでR₆はHまたはC₁₋₆ アルキルである)またはNであり、

R₄ は、H; C₁₋₆ アルコキシ; ハロ; -OC₁₋₆ アルキレン-C₁₋₆ アルコキシ; -NHC₁₋₆ アルキル; または -N(C₁₋₆ アルキル)₂ であり、

R₅ は、ハロもしくはC₁₋₆ アルキルで任意に置換されたアリール; またはハロもしくはC₁₋₆ アルキルで任意に置換されたアルカリルである); あるいは

【化4】

30



(式中、YはCまたはNであり、

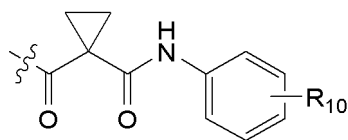
R₇ は、HまたはC₁₋₆ アルキルであり;

R₈ は、H; C₁₋₆ アルキレン-O-C₁₋₆ アルキル; C₁₋₆ アルキル; C₁₋₆ アルキレン-O-C₁₋₆ アルカリル; またはC₁₋₆ アルキレン-OHであり、

40

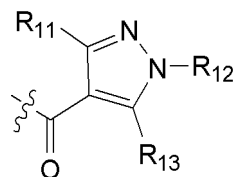
R₉ は、H、C₁₋₆ アルキル; またはハロである); あるいは

【化5】



(式中、R₁₀ は、H; ハロ; またはC₁₋₆ アルキルである); あるいは

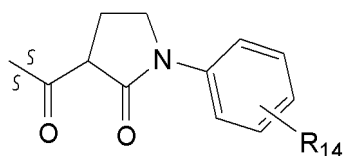
【化 6】



(式中、 R_{11} は、H または C_{1-6} アルキルであり；
 R_{12} は、H； C_{1-6} アルキル；または八口で任意に置換されたアリールであり；
 R_{13} は、H； C_{1-6} アルキル；またはトリハ口 C_{1-6} アルキルである)；あるいは

10

【化 7】



(式中、 R_{14} は、H； C_{1-6} アルキル；または八口である)である]
 およびその薬学的に許容可能な塩に関する。

20

【0014】

本発明の化合物はまた、ケト-エノール互変異性体などの互変異性型を含んでもよい。互変異性型は平衡であってもよい、または適切な置換により1つの形態に立体的に固定されてもよい。

【0015】

本発明の好ましい実施形態において、Aは CR_2 である。他の実施形態において、AはNである。本発明のいくつかの実施形態において、Bは CR_2 である。さらに他の実施形態において、BはNである。好ましい実施形態において、Aは CR_2 であり、Bは CR_2 である。他の実施形態において、AはNであり、Bは CR_2 である。他の実施形態において、Aは CR_2 であり、BはNである。さらに他の実施形態において、AはNであり、BはNである。

30

【0016】

Aおよび/またはBが CR_2 であるこれらの実施形態において、各々の R_2 は、独立して、H、八口、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-O$ -アルカリル、またはトリハ口アルキルである。好ましくは、 R_2 はHまたは八口、好ましくはFである。他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルである。他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、および*tert*-ブトキシである。さらに他の実施形態において、 R_2 は $-OH$ である。さらに他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、 $-O$ -アルカリル、例えば、ベンジルである。あるいは、各々の R_2 は、独立して、トリハ口アルキル、例えば、トリフルオロメチルである。

40

【0017】

本発明の好ましい実施形態において、各々の R_2 は、独立して、H、八口、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-O$ -アルカリル、またはトリハ口アルキルである。好ましくは、 R_2 はHまたは八口、好ましくはFである。他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルである。他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、および*tert*-ブト

50

キシである。さらに他の実施形態において、 R_2 は -OH である。さらに他の実施形態において、各々の R_2 は、独立して、-O-アルカリル、例えば、ベンジルである。あるいは、各々の R_2 は、独立して、トリハロアルキル、例えば、トリフルオロメチルである。

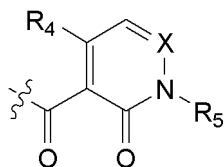
【0018】

いくつかの実施形態において、 R_3 は H である。他の実施形態において、 R_3 はハロ、例えば、F、Cl、または Br である。

【0019】

本発明の好ましい実施形態において、Q は、

【化8】



10

(式中、XはCR₆またはNである)

である。好ましくは、XはCR₆である。特定の実施形態において、 R_6 はHである。他の実施形態において、 R_6 はC₁-6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルである。本発明の他の実施形態において、XはNである。

20

【0020】

これらの実施形態において、 R_4 は、好ましくは、Hである。他の実施形態において、 R_4 はC₁-6アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどである。他の実施形態において、 R_4 はハロ、例えば、F、Cl、またはBrである。さらに他の実施形態において、 R_4 は、-OC₁-6アルキレン-O-C₁-6アルキルである。これらの実施形態において、アルキレンは、好ましくは、1、2、または3個の炭素を含み、O-C₁-6アルキルは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどである。好ましい-O-C₁-6アルキレン-O-C₁-6アルキル部分は、例えば、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃を含む。他の実施形態において、 R_4 は-NHC₁-6アルキル、例えば、-NHCH₃または-NHCH₂CH₃である。さらに他の実施形態において、 R_4 は-N(C₁-6アルキル)₂、例えば、-N(CH₃)₂である。

30

【0021】

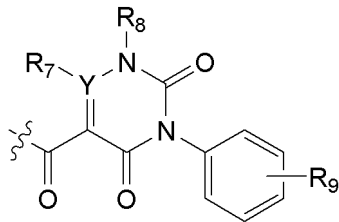
また、これらの実施形態において、 R_5 はアリール、好ましくは、フェニルまたはナフチルである。あるいは、 R_5 は、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換された、フェニルまたはナフチルなどのアリールである。他の実施形態において、 R_5 は、C₁-6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどで置換された、フェニルまたはナフチルなどのアリールである。他の実施形態において、 R_5 は、アルカリル、例えば、ベンジルである。さらに他の実施形態において、 R_5 は、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換された、アルカリル、例えば、ベンジルである。さらに他の実施形態において、 R_5 は、C₁-6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルで置換された、アルカリル、例えば、ベンジルである。

40

【0022】

本発明のいくつかの実施形態において、Q は、

【化 9】



である。いくつかの実施形態において、YはCである。他の実施形態において、YはNである。

10

【0023】

好ましい実施形態において、R₇はHである。他の実施形態において、R₇は、C₁ - 6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、またはtert - ブチルである。

【0024】

さらに他の実施形態において、R₈はHである。他の実施形態において、R₈はC₁ - 6アルキレン - O - C₁ - 6アルキルである。これらの実施形態において、アルキレンは、好ましくは、1、2、または3個の炭素を含み、O - C₁ - 6アルキルは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert - ブトキシなどである。好ましい - OC₁ - 6アルキレン - C₁ - 6アルコキシ部分は、例えば、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃を含む。他の実施形態において、R₈は、C₁ - 6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、またはtert - ブチルである。さらに他の実施形態において、R₈は、C₁ - 6アルキレン - O - C₁ - 6アルカリルである。これらの実施形態において、アルキレンは、好ましくは、1、2、または3個の炭素原子を含み、O - C₁ - 6アルカリルは、例えば、-O - ベンジルである。さらに他の実施形態において、R₈はC₁ - 6アルキレン - OHである。これらの実施形態において、アルキレンは、好ましくは、1、2、または4個の炭素を含む。

20

【0025】

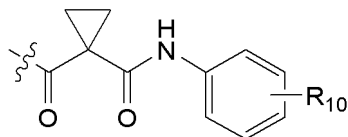
いくつかの実施形態において、R₉はHである。さらに他の実施形態において、R₉は、C₁ - 6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、またはtert - ブチルである。さらに他の実施形態において、R₉はハロ、例えば、F、Cl、またはBrである。

30

【0026】

本発明のいくつかの実施形態において、Qは、

【化 10】



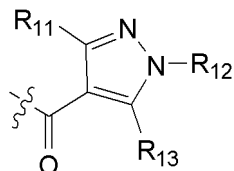
40

である。これらの実施形態において、R₁₀はHであってもよい。他の実施形態において、R₁₀はハロ、例えば、F、Cl、またはBrである。さらに他の実施形態において、R₁₀は、C₁ - 6アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、またはtert - ブチルである。

【0027】

本発明のいくつかの他の実施形態において、Qは、

【化 1 1】



である。このような実施形態において、 R_{11} はHであってもよい。他の実施形態において、 R_{11} は、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである。

10

【0028】

さらに他の実施形態において、 R_{12} はHである。他の実施形態において、 R_{12} は、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである。他の実施形態において、 R_{12} は、アリール、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、 R_{12} は、アリール、例えば、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換された、フェニルまたはナフチルである。

【0029】

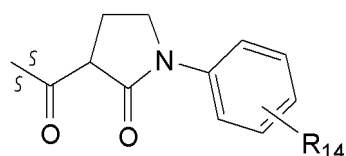
他の実施形態において、 R_{13} はHである。他の実施形態において、 R_{13} は、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、および *tert*-ブチルである。さらに他の実施形態において、 R_{13} は、トリハロ C_{1-6} アルキル、例えば、トリフルオロメチルである。

20

【0030】

本発明の他の実施形態において、Qは、

【化 1 2】



30

である。これらの実施形態において、 R_{14} はHであってもよい。他の実施形態において、 R_{14} は、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである。さらに他の実施形態において、 R_{14} は、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrである。

【0031】

本発明の他の実施形態において、Qは、 $-S(O)_2$ アリール、例えば、 $-S(O)_2$ フェニルまたは $-S(O)_2$ ナフチルである。他の実施形態において、Qは、 $-S(O)_2$ アリール、例えば、 $-S(O)_2$ フェニルまたは $-S(O)_2$ ナフチルであり、ここで、アリールは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換される。他の実施形態において、Qは、 $-S(O)_2$ アリール、例えば、 $-S(O)_2$ フェニルまたは $-S(O)_2$ ナフチルであり、ここで、アリールは、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルで置換される。

40

【0032】

他の実施形態において、Qはピリジルである。さらに他の実施形態において、Qは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換されたピリジルである。さらに他の実施形態において、Qは、 $-C(O)NH$ フェニルで置換されたピリジルである。

【0033】

他の実施形態において、Qはピリミジルである。ピリミジルは任意に置換されてもよい。

【0034】

50

他の実施形態において、Qはピラジニルである。ピラジニルは任意に置換されてもよい。

【0035】

さらに他の実施形態において、Qは $-C(O)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリルは、例えば、ベンジルである。他の実施形態において、Qは $-C(O)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリル、例えばベンジルは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換される。さらに他の実施形態において、Qは $-C(O)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリル、例えばベンジルは、 C_1-6 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルで置換される。

10

【0036】

さらに他の実施形態において、Qは $-C(S)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリルは、例えば、ベンジルである。他の実施形態において、Qは $-C(S)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリル、例えば、ベンジルは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換される。さらに他の実施形態において、Qは $-C(S)-NH-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリル、例えば、ベンジルは、 C_1-6 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルで置換される。

【0037】

他の実施形態において、Qは $-C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリルは、例えば、ベンジルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリルは、例えば、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換されたベンジルである。他の実施形態において、Qは $C(O)-$ アルカリルであり、ここで、アルカリルは、例えば、 C_1-6 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルで置換されたベンジルである。

20

【0038】

他の実施形態において、Qは $-C(O)NH-$ アリールであり、ここで、アリールは、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)NH-$ アリールであり、ここで、アリールは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換された、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)NH-$ アリールであり、ここで、アリールは、例えば、 C_1-6 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルで置換されたフェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)NH-$ アリールであり、ここで、アリールは、例えば、 C_1-6 アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどで置換されたフェニルまたはナフチルである。

30

【0039】

他の実施形態において、Qは $-C(O)-O-$ アリールであり、ここで、アリールは、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $-C(O)-O-$ アリールであり、ここで、アリールは、ハロ、例えば、F、Cl、またはBrで置換された、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)-O-$ アリールであり、ここで、アリールは、 C_1-6 アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルで置換された、例えば、フェニルまたはナフチルである。さらに他の実施形態において、Qは $C(O)-O-$ アリールであり、ここで、アリールは、 C_1-6 アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどで置換された、例えば、フェニルまたはナフチルである。

40

【0040】

いくつかの実施形態において、 R_1 はHである。

【0041】

50

他の実施形態において、 R_1 はハロ、例えば、F、Cl、またはBrである。

【0042】

さらに他の実施形態において、 R_1 は、 C_{1-6} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルである。

【0043】

他の実施形態において、 R_1 は、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどである。

【0044】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピリジルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピリジルである。

10

【0045】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピリミジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピリミジニルである。

【0046】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピラジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピラジニルである。

【0047】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピラゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピラゾリルである。

【0048】

20

いくつかの実施形態において、 R_1 はイミダゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたイミダゾリルである。

【0049】

いくつかの実施形態において、 R_1 はイソオキサゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたイソオキサゾリルである。

【0050】

いくつかの実施形態において、 R_1 はオキサゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたオキサゾリルである。

【0051】

いくつかの実施形態において、 R_1 はチアゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたチアゾリルである。

30

【0052】

いくつかの実施形態において、 R_1 はイソチアゾリルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたイソチアゾリルである。

【0053】

いくつかの実施形態において、 R_1 はモルホリニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたモルホリニルである。

【0054】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピペラジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピペラジニルである。

40

【0055】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピペリジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピペリジニルである。

【0056】

いくつかの実施形態において、 R_1 はテトラヒドロピラニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたテトラヒドロピラニルである。

【0057】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピロリジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換されたピロリジニルである。

【0058】

50

いくつかの実施形態において、 R_1 はテトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシドである。テトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシドは任意に置換されていてもよい。

【0059】

いくつかの実施形態において、 R_1 はチオモルホリニル 1, 1 - ジオキシドである。チオモルホリニル 1, 1 - ジオキシドは任意に置換されていてもよい。

【0060】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピロリジニル - オンである。ピロリジニル - オンは任意に置換されていてもよい。

【0061】

いくつかの実施形態において、 R_1 はピペリジニル - オンである。ピペリジニル - オン

10

【0062】

いくつかの実施形態において、 R_1 は - NH - アリール、例えば、- NH - フェニルまたは - NH - ナフチルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換された - NH - アリールである。

【0063】

いくつかの実施形態において、 R_1 は - NH - ピリジルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換された - NH - ピリジルである。

【0064】

いくつかの実施形態において、 R_1 は - NH - プリミジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換された - NH - プリミジニルである。

20

【0065】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $C(O)NHC_{1-6}$ アルキルである。他の実施形態において、 R_1 は $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ である。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキルである。

【0067】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})S(O)_2C_{1-6}$ アルキルである。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NHC(O)OC_{1-6}$ アルキルである。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキルである。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NHC(O)NHC_{1-6}$ アルキルである。

40

【0073】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ である。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NHC(O) -$ ピペラジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換された $-NHC(O) -$ ピペラジニルである。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R_1 は $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O) -$ ピペラジニルである。他の実施形態において、 R_1 は任意に置換された $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O) -$

50

ピペラジニルである。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される場合、「アルキル」とは、直鎖または分枝である飽和炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、n - プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (例えば、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル)、ペンチル (例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) などが挙げられる。アルキル基は、1 ~ 約 20 個、2 ~ 約 20 個、1 ~ 約 10 個、1 ~ 約 8 個、1 ~ 約 6 個、1 ~ 約 4 個、または 1 ~ 約 3 個の炭素原子を含有してもよい。例として、「C_{1 - 6} アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」とは、- O - アルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロボキシ (例えば、n - プロボキシおよびイソプロボキシ)、t - ブトキシなどが挙げられる。「C_{1 - 6} アルコキシ」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」とは、アルキル基の 2 価の基を指す。例としては、- CH₂ -、- CH₂CH₂ -、- CH₂ - CH₂ - CH₂ -、- CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - などが挙げられる。アルキレン基は任意に置換されていてもよい。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「アリール」とは、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどの単環または多環式芳香族炭化水素を含む芳香族カルボシクリル基を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は 6 ~ 約 18 個の炭素原子を有する。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される場合、「アルカリル」とは、アリール基により置換されたアルキル部分を指す。アラルキル基の例としては、ベンジルおよびナフチルメチル基が挙げられる。いくつかの実施形態において、アラルキル基は 7 ~ 11 個の炭素原子を有する。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される場合、「ハロ」とは、F、Cl、Br、および I を指す。

【 0 0 8 2 】

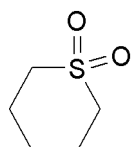
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」とは、1 つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。ハロアルキル基の例としては、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅ などが挙げられる。水素原子の 3 つがハロゲン原子により置き換えられるアルキル基は「トリハロアルキル」と称され得る。例示的なトリハロアルキル基は CF₃ である。

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される場合、「置換された」とは、化学基の少なくとも 1 つの水素原子が非水素部分により置き換えられていることを指す。例示的な置換基としては、- OH、オキソ (= O)、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、アリール、C_{1 - 6} アルカリル、ハロ、ハロ C_{1 - 6} アルキル、モルホリニル、ピペラジニル、N - C_{1 - 6} アルキル - ピペラジニル、またはジオキサニルが挙げられる。

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用される場合、「テトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシド」とは、



である部分を指す。

10

20

30

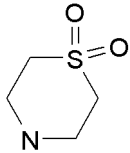
40

50

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される場合、「チオモルホリニル 1, 1 - ジオキシド」とは、

【 化 1 4 】



である部分を指す。

【 0 0 8 6 】

上記の化学用語は、化学基の組み合わせを含有する部分を指すように組み合わせられてもよい。

【 0 0 8 7 】

本明細書において、「薬学的に許容可能」という語句は、十分な医学的判断の範囲内で、それらの化合物、物質、組成物、および/または剤形が、過剰な毒性、炎症、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を有せずに、妥当な有益性/リスク比に見合っている、ヒトおよび動物の組織との接触における使用に適していることを指すために利用される。

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」とは、存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、開示される化合物の誘導体を指す。薬学的に許容可能な塩の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられる。本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来の非毒性塩または例えば非毒性無機もしくは有機酸から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩を含む。例えば、このような従来の非毒性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸由来の塩；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製された塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中の化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Science、第17版、Mack Publishing Company、Easton, Pa.、1985、p. 1418に見出され、その開示は参照により本明細書に援用される。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物はAXLおよび/またはcMetキナーゼを阻害するのに有用である。これらのキナーゼの1つまたは両方の阻害は、がん、例えば、白血病、結腸がん、黒色腫、腎がん、肝がん、胃がん、乳がん、および脳腫瘍の治療と関連している。このように、本発明の化合物、または本発明の1つ以上の化合物を含む組成物はがんの治療に有用である。

【 0 0 9 0 】

薬剤として利用される場合、式(I)の化合物は医薬組成物の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内を含む、種々の経路によって投与されてもよく、薬剤分野において周知の方法で調製され得る。

【0091】

本発明はまた、1種以上の薬学的に許容可能な担体と併せて上記の式(I)の化合物の1つ以上を有効成分として含有する医薬組成物を含む。本発明の組成物を作製する際に、有効成分は、典型的に、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として役立つ場合、それは、有効成分についてのビヒクル、担体または媒体として作用する、固体、半固体、または液剤物質であってもよい。このように、組成物は、錠剤、丸薬、粉剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルション、液剤、シロップ剤、エアロゾル(固体としてまたは液剤媒体中)、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、座剤、滅菌注射剤、および滅菌パッケージ化粉剤の形態であってもよい。

10

【0092】

製剤を調製する際に、活性化合物は他の成分と組み合わせる前に適切な粒径を提供するように粉砕されてもよい。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒径に粉砕されてもよい。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一の分布、例えば約40メッシュを提供するように粉砕することによって調整されてもよい。

【0093】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤；甘味剤；および矯味矯臭剤を含んでもよい。本発明の組成物は、当該分野において公知の手順を利用することによって患者への投与後、有効成分の急速、持続性または遅延性放出を提供するように製剤化されてもよい。

20

【0094】

組成物は単位剤形で製剤化されてもよく、各剤形は適切な量の有効成分を含有する。例えば、単位剤形は約5~約500mgまたは約5~約1000mgの有効成分を含んでもよい。あるいは、単位剤形は約10~約30mgの有効成分を含んでもよい。

30

【0095】

「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の哺乳動物に対する単位投薬形態として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効物質を含有する。

【0096】

活性化合物は広範な投薬範囲にわたって効果的であり得、一般に薬学的に有効な量で投与される。例えば、本発明の医薬方法に利用される化合物は、一日に約0.001mg/kg~約100mg/kgの初期投薬量で投与されてもよい。別の実施形態において、一日用量範囲は約0.1mg/kg~約10mg/kgである。本発明の化合物は一日に1回、2回、3回、または4回投与されてもよい。しかしながら、実際に投与される化合物の量およびタイミングは、通常、処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを含む、関連状況に応じて医師により決定されることは理解されるであろう。

40

【0097】

錠剤などの固形組成物の調製に関して、原則となる有効成分は医薬賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固形プレ製剤組成物を形成する。これらのプレ製剤組成物を均一と称する場合、有効成分は典型的に組成物全体にわたって均一に分散され、それにより組成物は、錠剤、丸薬およびカプセル剤などの等しい有効剤形に容易に細分され得る。次いでこの固形プレ製剤は、例えば、0.1~約500mgの本発明の有

50

効成分を含有する上記の種類の単位剤形に細分される。

【0098】

本発明の錠剤または丸薬は長時間作用の利点を与える剤形を提供するように被覆または複合化されてもよい。例えば、錠剤または丸薬は内側投薬成分および外側投薬成分を含んでもよく、後者は前者の上の外皮の形態である。2つの成分は、胃内の崩壊の抵抗に役立ち、内側成分を十二指腸内にインタクトなままで通過させることができるか、または放出を遅延させることができる腸溶性層によって分離されてもよい。このような腸溶性層または被覆のための様々な物質が使用されてもよく、そのような物質は、複数のポリマー酸ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの物質との混合物を含む。

10

【0099】

本発明の化合物および組成物が、経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水性液剤、適切に風味付けされたシロップ剤、水性または油性懸濁剤、および綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油と共に風味付けされたエマルジョン、ならびにエリキシル剤および同様の医薬ビヒクルが挙げられる。

【0100】

吸入または吹送のための組成物としては、薬学的に許容可能な水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤または懸濁剤、および粉剤が挙げられる。液体または固形組成物は上記の適切な薬学的に許容可能な賦形剤を含有してもよい。いくつかの実施形態において、組成物は局所または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧されてもよい。噴霧溶液は噴霧装置から直接吸い込まれてもよいが、または噴霧装置はフェイスマスクテント、もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けられてもよい。液剤、懸濁剤、または粉剤組成物は、製剤を適切な様式で送達する装置から経口または鼻腔投与されてもよい。

20

【0101】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、投与目的、例えば予防的または治療的、患者の状態、投与様式などに応じて変化するであろう。治療用途において、組成物は、疾患およびその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に停止するのに十分な量で既に疾患を患っている患者に投与されてもよい。これを達成するのに適した量は「治療有効量」と称される。有効量は、処置される疾患状態ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重および全体的な健康などの要因に応じて担当医の判断に依存するであろう。

30

【0102】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物は従来の滅菌技術によって滅菌されてもよいが、または濾過滅菌されてもよい。水性液剤は、その状態での使用のためにパッケージ化されてもよいが、または凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥製剤は投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物製剤のpHは典型的に3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。前述の特定の賦形剤、担体、または安定剤の使用により、薬学的塩が形成されることは理解されるであろう。

【0103】

本発明の化合物の治療的投薬量は、例えば、治療をする目的の特定の使用、化合物の投与様式、患者の健康および状態、ならびに医師の判断に応じて変化する。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学特性（例えば、疎水性）、および投与経路を含む複数の要因に応じて変化する。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のために約0.1~約10% w/vの化合物を含有する水性生理学的緩衝液中で提供されてもよい。いくつかの典型的な用量範囲は1日当たり約1 μg/kg ~ 約1 g/kg 体重である。いくつかの実施形態において、用量範囲は1日当たり約0.01 mg/kg ~ 約100 mg/kg 体重である。投薬量は、疾患または障害の種類および進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択される化合物の関連する生物学的効果、賦形剤の処方、およびその投与経路のような可変物に依存する可能性が高い。有効量は、インビトロまたは

40

50

動物モデル試験システムから導かれる用量反応曲線から推定され得る。

【0104】

本発明はまた、例えば、炎症性疾患の治療または予防に有用な薬学的キットであって、治療有効量の式(I)の化合物を含む医薬組成物を含有する1つ以上の容器を含む、キットを含む。このようなキットは、所望の場合、様々な従来の薬学的キット構成要素、例えば、1種以上の薬学的に許容可能な担体を有する容器、さらなる容器などの1つ以上をさらに含んでもよく、当業者に容易に理解されるであろう。投与される成分の量を示す挿入物またはラベルのような指示書、投与のためのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインもまた、キットに含まれてもよい。

【0105】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法に従って調製できるか、または以下の記述およびスキームを考慮して調製できる。

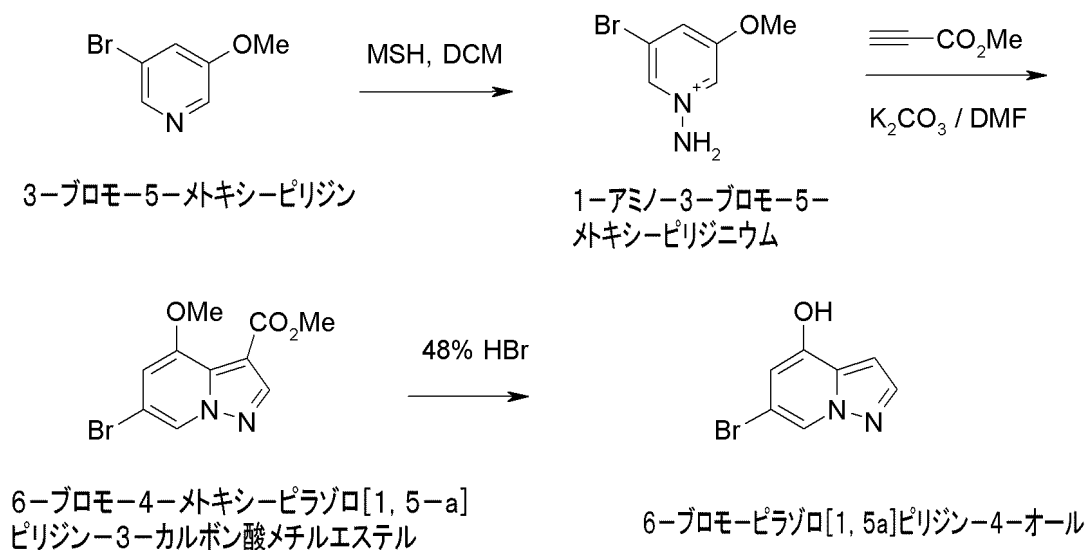
【0106】

中間体6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オールの合成(例えば国際公開第10/017047号を参照のこと)、および6-置換ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オール中間体に対する一般経路は以下のスキーム1に概説される。1-アミノ-3-ブロモ-5-メトキシ-ピリジニウムへのアセチレンメチルエステルの1,3双極子付加により、主要生成物として6-ブロモ-4-メトキシ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステルが得られた。少量の4-ブロモ-6-メトキシ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステルはカラムクロマトグラフィーにより分離された。6-ブロモ-4-メトキシ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸メチルエステルは、48% HBr 還流でワンポット反応において加水分解し、脱炭酸し、O-脱メチル化して、6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オールを生成した。ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オールは文献の手順(Heterocycles, 1996, 43, 2249)を使用して3-ベンジルオキシピリジンで開始して合成した。

【0107】

【化15】

スキーム1. ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オール中間体の合成



【0108】

スキーム2~7は本発明の6-置換ピラゾロピリジン化合物の合成をまとめる。スキーム2は、Suzuki-またはStille-カップリング化学による6-アリールおよびヘテロアリールピラゾロ[1,5-a]ピリジン標的に対する一般経路を記載する。D

M F 中の水素化ナトリウムを用いた 1, 2 - ジフルオロ 4 - ニトロベンゼンによる 6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - オールのアルキル化により、6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンが生成した。他の置換 4 - フルオロニトロベンゼン (例えば 4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼン、4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 - ニトロ - ベンゼン、4 - フルオロ - 1 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンなど) での開始により、中心環置換の実施例へ入る。S t i l l e または S u z u k i カップリング条件下でのアリールまたはヘテロアリールスズまたはボロン酸でのニトロ - プロモ中間体のカップリングにより、ニトロ中間体 1 が生成する。中間体ニトロは、触媒水素化 (P d / C または水酸化パラジウム / C)、塩化スズ (I I) 二水和物または塩化亜鉛および塩化アンモニウムなどの標準的な手順を使用してアニリン中間体 2 に還元できる。本発明の最後のアミドの実施例は、標的実施例を生成するために H A T U、D C C、E D C I、T B T U、H O B T、B O P、P y B O P および D I E A などのカップリング剤の存在下でカルボン酸を用いて合成されたカップリングアニリン中間体であり得る。酸無水物または酸塩化物と共にアニリンによるなどのさらなる標準的なアミド形成法により標的実施例が生成される。

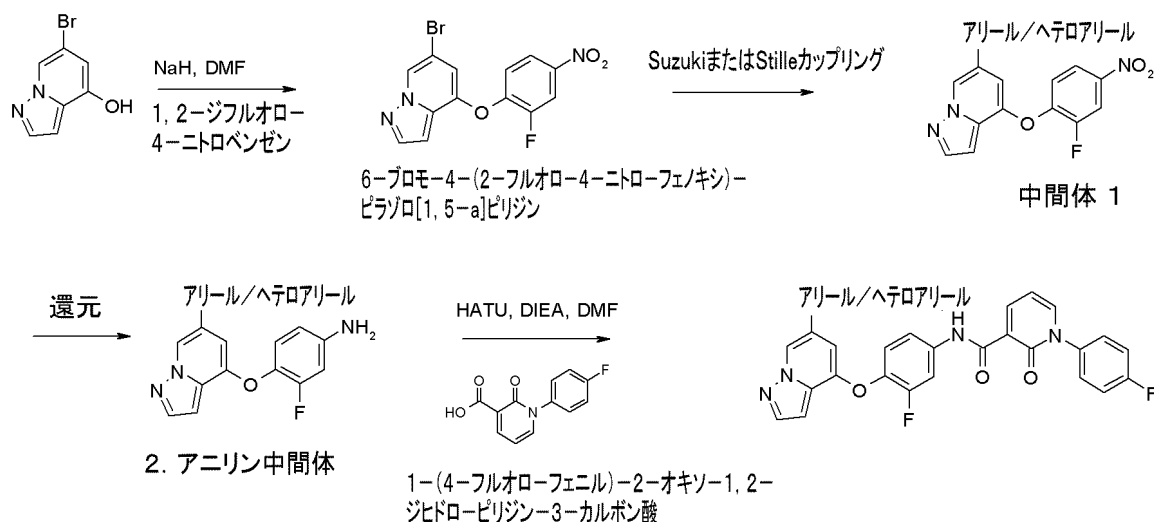
10

【 0 1 0 9 】

【 化 1 6 】

スキーム 2

20



30

【 0 1 1 0 】

スキーム 3 は、モルホリン実施例 5 6 を用いて実証されるような B u c h w a l d カップリング化学を使用した 6 - 複素環実施例に対する一般経路を概説している。6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンおよびモルホリンの B u c h w a l d カップリングにより、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンが生成した。ニトロのアニリン中間体への還元および以前に記載したアミド形成により実施例 5 6 が生成した。モルホリンの代わりの複素環アミンとしては、例えば、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、4, 4 - ジフルオロピペリジン、3, 3 - ジフルオロピロリジン、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン、チオモルホリン、ピロリジン - 2 - オン、ピペリジン - 2 - オンが挙げられ、本発明の標的実施例を生成する。非芳香族複素環の実施例はまた、複素環ビニルボロンまたはスズ試薬 (S u z u k i または S t i l l e 反応) ; 例えば、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) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t ブチルエステルまたは 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロ

40

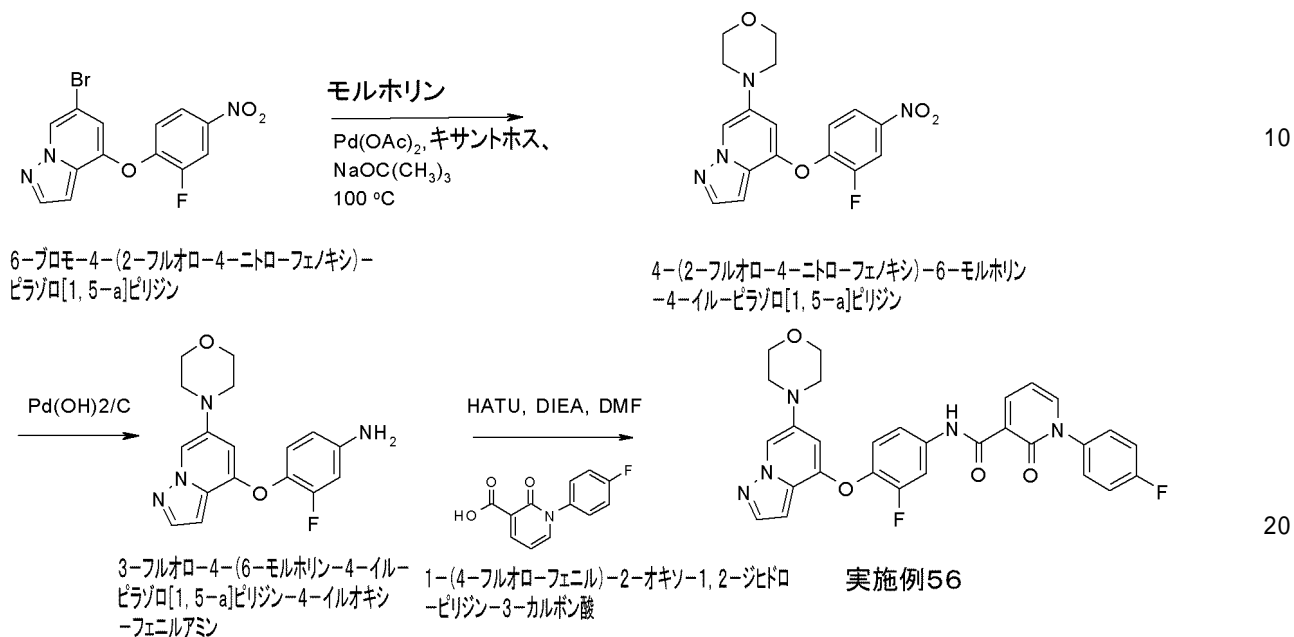
50

ラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピランをカップリングすることによって合成できる。

【 0 1 1 1 】

【 化 1 7 】

スキーム3



10

20

【 0 1 1 2 】

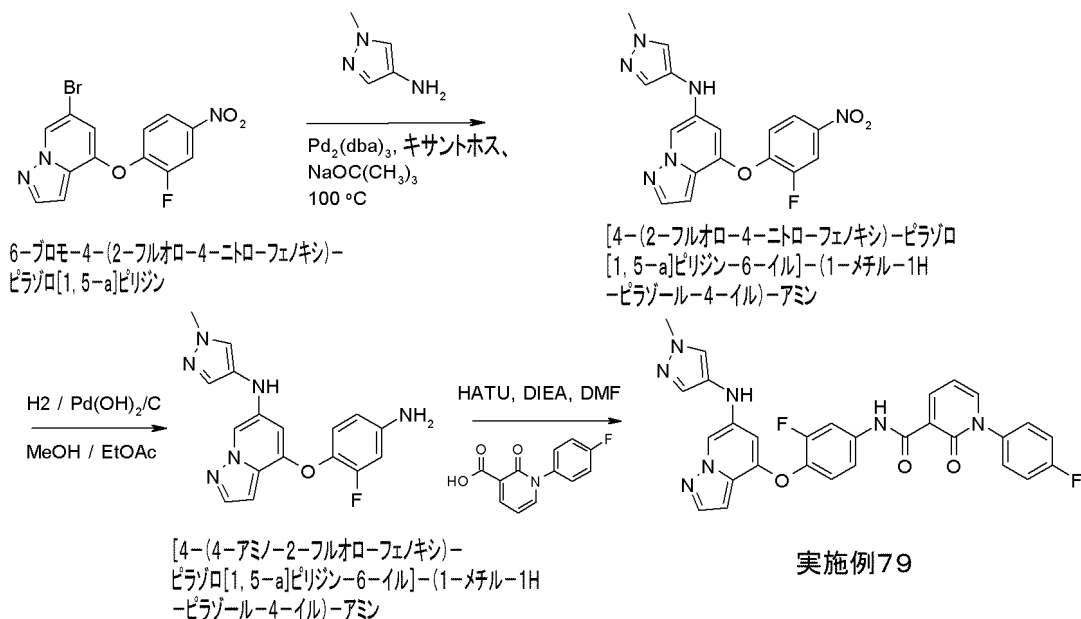
スキーム4は、6 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン中間体で開始する B u c h w a l d 条件を使用してアリールアミンまたはヘテロアリールアミンの実施例に対する一般手順を概説している。アニリン、置換アニリンまたはヘテロアリールアミンは実施例において実証された適切な基質である。

【 0 1 1 3 】

30

【化 1 8】

スキーム4



10

20

【0 1 1 4】

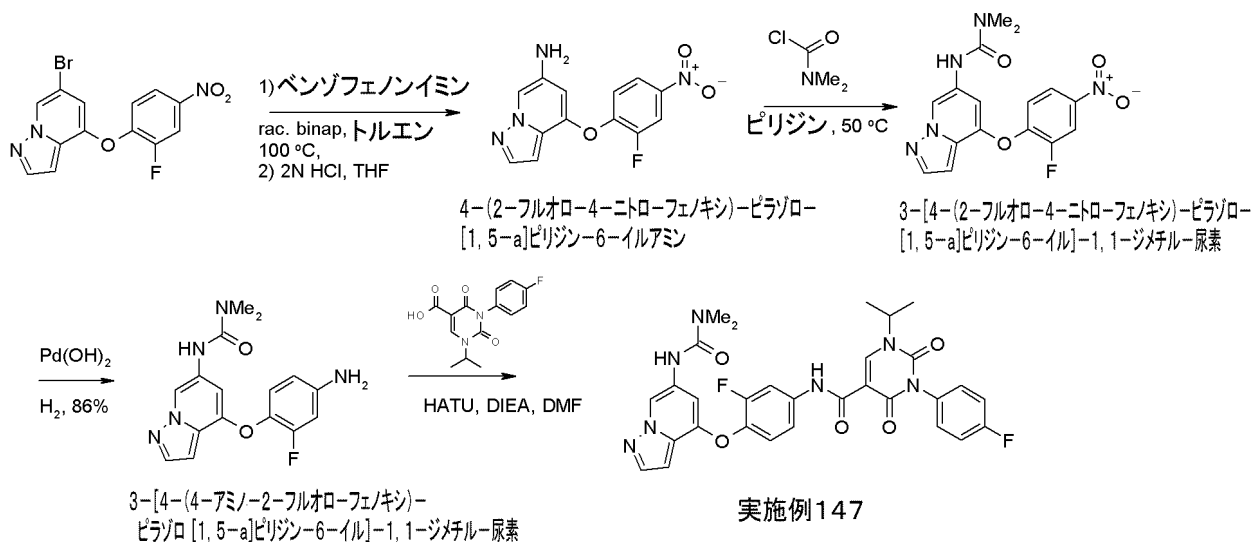
スキーム5は実施例147によって例証されるように6-尿素置換の実施例に対する経路を概説している。6-ブロモ-4-(4-ニトロフェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン中間体およびベンゾフェノンイミンを用いたBuc h w a l dカップリング反応、その後の酸加水分解により、6-アミノ中間体が生成する。アミンと、塩化カルバモイル、例えばN,N-ジメチルカルバモイルクロリドまたはイソシアネートとの反応により、本発明のニトロ尿素化合物が生成する。ニトロ基の還元、その後の以前に記載されるアミドカップリングにより、本発明の化合物が生成する。スキーム6に示されるように、同様の方法で、中間体6-アミド、カルバメート、スルホンアミド、およびスルファミドもまた、記載される手順を使用して合成できる。

30

【0 1 1 5】

【化 1 9】

スキーム5



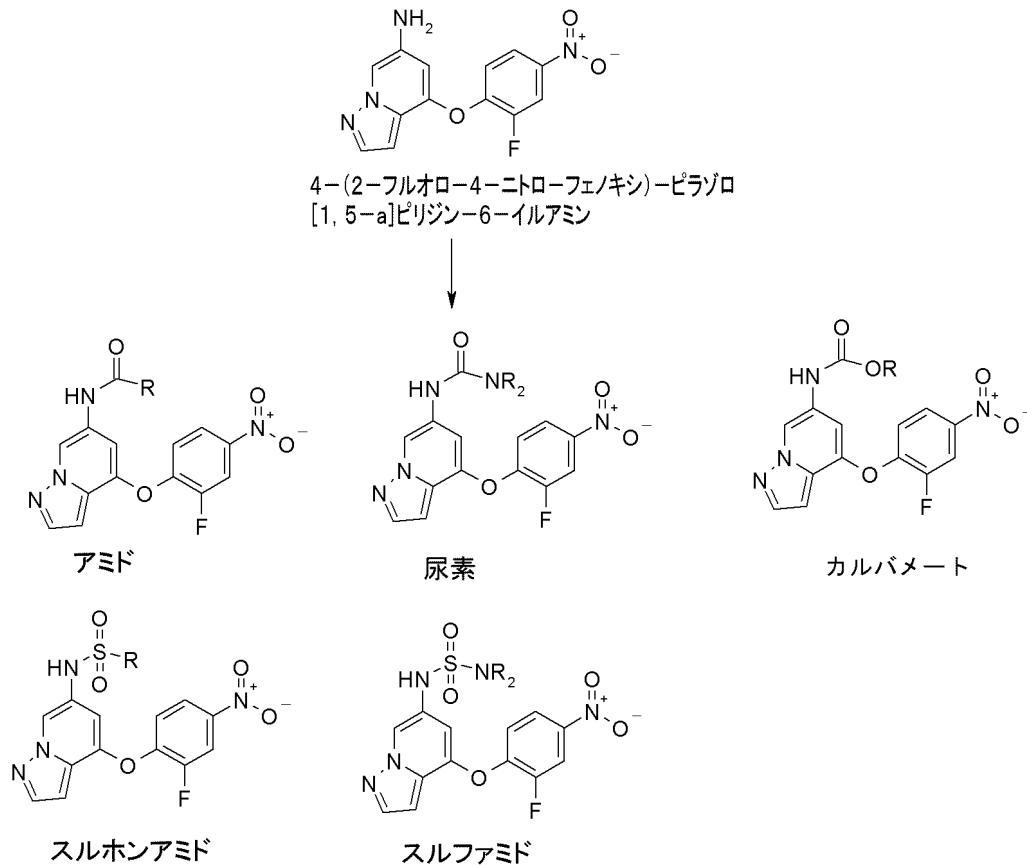
40

50

【 0 1 1 6 】

【 化 2 0 】

スキーム6



10

20

【 0 1 1 7 】

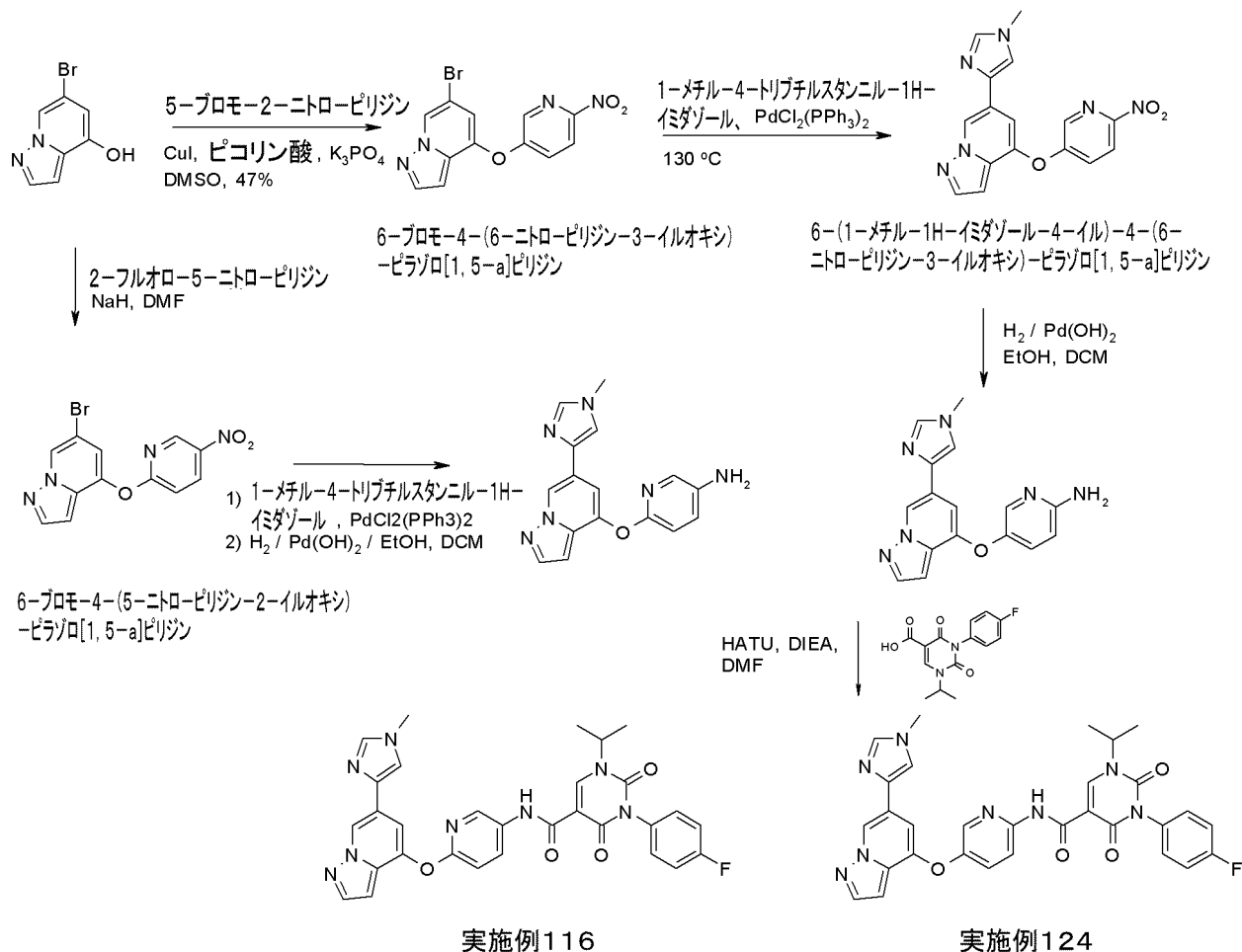
スキーム7は本発明の中心環ピリジル化合物に対する提案される経路を概説している。2-フルオロ-5-ニトロ-ピリジンによる6-プロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オールアルキル化により、6-プロモ-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン異性体が生成する。6-プロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オールおよび5-プロモ-2-ニトロ-ピリジンの銅触媒によるカップリングにより、6-プロモ-4-(6-ニトロ-ピリジン-3-イルオキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン異性体が生成する。アニリン中間体へのニトロ還元およびアミドカップリングにより、例えば、ピリジン位置異性体実施例116および実施例124が生成する。

30

【 0 1 1 8 】

【化 2 1】

スキーム7



10

20

30

40

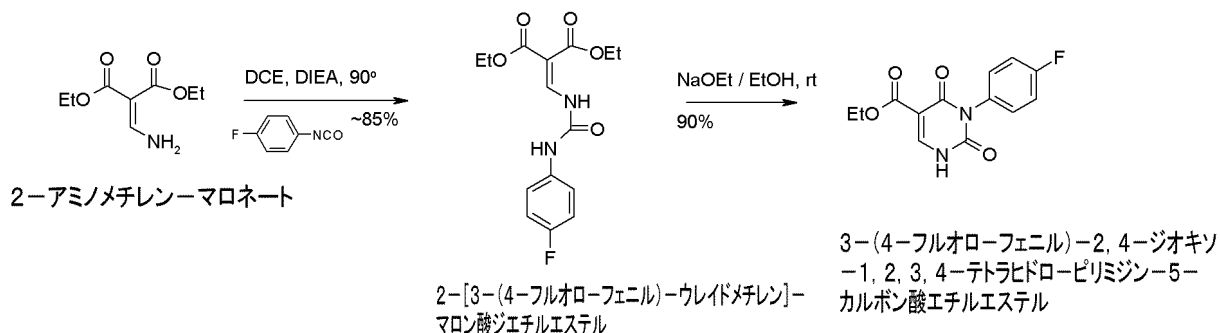
【0119】

アミドカップリングについての2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸はスキーム8に概説されるように合成できる。2-アミノメチレンマロネートで開始し、任意の適切なアリール、ヘテロアリールまたはアルキルイソシアネートと反応させて、ウレイドメチレン-マロン酸エステルが生成する。ウレイドメチレン-マロン酸エステルは、エタノール中のKOH、NaOHまたはNaエトキシドなどの塩基を使用して環化されて、N1-H2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エステルを生成できる。N-置換2-アミノメチレンマロネートでの開始により、N1置換2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エステルが生成する。メチレンマロネート、例えば2-(1-アミノエチリデン)-マロン酸エステルまたは2-(1-アミノ-2-シクロプロピル-エチリデン)-マロン酸エステルにおける置換での開始により、対応するC6置換2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-6-メチル-5-カルボン酸エステルまたは2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-6-シクロプロピルメチル-5-カルボン酸エステルが生成する。N1-H中間体は、DMSOまたはDMFなどの溶媒中で塩基、例えば K_2CO_3 を使用して標準的な条件下でアルキル化されて、N1-置換-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エステルを生成できる。

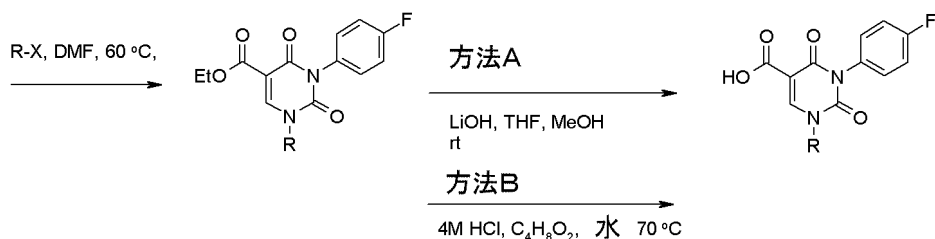
【0120】

【化 2 2】

スキーム8



10



20

【0 1 2 1】

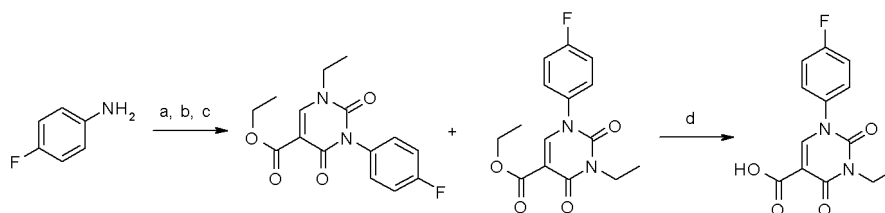
2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸アミドがN1アリールまたはヘテロアリールである実施例はスキーム9に概説されるように合成できる。4-フルオロアニリンと、イソシアン酸エチル、次いでジエチルエトキシメチレンマロネートとの逐次反応により、1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-エチル-1-(4-フルオロフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルが生成した。1-(4-フルオロフェニル)異性体は結晶化により混合物から分離できる。2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸は塩基性加水分解または酸性条件下で生成できる。2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エステルが置換されていないN1およびN3である実施例は、標準的な条件を使用したジ-H化合物由来のモノ-またはジアルキル化であってもよい。

30

【0 1 2 2】

【化 2 3】

スキーム9



40

a . イソシアン酸エチル、THF、0 。 b . ジエチルエトキシメチレンマロネート、NaOEt、EtOH、室温、48時間。 c . 酢酸エチル/ヘキサン。 d . 1N LiOH、MeOH、THF、60 、18時間。

【0 1 2 3】

ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアジン-6-カルボン

50

酸エステルはスキーム 10 に概説されるように合成できる。2 - オキソ - マロン酸ジエチルエステルおよび 4 - フルオロフェニルチオセミカルバジド縮合により、4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステルが生成した。例えば、過酸化水素および酢酸による酸化により、4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステルが生成する。2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エステルについて記載される条件下でのアルキル化により、2 - 置換 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステルが生成した。N 1 および / または N 4 置換 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステルがアルキル化されて、対応する置換 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステルを生成できる。

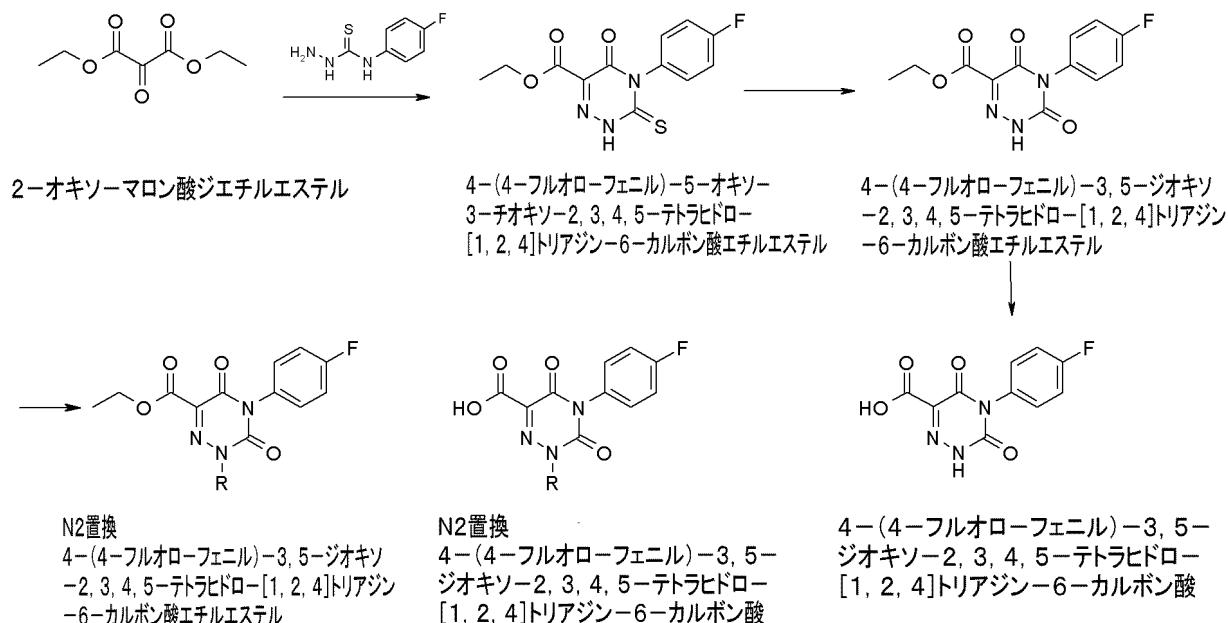
10

【0124】

【化24】

スキーム10. 3, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアジン-6-カルボン酸の一般合成

20



30

【0125】

本発明の化合物は A X L チロシンキナーゼおよび / または M E T キナーゼを阻害する。したがって、本発明の化合物は患者におけるがんを治療するのに有用である。本発明の化合物で治療できるがんの例としては、例えば、白血病、結腸がん、黒色腫、腎がん、肝がん、胃がん、乳がん、または脳腫瘍が挙げられる。

40

【0126】

本明細書に記載されているものに加えて本発明の種々の修飾が前述の説明から当業者に明らかになるであろう。そのような修飾もまた、添付の特許請求の範囲内であることは意図される。本出願に引用される各々の参考文献はそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0127】

50

A X L キナーゼアッセイ

組換えヒトバキュロウイルスにより発現されたA X Lのキナーゼ活性を阻害する化合物の能力を、白色の384ウェルOptiplateにおいてCisbio's KinEASE (商標)アッセイ系を使用して均一TRF (HTRF)により測定した。アッセイ緩衝液は、1 mMのDTT、2 mMのMnCl₂、2 %のDMSO、50 nMの補足酵素緩衝液および1 xの酵素緩衝液を含有した。アッセイ緩衝液中で作製された2 x濃度のチロシンキナーゼ (TK) 基質 - ビオチン / ATP混合物を、Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA)を使用して10 µL / ウェルにてプレートに加えた。最終濃度は0.3 µMのTK基質 - ビオチン、および1.3 µMのATPであった。Biomek FX (Beckman Coulter, Inc.、Brea、CA)上で100 % DMSO中で希釈した化合物 (100 nL)を、Biomek FX pipettor (アッセイにおいて2.5 %の最終DMSO)を使用してアッセイプレートに移した。2 x濃度 (最終 = 12 ng / mL)のGST - A X L (アッセイ緩衝液中で希釈した)を、Multidrop Combiを使用して10 µL / ウェルにてプレートに加えた。プレートを密閉し、簡単に振盪させ、25 °Cにて30分間インキュベートした。4 xストックのストレプトアビジン - XL665 (最終 = 18.8 nM)および1 : 100希釈ストックのTK抗体 - クリプテートをHTRF検出緩衝液中で作製し、Multidrop Combi上で20 µL / ウェルを加える直前に一緒に混合した。プレートを密閉し、簡単に振盪させ、25 °Cにて1時間インキュベートした。得られた溶液の蛍光を、337 nm (レーザー)の励起波長ならびに590および665 nmの発光波長でPerkinElmer EnVision (商標) 2102 マルチラベルプレートリーダー (PerkinElmer、Waltham、MA)を使用して測定した。生データは665 / 590 x 10,000の比として表した。

10

20

【0128】

C - METキナーゼアッセイ

cMETキナーゼアッセイを、アッセイ体積を半分に減少させたことを除いて、A X Lについて上記のHTRF KinEASE (商標)アッセイを使用して384ウェルFluotrac (商標) 200 HiBaseマイクロプレートにおいて実施した。酵素濃度は8 ng / mLの組換えヒトバキュロウイルスにより発現されたcMETであったのに対して、基質濃度はビオチン化ペプチドおよびATPについてそれぞれ0.1 µMおよび0.02 µMであった。Multidrop Combiの代わりに、BioRAPTR (登録商標) FRD微小流体ワークステーション (Beckman Coulter、Brea、CA)を試薬添加のために利用した。

30

【0129】

データ分析

化合物についての阻害曲線を、化合物の濃度のlog₁₀に対して対照活性パーセントをプロットすることによって生成した。IC₅₀値を、以下のGraphPad Prismにおいてシグモイド型用量反応 (可変勾配) 式：

$$y = \text{bottom} + (\text{top} - \text{bottom}) / (1 + 10^{(\log \text{IC}_{50} - x) * \text{Hill Slope}})$$

40

(式中、yは所与の濃度の化合物におけるキナーゼ活性%であり、xは化合物の濃度の対数であり、bottomは試験した最も高い化合物濃度における対照キナーゼ活性の%であり、topは試験した最も低い化合物濃度における対照キナーゼ活性の%である)を使用して非線形回帰により算出した。bottomおよびtopについての値はそれぞれ0および100に固定した。

【0130】

2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸についての一般的合成法

方法A：1 - シクロプロピルメチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキ

50

ソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

a) 1 , 2 - ジクロロエタン (2 5 m L 、 3 2 0 m m o l) 中の 2 - アミノメチレン - マロン酸ジエチルエステル (1 6 . 7 g 、 8 9 . 2 m m o l) および 4 - フルオロフェニルイソシアネート (1 0 . 6 m L 、 9 3 . 7 m m o l) を N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 7 . 1 m L 、 9 8 . 1 m m o l) に加え、 1 0 0 にて 6 時間加熱した。混合物を氷浴上で冷却し、固体を回収し、エーテルで洗浄して尿素 (2 4 . 5 g 、 8 5 %) を得た。mp = 1 9 8 - 2 0 0 ; L C M S m / z = 3 4 7 (M + 2 3) ; ¹ H N M R (D M S O) : 1 0 . 5 7 (d , 1 H , J = 1 2 . 3 H z) , 1 0 . 4 1 (s , 1 H) , J = 1 2 . 4 5 H z) , 8 . 4 5 (d , 1 H , J = 1 2 . 5 H z) , 7 . 4 8 - 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 1 6 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 4 . 2 4 (q , 2 H , J = 7 H z) , 4 . 1 5 (q , 2 H , J = 7 H z) , 1 . 2 2 - 1 . 2 8 (m , 6 H) 。

【 0 1 3 1 】

b) 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイドメチレン] マロン酸ジエチルエステル (2 4 g ; 7 0 m m o l) をエタノール (1 0 0 m L) に懸濁し、E t O H (4 1 . 7 m L 、 1 1 2 m m o l) 中の 2 1 % N a O E t を室温にて滴下して加えた。混合物を 4 時間攪拌すると、その時に混合物は厚いスラリーになった。混合物を濃縮し、残渣を E t O A c と 1 M のクエン酸との間に分配した。E t O A c 層を水およびブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濃縮した。固体をエーテル - ヘキサン (1 / 3) で粉碎して 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルを白色固体として得た。mp 2 0 6 - 8 ; L C M S m / z = 2 7 9 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O) : 1 2 . 0 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (b s , 2 H) , 7 . 2 9 (d , 2 H , J = 3 H z) , 4 . 1 7 (q , 2 H , J = 7 H z) , 1 . 2 3 (t , 3 H , J = 7 H z) 。

【 0 1 3 2 】

c) N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中の 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (3 . 5 0 g 、 1 1 . 6 m m o l) 、炭酸カリウム (3 . 2 2 g 、 2 3 . 3 m m o l) およびシクロプロピルメチルプロミド (3 . 3 9 m L 、 3 5 . 0 m m o l) を 6 5 にて 1 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、E t O A c と、1 N の N a₂ C O₃ 、水およびブラインとの間に分配し、次いで M g S O₄ で乾燥させた。L C M S m / z = 3 3 3 (M + 1) ; ¹ H N M R (C D C L₃) : 8 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 1 9 (m , 4 H) , 4 . 3 5 (q , 2 H , J = 7 H z) , 3 . 7 4 (d , 2 H , J = 7 H z) , 1 . 3 5 (t , 3 H , J = 7 H z) , 1 . 2 5 (m , 1 H) , 0 . 7 2 (m , 2 H) , 0 . 4 2 (m , 2 H) 。

【 0 1 3 3 】

d) 工程 c からの油をメタノール (1 0 m L) およびテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、1 M の水酸化リチウム (1 0 . 6 m L) を加えた。室温にて 6 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、1 N の N a₂ C O₃ (2 x) で抽出した。塩基性の層を氷浴上で 1 N の H C l により酸性にし、生成物を回収し、乾燥させて、1 - シクロプロピルメチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸を白色固体として得た。L C M S m / z = 3 0 5 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O) : 1 2 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 9 (m , 4 H) , 3 . 7 9 (d , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 1 . 2 0 (m , 1 H) , 0 . 5 0 - 0 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 3 8 - 0 . 4 2 (m , 2 H) 。

【 0 1 3 4 】

方法 B : 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

a) N , N - ジメチルホルムアミド (3 5 m L) 中の 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (1 5 g 、 5 4 m m o l) 、炭酸カリウム (1 4 . 9 g 、 1 0 8 m m o l) および

ヨウ化イソプロピル (10.8 mL、108 mmol) を 70 にて 12 時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、濾過した。EtOAc 層を 1 N の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄し、濃縮した。生成物を EtOAc - エーテル - ヘキサンから結晶化させて、[3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルを白色固体 (15.5 g、90%) として得た。mp 142 - 4 ; LCMS $m/z = 321 (M + 1)$, $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: 8.35 (s, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 4H), (4.91 (h, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.35 (q, 2, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.44 (d, 6H, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.36 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)。

【0135】

b) [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (15 g、47 mmol) を、ジオキサン (18.7 mL、216 mmol) および水 (5 mL) 中の 4 M の HCl に加え、70 にて一晩加熱した。冷却すると生成物が沈殿し、さらなる水 (約 10 mL) を加え、生成物を回収し、乾燥させて、3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸を白色固体として得た。mp 168 - 9 ; LCMS $m/z = 293 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 12.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 4H), 4.72 (h, 1H, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.38 (d, 6H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

【0136】

c) 以下の 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸は合成を実証する。

【0137】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS $m/z = 251 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 12.56 (b, 1H), 12.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 4H)。

【0138】

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。mp = 166 - 8 ; LCMS $m/z = 279 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 12.6 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 3.94 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.25 t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$)。

【0139】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS $m/z = 265 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 12.59 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.3 (m, 4H), 3.56 (s, 3H)。

【0140】

1 - アリル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS $m/z = 291 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 1H NMR (DMSO) : 12.66 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.27 - 7.41 (m, 4H), 5.89 - 5.99 (m, 1H), 5.24 - 5.35 (m, 2H), 4.53 (m, 2H)。

【0141】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1 - ペンチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS $m/z = 321 (M + 1)$; $^1\text{H NMR} (\text{DMSO})$: 12.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.28 (m,

10

20

30

40

50

4 H), 0.87 (t, 3 H, J = 7.4 Hz)。

【0142】

1 - (2 - エトキシエチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS m/z = 323 (M + 1); ¹H NMR (DMSO) : 12.509 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.39 - 7.39 (m, 4 H), 4.09 (t, 2 H, J = 5 Hz), 3.61 (t, 2 H, J = 5 Hz), 3.47 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 1.11 (t, 3 H, J = 7.2 Hz)。

【0143】

1 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸。LCMS m/z = 385 (M + 1); ¹H NMR (DMSO) : 12.59 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.31 - 7.34 (m, 9 H), 4.52 (s, 2 H), 4.15 (t, 2 H, J = 5 Hz), 3.68 (t, 2 H, J = 5 Hz)。

10

【0144】

3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸の一般合成

4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸。

【0145】

20

工程 a. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル。エタノール (60 mL、1000 mmol) 中の 2 - オキソ - マロン酸ジエチルエステル (2.5 mL、16 mmol) および 4 - フルオロフェニルチオセミカルバジド (3.0 g、16 mmol) の混合物を 3 日間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、分離した固体を濾過し、冷エタノールで洗浄し、乾燥させて 3.44 g (71%) を得た。LCMS m/z = 296 (M + 1); ¹H NMR (DMSO) : 7.35 (m, 4 H), 4.30 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 1.27 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)。

【0146】

30

工程 b. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル。N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) および酢酸 (40 mL、700 mmol) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 3 - チオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (11 g、37 mmol) の溶液に 50% 過酸化水素水溶液 (11 mL、190 mmol) を加えた。混合物を室温にて 2 日間攪拌し、溶媒を除去し、生成物を酢酸エチル中に取り、水およびブラインで連続して洗浄した。乾燥後、溶媒を蒸発させた。得られた固体をエーテルで粉砕し、濾過し、冷エーテルで洗浄して 9.85 g (95%) を得た。LCMS m/z = 280 (M + 1); ¹H NMR (DMSO) : 13.1 (s, 1 H), 7.42 - 7.28 (2 m, 4 H), 4.29 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 1.27 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)。

40

【0147】

工程 c. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル。N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1000 mg、4 mmol)、ヨウ化イソプロピル (0.72 mL、7.16 mmol) および炭酸カリウム (544 mg、3.94 mmol) を 65 にて 60 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc で希釈し、セライトのパッドで濾過した。濾液を濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 3 : 1) により精製して白色固体 (1.1 g、96%) を得た。LCMS

50

$m/z = 322 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 7.41 - 7.31 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.31 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.31 - 1.26 (重複および d, 9H)。

【0148】

工程 d. 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸。硫酸 (10 mL、200 mmol) を、4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1100 mg、3.4 mmol) および水 (2 mL) の混合物に注意深く加えた。混合物は数分後均一になった。反応混合物を 40 にて一晚攪拌し、室温に冷却し、氷に注意深く加えた。混合物を固体 NaCl で飽和させ、EtOAc (3x) から繰り返し抽出した。合わせた EtOAc 層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して泡状物 (100%) として生成物を得た。LCMS $m/z = 294 (M+1)$; 1H NMR (メタノール - d4) : 7.35 - 7.31 (2m, 4H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.41 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz)。

10

【0149】

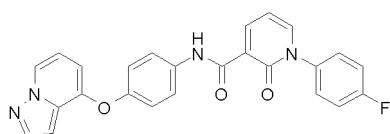
4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸についての方法を使用して、2 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸を合成した。LCMS $m/z = 280 (M+1)$; 1H NMR (メタノール - d4) : 7.34 - 7.18 (m, 4H), 4.10 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

20

【0150】

実施例 1

【化25】



30

工程 1. 4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン。

N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中のピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - オール (1.00 g、7.46 mmol) に 0 にて水素化ナトリウム (鉱油中に 60% disp.、0.447 g、11.2 mmol) を加えた。0.5 時間後、4 - フルオロニトロベンゼン (1.16 g、8.20 mmol) を加え、混合物を室温にて一晚攪拌した。次いで 1 mL の水を加え、混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、1 M の炭酸ナトリウム溶液 (25 mL)、水およびブラインで洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥させた。生成物を ISCO クロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 25% ~ 60%) により精製した。ニトロ中間体を EtOAc および MeOH (1:1、25 mL) に溶解し、Parr 装置上で一晚、20% Pd(OH)₂ / C、50% 湿潤 (0.1 g、0.09 mmol) で水素化した。触媒を濾過し、溶媒を濃縮して白色固体を得た。 1H NMR (CDCl₃) : 8.21 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.93 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.73 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), LCMS $m/z = 226 (M+1)$. 6.66 (s, 1H), 6.60 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3.67 (bs, 2H)。

40

【0151】

工程 2. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン

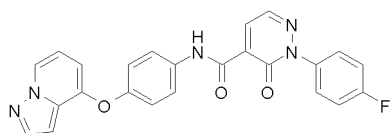
50

10

20

20

20



30

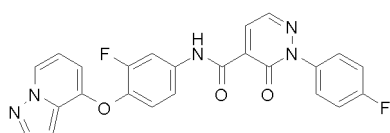
30

30

40

40

40



50

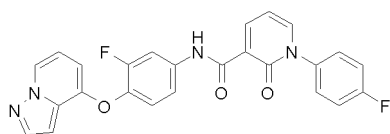
- フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 の方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 209 - 10 ; LCMS m/z = 460 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 11.66 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz) ; 8.38 (d, 1H, J = 3 Hz) , 8.26 (d, 1H, J = 3 Hz) , 8.0 (m, 2H) , 7.66 - 7.69 (m, 2H) , 7.52 (d, 1H, J = 8.6 Hz) , 7.35 - 7.43 (m, 3H) , 6.79 (t, 1H, J = 6.8 Hz) , 6.69 (s, 1H) , 6.49 (d, 1H, J = 7.6 Hz) 。

【0155】

10

実施例 4

【化28】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 214 - 5 ; LCMS m/z 459 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 12.08 (s, 1H) , 8.59 (d, 1H, J = 7.2 Hz) , 8.48 (d, 1H, J = 7.2 Hz) , 8.13 (d, 1H, J = 7.2 Hz) , 8.0 - 8.03 (m, 2H) , 7.59 - 7.62 (m, 2H) , 7.4 - 7.47 (m, 3H) , 7.31 - 7.36 (m, 1H) , 6.7 - 6.8 (m, 3H) , 7.46 (d, 1H, J = 7.2 Hz) 。

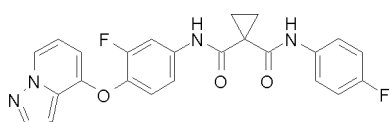
20

【0156】

実施例 5

30

【化29】



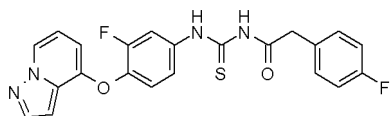
シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸を使用して合成した。生成物をエーテル - ヘキサンから結晶化させて白色固体を得た。mp = 78 - 80 ; LCMS m/z = 449 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 10.3 (s, 1H) , 10.0 (s, 1H) , 8.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz) , 8.0 (s, 1H) , 7.46 (d, 1H, J = 12 Hz) , 7.6 (bs, 2H) , 7.45 (m, 1H) , 7.32 (m, 1H) , 7.15 (m, 2H) , 6.78 (m, 1H) , 6.69 (s, 1H) , 6.42 (m, 1H) 。

40

【0157】

実施例 6

【化 3 0】



1 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセチル] - 3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - チオ尿素。酢酸エチル (2 m L) 中のチオシアン酸ナトリウム (0 . 0 3 4 5 5 g 、 0 . 4 2 6 2 m m o l) の溶液に (4 - フルオロ - フェニル) アセチルクロリド (0 . 0 5 8 4 m L 、 0 . 4 2 6 m m o l) を加えた。溶液を室温にて 1 時間攪拌し、塩化メチレン (2 m L) 中の 3 - フル

10

【 0 1 5 8 】

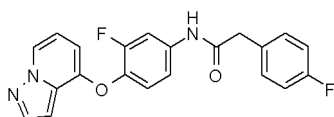
実施例 6 データ : m p = 1 4 3 - 5 ; L C M S m / z = 4 3 9 (M + 1) ; ^1H NMR (D M S O) : 1 2 . 4 2 (s , 1 H) , 1 1 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (d , 1 H , J = 6 . 7 H z) , 8 . 0 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , 1 H , J = 1 2 H z) , 7 . 3 6 - 7 . 4 3 (m , 4 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 6 . 8 2 (m , 1 H) , 6 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 5 2 (d , 1 H , J = 6 . 7 H z) . 3 . 8 (s , 2 H) .

20

【 0 1 5 9 】

実施例 7

【化 3 1】



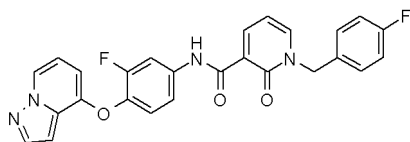
2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アセトアミド。m p = 1 6 0 - 2 ; ^1H NMR (D M S O) : 1 0 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , 1 H , J = 8 . 6 H z) , 8 . 0 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d , 1 H , J = 1 2 . 8 H z) , 7 . 3 2 - 7 . 3 7 (m , 4 H) , 7 . 1 6 (t , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 6 . 7 (s , 1 H) , 6 . 4 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 3 . 6 7 (s , 2 H) .

30

【 0 1 6 0 】

実施例 8

【化 3 2】



40

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。m p = 1 9 2 - 4 ; L C M S m / z = 4 7 3 (M + 1) ; ^1H NMR (D M S O) : 1 2 . 2 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (t , 2 H , J = 8 . 2 H z) , 8 . 3 3 (d , 1 H , J = 6 . 6 H z) , 8 . 0 (m , 2 H) , 7 . 4 3 (m , 3 H

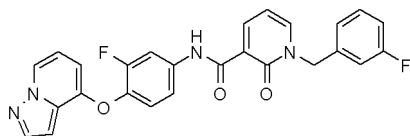
50

), 7.34 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.2 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 6.8 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.7 (m, 2H), 6.5 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.3 (s, 2H)。

【0161】

実施例 9

【化33】



10

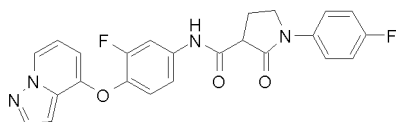
1-(3-フルオロ-ベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 [3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例1についての方法によって3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび1-(3-フルオロ-ベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。mp 195-7; LCMS m/z = 473 (M+1); ¹H NMR (DMSO) : 12.17 (s, 1H), 8.47-8.52 (m, 2H), 8.33 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 8.0-8.02 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 9 Hz), 7.14-7.21 (m, 3H), 6.79 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.69-6.72 (m, 2H), 6.46 (d, 1H, J = 7 Hz), 5.34 (s, 2H)。

20

【0162】

実施例 10

【化34】



30

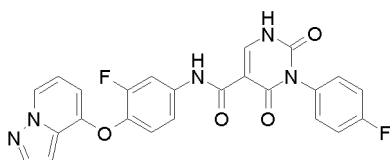
1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸 [3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例1についての方法によって3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。mp 162-3; LCMS m/z = 449 (M+1); ¹H NMR (DMSO) : 10.62 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.25 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.7 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 7 Hz), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.77 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 2.38-2.44 (m, 2H)。

40

【0163】

実施例 11

【化35】



50

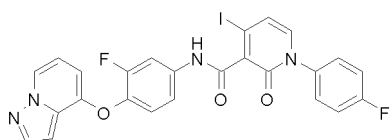
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用して合成した。生成物を MeOH から結晶化させて白色固体を得た。mp > 300 ; LCMS m/z = 476 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 12.4 (bs, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.95 - 8.01 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 6H), 6.78 (t, 1H, J = 7.2, 14 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 7.3 Hz)。

10

【0164】

実施例 12

【化36】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 90 - 2 ; LCMS m/z = 585 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 10.1 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 8.0 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.4 - 7.6 (m, 3H), 7.38 - 7.48 (m, 4H), 6.86 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 7.2 (bs, 1H), 6.46 (d, 1H, J = 7.4 Hz)。

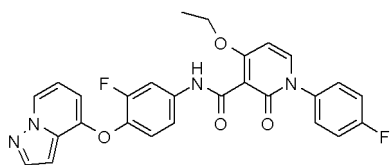
20

30

【0165】

実施例 13

【化37】



4 - エトキシ - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド TFA 塩。テトラヒドロフラン (3 mL) およびエタノール (3 mL) 中の実施例 12 (0.05 g、0.08 mmol) にエタノール (0.043 mL、0.17 mmol) 中の 4 M のナトリウムエトキシドを加えた。室温にて 4 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、2 N の Na₂CO₃、水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させた (MgSO₄)。生成物を逆相分取 HPLC により精製して TFA 塩として白色固体を得た。mp = 230 - 2 ; LCMS m/z = 503 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 10.5 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 8.0 (s, 1H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 6.76 (t, 1H, J = 7.2, 14 Hz), 6.7 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.43 (

40

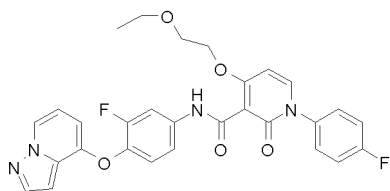
50

d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.26 (q, 2 H, J = 6.7 Hz), 1.30 (t, 3 H, J = 6.7, 13.5 Hz)

【0166】

実施例 14

【化38】



10

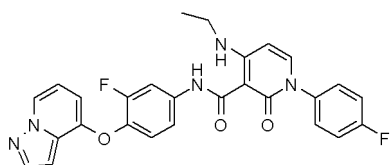
4-(2-エトキシ-2-オキソ-1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例12および実施例13についての方法によって2-エトキシエタノールを使用して合成した。mp 76-80; LCMS m/z = 547 (M+1); ¹H NMR (DMSO) : 10.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.0 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 3H), 6.77 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.3 (bs, 2H), 3.66 (b, 2H), 3.46 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, J = 7.4, 14 Hz)。

20

【0167】

実施例 15

【化39】



30

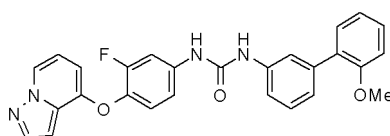
4-エチルアミノ-1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例12および実施例13についての方法によってエチルアミンを使用して合成した。白色固体 mp = 114-118; LCMS m/z = 502 (M+1); ¹H NMR (DMSO) : 13.0 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.7 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.47 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 7.45 Hz), 6.27 (d, 1H, J = 7.45 Hz), 3.42 (m, 2H), 1.25 (m, 3H)。

40

【0168】

実施例 16

【化40】



1-[3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-尿素。塩化メチレン(3 mL)中の3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フ

50

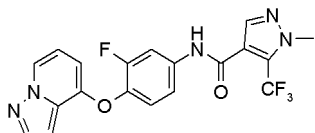
エニルアミン (0.05 g、0.2 mmol) および 3'-イソシアナート-2-メトキシ-ピフェニル (0.056 g、0.25 mmol) を室温にて 48 時間撹拌した。固体沈殿物を回収し、乾燥させて白色固体を得た。mp = 193 - 4 ; LCMS m/z = 469 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 9.67 (s, 1H), 8.38 - 8.5 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (b, 2H), 7.45 (b, 2H), 7.32 (bm, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.72 - 6.78 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0169】

実施例 17

【化 41】

10



1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3-フルオロ-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび 1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を使用して合成した。mp 92 - 3 ; LCMS m/z = 402 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 10.4 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 6.98 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.81 (t, 1H, J = 8, 14 Hz), 6.54 - 6.58 (m, 2H), 4.05 (s, 3H)。

20

【0170】

以下の実施例 18 ~ 21 は、実施例 17 についての方法および適切なピラゾール酸を使用して合成した。

【0171】

実施例 18

【化 42】

30



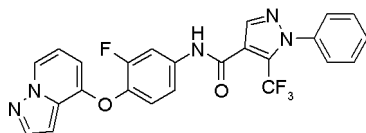
1-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。mp = 172 - 3 ; LCMS m/z = 428 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 9.94 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J = 8.4, 16 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.82 (t, 1H, J = 7.3, 14.6 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 2.5 (s, 3H)。

40

【0172】

実施例 19

【化 4 3】



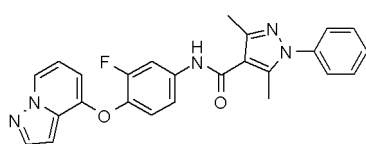
1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。mp = 195 - 6 ; LCMS $m/z = 464 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 10.6 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.62 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.82 (t, 1H, $J = 7, 14$ Hz), 6.56 - 6.59 (m, 2H)。

10

【0173】

実施例 20

【化 4 4】



20

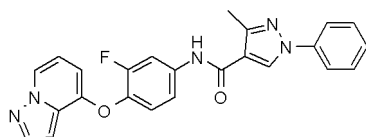
3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。mp = 206 - 7 ; LCMS $m/z = 424 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 9.92 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.47 - 7.56 (m, 5H), 7.18 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.81 (t, 1H, $J = 7, 14$ Hz), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

30

【0174】

実施例 21

【化 4 5】



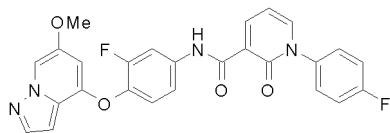
40

5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。mp = 204 - 5 ; LCMS $m/z = 410 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 9.95 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 - 7.58 (m, 5H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 6.82 (t, 1H, $J = 7.2, 14$ Hz), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 2.50 (s, 3H)。

【0175】

実施例 22

【化 4 6】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 174 - 8 ; LCMS m/z = 489 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 12.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.72 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.67 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)。

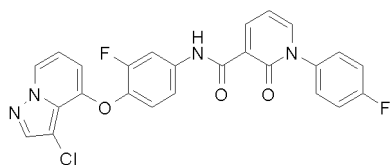
10

【0176】

実施例 23

20

【化 4 7】



工程 1 . 3 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール。アセトニトリル (10 mL、200 mmol) 中のピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (1.0 g、7.4 mmol) に N - クロロスクシンイミド (1.99 g、14.9 mmol) を加え、室温にて 48 時間撹拌した。沈殿した固体を回収して灰色の固体として 900 mg を得た。溶媒を濃縮し、固体を ACN で粉砕し、回収して 300 mg を得た。その物質を合わせた (1.2 g、90% 収率)。LCMS m/z = 169 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 10.68 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.95 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 7 Hz)。

30

【0177】

工程 2 . 3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 3 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (1.2 g、7.1 mmol) を、0 にて鉱油中の水素化ナトリウム (60% disp.) (0.43 g、11 mmol) に加えた。0.5 時間後、1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン (1.2 g、7.8 mmol) を滴下して加えた。反応物を室温にて 14 時間撹拌し、濃縮し、EtOAc に溶解し、1 N の Na_2CO_3 、水およびブラインで洗浄し、乾燥させた (MgSO_4)。生成物を ISCO クロマトグラフィー (25 ~ 60% EtOAc / ヘキサン、シリカゲルカラム) により精製した。LCMS m/z = 308 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO) : 8.70 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (t, 1H)。

40

【0178】

工程 3 . 4 - (3 - クロロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミン。0 にてメタノール (20 mL) およびテトラヒドロフラン (20 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラ

50

ゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.800 g、2.60 mmol)に亜鉛(1.7 g、26 mmol)および塩化アンモニウム(0.695 g、13 mmol)を同時に加えた。氷浴を取り除き、反応物を室温にて8時間攪拌し、EtOAcで希釈し、1NのNa₂CO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して黄褐色の固体を得た。LCMS m/z = 278 (M+1)。

【0179】

1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(3-クロロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド。4-(3-クロロ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を、実施例1についての方法を使用してカップリングした。mp = 139 - 140 ; LCMS m/z = 493 (M+1); ¹H NMR (DMSO) : 12.01 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 7.6 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.84 (t, 1H, 7 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 7, 1.4 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 7.4 Hz)。

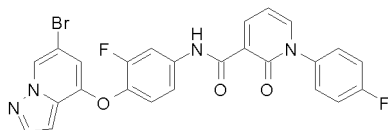
10

【0180】

実施例24

【化48】

20



工程1-6-ブロモ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン。0 にてN,N-ジメチルホルムアミド(32 mL)中の6-ブロモ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-オール(2.0 g、9.4 mmol)に水素化ナトリウム(0.564 g、23.5 mmol)を加えた。室温にて0.5時間攪拌した後、1,2-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(1.14 mL、10.3 mmol)を滴下して加えた。室温にて20時間攪拌した後、反応物をEtOAcで希釈し、1Mの炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。生成物をISCOクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により精製して6-ブロモ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(2.02 g、61%)を黄色の固体として得た。mp = 132 - 133 , LCMS m/z = 353 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.05 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (q, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H)。

30

【0181】

工程2-4-(6-ブロモ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミン。テトラヒドロフラン(4 mL)およびメタノール(4 mL)中の6-ブロモ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン(0.200 g、0.568 mmol)に亜鉛(0.3714 g、5.680 mmol)および塩化アンモニウム(0.152 g、2.84 mmol)を加えた。室温にて一晩攪拌した後、混合物を濾過し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、濃縮して、黄色の固体として4-(6-ブロモ-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミン(0.075 g; 41%)を得た。mp 132 - 133 ; LCMS m/z = 323 (M+1), ¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.05 (t, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.11 (q, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H)。

40

50

1 H)。

【0182】

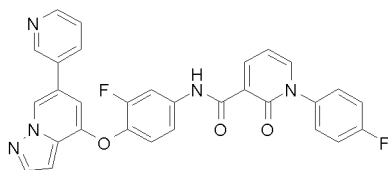
工程3．(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6-ブromo-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-アミド。この実施例は、実施例1についての方法によって4-(6-ブromo-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。mp 265-266, LCMS m/z = 538 (M+1). ¹H NMR (DMSO-d6) : 12.01 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.57, 8.59 (dd, 1H, J = 2.1, 7.2 Hz), 8.12, 8.14 (dd, 1H, J = 2.2, 6.6 Hz), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, J = 0.9, 2.4 Hz), 6.74 (m, 1H), 6.53 (s, 1H)。

10

【0183】

実施例25

【化49】



20

工程1．3-フルオロ-4-(6-ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン。窒素雰囲気下でシュレンク(Schlenk)フラスコ内に1,4-ジオキサン(4 mL)中の酢酸パラジウム(0.0128 g、0.0568 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.0596 g、0.227 mmol)を加えた。5分後、6-ブromo-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(実施例24、工程1からの中間体; 0.200 g、0.568 mmol)、3-ピリジルボロン酸(0.0873 g、0.710 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)および1.0 Mの炭酸ナトリウム(1.70 mL、1.70 mmol)を連続して加えた。反応物を70℃にて18時間加熱し、室温に冷却し、DCMで希釈し、セライトで濾過した。DCM層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をISCOクロマトグラフィー(ヘキサン中に30%~70%のEtOAc)により精製して、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.180 g、91%)を得た。ニトロ中間体をEtOAc(15 mL)に溶解し、40 psiにて一晩、20% Pd(OH)₂/C、50%湿潤(50 mg)により水素雰囲気下で水素化した。触媒を濾過し、溶媒を濃縮して黄色の固体として3-フルオロ-4-(6-ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(0.160 g; 88%)を得た。LCMS m/z = 321 (M+1)。この物質を次の工程において使用した。

30

40

【0184】

工程2．1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸3-フルオロ-4-(6-ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル-アミド。この実施例は、実施例1についての方法によって3-フルオロ-4-(6-ピリジン-3-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。白色固体、mp 223-225, LCMS m/z = 536 (M+1); ¹H NMR (DMS

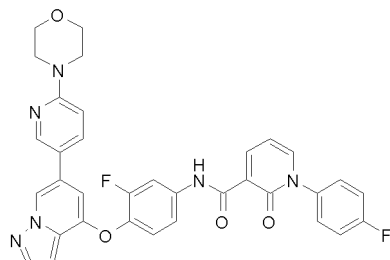
50

O - d 6) : 1 2 . 1 0 (s , 1 H) , 9 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 9 3 (d , 1 H) , 8 . 5 9 (m , 2 H) , 8 . 1 5 (d d , 1 H , J = 2 . 1 2 , 6 . 4 9 H z) , 8 . 1 2 (d , 1 H) , 8 . 0 9 (m , 1 H) , 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) 7 . 4 9 - 7 . 4 1 (m , 5 H) 6 . 9 4 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (t , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 6 . 7 2 (d d , 1 H) 。

【 0 1 8 5 】

実施例 2 6

【 化 5 0 】



10

工程 1 . 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。この中間体は、実施例 2 5 の工程 1 についての手順によって 4 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - モルホリン および 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 2 4 、工程 1 からの中間体) を使用して合成した。LCMS m / z = 4 0 6 (M + 1) . ¹ H NMR (DMSO) : 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) , 8 . 0 1 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) , 7 . 7 6 - 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 0 8 (t , 1 H , J = 9 . 8 H z) , 6 . 8 9 (d , 1 H , J = 9 . 8 H z) , 6 . 6 7 (m , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 5 4 (m , 2 H) , 6 . 4 1 - 6 . 4 4 (m , 1 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 3 . 6 9 (m , 4 H) , 3 . 4 7 (m , 4 H) 。

20

【 0 1 8 6 】

工程 2 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。白色固体、mp 2 6 5 - 2 6 6 . LCMS m / z = 6 2 1 (M + 1) ; ¹ H NMR (DMSO - d 6) : 1 2 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (d d , 1 H , J = 2 . 1 , 7 . 3 H z) , 8 . 4 3 (d , 1 H , J = 2 . 3 H z) , 8 . 1 2 (d d , 1 H , J = 2 . 1 , 6 . 3 H z) , 8 . 0 2 (d , 1 H) , 8 . 0 0 (d d , 1 H , J = 2 . 5 0 , 1 2 . 9 H z) , 7 . 8 6 (d d , 1 H , J = 2 . 5 0 , 9 . 3 H z) , 7 . 6 0 (m , 2 H) , 7 . 3 9 (m , 4 H) , 6 . 8 8 (d , 1 H , J = 8 . 8 H z) , 6 . 8 3 (s , 1 H) , 6 . 7 2 (t , 1 H , J = 6 . 9 5 H z) , 6 . 6 3 (d , 1 H , J = 2 . 3 H z) , 3 . 6 9 (t , 4 H , J = 9 . 8 H z) 3 . 4 7 (t , 4 H , J = 5 . 0 9 , 9 . 8 H z) 。

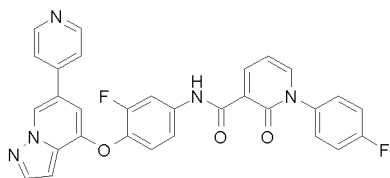
30

40

【 0 1 8 7 】

実施例 2 7

10



20

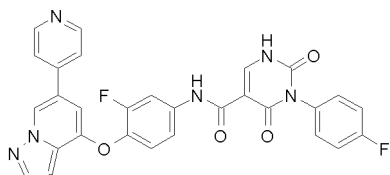
30

40

50

50

50



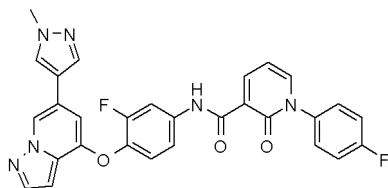
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用して合成した。白色固体、m p 3 5 7 - 3 5 8 , L C M S m / z = 5 5 3 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d 6) : 1 2 . 3 9 (s , 1 H) 1 1 . 0 0 (s , 1 H) 9 . 1 3 (m , 1 H) 8 . 5 9 (d d , 2 H , J = 1 . 8 , 4 . 9 H z) 8 . 4 5 (s , 1 H) 8 . 1 2 (d , 1 H , J = 2 . 4 H z) 7 . 9 8 (d d , 1 H , J = 2 . 7 , 1 3 . 1 H z) , 7 . 7 2 (d d , 2 H , J = 1 . 6 , 4 . 5 H z) , 7 . 3 1 - 7 . 4 7 (m , 6 H) , 6 . 9 3 (s , 1 H) , 6 . 7 1 (d d , 1 H , J = 0 . 9

, 2.3 Hz)。

【0190】

実施例 29

【化53】



10

工程 1. 3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミン。窒素雰囲気下でシュレンクフラスコ内に、1,4-ジオキサン(5 mL)中の酢酸パラジウム(0.0159 g、0.0710 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.0745 g、0.284 mmol)を加えた。5分後、6-ブromo-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.25 g、0.71 mmol)、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(0.185 g、0.887 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL、100 mmol)および1.0 Mの炭酸ナトリウム溶液(2.13 mL)を連続して加えた。反応物を70℃にて18時間加熱し、室温に冷却し、DCMで希釈し、セライトで濾過し、濃縮した。生成物をISCOクロマトグラフィー(ヘキサン中に30~70%のEtOAc)により精製して、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.20 g; 80%)を得た。LCMS m/z = 354 (M+1)。EtOAcおよびMeOH(1:1; 30 mL)中のニトロ中間体および20% Pd(OH)₂/C、50%湿潤(10:40:50)(50 mg)を、窒素雰囲気下で一晩、40 psiにてParrで水素化した。触媒を濾過し、溶媒を濃縮して油を得た。LCMS m/z = 324 (M+1)。この物質を次の工程に使用した。

20

【0191】

工程 2. 1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド。この実施例は、実施例1についての方法によって3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。mp = 204-6℃; LCMS m/z = 539 (M+1)。¹H NMR(DMSO) : 12.09(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.57, 8.60(dd, 1H, J = 2.2, 7.3 Hz), 8.12-8.14(m, 2H), 8.01, 8.04(dd, 1H, J = 2.2, 12.6 Hz), 7.98(d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.92(s, 1H), 7.59-7.62(m, 2H), 7.31-7.46(m, 4H), 7.71-7.76(m, 2H), 6.60(d, 1H, J = 2 Hz), 3.81(s, 3H)。

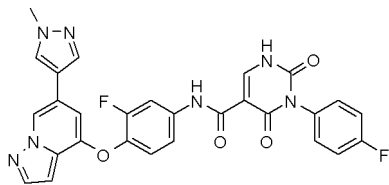
30

40

【0192】

実施例 30

【化 5 4】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用して合成した。mp (HCl 塩) 248 - 250 ; LCMS $m/z = 556 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 12.54 (d , 1 H) , 10.97 (s , 1 H) , 8.82 (s , 1 H) , 8.43 (d , 1 H) , 8.13 (s , 1 H) , 7.92 - 7.99 (m , 3 H) , 7.29 - 7.46 (m , 6 H) , 7.74 (s , 1 H) , 6.6 (s , 1 H) , 3.8 (s , 3 H) 。

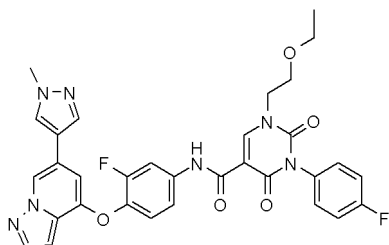
10

20

【 0 1 9 3 】

実施例 3 1

【化 5 5】



30

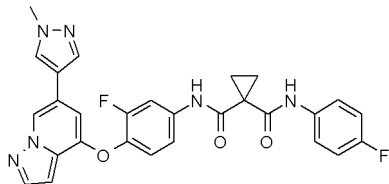
1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 216 - 8 ; LCMS $m/z = 628 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 10.97 (s , 1 H) , 8.82 (s , 1 H) , 8.76 (s , 1 H) , 8.13 (s , 1 H) , 7.96 - 7.99 (m , 2 H) , 7.92 (s , 1 H) , 7.42 - 7.47 (m , 3 H) , 7.30 - 7.37 (m , 3 H) , 6.75 (s , 1 H) , 6.60 (m , 1 H) , 4.15 (t , 2 H , $J = 6$ Hz) , 3.81 (s , 3 H) , 3.65 (t , 2 H , $J = 5$ Hz) , 3.51 (q , 2 H , $J = 7$ Hz) , 1.13 (t , 3 H , $J = 7$ Hz) 。

40

【 0 1 9 4 】

実施例 3 2

【化 5 6】



シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。この実施例は、実施例 1 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸を使用して合成した。mp > 125 (dec) ; LCMS m/z = 529 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO) : 10.33 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.82 (s, 4H), 1.46 (d, 4H, J = 6.1 Hz)。

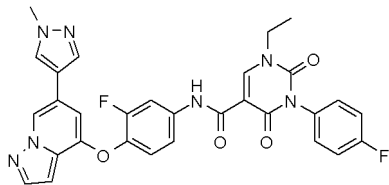
10

20

【0195】

実施例 33

【化 5 7】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。

30

【0196】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL、20 mmol) 中の 1 - エチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (0.044 g、0.17 mmol) および N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.065 g、0.17 mmol) に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.054 mL、0.31 mmol) を加えた。室温にて 15 分間攪拌した後、3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0.05 g、0.2 mmol) を加えた。混合物を室温にて一晩攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1 N の Na₂CO₃ 溶液、水および NaCl 溶液で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させた。生成物を MeOH 粉砕により精製し、回収し、真空下で 65 °C にて乾燥させて白色固体として 60 mg (60 %) を得た。mp = 260 - 2 ; LCMS m/z = 584 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO) : 11.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.01 (q, 2H, J = 7 Hz), 3.81 (s, 3H)

40

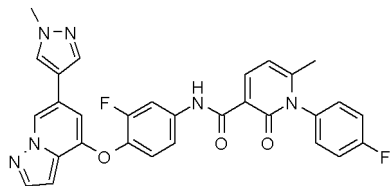
50

), 1.29 (t, 3H, J = 7 Hz)。

【0197】

実施例 34

【化58】



10

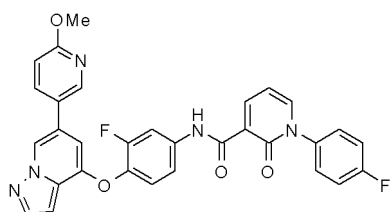
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 33 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 216 - 8 ; LCMS m/z = 553 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 12.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 5H), 7.31 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.71 - 6.74 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.09 (s, 3H)。

20

【0198】

実施例 35

【化59】



30

工程 1 . 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。この中間体は、実施例 29 の工程 1 についての手順によって 2 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸および 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (実施例 24、工程 1 からの中間体) を使用して合成した。LCMS m/z = 351 (M + 1)。

【0199】

40

工程 2 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 33 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 167 - 9 ; LCMS m/z = 566 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 12.1 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.01 - 8.05 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.3

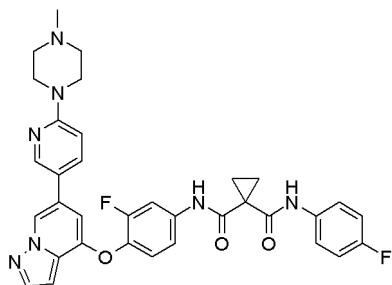
50

4 - 7 . 4 0 (m , 4 H) , 6 . 8 6 (m , 2 H) , 6 . 6 6 - 6 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 9 (s , 3 H) 。

【 0 2 0 0 】

実施例 3 6

【 化 6 0 】



10

工程 1 . 3 - フルオロ - 4 - { 6 - [6 - (4 - 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 - 4 - イルオキシ } - フェニルアミン。この中間体は、実施例 2 9 の工程 1 についての手順によって 1 - メチル - 4 - [5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピペラジンおよび 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 2 4 、工程 1 からの中間体) を使用して合成した。LCMS $m/z = 419 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 8 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (m , 1 H) , 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 7 2 , 7 . 7 5 (d d , 1 H , $J = 2 . 3 , 9 . 8$ Hz) , 7 . 0 8 (t , 1 H , $J = 8 . 8$ Hz) , 6 . 8 7 (d , 1 H , $J = 8 . 8$ Hz) , 6 . 6 7 (s , 1 H) , 6 . 4 2 - 6 . 5 4 (m , 3 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 3 . 5 1 (m , 4 H) , 2 . 3 8 (m , 4 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) 。

20

【 0 2 0 1 】

工程 2 . シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [6 - (4 - 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 - 4 - イルオキシ } - フェニル) - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。この実施例は、実施例 3 3 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - { 6 - [6 - (4 - 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 - 4 - イルオキシ } - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸を使用して合成した。mp > 80 (dec); LCMS $m/z = 624 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 10 . 3 9 (bs , 1 H) , 10 . 2 3 (s , 1 H) , 9 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 8 7 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (m , 1 H) , 8 . 0 4 (d , 1 H , $J = 2 . 8$ Hz) , 7 . 9 3 , 7 . 9 5 (d d , 1 H , $J = 3 , 9 . 4$ Hz) , 8 . 8 5 , 8 . 8 8 (d d , 1 H , $J = 2 . 8 , 13$ z) , 7 . 6 1 - 7 . 6 4 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (t , 1 H , $J = 8 . 8$ Hz) , 7 . 1 2 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (d , 1 H , $J = 8 . 8$ Hz) , 6 . 7 6 (s , 1 H) , 6 . 6 4 (d , 1 H , $J = 2$ Hz) , 4 . 4 3 (d , 2 H , $J = 14$ Hz) , 3 . 4 6 (d , 2 H , $J = 8$ Hz) , 3 . 2 3 (t , 2 H , $J = 12$ Hz) , 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 8 (s , 3 H) , 1 . 4 6 (d , 4 H , $J = 5$ Hz) 。

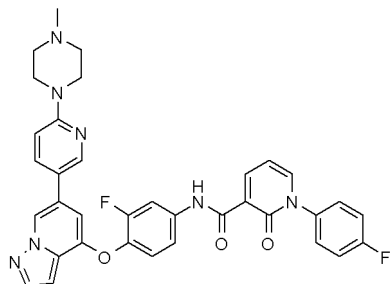
30

40

【 0 2 0 2 】

実施例 3 7

【化 6 1】



10

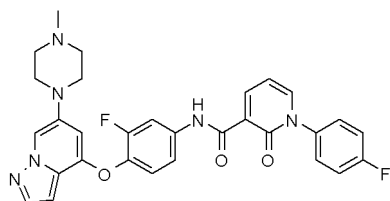
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - {6 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミド。この実施例は、実施例 33 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - {6 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ} - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp = 228 - 30 ; LCMS m/z = 634 (M + 1); ¹H NMR (DMSO) : 12.0 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56, 8.58 (dd, 1H, J = 2.4, 8.6 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.12, 8.14 (dd, 1H, J = 2.4, 7 Hz), 7.96 - 8.04 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.73 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 4.41 (d, 2H, J = 1.4 Hz), 3.44 (d, 2H, 12 Hz), 3.28 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 1.46 (d, 4H, J = 5 Hz)。

20

【0203】

実施例 38

【化 6 2】



30

工程 1. 3 - フルオロ - 4 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。窒素雰囲気下でシュレンクフラスコ内に、キシレン (8 mL、20 mmol) 中の (2' - ジシクロヘキシルホスファニル - ビフェニル - 2 - イル) - ジメチル - アミン (0.0447 g、0.114 mmol)、6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (0.200 g、0.568 mmol)、1 - メチルピペラジン (0.126 mL、1.14 mmol)、酢酸パラジウム (0.0128 g、0.0568 mmol) およびナトリウム tert - ブトキシド (0.0819 g、0.852 mmol) を加えた。管を窒素で 3 回パージし、次いで 120 にて一晩加熱した。混合物を DCM で希釈し、濾液を濃縮した。生成物を EtOAc に溶解し、1 N の Na₂CO₃、水およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させた。生成物を ISCO クロマトグラフィー (ヘキサン中に 25% ~ 90% の EtOAc) により精製した。画分を濃縮し、その物質を次の工程において直接使用した。EtOAc および MeOH (1 : 1 ; 30 mL) 中のニトロ中間体および 20% Pd(OH)₂/C、50% 湿潤 (10 : 40 : 50)

40

50

(25 mg) を窒素雰囲気下で一晩、40 psi にて Parr で水素化した。触媒を濾過し、溶媒を濃縮して油を得た。LCMS $m/z = 342 (M+1)$ 。

【0204】

工程 2. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 33 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。LCMS $m/z = 557 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 12.1 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.73 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.58 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 3.62 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 3.45 (d, 2H, $J = 11$ Hz), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

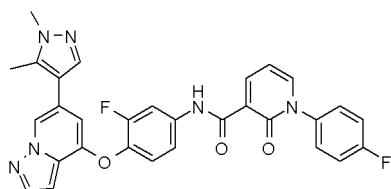
10

【0205】

実施例 39

【化 63】

20



工程 1. 4 - [6 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミン。この中間体は、実施例 29 の工程 1 についての手順によって 1, 5 - ジメチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールおよび 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (実施例 24、工程 1 からの中間体) を使用して合成した。LCMS $m/z = 338 (M+1)$ 。

30

【0206】

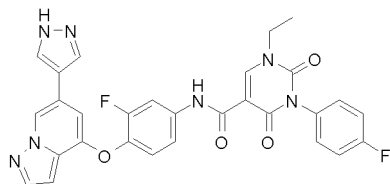
工程 2. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 33 についての方法によって 4 - [6 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸を使用して合成した。mp 124 - 6; LCMS $m/z = 553 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 12.1 (s, 1H), 8.57, 8.59 (dd, 1H, $J = 2.1, 7.5$ Hz), 8.48 (s, 1H), 8.11, 8.13 (dd, 1H, $J = 2.1, 6.6$ Hz), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 4H), 6.73 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.51 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

40

【0207】

実施例 40

【化 6 4】



工程 1 . 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。この中間体は、実施例 2 9 の工程 1 についての手順によって 3 - 1 H - ピラゾールボロン酸および 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 2 4 、工程 1 からの中間体) を使用して合成した。LCMS $m/z = 309 (M+1)$ 。

10

【0208】

工程 2 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この実施例は、実施例 3 3 についての方法によって 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸を使用して合成した。mp > 175 (dec); LCMS $m/z = 570 (M+1)$; 1H NMR (DMSO) : 12.83 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.0 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)。

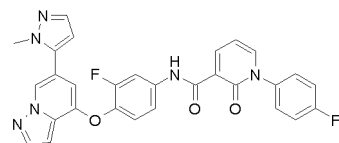
20

【0209】

実施例 4 1

【化 6 5】

30



工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。窒素雰囲気下で 0 にて N , N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (2.0 g、9.4 mmol) に、鉱油中の水素化ナトリウム、60%分散 (3 : 2、水素化ナトリウム : 鉱油) (0.94 g、24 mmol) を加えた。室温にて 0.5 時間撹拌した後、1,2 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン (1.1 mL、10.3 mmol) を滴下して加え、さらに室温にて 4 時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水 / ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (10 ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して 2.6 g、77% を得た。LCMS $m/z = 353 (M+1)$ 。

40

【0210】

工程 2 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。シュレンクフラスコに酢酸パラジウム (0.03 g、0.11 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.12 g、0.45 mmol)、および 1.4 - ジオキサン (2 mL) を入れ、それが明るい黄色に変わるまで 5 分間撹拌した。6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ

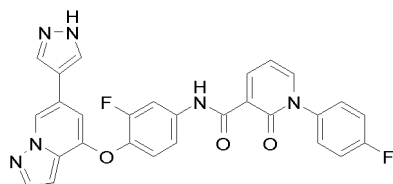
50

【 0 2 1 1 】

【 0 2 1 2 】

【 0 2 1 3 】

【化 6 6】



シ) - ピラゾロ[1,5-a]ピリジンおよび4-(4,4,5,5-テトラメチル-1

, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから合成した。LCMS $m/z = 340 (M + 1)$ 。

【0214】

工程2. 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。窒素雰囲気下でジクロロメタン(10 mL)中の4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン(0.14 g、0.40 mmol)に、トリエチルアミン(0.11 mL、0.81 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート(0.1 g、0.44 mmol)、続いて4 - ジメチルアミノピリジン(0.01 g、0.04 mmol)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応物を1Nの炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.17 g、97%を得た。LCMS $m/z = 440 (M + 1)$ 。

10

【0215】

工程3. 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。化合物は、実施例41の工程3に記載される水素化法を使用して4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび20% Pd(OH)₂/C、50% 湿潤(10:40:50、水酸化パラジウム:カーボンブラック:水)から合成した。LCMS $m/z = 410 (M + 1)$ 。

20

【0216】

工程4. 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - {[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。化合物は、実施例41の工程4に記載されるアミドカップリング法を使用して4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。LCMS $m/z = 625 (M + 1)$ 。

30

【0217】

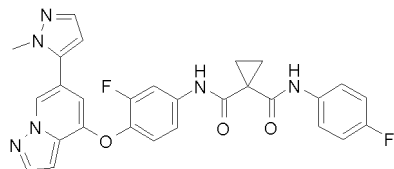
工程5. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 {3 - フルオロ - 4 - [6 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド。ジクロロメタン(10 mL)中の4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - {[1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ} - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル(0.17 g、0.28 mmol)にトリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、25 ~ 40 °Cにて1時間攪拌し、濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、1Nの炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取TLCプレート(10%メタノール/ジクロロメタン)を使用して精製し、濃縮して、0.06 g、42%を得た。mp = 210 °C; LCMS $m/z = 525 (M + 1)$; ¹H NMR(DMSO-d₆) : 13.00(s, 1H), 12.10(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.29(m, 1H), 8.15(m, 1H), 8.05(brm, 3H), 7.62(m, 2H), 7.42(m, 3H), 7.29(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.55(m, 1H)。

40

【0218】

実施例43

【化 6 7】



工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。化合物は、実施例 4 1 の工程 1 に記載される方法を使用して 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オールおよび 1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンから合成した。LCMS $m/z = 353 (M + 1)$ 。

10

【0219】

工程 2 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。化合物は、実施例 4 1 の工程 2 に記載される *susuki* 法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール) ボロン酸から合成した。LCMS $m/z = 354 (M + 1)$ 。

【0220】

工程 3 . 3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。化合物は、実施例 4 1 の工程 3 に記載される還元法を使用して 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 20 % Pd (OH) ₂ / C、50 % 湿潤 (10 : 40 : 50、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。LCMS $m/z = 324 (M + 1)$ 。

20

【0221】

工程 4 . シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド - (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。

化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して合成した。N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸 (0 . 07 g、0 . 31 mmol) および N , N , N , N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0 . 12 g、0 . 31 mmol) の混合物に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 mL、0 . 56 mmol) を加え、室温にて攪拌した。0 . 5 時間後、3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 09 g、0 . 28 mmol) を加え、80 にて一晩攪拌し、室温に冷却した。反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 TLC プレート (5 % メタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 01 g、7 % を得た。mp = 70 ; LCMS $m/z = 529 (M + 1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10 . 32 (s , 1 H) , 9 . 97 (s , 1 H) , 8 . 75 (s , 1 H) , 8 . 12 (m , 1 H) , 7 . 88 (m , 1 H) , 7 . 64 (m , 2 H) , 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 36 (m , 1 H) , 7 . 14 (m , 2 H) , 6 . 74 (m , 1 H) , 6 . 53 (s , 1 H) , 6 . 42 (m , 1 H) , 3 . 83 (s , 3 H) , 1 . 45 (m , 4 H) 。

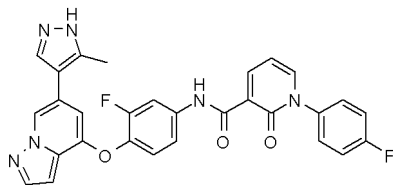
30

40

【0222】

実施例 4 4

【化 6 8】



工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。化合物は、実施例 4 1 の工程 2 に記載される *s u s u k i* 法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 5 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールから合成した。LCMS $m/z = 354 (M + 1)$ 。

10

【 0 2 2 3 】

工程 2 . 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル。化合物は、実施例 4 2 の工程 2 に記載される *b o c* 保護法を使用して 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよびジ - *t e r t* - ブチルジカルボネートから合成した。LCMS $m/z = 454 (M + 1)$ 。

20

【 0 2 2 4 】

工程 3 . 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル。化合物は、実施例 4 1 の工程 3 に記載される水素化法を使用して 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび 20 % Pd (OH) ₂ / C、50 % 湿潤 (10 : 40 : 50、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。LCMS $m/z = 424 (M + 1)$ 。

【 0 2 2 5 】

工程 4 . 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 { [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ } - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル。化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。LCMS $m/z = 639 (M + 1)$ 。

30

【 0 2 2 6 】

工程 5 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。化合物は、実施例 4 2 の工程 5 に記載される *b o c* - 保護法を使用して 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステルおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 173 ; LCMS $m/z = 539 (M + 1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12 . 73 (m , 1 H) , 12 . 08 (s , 1 H) , 8 . 59 (m , 1 H) , 8 . 52 (s , 1 H) , 8 . 14 (m , 1 H) , 8 . 00 (m , 2 H) , 7 . 62 (m , 3 H) , 7 . 35 - 7 . 45 (m , 4 H) , 6 . 76 (m , 1 H) , 6 . 63 (m , 2 H) , 2 . 31 (m , 3 H)。

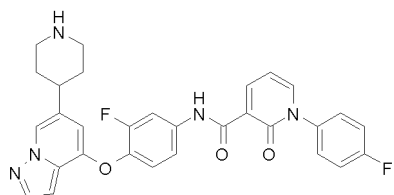
40

50

【 0 2 2 7 】

実施例 4 5

【 化 6 9 】



工程 1 . 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。この化合物は、実施例 4 1 の工程 2 に記載される *susuki* 法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから合成した。LCMS $m/z = 455 (M + 1)$ 。

10

【 0 2 2 8 】

工程 2 . 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。この化合物は、実施例 4 1 の工程 3 に記載される水素化法を使用して 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび 20 % Pd (OH) ₂ / C、50 % 湿潤 (10 : 40 : 50、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。LCMS $m/z = 427 (M + 1)$ 。

20

【 0 2 2 9 】

工程 3 . 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ) - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 4 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。LCMS $m/z = 642 (M + 1)$ 。

30

【 0 2 3 0 】

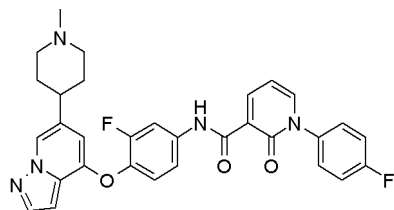
工程 4 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 4 2 の工程 5 に記載される boc - 保護法を使用して 4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ) - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルおよびトリフルオロ酢酸から合成した。 $mp = 94$; LCMS $m/z = 542 (M + 1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12 . 08 (s , 1 H) , 8 . 59 (m , 1 H) , 8 . 27 (s , 1 H) , 8 . 14 (m , 1 H) , 8 . 04 (m , 1 H) , 7 . 96 (m , 1 H) , 7 . 62 (m , 2 H) , 7 . 35 - 7 . 47 (m , 3 H) , 7 . 30 (m , 1 H) , 6 . 73 (m , 1 H) , 6 . 60 (m , 1 H) , 6 . 40 (s , 1 H) , 2 . 99 (m , 2 H) , 2 . 52 (m , 4 H) , 1 . 69 (m , 2 H) , 1 . 47 (m , 2 H) 。

40

【 0 2 3 1 】

実施例 4 6

【化 7 0】

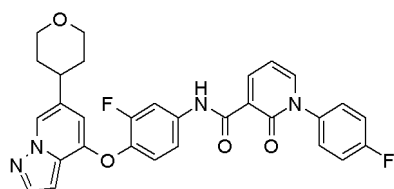


1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピラゾロ
 [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施
 例 4 5 に記載される方法を使用して合成した。窒素雰囲気下で N , N - ジメチルホルムア
 ミド (0 . 0 9 m L 、 1 . 1 m m o l) / メタノール (4 m L) / 酢酸 (0 . 0 2 m L 、
 0 . 3 7 m m o l) 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - ピラ
 ザロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (0 . 0 5 g 、 0
 . 0 9 m m o l) に、ホルムアルデヒド (0 . 0 1 m L 、 0 . 4 6 m m o l) 、続いてシ
 アノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 3 g 、 0 . 4 6 m m o l) を加えた。反応物を室温
 にて 1 5 分間攪拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、1 N 炭酸ナトリウム、
 水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L
 C プレート (5 % メタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 2
 g 、 3 9 % を得た。m p = 8 3 - 8 5 ; L C M S m / z = 5 5 6 (M + 1) ; ¹ H
 N M R (D M S O - d ₆) : 1 2 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 3
 0 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (m , 1 H) , 8 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 9 6 (m , 1 H)
 , 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 4 7 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (m , 1 H) , 6
 . 7 4 (m , 1 H) , 6 . 5 9 (m , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 2 . 8 3 (m , 2
 H) , 2 . 4 9 (m , 1 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) , 1 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 7 4
 (m , 2 H) , 1 . 5 9 (m , 2 H) 。

【 0 2 3 2 】

実施例 4 7

【化 7 1】

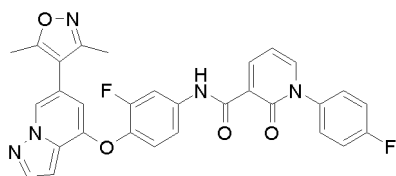


1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例
 4 1 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (テトラヒドロ - ピラン - 4
 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび
 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸から合成した。m p = 9 0 ; L C M S m / z = 5 4 3 (M + 1) ; ¹ H N M
 R (D M S O - d ₆) : 1 2 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (m , 1 H) , 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (m , 1 H) , 6 . 7 7 (m , 1 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 9 5 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (m , 2 H) , 2 . 7 9 (m , 1 H) , 1 . 6 9 (m , 4 H) 。

【 0 2 3 3 】

実施例 48

【化 7 2】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸 { 4 - [6 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [10
 1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化
 合物は、実施例 4 1 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (3 , 5 - ジメチル - イソオ
 キサゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フ
 ルオロ - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 -
 ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 97 - 100 ; L C M S
 m / z = 554 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 12 . 08 (s , 1 H) , 8 . 63 (s , 1 H) , 8 . 59 (d d , 1 H , J = 2 . 2 H z) , 8 . 14 (d d
 , 1 H , J = 2 . 2 H z) , 8 . 08 (s , 1 H) , 8 . 03 (m , 1 H) , 7 . 62 (m , 2 H) , 7 . 44 (m , 4 H) , 6 . 74 (m , 2 H) , 6 . 51 (s , 1 H) , 2
 . 37 (s , 3 H) , 2 . 18 (s , 3 H) 。

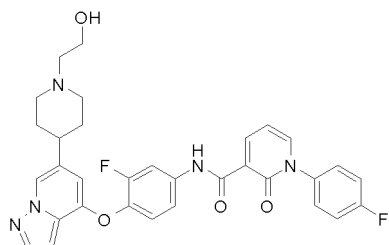
10

20

【 0 2 3 4 】

実施例 49

【化 7 3】



30

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン -
 4 - イル] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - アミド
 。この化合物は、実施例 4 5 に記載される方法を使用して合成した。メタノール (5 m L
) 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3
 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピペリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (0 . 07 g 、 0 . 12 m m o l)
 にエチレンオキシド (0 . 03 m L 、 0 . 6 m m o l) (液体として - 78 に冷却した)
) を加え (過剰に加えた) 、反応物を室温にて 1 時間攪拌し、濃縮した (L C M S により
 モニターした) 。生成物を、分取 T L C プレート (5 % メタノール / D C M) を使用して
 精製し、濃縮して、0 . 04 g 、 50 % を得た。mp = 92 - 94 ; L C M S m / z
 = 586 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 12 . 08 (s , 1 H) , 8
 . 59 (m , 1 H) , 8 . 30 (s , 1 H) , 8 . 14 (m , 1 H) , 8 . 03 (m , 1
 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 7 . 62 (m , 2 H) , 7 . 42 (m , 3 H) , 7 . 33
 (m , 1 H) , 6 . 74 (m , 1 H) , 6 . 59 (s , 1 H) , 6 . 42 (s , 1 H) ,
 4 . 34 (m , 1 H) , 3 . 47 (m , 2 H) , 2 . 93 (d , 2 H , J = 11 . 5 H z) , 2 . 46 (m , 1 H) , 2 . 36 (m , 2 H) , 2 . 01 (t , 2 H , J = 11 . 5
 H z) , 1 . 73 (m , 2 H) , 1 . 55 (m , 2 H) 。

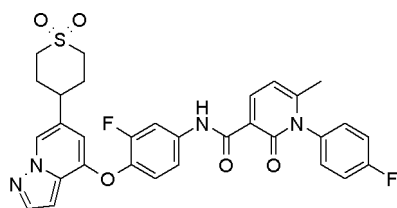
40

50

【 0 2 3 5 】

実施例 50

【化 7 4】

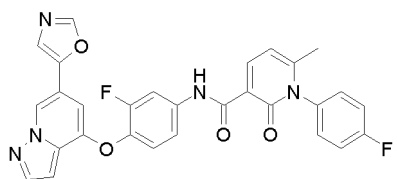


1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 41 に記載される方法を使用して合成した。窒素雰囲気下で 0 にてジクロロメタン (10 mL) 中の 1 - (フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (0 . 12 g、0 . 21 mmol) に、77 % m C P B A (m - クロロ過安息香酸 : (0 . 1 g、0 . 44 mmol)) を加え、室温にて 30 分間加温した。反応物を 1 N の炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (5 % メタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 04 g、28 % を得た。mp > 280 ; L C M S m / z = 605 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d₆) : 12 . 05 (s , 1 H) , 8 . 50 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 8 . 35 (s , 1 H) , 7 . 98 (m , 2 H) , 7 . 48 (b r m , 5 H) , 7 . 33 (m , 1 H) , 6 . 72 (m , 1 H) , 6 . 64 (m , 1 H) , 6 . 39 (s , 1 H) , 3 . 23 (m , 2 H) , 3 . 09 (m , 2 H) , 2 . 90 (m , 1 H) , 2 . 14 (m , 2 H) , 2 . 08 (s , 3 H) , 2 . 05 (m , 2 H) 。

【 0 2 3 6】

実施例 51

【化 7 5】



工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。化合物は、実施例 41 の工程 2 に記載される s u s s u k i 法を使用して 6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - オキサゾールから合成した。L C M S m / z = 341 (M + 1) 。

【 0 2 3 7】

工程 2 . 3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン。窒素雰囲気下で酢酸エチル (5 mL) / エタノール (1 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - オキサゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 12 g、0 . 34 mmol) に、塩化スズ (I I) 二水和物 (0 . 69 g、3 . 1 mmol) を加え、80 にて 2 時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。混合物を 1 N の水酸化ナトリウム溶液で希釈し、次いでジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

濃縮して、0.09 g、81%を得た。LCMS $m/z = 311 (M+1)$ 。

【0238】

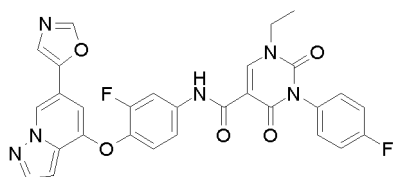
工程3. 1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6-オキサゾール-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この化合物は、実施例41の工程4に記載されるアミドカップリング法を使用して3-フルオロ-4-(6-オキサゾール-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸から合成した。mp = 113 ; LCMS $m/z = 540 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 12.06 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.05 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (br m, 6H), 6.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H)。

10

【0239】

実施例52

【化76】



20

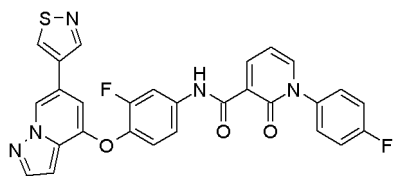
1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6-オキサゾール-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。この化合物は、実施例51に記載される方法を使用して3-フルオロ-4-(6-オキサゾール-5-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミンおよび1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 276 ; LCMS $m/z = 571 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 11.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (br m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (br m, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。

30

【0240】

実施例53

【化77】



40

工程1. 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-イソチアゾール。6-ブロモ-イソチアゾール(0.5 g、3.1 mmol)、4,4,5,5,4,4,5,5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル](0.85 g、3.4 mmol)、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.28 g、0.31 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.17 g、0.61 mmol)、酢酸カリウム(0.9 g、9.14 mmol)、続いて1,4-ジオキサン(20 mL)を入れた、オーブンで乾燥させたシュレンクフラス

50

コを窒素雰囲気下で5分間脱気した。反応物を100 にて一晩加熱し、室温に冷却した。反応物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、1 Nの炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して生成物を得た。LCMS $m/z = 212 (M+1)$ 。

【0241】

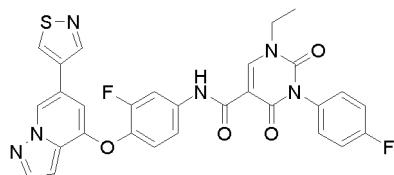
工程2. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例51に記載される方法を使用して3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 213 ; LCMS $m/z = 542 (M+1)$; 1H NMR (DMSO - d_6) : 12.08 (s , 1H) , 9.39 (s , 1H) , 9.18 (s , 1H) , 9.13 (s , 1H) , 8.59 (m , 1H) , 8.14 (m , 1H) , 8.01 - 8.07 (m , 2H) , 7.62 (m , 2H) , 7.32 - 7.45 (br m , 4H) , 7.03 (s , 1H) , 6.74 (m , 1H) , 6.66 (m , 1H) 。

10

【0242】

実施例54

【化78】



20

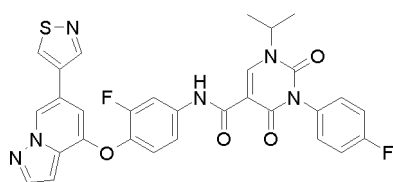
1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例53に記載される方法を使用して3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 242 ; LCMS $m/z = 587 (M+1)$; 1H NMR (DMSO - d_6) : 10.99 (s , 1H) , 9.39 (s , 1H) , 9.18 (s , 1H) , 9.13 (s , 1H) , 8.87 (s , 1H) , 8.07 (m , 1H) , 7.97 (m , 1H) , 7.32 - 7.47 (br m , 6H) , 7.02 (s , 1H) , 6.65 (m , 1H) , 4.02 (q , 2H) , 1.31 (t , 3H , J = 7.1 Hz) 。

30

【0243】

実施例55

【化79】



40

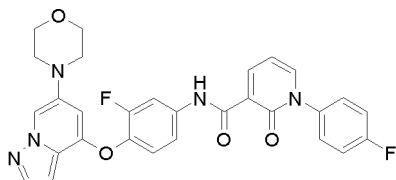
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例53に記載される方法を使用して3 - フルオロ - 4 - (6

50

10

实施例 56

【化 8 0】



20

30

工程 2 . 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン。化合物は、実施例 4 1 の工程 3 に記載される水素化法を使用して 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 2 0 % P d (O H) ₂ / C 、 5 0 % 湿潤 (1 0 : 4 0 : 5 0 、 水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。 L C M S m / z = 3 2 9 (M + 1) 。

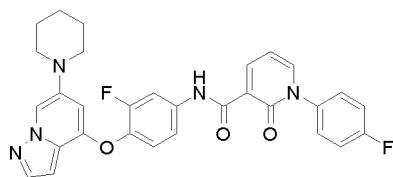
40

50

【 0 2 4 7 】

実施例 5 7

【 化 8 1 】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ
 ルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピペリジン - 1 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ
 リジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。以下の化合物は、実施例 5 6 に記載さ
 れる方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピペリジン - 1 - イル - ピラゾロ [1 , 5
 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニ
 ル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp =
 93 ; LCMS m/z = 542 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 1
 2.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m,
 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.4
 5 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.48 (m, 2H)
 , 2.94 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.48 (m, 2H)。

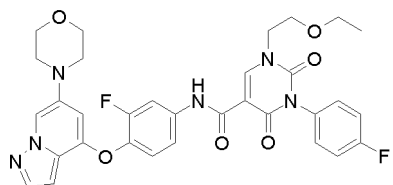
10

20

【 0 2 4 8 】

実施例 5 8

【 化 8 2 】



1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキシ
 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6
 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェ
 ニル] - アミド。この化合物は実施例 5 6 に記載される方法を使用して合成した。N , N
 - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - エトキシ
 エチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン
 酸 (0.04 g、0.13 mmol) および N , N , N , N ' - テトラメチル - O - (7
 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.0
 5 g、0.13 mmol) に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0
 .35 mmol) を加え、室温にて攪拌した。0.5 時間後、3 - フルオロ - 4 - (6
 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - d] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル
 アミン (0.04 g、0.12 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応物を酢酸
 エチルで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで
 乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 TLC プレート (5 % のメタノール / ジクロロメタ
 ン) を使用して精製し、濃縮して、0.02 g、20 % を得た。mp = 79 - 83 ; LCMS
 m/z = 633 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.99 (s,
 1H), 8.75 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7
 .45 (m, 3H), 7.31 (br m, 3H), 6.49 (m, 2H), 4.15 (m
 , 2H), 3.68 (m, 6H), 3.52 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.96 (m,
 4H), 1.14 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

30

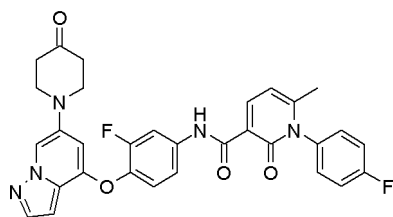
40

50

【 0 2 4 9 】

実施例 59

【化 8 3】

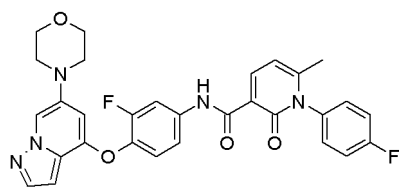


1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (4 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。1 , 4 - ジオキササン (20 mL) 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 , 5] デシ - 8 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド (0 . 04 g、0 . 07 mmol) に 2 M の塩酸 (1 mL) を加え、65 にて 1 時間撹拌した。反応物をジクロロメタンと 1 N の炭酸ナトリウムとの間に分配し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 TLC プレート (5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 02 g、16 % を得た。mp = 90 - 94 ; LCMS m / z = 570 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12 . 04 (s , 1 H) , 8 . 50 (m , 1 H) , 8 . 06 (m , 1 H) , 7 . 99 (m , 1 H) , 7 . 86 (m , 1 H) , 7 . 44 (m , 5 H) , 7 . 28 (m , 1 H) , 6 . 72 (m , 1 H) , 6 . 62 (m , 1 H) , 6 . 49 (m , 1 H) , 3 . 36 (m , 4 H) , 2 . 43 (m , 4 H) , 2 . 07 (s , 3 H) 。

【 0 2 5 0 】

実施例 60

【化 8 4】

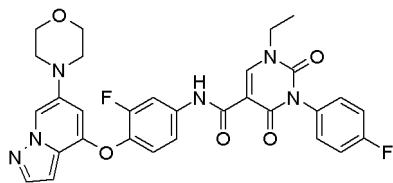


1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。化合物は、実施例 56 の工程 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - d] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 209 ; LCMS m / z = 558 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12 . 01 (s , 1 H) , 8 . 50 (m , 1 H) , 8 . 05 (m , 1 H) , 7 . 91 (m , 1 H) , 7 . 86 (m , 1 H) , 7 . 45 (br m , 5 H) , 7 . 27 (m , 1 H) , 6 . 74 (m , 1 H) , 6 . 51 (m , 2 H) , 3 . 68 (m , 4 H) , 2 . 97 (m , 4 H) , 2 . 07 (s , 3 H)

【 0 2 5 1 】

実施例 61

【化 8 5】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。化合物は、実施例 4 1 の工程 4 または実施例 5 6 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 107 ; LCMS m/z = 589 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.28 - 7.44 (br m, 6H), 6.52 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

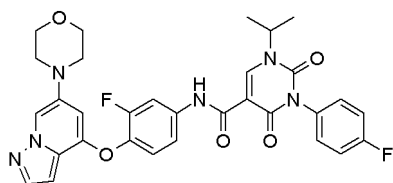
10

20

【0252】

実施例 6 2

【化 8 6】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 5 6 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 125 ; LCMS m/z = 603 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.25 - 7.45 (br m, 6H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

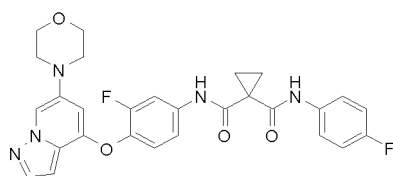
30

40

【0253】

実施例 6 3

【化 8 7】



シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 -

50

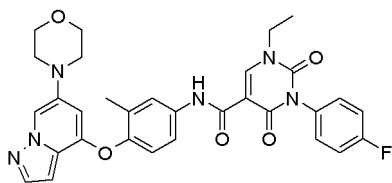
イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。化合物は実施例 5 6 に記載される方法を使用して合成した。テトラヒドロフラン (5 m L) および水 (1 . 3 6 m L) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン (0 . 0 8 g 、 0 . 2 4 m m o l) に炭酸カリウム (0 . 1 0 g 、 0 . 7 3 m m o l) を加え、1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボニルクロリド (過剰) を滴下して加えながら混合物を室温にて攪拌した。反応物を室温にてさらに 3 0 分間攪拌し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (5 % メタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 7 g 、 5 4 % を得た。mp = 8 5 ; L C M S m / z = 5 3 4 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO - d₆) : 10 . 3 1 (s , 1 H) , 9 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (m , 2 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 2 8 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 6 9 (m , 4 H) , 2 . 9 7 (m , 4 H) , 1 . 4 7 (m , 4 H)

10

【 0 2 5 4 】

実施例 6 4

【 化 8 8 】



20

工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。窒素雰囲気下で 0 にて N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (1 . 5 g 、 7 m m o l) に鉍油中の水素化ナトリウム、6 0 % 分散 (3 : 2 、水素化ナトリウム : 鉍油) (0 . 7 g 、 1 8 m m o l) を加えた。室温にて 0 . 5 時間攪拌した後、1 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンゼン (3 . 3 g 、 2 1 . 1 m m o l) を滴下して加え、1 0 0 にて一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (5 ~ 1 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、1 . 9 g 、 7 7 % を得た。L C M S m / z = 3 4 9 (M + 1) 。

30

【 0 2 5 5 】

工程 2 . 3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン。この化合物は、実施例 5 6 の工程 2 から還元手順を使用して 6 - ブロモ - 4 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンから合成した。L C M S m / z = 3 2 5 (M + 1) 。

40

【 0 2 5 6 】

工程 3 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 4 1 に記載される方法を使用して 3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - d] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 1 1 8 ; L C M S m / z = 5 8 5 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO - d₆) : 10 . 8 7 (s , 1 H) , 8 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 3 (m , 4 H) , 7 . 0 4 (m , 1 H) , 6 . 4 8

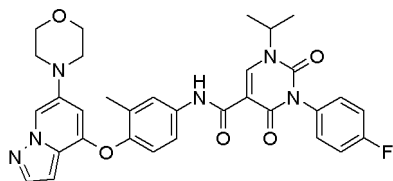
50

(m , 1 H) , 6 . 3 1 (s , 1 H) , 4 . 0 1 (q , 2 H) , 3 . 6 8 (m , 4 H) , 2 . 9 3 (m , 4 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) , 1 . 3 0 (t , 3 H , J = 7 . 1 H z)

。 【 0 2 5 7 】

実施例 6 5

【 化 8 9 】



10

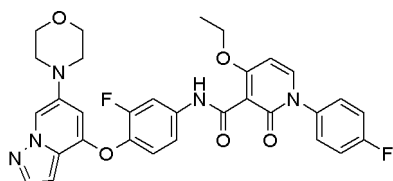
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。化合物は、実施例 6 4 に記載される方法を使用して 3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - d] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 121 - 124 ; LCMS m / z = 599 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10 . 87 (s , 1 H) , 8 . 64 (s , 1 H) , 7 . 89 (s , 1 H) , 7 . 84 (m , 1 H) , 7 . 65 (m , 2 H) , 7 . 33 - 7 . 44 (m , 4 H) , 7 . 03 (m , 1 H) , 6 . 47 (m , 1 H) , 6 . 33 (s , 1 H) , 4 . 77 (m , 1 H) , 3 . 68 (m , 4 H) , 2 . 94 (m , 4 H) , 2 . 16 (s , 3 H) , 1 . 42 (d , 6 H , J = 6 . 8 H z) 。

20

【 0 2 5 8 】

実施例 6 6

【 化 9 0 】



30

工程 1 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニルクロリド。ジクロロメタン (4 mL) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 2 mL) 中の 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0 . 3 g 、 0 . 84 mmol) の懸濁液を、ジクロロメタン (1 . 3 mL 、 2 . 5 mmol) 中の 2 M の塩化オキサリルを滴下して加えながら窒素雰囲気下で 0 にて冷却し、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタンを加え、3 回蒸発させ、真空下で乾燥させ、次の工程に直接使用した。LCMS m / z = 378 (M + 1) 。

40

【 0 2 5 9 】

工程 2 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。

N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 1 mL) およびテトラヒドロフラン (3 . 3 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン (0 . 07 g 、 0 . 2 mmol) を、ピリジン (0 . 04 mL 、 0 . 45 mmol) を滴下して加えながら、窒素雰囲気下で 0 にて攪拌

50

した。5分後、ジクロロメタン(5.2 mL)中の1-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボニルクロリド(0.12 g、0.31 mmol)を滴下して加え、室温にて一晩攪拌し、濃縮した。反応物を酢酸エチルと水との間に分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、次の工程に直接使用した。LCMS $m/z = 670 (M+1)$ 。

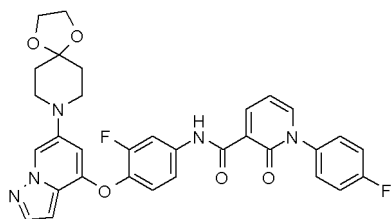
【0260】

工程3.4-エトキシ-1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6-モルホリン-4-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド。窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン(0.7 mL)中の鉱油中の水素化ナトリウム、60%分散(3:2、水素化ナトリウム:鉱油)(0.01 g、0.23 mmol)を、エタノール(2.1 mL)を室温にて10分間ゆっくり加えながら攪拌した。このナトリウムエトキシド溶液に、テトラヒドロフラン(1.4 mL)およびエタノール(0.82 mL)中の1-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-フルオロ-4-(6-モルホリン-4-イル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(0.12 g、0.18 mmol)の混合物を加え、室温にて1時間攪拌した。反応物をジクロロメタンと水との間に分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取TLCプレート(5%のメタノール/ジクロロメタン)を使用して精製し、濃縮して、0.05 g、43%を得た。 $mp = 95 - 100$; LCMS $m/z = 588 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 10.54 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.28 - 7.47 (br m, 6H), 6.53 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 1.31 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

【0261】

実施例67

【化91】



1-4-(フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸{4-[6-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]デシ-8-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニル}-アミド。この化合物は、実施例41および56に記載される方法を使用して4-[6-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]デシ-8-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸から合成した。 $mp = 86$; LCMS $m/z = 600 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)。

【0262】

実施例68

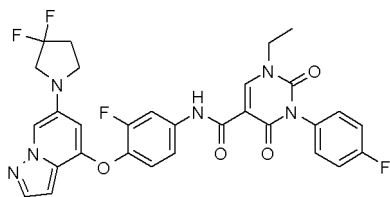
, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 115 - 119 ; LCMS m/z = 637 (M+1); ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.27 - 7.46 (br m, 6H), 6.57 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

10

【0266】

実施例 70

【化 94】



20

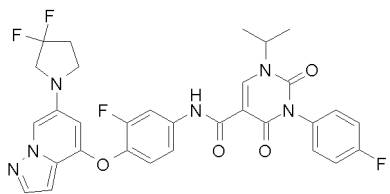
1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 69 に記載される方法を使用して 4 - [6 - 3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 245 ; LCMS m/z = 609 (M+1); ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (br m, 5H), 7.26 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

30

【0267】

実施例 71

【化 95】



40

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 69 に記載される方法を使用して 4 - [6 - 3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミ

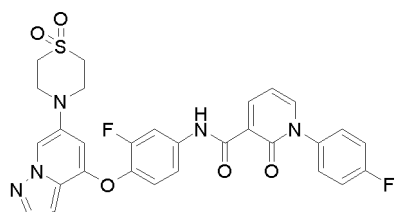
50

ジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 222 - 225 ; LCMS m/z = 623 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 10.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (br m, 5H), 7.28 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.42 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

【0268】

実施例 72

【化96】



10

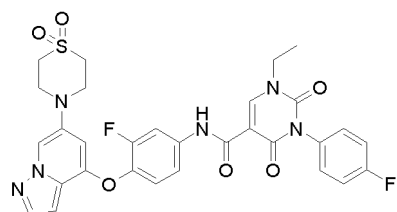
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 または 41 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 125 ; LCMS m/z = 592 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

20

【0269】

実施例 73

【化97】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 69 について記載される方法を使用して 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 133 ; LCMS m/z = 637 (M + 1) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.27 - 7.45 (br m, 6H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 1.29 (t, 3H, J

40

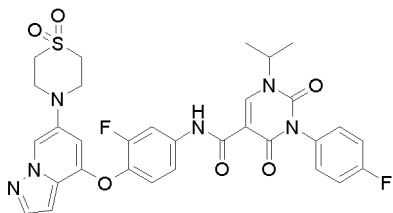
50

= 7.1 Hz)。

【0270】

実施例 7 4

【化 9 8】



10

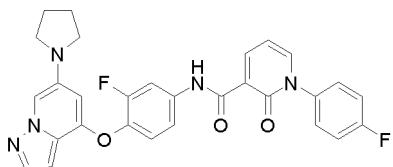
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 6 9 について記載される方法を使用して 4 - [6 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 252 ; LCMS m/z = 651 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.26 - 7.44 (br m, 6H), 6.63 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

20

【0271】

実施例 7 5

【化 9 9】



30

工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン。オープンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (0.2 g、0.57 mmol)、ピロリジン (0.95 mL、1.14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.1 g、0.11 mmol)、rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (0.14 g、0.4 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (0.08 g、0.85 mmol)、続いてキシレン (10 mL) を加え、窒素雰囲気下で 5 分脱気し、120 にて 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドで濾過し、1 N の炭酸ナトリウム、水 / ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (0.5 ~ 1 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.04 g、20 % を得た。LCMS m/z = 343 (M + 1)。

40

【0272】

工程 2 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の

50

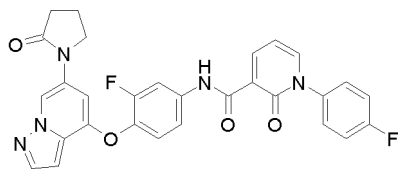
工程 3 および工程 4 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピロリジン - 1 - イルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 190 ; LCMS m/z = 528 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.07 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 3.13 (m, 4H), 1.91 (m, 4H)。

【0273】

実施例 76

10

【化100】



工程 1 . 1 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピロリジン - 2 - オン。オープンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 2 g、0 . 57 mmol)、2 - ピロリジノン (0 . 09 g、1 . 14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (0 . 05 g、0 . 06 mmol)、9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0 . 07 g、0 . 11 mmol)、炭酸セシウム (0 . 56 g、1 . 7 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (8 mL) を加え、窒素雰囲気下で 5 分間脱気した。混合物を 100 にて一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 ~ 2 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0 . 12 g、57 % を得た。LCMS m/z = 357 (M + 1)。

20

30

【0274】

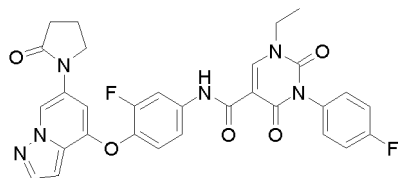
工程 2 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 3 および工程 4 に記載される方法を使用して 1 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] ピロリジン - 2 - オンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 193 ; LCMS m/z = 542 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.33 - 7.48 (br m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)。

40

【0275】

実施例 77

【化 1 0 1】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 7 6 に記載される方法を使用して 1 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] ピロリジン - 2 - オンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 155 - 159 ; LCMS m/z = 587 ($M+1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 11.01 (s , 1 H) , 8.88 (s , 1 H) , 8.63 (s , 1 H) , 8.01 (m , 2 H) , 7.33 - 7.50 (br m , 6 H) , 7.23 (s , 1 H) , 6.68 (m , 1 H) , 4.00 (q , 2 H) , 3.81 (m , 2 H) , 2.43 (m , 2 H) , 2.05 (m , 2 H) , 1.29 (t , 3 H , J = 7.0 Hz) 。

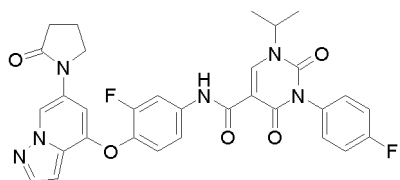
10

20

【 0 2 7 6】

実施例 7 8

【化 1 0 2】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 7 6 に記載される方法を使用して 1 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] ピロリジン - 2 - オンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 119 - 122 ; LCMS m/z = 601 ($M+1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 11.01 (s , 1 H) , 8.67 (s , 1 H) , 8.63 (s , 1 H) , 8.01 (m , 2 H) , 7.33 - 7.50 (br m , 6 H) , 7.25 (s , 1 H) , 6.67 (m , 1 H) , 4.79 (m , 1 H) , 3.81 (m , 2 H) , 2.43 (m , 2 H) , 2.05 (m , 2 H) , 1.43 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

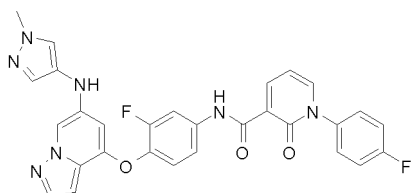
30

40

【 0 2 7 7】

実施例 7 9

【化 1 0 3】



工程 1 . [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a]

50

ピリジン - 6 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミン。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン(0.2 g、0.57 mmol)、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン；塩酸塩(0.15 g、1.14 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.05 g、0.06 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.07 g、0.11 mmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド(0.16 g、1.7 mmol)、続いて1, 4 - ジオキサン(10 mL)を加え、窒素雰囲気下で5分間脱気し、100℃にて2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドで濾過し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム(1 ~ 5%のメタノール/ジクロロメタン)を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.09 g、42%を得た。LCMS $m/z = 369$ ($M + 1$)。

10

【0278】

工程2. 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸{3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド。この化合物は、実施例41の工程3および4に記載される方法を使用して[4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミンおよび1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 98 - 100℃；LCMS $m/z = 554$ ($M + 1$)； ^1H NMR(DMSO- d_6) 12.08(s, 1H), 8.60(m, 1H), 8.14(m, 1H), 8.06(m, 1H), 7.58 - 7.76(brm, 5H), 7.45(m, 5H), 7.27(m, 1H), 6.78(m, 1H), 6.62(m, 1H), 6.21(s, 1H), 3.79(s, 3H)。

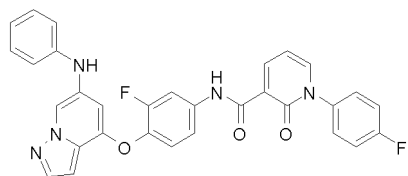
20

【0279】

実施例80

【化104】

30



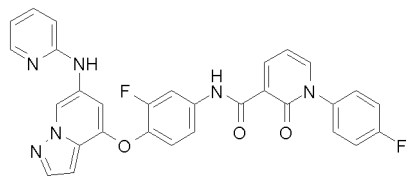
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸[3 - フルオロ - 4 - (6 - フェニルアミノ - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例79に記載される方法を使用して[4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル] - フェニル - アミンおよび1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 93 - 95℃；LCMS $m/z = 550$ ($M + 1$)； ^1H NMR(DMSO- d_6) 12.08(s, 1H), 8.59(m, 1H), 8.16(m, 2H), 8.05(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.40 - 7.51(m, 4H), 7.29(m, 2H), 7.00(m, 2H), 6.83(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.65(m, 1H), 6.34(s, 1H)。

40

【0280】

実施例81

【化 1 0 5】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 7 9 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 176 ; LCMS m/z = 551 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.10 (s , 1 H) , 9.58 (s , 1 H) , 9.05 (s , 1 H) , 8.60 (m , 1 H) , 8.25 (m , 1 H) , 8.15 (m , 1 H) , 8.08 (m , 1 H) , 7.88 (m , 1 H) , 7.40 (m , 3 H) , 7.60 (br m , 4 H) , 6.79 (m , 3 H) , 6.65 (m , 1 H) , 6.42 (s , 1 H) 。

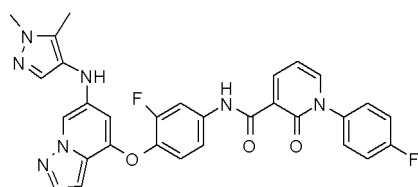
10

【 0 2 8 1】

実施例 82

20

【化 1 0 6】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 7 9 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 105 ; LCMS m/z = 568 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.08 (s , 1 H) , 8.60 (m , 1 H) , 8.14 (m , 1 H) , 8.06 (m , 1 H) , 7.72 (m , 1 H) , 7.62 (m , 2 H) , 7.52 (m , 1 H) , 7.37 - 7.45 (m , 3 H) , 7.28 (m , 2 H) , 6.98 (s , 1 H) , 6.80 (m , 1 H) , 6.62 (m , 1 H) , 6.27 (s , 1 H) , 3.71 (s , 3 H) , 2.08 (s , 3 H) 。

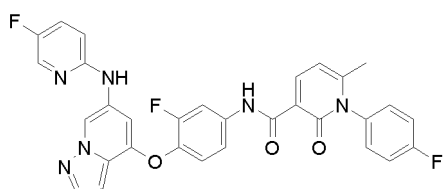
30

40

【 0 2 8 2】

実施例 83

【化 1 0 7】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリ

50

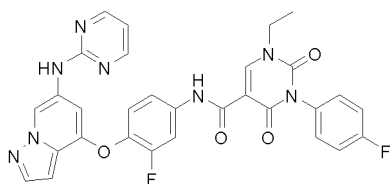
ジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 79 の工程 1 に記載されるブッフバルト法ならびに実施例 61 の工程 2 および工程 3 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 224 ; LCMS m/z = 583 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.07 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.23 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.55 (br m, 7H), 6.81 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.03 (s, 3H)。

10

【0283】

実施例 84

【化108】



20

工程 1 . [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イル - アミン。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン (0.18 g、0.61 mmol)、2 - クロロピリミジン (0.08 g、0.74 mmol)、酢酸パラジウム (0.01 g、0.06 mmol)、2,2' - ビス - ジシクロヘキシルホスファニル - ビフェニル (0.07 g、0.12 mmol)、炭酸セシウム (0.6 g、1.84 mmol)、続いて 1,4 - ジオキサン (8 mL) を加え、窒素雰囲気下で 5 分間脱気し、100 にて一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドで濾過し、水 / ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 ~ 2 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.16 g、71 % を得た。LCMS m/z = 367 (M+1)。

30

【0284】

工程 2 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 61 の工程 2 および工程 3 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イル - アミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 136 - 139 ; LCMS m/z = 597 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.02 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.33 - 7.52 (br m, 6H), 6.89 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

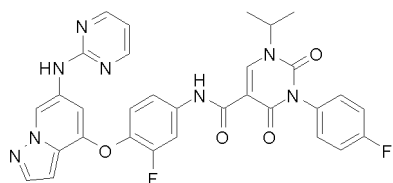
40

【0285】

実施例 85

50

【化 1 0 9】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 4 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イル - アミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 207 - 210 ; LCMS m/z = 611 ($M+1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 11.03 (s , 1 H) , 9.61 (s , 1 H) , 9.39 (s , 1 H) , 8.68 (s , 1 H) , 8.53 (m , 2 H) , 8.03 (m , 1 H) , 7.91 (m , 1 H) , 7.33 - 7.52 (br m , 6 H) , 6.88 (m , 1 H) , 6.78 (s , 1 H) , 6.63 (m , 1 H) , 4.79 (m , 1 H) , 1.43 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

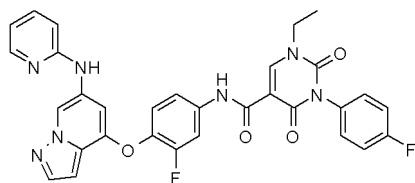
10

20

【 0 2 8 6】

実施例 8 6

【化 1 1 0】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 4 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イル - アミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 191 ; LCMS m/z = 596 ($M+1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 11.02 (s , 1 H) , 9.57 (s , 1 H) , 9.04 (s , 1 H) , 8.89 (s , 1 H) , 8.24 (m , 1 H) , 8.03 (m , 1 H) , 7.88 (m , 1 H) , 7.33 - 7.59 (br m , 7 H) , 6.79 (m , 2 H) , 6.65 (m , 1 H) , 6.41 (s , 1 H) , 4.02 (q , 2 H) , 1.31 (t , 3 H , J = 7.0 Hz) 。

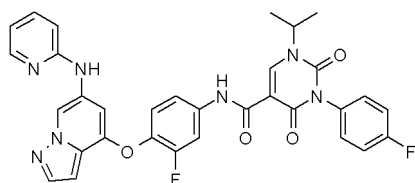
30

40

【 0 2 8 7】

実施例 8 7

【化 1 1 1】



50

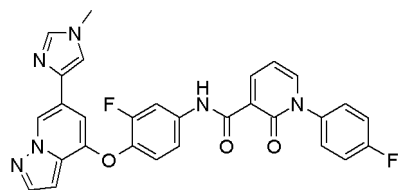
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 4 に記載される方法を使用して [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 189 ; LCMS m/z = 610 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 11.03 (s, 1H) , 9.57 (s, 1H) , 9.04 (s, 1H) , 8.68 (s, 1H) , 8.24 (m, 1H) , 8.04 (m, 1H) , 7.88 (m, 1H) , 7.33 - 7.58 (br m, 7H) , 6.79 (m, 2H) , 6.65 (m, 1H) , 6.42 (s, 1H) , 4.79 (m, 1H) , 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

10

【0288】

実施例 8 8

【化 1 1 2】



20

工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 15 g、0 . 43 mmol)、1 - メチル - 4 - トリブチルスタンニル - 1 H - イミダゾール (0 . 79 g、2 . 13 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 06 g、0 . 09 mmol)、続いて N , N - ジメチルホルムアミド (7 mL) を加え、窒素雰囲気下で 3 回脱気し、130 にて 1 時間加熱し、室温に冷却した。反応物を酢酸エチル / 1 N 炭酸ナトリウムの間分け、水 / ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、ヘキサンで粉砕して、0 . 1 g、66 % を得た。LCMS m/z = 354 (M + 1) . ¹H NMR (DMSO) : 8.90 (s, 1H) , 8.42 (m, 1H) , 8.10 (m, 1H) , 8.01 (m, 1H) , 7.72 (m, 1H) , 7.66 (m, 1H) , 7.43 (m, 1H) , 7.34 (m, 1H) , 6.58 (m, 1H) , 3.67 (s, 3H)。

30

【0289】

工程 2 . 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンを、実施例 4 1 の工程 3 についての手順を使用して還元した。LCMS m/z = 324 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO) : 8.71 (s, 1H) , 7.97 (m, 1H) , 7.61 (m, 2H) , 7.07 (m, 1H) , 6.70 (m, 2H) , 6.56 (m, 1H) , 6.46 (m, 1H) , 5.47 (br s, 2H) , 3.65 (s, 3H)。

40

【0290】

工程 3 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。こ

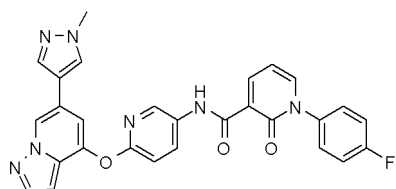
50

の化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 226 ; LCMS m/z = 539 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 4H), 7.39 - 7.48 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)。

【0291】

実施例 89

【化 113】



工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。0 にて窒素雰囲気下で N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (0.12 g、0.56 mmol) に、鉱油中の水素化ナトリウム、60%分散 (3 : 2、水素化ナトリウム : 鉱油) (0.06 g、1.4 mmol) を加えた。室温にて 0.5 時間撹拌した後、2 - フルオロ - 5 - ニトロ - ピリジン (0.09 g、1.1 mmol) を滴下して加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (10 ~ 20 % の酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.08 g、43% を得た。LCMS m/z = 336 (M + 1)。

【0292】

工程 2 . 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 4 1 の工程 2 に記載される *susuki* 法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 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) - 1 H - ピラゾールから合成した。LCMS m/z = 337 (M + 1)。

【0293】

工程 3 . 6 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イルアミン。この化合物は、実施例 6 1 の工程 2 に記載される還元法を使用して 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび塩化スズ (II) 二水和物から合成した。LCMS m/z = 307 (M + 1)。

【0294】

工程 4 . 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 6 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド。化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 6 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 213 ; LCMS

10

20

30

40

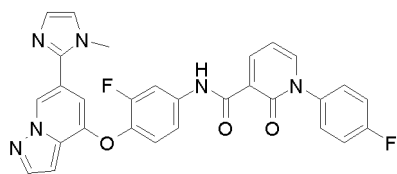
50

$m/z = 522 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) 11.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)。

【0295】

実施例 90

【化 114】



10

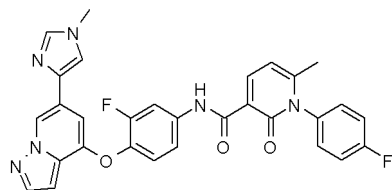
1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 { 3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 88 に記載される方法を使用して 3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび 1-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸から合成した。mp = 205 ; LCMS $m/z = 539 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 12.10 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.74 (m, 2H) 3.81 (s, 3H)。

20

【0296】

実施例 91

【化 115】



30

1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 { 3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび 1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸から合成した。mp = 245 - 250 ; LCMS $m/z = 553 (M+1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 12.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.05 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (br m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

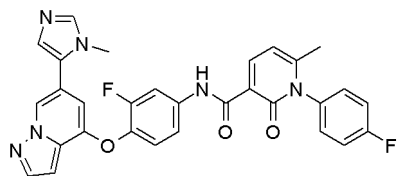
40

【0297】

実施例 92

50

【化 1 1 6】



1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 1 0 4 - 1 0 6 ; LCMS m/z = 5 5 3 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) ; 1 2 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 8 . 1 6 (m , 1 H) , 8 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 4 3 (b r m , 5 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (m , 2 H) , 6 . 6 0 (s , 1 H) , 3 . 6 3 (s , 3 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) 。

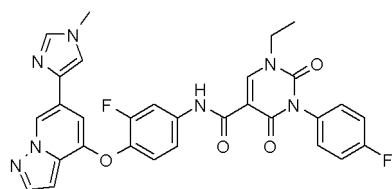
10

【 0 2 9 8 】

実施例 9 3

20

【化 1 1 7】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 1 4 3 ; LCMS m/z = 5 8 4 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 1 1 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (m , 2 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (b r m , 5 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 6 . 6 8 (m , 1 H) , 4 . 0 4 (q , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) , 1 . 3 1 (t , 3 H , J = 7 . 0 H z) 。

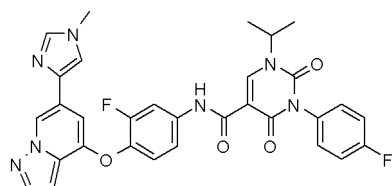
30

40

【 0 2 9 9 】

実施例 9 4

【化 1 1 8】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3

50

、4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド。この化合物は、実施例88の工程4に記載される方法を使用して3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 158 ; LCMS m/z = 598 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (br m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

10

【0300】

3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド; 塩酸塩。酢酸エチル(2 mL)およびメタノール(2 mL)中の3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド(0.25 g、0.04 mmol)に、エタノール(0.04 mL)中の2 Mの塩酸を加え、濃縮した。HCl塩をMeOH-酢酸エチル-エーテルから結晶化して、0.03 g、94%を得た。mp = 180。

20

【0301】

3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド; トリフルオロ酢酸塩。酢酸エチル(2 mL)およびメタノール(2 mL)中の3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド(0.03 g、0.04 mmol)にトリフルオロ酢酸(0.01 mL、0.08 mmol)を加え、濃縮した。TFA塩をエタノール-エーテルから結晶化した。mp = 195。

30

【0302】

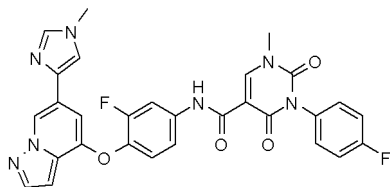
3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド; メタンスルホン酸塩。酢酸エチル(2 mL)およびメタノール(2 mL)中の3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド(0.03 g、0.04 mmol)にメタンスルホン酸(0.01 g、0.08 mmol)を加え、濃縮した。塩をMeOH-酢酸エチル-エーテルから結晶化して、0.02 g、62%を得た。mp = 278。

40

【0303】

実施例95

【化 1 1 9】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 153 ; LCMS m/z = 570 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (br m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

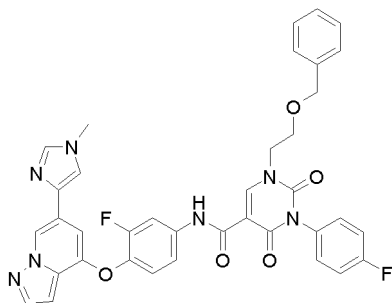
10

20

【0304】

実施例 9 6

【化 1 2 0】



30

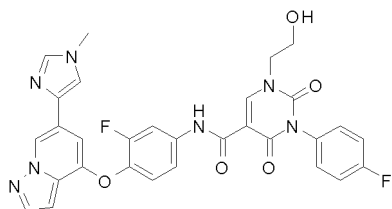
1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 213 - 215 ; LCMS m/z = 690 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.33 - 7.42 (br m, 10H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H)。

40

【0305】

実施例 9 7

【化 1 2 1】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。酢酸エチル (5 m L) およびメタノール (1 m L) 中の実施例 9 6 (0 . 1 1 g 、 1 5 m m o l) に、2 0 % P d (O H) ₂ / C 、 5 0 % 湿潤 (1 0 : 4 0 : 5 0 、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) (0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 m m o l) 、続いて 4 滴の濃塩酸を加え、P a r r で一晩 4 0 p s i にて水素化した。反応物をセライトのパッドで濾過し、ジクロロメタン / メタノールで洗浄し、濃縮し、ジクロロメタンと 1 N の炭酸ナトリウム溶液との間に分配し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (8 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 2 g 、 1 2 % を得た。m p = 2 3 7 ; L C M S m / z = 6 0 0 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) ; 1 1 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 8 2 (m , 2 H) , 8 . 0 1 (m , 2 H) , 7 . 6 3 (b r m , 2 H) , 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (b r m , 5 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) 6 . 6 8 (m , 1 H) , 5 . 0 7 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (m , 2 H) , 3 . 6 9 (m , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) 。

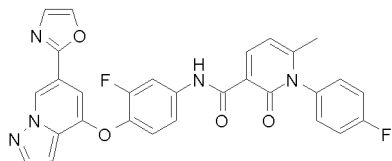
10

20

【 0 3 0 6 】

実施例 9 8

【化 1 2 2】



30

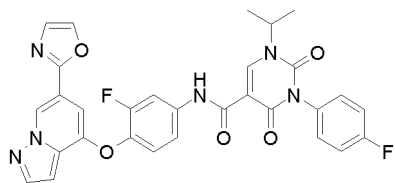
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。m p = 1 1 8 - 1 2 0 ; L C M S m / z = 5 4 0 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) ; 1 2 . 1 4 (s , 1 H) , 9 . 0 3 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 8 . 2 0 (m , 2 H) , 8 . 0 8 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (b r m , 6 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 6 . 8 9 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) 。

40

【 0 3 0 7 】

実施例 9 9

【化 1 2 3】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 8 8 および 9 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 255 ; LCMS m/z = 585 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.32 - 7.53 (br m, 7H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

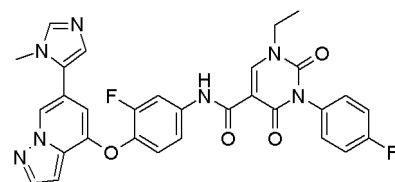
10

20

【0308】

実施例 100

【化 1 2 4】



1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 151 ; LCMS m/z = 584 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (br m, 6H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

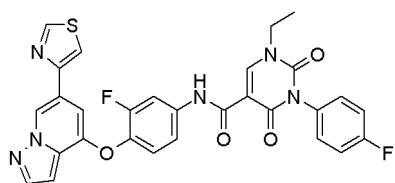
30

40

【0309】

実施例 101

【化 1 2 5】



50

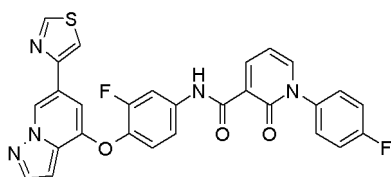
1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 9 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 147 ; LCMS m/z = 587 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.01 (s, 1H), 9.16 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.30 - 7.51 (br m, 6H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

10

【0310】

実施例 102

【化126】



20

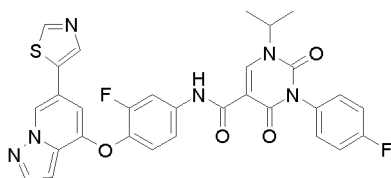
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 9 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 258 ; LCMS m/z = 542 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.10 (s, 1H), 9.12 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.03 - 8.14 (br m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (br m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (m, 2H)。

30

【0311】

実施例 103

【化127】



40

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 9 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 110 ; LCMS m/z = 601 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33 -

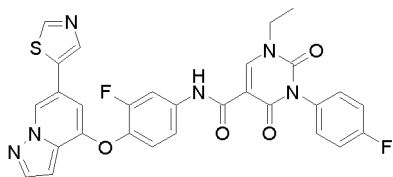
50

7.48 (br m, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

【0312】

実施例 104

【化128】



10

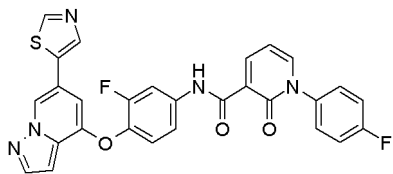
1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 93 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 246 ; LCMS m/z = 587 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33 - 7.48 (br m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

20

【0313】

実施例 105

【化129】



30

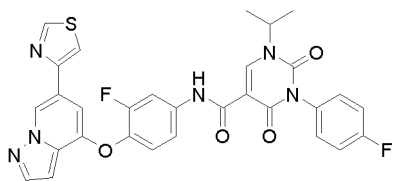
1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 93 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸から合成した。mp = 212 - 215 ; LCMS m/z = 542 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 - 8.14 (br m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.35 - 7.48 (br m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (m, 2H)。

40

【0314】

実施例 106

【化 1 3 0】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 9 3 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - チアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 150 - 155 ; LCMS m/z = 601 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.01 (s, 1H), 9.16 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.33 - 7.51 (br m, 6H), 7.10 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

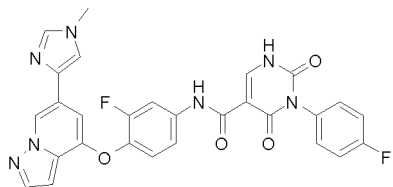
10

20

【 0 3 1 5】

実施例 1 0 7

【化 1 3 1】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は実施例 9 3 に記載される方法を使用して合成した。N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (0.04 g、0.15 mmol) および N, N, N, N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.06 g、0.15 mmol) に N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.40 mmol) を加え、室温にて攪拌した。0.5 時間後、3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニルアミン (0.04 g、0.13 mmol) を加え、65 にて 1 時間攪拌し、室温に冷却した。反応物をジクロロメタンで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水で洗浄し、水層中の沈殿物を回収し、乾燥させて、0.02 g、27 % を得た。mp = 225 ; LCMS m/z = 556 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.59 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.18 - 7.32 (br m, 6H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.64 (s, 3H)。

30

40

【 0 3 1 6】

実施例 1 0 8

Cc1ncn(C1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2OC3=CC=C(C=C3)F)N4C(=O)C5C(=O)N4C6=CC=C(C=C6)F

20

实施例 109

CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)OC3=CC=C(NC(=O)C4=CC(=CC=C4)N(C)C(=O)N5C=CC(=CC=C5)F)C3=O)N3=CC=CC=C3N

30

40

50

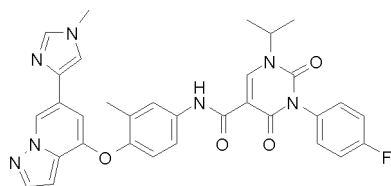
3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。これらの化合物は、実施例 88 に記載される方法を使用して 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 160 - 164 ; LCMS m/z = 580 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 4H), 7.33 - 7.44 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

10

【0321】

実施例 110

【化134】



20

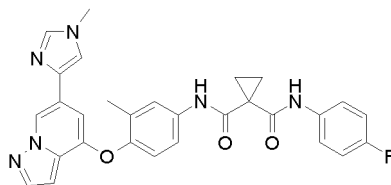
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 109 について記載される方法を使用して 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 136 - 140 ; LCMS m/z = 594 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 4H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

30

【0322】

実施例 111

【化135】



40

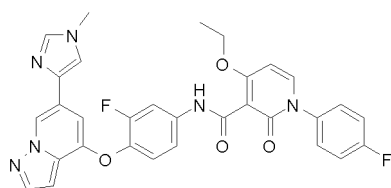
シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 108 について記載される方法を使用して 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - (4 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボニルクロリドから合成した。mp = 85 - 90 ; LCMS m/z = 525 (M + 1) ; ¹H

50

○

实施例 1 1 2

【化 1 3 6】



10

20

30

40

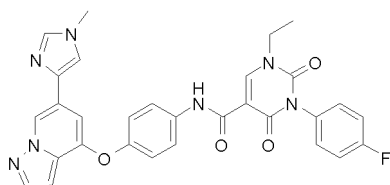
50

0.7 g、65%を得た。mp = 128 - 131 ; LCMS m/z = 583 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.35 - 7.48 (br m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0326】

実施例 113

【化137】



10

工程 1. 6-ブロモ-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン。0 にて窒素雰囲気下でN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の6-ブロモ-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-オール(0.5 g、2.35 mmol)に水素化ナトリウム(鉱油中60%分散; 3:2、水素化ナトリウム:鉱油)(0.24 g、5.9 mmol)を加えた。室温にて0.5時間撹拌した後、4-フルオロニトロベンゼン(0.4 g、2.82 mmol)を滴下して加え、100 にて一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム(10%の酢酸エチル/ヘキサン)を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.43 g、55%を得た。LCMS m/z = 335 (M + 1)。

20

【0327】

工程 2. 6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン。この化合物は、実施例88の工程1に記載されるスティル(stille)法を使用して6-ブロモ-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジンおよび1-メチル-4-トリブチルスタナンニル(tributylstannanyl)-1H-イミダゾールから合成した。LCMS m/z = 336 (M + 1)。

30

【0328】

工程 3. 4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミン。この化合物は、実施例51の工程2に記載される還元法を使用して6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジンおよび塩化スズ(II)二水和物から合成した。LCMS m/z = 306 (M + 1)。

【0329】

工程 4. 1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸{4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド。この化合物は、実施例41の工程4に記載されるアミドカップリング法を使用して3-メチル-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 152 - 156 ; LCMS m/z = 566 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (br m, 4H), 7.21 (m, 2

40

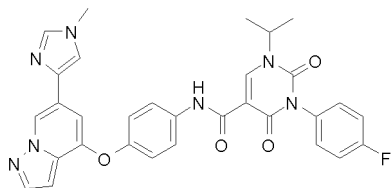
50

H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0330】

実施例 114

【化138】



10

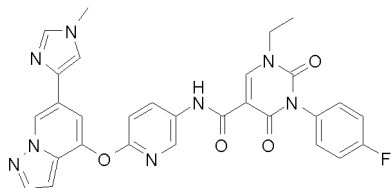
3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 { 4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニル } -アミド。この化合物は、実施例 113 に記載される方法を使用して 3-メチル-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミンおよび 3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 148 - 152 ; LCMS m/z = 580 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (br m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

20

【0331】

実施例 115

【化139】



30

工程 1. 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン。この化合物は、実施例 41 の工程 2 に記載される *susuki* 法を使用して 6-ブromo-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 89 の工程 2) および 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-ピラゾールから合成した。LCMS m/z = 337 (M + 1)。

40

【0332】

工程 2. 6-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イルアミン。6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジンは、実施例 51 の工程 2 についての方法を使用して還元した。LCMS m/z = 307 (M + 1)。

【0333】

工程 3. 1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸 { 6-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル } -アミド。この化合物は、実施例 93 に記載される方法を使用して 6-

50

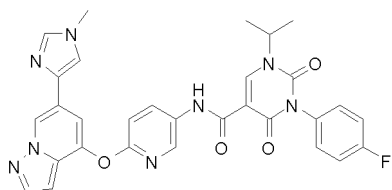
[6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 217 - 220 ; LCMS m/z = 567 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.85 (s , 1 H) , 8.87 (m , 2 H) , 8.45 (m , 1 H) , 8.27 (m , 1 H) , 7.92 (m , 1 H) , 7.72 (m , 1 H) , 7.66 (s , 1 H) , 7.32 - 7.43 (br m , 5 H) , 7.26 (m , 1 H) , 6.32 (m , 1 H) , 4.00 (q , 2 H) , 3.67 (s , 3 H) , 1.28 (t , 3 H , J = 7.0 H) 。

【 0334 】

10

実施例 116

【 化 140 】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 6 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イル } - アミド。この化合物は、実施例 115 について記載される方法を使用して 6 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 3 - イルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 134 - 135 ; LCMS m/z = 581 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.86 (s , 1 H) , 8.84 (s , 1 H) , 8.66 (s , 1 H) , 8.46 (m , 1 H) , 8.27 (m , 1 H) , 7.92 (m , 1 H) , 7.72 (m , 1 H) , 7.66 (s , 1 H) , 7.32 - 7.43 (br m , 5 H) , 7.26 (m , 1 H) , 6.33 (m , 1 H) , 4.76 (m , 1 H) , 3.67 (s , 3 H) , 1.42 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

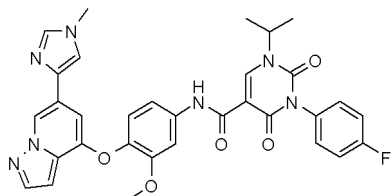
20

30

【 0335 】

実施例 117

【 化 141 】



40

工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。0 にて窒素雰囲気下で N , N - ジメチルホルムアミド (7 mL) 中の 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オール (0.35 g 、 1.64 mmol) に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散 ; 3 : 2 、水素化ナトリウム : 鉱油) (0.16 g 、 4.11 mmol) を加えた。室温にて 0.5 時間攪拌した後、1 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ベンゼン (0.34 g 、 1.97 mmol) を滴下して加え、100 にて一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (5 ~ 10 % の酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.33 g 、 55 % を得た。LCMS m/z = 365 (M + 1) 。

50

【 0 3 3 6 】

工程 2 . 4 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 8 の工程 1 に記載されるスティル法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 1 - メトキシ - 4 - トリブチルスタンナニル - 1 H - イミダゾールから合成した。LCMS $m/z = 366 (M + 1)$ 。

【 0 3 3 7 】

工程 3 . 3 - メトキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。この化合物は、実施例 5 1 の工程 2 に記載される還元法を使用して 4 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび塩化スズ (II) 二水和物から合成した。LCMS $m/z = 336 (M + 1)$ 。

10

【 0 3 3 8 】

工程 4 . 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メトキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3 - メトキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。 $mp = 155 - 158$; LCMS $m/z = 610 (M + 1)$; 1H NMR (DMSO - d_6) : 10 . 95 (s , 1 H) , 8 . 69 (m , 2 H) , 7 . 96 (m , 1 H) , 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 59 (m , 2 H) , 7 . 33 - 7 . 46 (br m , 5 H) , 7 . 22 (m , 1 H) , 6 . 64 (m , 2 H) , 4 . 78 (m , 1 H) , 3 . 73 (s , 3 H) , 3 . 64 (s , 3 H) , 1 . 43 (d , 6 H , $J = 6 . 8$ Hz) 。

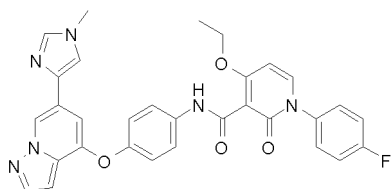
20

【 0 3 3 9 】

実施例 1 1 8

30

【 化 1 4 2 】



4 - エトキシ - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - プリミジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 1 2 の工程 2 ~ 3 について記載される方法を使用して 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - プリミジン - 3 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミドから合成した。 $mp = 189 - 193$; LCMS $m/z = 565 (M + 1)$; 1H NMR (DMSO - d_6) : 10 . 33 (s , 1 H) , 8 . 74 (s , 1 H) , 7 . 96 (m , 1 H) , 7 . 84 (m , 1 H) , 7 . 76 (m , 2 H) , 7 . 63 (m , 2 H) , 7 . 47 (m , 2 H) , 7 . 38 (m , 2 H) , 7 . 20 (m , 2 H) , 6 . 90 (m , 1 H) , 6 . 60 (m , 1 H) , 6 . 51 (m , 1 H) , 4 . 26 (q , 2 H) , 3 . 64 (s , 3 H) , 1 . 32 (t , 3 H , $J = 7 . 0$ Hz) 。

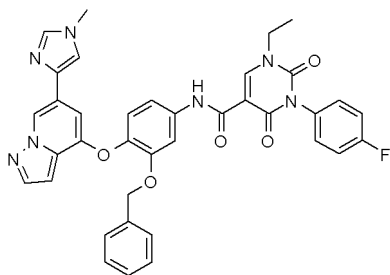
40

50

【 0 3 4 0 】

実施例 1 1 9

【 化 1 4 3 】



10

工程 1 . 4 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 1 1 7 の工程 1 に記載される方法を使用して 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オールおよび 2 - ベンジルオキシ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンから合成した。LCMS $m/z = 441$ ($M + 1$)。

【 0 3 4 1 】

工程 2 . 4 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 8 8 の工程 1 に記載されるスティル法を使用して 4 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 1 - メチル - 4 - トリブチルスタナンニル - 1 H - イミダゾールから合成した。LCMS $m/z = 442$ ($M + 1$)。

20

【 0 3 4 2 】

工程 3 . 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン。実施例 5 1 の工程 2 に記載される方法を使用した塩化スズ (II) 二水和物による 4 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンの還元により、標的化合物が得られた。LCMS $m/z = 412$ ($M + 1$)。

30

【 0 3 4 3 】

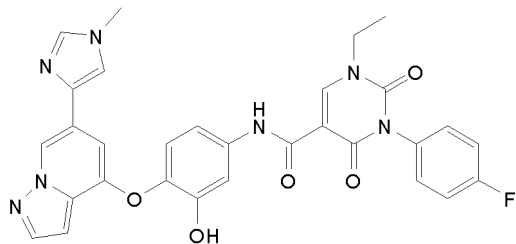
工程 4 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。 $mp = 240$; LCMS $m/z = 672$ ($M + 1$) ; 1H NMR (DMSO - d_6) : 10 . 03 (s , 1 H) , 8 . 87 (s , 1 H) , 8 . 71 (s , 1 H) , 7 . 95 (m , 1 H) , 7 . 61 (m , 3 H) , 7 . 26 - 7 . 50 (br m , 6 H) , 7 . 13 (m , 5 H) , 6 . 74 (m , 1 H) , 6 . 65 (m , 1 H) , 5 . 08 (s , 2 H) , 4 . 02 (q , 2 H) , 3 . 64 (s , 3 H) , 1 . 29 (t , 3 H , $J = 7 . 1$ Hz)。

40

【 0 3 4 4 】

実施例 1 2 0

【化 1 4 4】

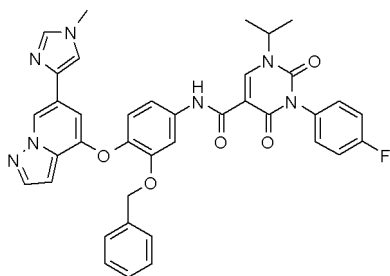


1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - メチル
 - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ
] - フェニル } - アミド。窒素雰囲気下でエタノール (15 mL) およびジクロロメタン
 (5 mL) 中の 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 -
 (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 4 - イルオキシ - フェニル } - アミド (実施例 119) (0.11 g、0.16 mmol) に、5 滴の濃塩酸および 20 % Pd (OH)₂ / C、50 % 湿潤 (10 : 40 : 50
 、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) (0.03 g、0.04 mmol) を加え
 、50 psi にて一晚、Parr 装置で水素化した。反応物をセライトのパッドで濾過し
 、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄し、濃縮した。残渣をジクロロメタンと水との
 間に分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一
 工程カラム (1 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマ
 トグラフし、濃縮して、0.03 g、33 % を得た。mp = 278 ; LCMS m/z
 = 582 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.82 (s , 1 H) , 9
 . 91 (s , 1 H) , 8.85 (s , 1 H) , 8.68 (s , 1 H) , 7.95 (m , 1
 H) , 7.58 (m , 3 H) , 7.33 - 7.44 (br m , 4 H) , 7.13 (m , 1
 H) , 7.03 (m , 1 H) , 6.66 (m , 2 H) , 4.02 (q , 2 H) , 3.63
 (s , 3 H) , 1.31 (t , 3 H , J = 7.0 Hz) 。

【 0 3 4 5】

実施例 121

【化 1 4 5】



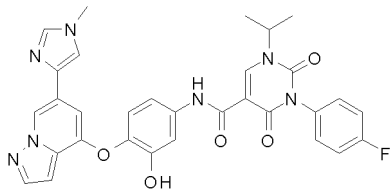
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
 テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 -
 イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 119 に記載される方法を使用
 して 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) -
 ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニルアミンおよび 3 - (4 -
 フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 118 - 121 ; LCMS
 m/z = 686 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.94 (s , 1
 H) , 8.72 (m , 2 H) , 7.95 (m , 1 H) , 7.67 (m , 1 H) , 7.58

(m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 4 7 (b r m , 6 H) , 7 . 1 3 (m , 5 H) , 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (m , 1 H) , 5 . 0 8 (s , 2 H) , 4 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) , 1 . 4 3 (d , 6 H , J = 6 . 8 H z) 。

【 0 3 4 6 】

実施例 1 2 2

【 化 1 4 6 】



10

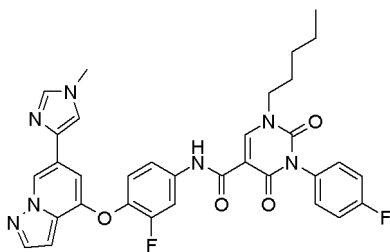
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 2 0 に記載される方法を使用して 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (実施例 1 2 1) および 2 0 % P d (O H) ₂ / C (5 0 % 湿潤 ; 1 0 : 4 0 : 5 0 、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。mp = 2 7 5 ; L C M S m / z = 5 9 6 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 0 . 8 2 (s , 1 H) , 9 . 9 1 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 5 8 (m , 3 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 4 (m , 4 H) , 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 1 H) , 6 . 6 7 (m , 2 H) , 4 . 7 9 (m , 1 H) , 3 . 6 3 (s , 3 H) , 1 . 4 3 (d , 6 H , J = 6 . 8 H z) 。

20

【 0 3 4 7 】

実施例 1 2 3

【 化 1 4 7 】



30

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ペンチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 1 - ペンチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 1 8 1 ; L C M S m / z = 6 2 6 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 0 2 (s , 1 H) , 8 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (m , 2 H) , 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 5 1 (b r m , 6 H) , 6 . 8 4 (s , 1 H) , 6 . 6 8 (m ,

40

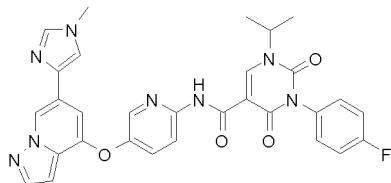
50

1 H), 3.96 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 1.71 (m, 2 H), 1.32 (m, 4 H), 0.91 (m, 3 H)。

【0348】

実施例 124

【化148】



10

工程 1. 6 - プロモ - 4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - プロモ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - オール (0.3 g、1.41 mmol)、5 - プロモ - 2 - ニトロ - ピリジン (0.43 g、2.11 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.03 g、0.14 mmol)、リン酸カリウム (0.9 g、4.22 mmol)、ピコリン酸 (0.04 g、0.28 mmol)、続いて DMSO (8 mL) を加え、窒素雰囲気下で 5 分間脱気し、次いで 100 °C にて一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (10 ~ 20 % の酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.21 g、43 % を得た。LCMS m/z = 336 (M + 1)。

20

【0349】

工程 2. 6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 8 の工程 1 に記載されるスティル法を使用して 6 - プロモ - 4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンおよび 1 - メチル - 4 - トリブチルスタナニル - 1H - イミダゾールから合成した。LCMS m/z = 337 (M + 1)。

【0350】

工程 3. 5 - [6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イルアミン。6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジンを、実施例 51 の工程 2 に記載される方法を使用して塩化スズ (II) 二水和物により還元した。LCMS m/z = 307 (M + 1)。

30

【0351】

工程 4. 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 {5 - [6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イル} - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 5 - [6 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 120 - 124 °C; LCMS m/z = 581 (M + 1); ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.35 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 7.98 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 4 H), 7.00 (m, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 1.43 (d, 6 H, J = 6.8 Hz)。

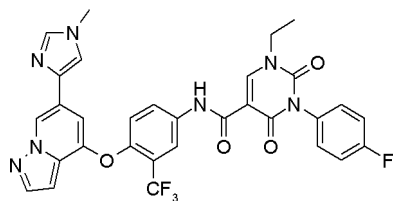
40

50

【 0 3 5 2 】

実施例 1 2 5

【 化 1 4 9 】



10

工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 4 1 の工程 1 に記載される方法を使用して 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オールおよび 1 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンから合成した。LCMS $m/z = 403 (M + 1)$ 。

【 0 3 5 3 】

工程 2 . 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 8 8 の工程 1 に記載されるスティル法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 1 -

20

【 0 3 5 4 】

工程 3 . 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン。6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンを、実施例 4 1 の工程 3 についての方法を使用して還元した。LCMS $m/z = 374 (M + 1)$ 。

【 0 3 5 5 】

工程 4 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 8 8 または 9 3 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 263 ; LCMS $m/z = 634 (M + 1)$; 1H NMR (DMSO - d_6) : 11.04 (s , 1 H) , 8.88 (s , 1 H) , 8.82 (s , 1 H) , 8.36 (m , 1 H) , 7.97 (m , 1 H) , 7.89 (m , 1 H) , 7.70 (m , 1 H) , 7.62 (m , 1 H) , 7.28 - 7.44 (br m , 5 H) , 7.07 (m , 1 H) , 6.49 (m , 1 H) , 4.02 (q , 2 H) , 3.66 (s , 3 H) , 1.31 (t , 3 H , J = 7.1 Hz) 。

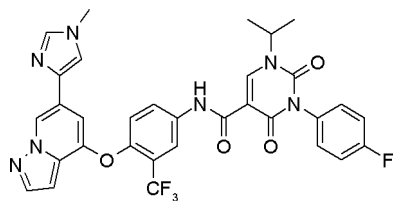
30

40

【 0 3 5 6 】

実施例 1 2 6

【化 1 5 0】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 2 6 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミドおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 1 4 9 - 1 5 1 ; L C M S m / z = 6 4 8 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) ; 1 1 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 8 2 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 4 4 (b r m , 5 H) , 7 . 0 9 (m , 1 H) , 6 . 4 8 (m , 1 H) , 4 . 7 8 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 4 3 (d , 6 H , J = 6 . 8 H z) 。

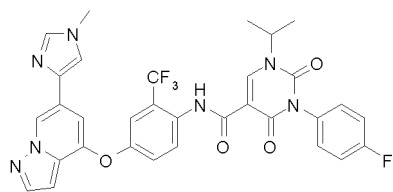
10

20

【 0 3 5 7 】

実施例 1 2 7

【化 1 5 1】



30

工程 1 . 6 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 4 1 の工程 1 に記載される方法を使用して 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - オールおよび 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンから合成した。L C M S m / z = 4 0 3 (M + 1) 。

【 0 3 5 8 】

工程 2 . 6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。この化合物は、実施例 8 8 の工程 1 に記載されるスティル法を使用して 6 - ブロモ - 4 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび 1 - メチル - 4 - トリブチルスタナンニル - 1 H - イミダゾールを使用して合成した。L C M S m / z = 4 0 4 (M + 1) 。

40

【 0 3 5 9 】

工程 3 . 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン。6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンを、実施例 4 1 の工程 3 についての方法を使用して還元した。L C M S m / z = 3 7 4 (M + 1) 。

50

【0360】

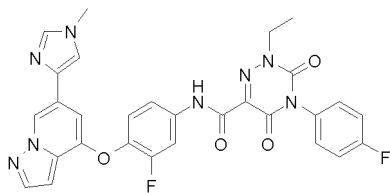
工程 4.3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 88 または 93 に記載される方法を使用して 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - トリフルオロメチル - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 113 - 115 ; LCMS m/z = 648 ($M+1$) ; 1H NMR (DMSO- d_6) : 11.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.33 - 7.52 (br m, 5H), 7.16 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.42 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

10

【0361】

実施例 128

【化 152】



20

2 - エチル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 2 - エチル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3, 5 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸 (0.04 g、0.16 mmol) および N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.07 g、0.17 mmol) に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.16 mmol) を加えた。室温にて 0.5 時間攪拌した後、3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニルアミン (0.05 g、0.15 mmol) を加え、80 にて 2 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 TLC プレート (5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0.05 g、55 % を得た。mp = 147 - 150 ; LCMS m/z = 585 ($M+1$) ; 1H NMR (DMSO- d_6) : 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.46 (br m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

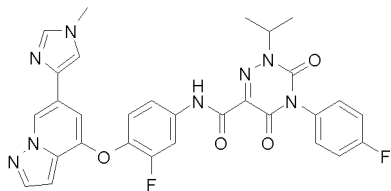
30

40

【0362】

実施例 129

【化 1 5 3】



4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イソプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 2 8 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イソプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸から合成した。mp = 171 - 173 ; LCMS m/z = 599 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.84 (s, 1H) , 8.78 (s, 1H) , 8.00 (m, 2H) , 7.66 (m, 1H) , 7.60 (m, 1H) , 7.54 (m, 1H) , 7.36 - 7.45 (br m, 5H) , 6.87 (s, 1H) , 6.69 (m, 1H) , 4.91 (m, 1H) , 3.65 (s, 3H) , 1.38 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

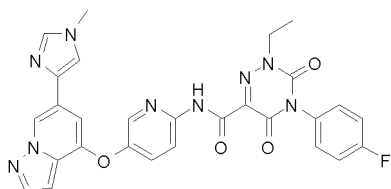
10

20

【0363】

実施例 130

【化 1 5 4】



2 - エチル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸 { 5 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イル } - アミド。この化合物は、実施例 1 2 8 に記載されるアミドカップリング法を使用して 5 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イルアミンおよび 2 - エチル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸から合成した。mp = 100 ; LCMS m/z = 568 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.19 (s, 1H) , 8.80 (s, 1H) , 8.38 (m, 1H) , 8.27 (m, 1H) , 7.99 (m, 1H) , 7.83 (m, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.62 (s, 1H) , 7.43 (m, 4H) , 7.02 (s, 1H) , 6.62 (m, 1H) , 4.10 (q, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz)。

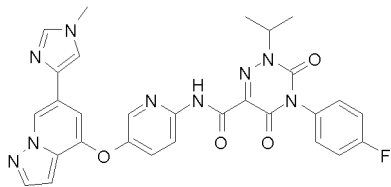
30

40

【0364】

実施例 131

【化 1 5 5】



4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イソプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸 { 5 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イル } - アミド。この化合物は、実施例 1 2 8 および 1 3 0 に記載される方法を使用して 5 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - ピリジン - 2 - イルアミンおよび 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - イソプロピル - 3 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - カルボン酸から合成した。mp = 1 1 3 ; LCMS m/z = 5 8 2 ($M + 1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 1 1 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (m , 1 H) , 8 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 4 5 (m , 4 H) , 7 . 0 3 (m , 1 H) , 6 . 6 2 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 3 7 (d , 6 H , J = 6 . 6 Hz) 。

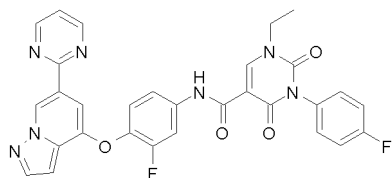
10

20

【 0 3 6 5】

実施例 1 3 2

【化 1 5 6】



30

工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0 . 2 5 g 、 0 . 7 1 mmol) 、 2 - トリブチルスタナニル - ピリミジン (0 . 5 2 mL 、 1 . 4 2 mmol) 、ピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 1 g 、 0 . 1 4 mmol) 、続いて N , N - ジメチルホルムアミド (8 mL) を加え、窒素雰囲気下で 3 回脱気し、次いで 1 3 0 にて 1 時間加熱し、室温で冷却した。反応物をジクロロメタンと 1 N の炭酸ナトリウムとの間に分配し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (2 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0 . 1 4 g 、 5 6 % を得た。LCMS m/z = 3 5 2 ($M + 1$) 。

40

【 0 3 6 6】

工程 2 . 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン。この化合物は、実施例 5 1 の工程 2 に記載される還元法を使用して 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジンおよび塩化スズ (II) 二水和物から合成した。LCMS m/z = 3 2 2 ($M + 1$) 。

【 0 3 6 7】

工程 3 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミ

50

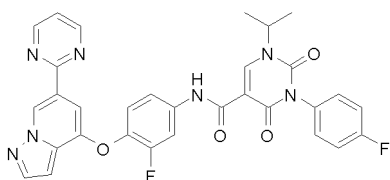
ジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 290 ; LCMS m/z = 582 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.33 - 7.57 (br m, 7H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)

10

【0368】

実施例 133

【化157】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 132 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 248 - 250 ; LCMS m/z = 596 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.04 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.34 - 7.56 (br m, 7H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 1.44 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

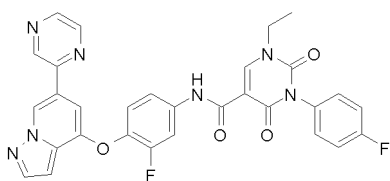
20

30

【0369】

実施例 134

【化158】



40

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 132 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 263 ; LCMS m/z = 582 (M+1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.03 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.40 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7

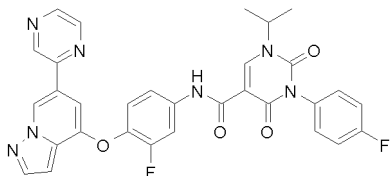
50

. 3 3 - 7 . 5 4 (b r m , 6 H) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 6 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (q , 2 H) , 1 . 3 1 (t , 3 H , J = 7 . 0 H z) 。

【 0 3 7 0 】

実施例 1 3 5

【 化 1 5 9 】



10

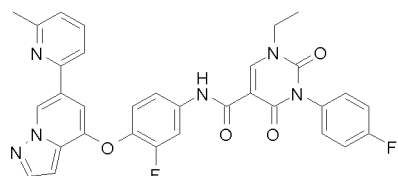
3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 1 3 5 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 2 4 2 ; L C M S m / z = 5 9 6 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 0 3 (s , 1 H) , 9 . 4 5 (s , 1 H) , 9 . 4 0 (m , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 5 8 (m , 1 H) , 8 . 1 7 (m , 1 H) , 8 . 0 3 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 5 4 (b r m , 6 H) , 7 . 1 7 (s , 1 H) , 6 . 8 3 (m , 1 H) , 4 . 7 9 (m , 1 H) , 1 . 4 3 (d , 6 H , J = 6 . 8 H z) 。

20

【 0 3 7 1 】

実施例 1 3 6

【 化 1 6 0 】



30

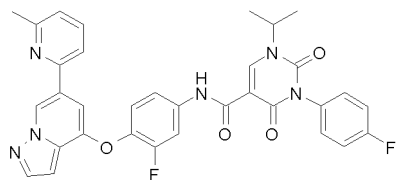
1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 3 2 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニルアミンおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 2 6 6 - 2 6 7 ; L C M S m / z = 5 9 5 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 1 . 0 2 (s , 1 H) , 9 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 5 0 (b r m , 6 H) , 7 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 2 1 (m , 1 H) , 6 . 7 2 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (q , 2 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 1 . 3 1 (t , 3 H , J = 7 . 0 H z) 。

40

【 0 3 7 2 】

実施例 1 3 7

【化 1 6 1】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 3 2 に記載される方法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニルアミンおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 222 ; LCMS m/z = 609 ($M+1$) ; ^1H NMR (DMSO - d_6) : 11.02 (s , 1 H) , 9.23 (s , 1 H) , 8.67 (s , 1 H) , 8.10 (m , 1 H) , 8.02 (m , 1 H) , 7.85 (m , 1 H) , 7.73 (m , 1 H) , 7.33 - 7.50 (br m , 6 H) , 7.27 (s , 1 H) , 7.21 (m , 1 H) , 6.72 (m , 1 H) , 4.79 (m , 1 H) , 2.46 (s , 3 H) , 1.43 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

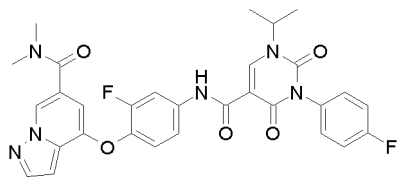
10

20

【 0 3 7 3 】

実施例 1 3 8

【化 1 6 2】



工程 1 . 4 - ベンジルオキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、4 - ベンジルオキシ - 6 - ブロモ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0.5 g 、 1.65 mmol) 、シアン化亜鉛 (0.39 g 、 3.3 mmol) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.19 g 、 0.17 mmol) 、続いて N - メチルピロリジノン (40 mL) を加え、窒素雰囲気下で 3 回脱気し、140 にて 2 時間加熱し、室温で冷却した。反応物を酢酸エチルと水との間に分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (5 ~ 20 % の酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.3 g 、 72 % を得た。LCMS m/z = 250 ($M+1$) 。

30

40

【 0 3 7 4 】

工程 2 . 4 - ベンジルオキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸。エタノール (3 mL) および 5 M の水酸化ナトリウム (3 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル (0.28 g 、 1.12 mmol) を 100 にて 2 時間加熱し、濃縮して有機物を除去した。1 N の HCl を滴下して加えて酸性 pH にし、ジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、標題化合物 0.23 g 、 75 % を得た。LCMS m/z = 269 ($M+1$) 。

【 0 3 7 5 】

工程 3 . 4 - ヒドロキシ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド。N , N - ジメチルホルムアミド (7 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - ピラゾロ [

50

1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (0.21 g、0.78 mmol) に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.16 g、0.85 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.12 g、0.85 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.41 mL、2.33 mmol)、続いてテトラヒドロフラン (0.43 mL、0.85 mmol) 中の 2 M のジメチルアミンを加え、70 にて 4 時間加熱し、室温に冷却した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4 - ベンジルオキシ (benzyloxy) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド 0.21 g、93% を得た；LCMS m/z = 296 (M + 1)。窒素雰囲気下でエタノール (10 mL) 中の 4 - ベンジルオキシ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド (0.21 g、0.73 mmol) に、20% Pd(OH)₂/C (50% 湿潤；10 : 40 : 50、水酸化パラジウム：カーボンブラック：水) (0.11 g、0.16 mmol)、1 滴の HCl を加え、Parr で 40 psi にて一晩水素化した。反応物をセライトのパッドで濾過し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄し、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (5% のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.12 g、79% を得た。LCMS m/z = 206 (M + 1)。

10

【0376】

工程 4. 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド。この化合物は、実施例 41 の工程 1 に記載される方法を使用して 4 - ヒドロキシ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドおよび 1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンから合成した。LCMS m/z = 345 (M + 1)。

20

【0377】

工程 5. 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド。この化合物は、実施例 41 の工程 3 に記載される還元法を使用して 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドおよび 20% Pd(OH)₂/C (50% 湿潤；10 : 40 : 50、水酸化パラジウム：カーボンブラック：水) から合成した。LCMS m/z = 315 (M + 1)。

30

【0378】

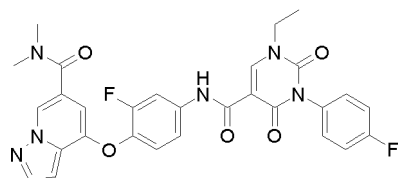
工程 6. 4 - (2 - フルオロ - 4 - {[3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ} - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 109 ; LCMS m/z = 589 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.01 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.33 - 7.50 (br m, 6H), 6.78 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

40

【0379】

実施例 139

【化 1 6 3】



4 - (4 - { [1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド。この化合物は、実施例 1 3 8 に記載される方法を使用して 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミドおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 99 - 102 ; LCMS m/z = 575 ($M+1$) ; 1H NMR (DMSO - d_6) : 11.01 (s , 1 H) , 8.88 (s , 1 H) , 8.66 (s , 1 H) , 8.12 (m , 1 H) , 8.00 (m , 1 H) , 7.33 - 7.51 (br m , 6 H) , 6.78 (m , 1 H) , 6.39 (s , 1 H) , 4.02 (q , 2 H) , 2.95 (s , 6 H) , 1.31 (t , 3 H , J = 7.0 Hz) 。

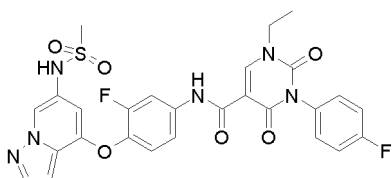
10

20

【 0 3 8 0】

実施例 1 4 0

【化 1 6 4】



工程 1 . 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン。オープンで乾燥させたシュレンクフラスコに、6 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (0.32 g、0.9 mmol)、酢酸パラジウム (0.02 g、0.09 mmol)、rac - 2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル (0.11 g、0.18 mmol)、炭酸セシウム (0.88 g、2.7 mmol)、およびベンゾフェノンイミン (0.18 mL、1.1 mmol) を加えた。トルエン (10 mL) を加え、窒素雰囲気下で 3 回脱気し、次いで 100 にて一晚加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドで濾過し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (10 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、ベンズヒドリリデン - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミン 0.37 g、91 % を得た ; LCMS m/z = 453 ($M+1$) 。ベンズヒドリリデン - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミンをテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、2 M の塩化水素 (5 mL) を加え、室温にて一晚撹拌した。溶媒を蒸発させ、2 N の水酸化ナトリウムを加えて pH を約 9 ~ 10 に調整し、ジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.18 g、71 % を得た。LCMS m/z = 289 ($M+1$) 。

30

40

【 0 3 8 1】

工程 2 . N - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 -

50

a] ピリジン - 6 イル] - メタンスルホンアミド。窒素雰囲気下でピリジン (3 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン (0.08 g、0.29 mmol) にメタンスルホニルクロリド (0.04 mL、0.58 mmol) を加え、反応物を室温にて 15 分間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和クエン酸水溶液 3 回、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.100 g、95% を得た。LCMS $m/z = 367 (M+1)$ 。

【0382】

工程 3. N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - メタンスルホンアミド。この化合物は、実施例 41 の工程 3 に記載される還元法を使用して N - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 イル] - メタンスルホンアミドおよび 20% Pd (OH)₂/C (50% 湿潤; 10:40:50、水酸化パラジウム:カーボンブラック:水) から合成した。LCMS $m/z = 337 (M+1)$ 。

10

【0383】

工程 4. 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホニルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - メタンスルホンアミドおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 127 ; LCMS $m/z = 597 (M+1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.01 (s, 1H), 9.58 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.33 - 7.51 (brm, 6H), 6.65 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

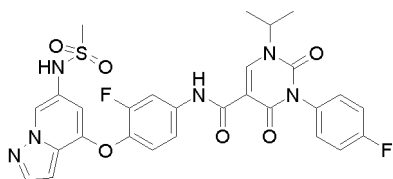
20

【0384】

実施例 141

【化 165】

30



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホニルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 140 に記載される方法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - メタンスルホンアミドおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 125 ; LCMS $m/z = 611 (M+1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.01 (s, 1H), 9.58 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.33 - 7.52 (brm, 6H), 6.68 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

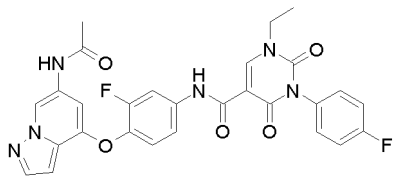
40

【0385】

実施例 142

50

【化 1 6 6】



工程 1 . N - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミド。窒素雰囲気下で 0 にてジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン (0 . 0 9 g 、 0 . 2 9 mmol) に、トリエチルアミン (0 . 0 8 mL 、 0 . 5 9 mmol) 、続いて塩化アセチル (0 . 0 4 mL 、 0 . 5 9 mmol) を加え、室温にて 1 時間加温した。反応物を 1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物 0 . 1 g (1 0 0 %) を得た。LCMS $m/z = 331 (M+1)$ 。

10

【0386】

工程 2 . N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 3 に記載される還元法を使用して N - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミドおよび 2 0 % Pd (OH) ₂ / C (5 0 % 湿潤、1 0 : 4 0 : 5 0 、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。LCMS $m/z = 301 (M+1)$ 。

20

【0387】

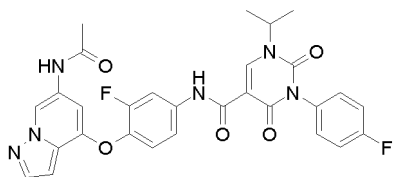
工程 3 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (6 - アセチルアミノ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミドおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。
mp = 290 ; LCMS $m/z = 561 (M+1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11 . 03 (s , 1 H) , 9 . 94 (s , 1 H) , 9 . 11 (s , 1 H) , 8 . 89 (s , 1 H) , 8 . 03 (m , 1 H) , 7 . 95 (m , 1 H) , 7 . 55 (m , 1 H) , 7 . 33 - 7 . 45 (br m , 5 H) , 6 . 71 (m , 1 H) , 6 . 38 (s , 1 H) , 4 . 02 (q , 2 H) , 2 . 00 (s , 3 H) , 1 . 31 (t , 3 H , J = 7 . 1 Hz) 。

30

【0388】

実施例 1 4 3

【化 1 6 7】



40

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (6 - アセチルアミノ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド。この化合物は、実施例 1 4 2 に記載される方法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミドお

50

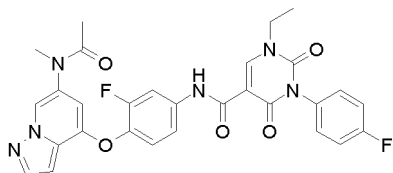
よび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = > 290 ; LCMS m/z = 575 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.03 (s , 1 H) , 9.94 (s , 1 H) , 9.12 (s , 1 H) , 8.68 (s , 1 H) , 8.04 (m , 1 H) , 7.95 (m , 1 H) , 7.53 (m , 1 H) , 7.33 - 7.45 (br m , 5 H) , 6.71 (m , 1 H) , 6.39 (s , 1 H) , 4.78 (m , 1 H) , 1.99 (s , 3 H) , 1.43 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

【 0389 】

実施例 144

【 化 168 】

10



工程 1 . N - [4 - (2 - フルオロ - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - アセトアミド。窒素雰囲気下で 0 にて N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の N - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アセトアミド (0.08 g、0.23 mmol) に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散、3 : 2、水素化ナトリウム : 鉱油) (0.01 g、0.28 mmol)、続いてヨウ化メチル (0.03 mL、0.46 mmol) を加え、この温度にて 30 分間撹拌した。反応物を酢酸エチルと 1 N の炭酸ナトリウムとの間に分配し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.08 g、97 % を得た。LCMS m/z = 345 (M + 1) 。

20

【 0390 】

工程 2 . N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - アセトアミド。この化合物は、実施例 41 の工程 3 に記載される還元法を使用して N - [4 - (2 - フルオロ - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - アセトアミドおよび 20 % Pd (OH)₂ / C (50 % 湿潤、10 : 40 : 50、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) から合成した。LCMS m/z = 315 (M + 1) 。

30

【 0391 】

工程 3 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - アセトアミドおよび 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 205 - 208 ; LCMS m/z = 575 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.00 (s , 1 H) , 8.88 (s , 1 H) , 8.75 (s , 1 H) , 8.08 (s , 1 H) , 7.99 (m , 1 H) , 7.33 - 7.49 (br m , 6 H) , 6.72 (s , 1 H) , 6.62 (s , 1 H) , 4.02 (q , 2 H) , 3.08 (s , 3 H) , 1.81 (s , 3 H) , 1.30 (t , 3 H , J = 7.0 Hz) 。

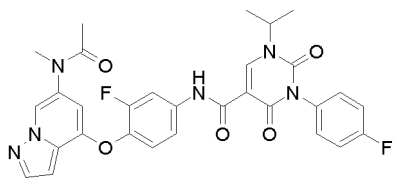
40

【 0392 】

実施例 145

50

【化 1 6 9】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 1 4 4 に記載される方法を使用して N - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - N - メチル - アセトアミドおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。mp = 233 - 236 ; LCMS m/z = 589 (M + 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.00 (s , 1 H) , 8.75 (s , 1 H) , 8.67 (s , 1 H) , 8.08 (s , 1 H) , 7.99 (m , 1 H) , 7.33 - 7.48 (br m , 6 H) , 6.72 (m , 1 H) , 6.63 (s , 1 H) , 4.77 (m , 1 H) , 3.08 (s , 3 H) , 1.82 (s , 3 H) , 1.43 (d , 6 H , J = 6.8 Hz) 。

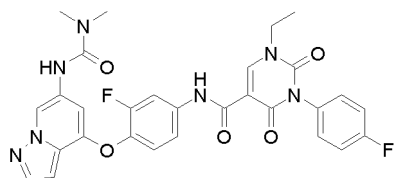
10

20

【 0 3 9 3 】

実施例 1 4 6

【化 1 7 0】



工程 1 . 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 尿素。窒素雰囲気下でピリジン (3 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン (実施例 1 4 0 の工程 1) (0.09 g 、 0.31 mmol) に、N , N - ジメチルカルバモイルクロリド (0.06 mL 、 0.62 mmol) を加え、50 にて一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、クエン酸水溶液 3 回、1 N の炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 ~ 2 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.09 g 、 79 % を得た。LCMS m/z = 360 (M + 1) 。

30

【 0 3 9 4 】

工程 2 . 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 尿素。3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 尿素を、実施例 4 1 の工程 3 に記載される方法を使用して 20 % Pd (OH)₂ / C (50 % 湿潤 ; 10 : 40 : 50 、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) により還元した。LCMS m/z = 330 (M + 1) 。

40

【 0 3 9 5 】

工程 3 . 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3 , 3 - ジメチル - 尿素) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド。この化合物は、実施例 4 1 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使

50

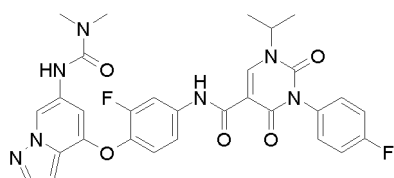
用して 3 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 6 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 尿素および 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ
 - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カ
 ルボン酸から合成した。mp = 165 - 170 ; LCMS m/z = 590 (M + 1)
 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.02 (s, 1H), 8.88 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33 - 7.44 (br m, 5H), 6.66 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0396】

10

実施例 147

【化 171】



3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3
 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3 , 3 - ジメチル - ウ
 レイド) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニ
 ル } - アミド。この化合物は、実施例 146 に記載される方法を使用して 3 - [4 - (4
 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル]
 - 1 , 1 - ジメチル - 尿素および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル -
 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸から合
 成した。mp = 174 - 178 ; LCMS m/z = 604 (M + 1); ¹H NMR
 (DMSO - d₆) : 11.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.
 53 (m, 1H), 7.33 - 7.44 (br m, 5H), 6.67 (s, 1H), 6.
 63 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

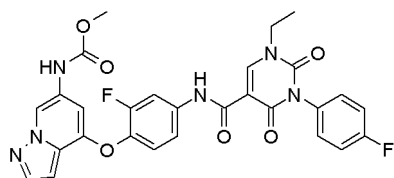
20

30

【0397】

実施例 148

【化 172】



40

工程 1 . [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸メチルエステル。窒素雰囲気下でジクロロメタン (10 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 6 - イルアミン (実施例 140 の工程 1) (0.21 g、0.71 mmol) にトリエチルアミン (0.2 mL、1.42 mmol) を加え、0 にて冷却した。ク
 ロロギ酸メチル (0.11 mL、1.42 mmol) を加え、反応物を室温にて 1 時間攪
 拌し、1 N の炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し
 た。生成物を、単一工程カラム (0.5 ~ 1 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用し
 てシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0.14 g、58 % を得た。LCMS
 m/z = 347 (M + 1)。

50

【0398】

工程2. [4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステル。[4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例41の工程3に記載される還元法を使用して20% Pd(OH)₂/C、50%湿潤(10:40:50、水酸化パラジウム:カーボンブラック:水)により水素化した。LCMS m/z = 317 (M+1)。

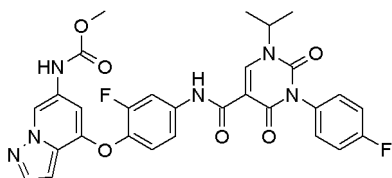
【0399】

工程3. [4-(4-{[1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物は、実施例41の工程4に記載されるアミドカップリング法を使用して[4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステルおよび1-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 143-146; LCMS m/z = 577 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.02 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.67 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0400】

実施例149

【化173】



30

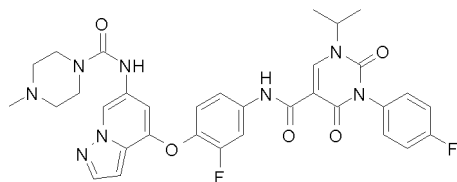
[4-(2-フルオロ-4-{[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボニル]-アミノ}-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物は、実施例148に記載される方法を使用して[4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]-カルバミン酸メチルエステルおよび3-(4-フルオロ-フェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸から合成した。mp = 234; LCMS m/z = 591 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.02 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33-7.44 (br m, 5H), 6.67 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。

40

【0401】

実施例150

【化 1 7 4】



工程 1 . 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミド。窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (10 mL) / アセトニトリル (5 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミン (0 . 25 g、0 . 87 mmol) にトリエチルアミン (0 . 73 mL、5 . 2 mmol) を加え、5 分間攪拌した。4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド塩酸塩 (0 . 52 g、2 . 6 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 02 g、0 . 17 mmol) を加え、70 にて一晩加熱した。反応物を室温にて冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (10 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィ、濃縮して、0 . 17 g、47 % を得た。LCMS $m/z = 415 (M + 1)$ 。

10

【 0 4 0 2】

20

工程 2 . 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミド。4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミドを、実施例 41 の工程 3 に記載される還元法を使用して 20 % Pd (OH)₂ / C (50 % 湿潤 ; 10 : 40 : 50、水酸化パラジウム : カーボンブラック : 水) により水素化した。LCMS $m/z = 385 (M + 1)$ 。

【 0 4 0 3】

工程 3 . 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - アミド。この化合物は、実施例 41 の工程 4 に記載されるアミドカップリング法を使用して 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - アミドおよび 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - プリミジン - 5 - カルボン酸から合成した。 $mp = 137$; LCMS $m/z = 659 (M + 1)$; ¹H NMR (DMSO - d₆) : 11 . 03 (s , 1 H) , 8 . 88 (s , 1 H) , 8 . 68 (s , 1 H) , 8 . 42 (s , 1 H) , 8 . 02 (m , 1 H) , 7 . 89 (m , 1 H) , 7 . 33 - 7 . 53 (br m , 6 H) , 6 . 65 (m , 2 H) , 4 . 81 (m , 1 H) , 3 . 39 (m , 4 H) , 2 . 29 (m , 4 H) , 2 . 17 (s , 3 H) , 1 . 43 (d , 6 H , J = 6 . 8 Hz)。

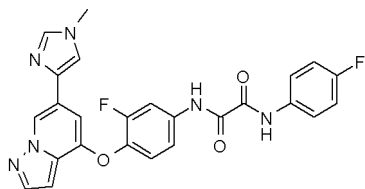
30

40

【 0 4 0 4】

実施例 151

【化 1 7 5】



N - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - N ' - (4 - フルオロ - フェニル) - オキサミド。N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の N - 4 (フルオロ - フェニル) - オキサミド酸 (0 . 0 8 g 、 0 . 4 4 mmol) および N , N , N , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0 . 1 6 g 、 0 . 4 4 mmol) に N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 mL 、 0 . 6 mmol) を加え、室温にて攪拌した。0 . 5 時間後、3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 0 6 g 、 0 . 2 mmol) を加え、80 にて2時間攪拌し、室温にて冷却した。反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 2 g 、 2 1 % を得た。mp = 2 6 2 - 2 6 5 ; L C M S m / z = 4 8 9 (M + 1) ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) : 1 1 . 2 1 (s , 1 H) , 1 1 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (m , 1 H) , 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 9 2 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (m , 1 H) , 7 . 6 7 (m , 1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 2 H) , 6 . 8 5 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) 。

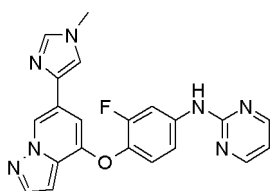
10

20

【 0 4 0 5 】

実施例 1 5 2

【化 1 7 6】



30

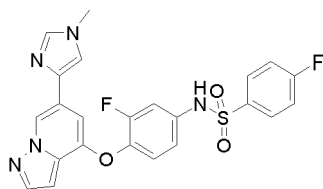
{ 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン。この化合物は、実施例 8 4 の工程 1 に記載されるブッフバルト法を使用して 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンおよび 2 - クロロピリミジンから合成した。mp = 2 2 8 - 2 3 0 ; L C M S m / z = 4 0 2 (M + 1) ; ¹ H NMR (DMSO - d₆) : 1 0 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (m , 2 H) , 8 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 6 0 (m , 3 H) , 7 . 3 8 (m , 1 H) , 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 6 4 (s , 3 H) 。

40

【 0 4 0 6 】

実施例 1 5 3

【化 1 7 7】



4 - フルオロ - N - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミド。窒素雰囲気下でピリジン (3 m L) 中の 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 0 5 g 、 0 . 1 5 m m o l) に 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンクロリド (0 . 0 6 g 、 0 . 3 1 m m o l) を加え、室温にて 1 5 分間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、クエン酸水溶液 3 回、1 N の炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、単一工程カラム (3 ~ 5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、0 . 0 3 g 、 4 0 % を得た。mp = 2 2 9 - 2 3 1 ; L C M S m / z = 4 8 2 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 0 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 8 6 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) 。

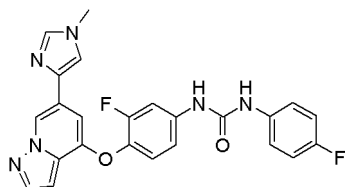
10

20

【 0 4 0 7 】

実施例 1 5 4

【化 1 7 8】



1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 尿素。窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (2 m L) 中の 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 0 2 g 、 0 . 0 6 m m o l) に 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 m L 、 0 . 1 1 m m o l) を加え、室温にて一晩撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (5 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 0 4 g 、 2 0 % を得た。mp = 2 0 0 - 2 0 3 ; L C M S m / z = 4 6 1 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 9 . 0 9 (s , 1 H) , 8 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (b r m , 2 H) , 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 1 3 (m , 2 H) , 6 . 8 0 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) 。

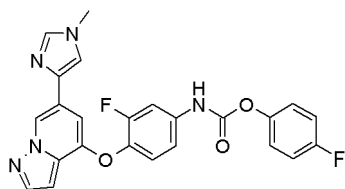
30

40

【 0 4 0 8 】

実施例 1 5 5

【化 1 7 9】



{ 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ
ロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - カルバミン酸 4 - フルオロ
- フェニルエステル。窒素雰囲気下でジクロロメタン (3 m L) 中の 3 - フルオロ - 4 -
[6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 0 4 g 、 0 . 1 2 m m o l) にトリエチル
アミン (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 5 m m o l) を加え、0 にて冷却した。4 - フルオロフェ
ニルクロロホルメート (0 . 0 3 m L 、 0 . 2 4 m m o l) を加え、室温にて 1 時間攪
拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、1 N の炭酸ナトリウム溶液およびブラインで
洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取 T L C プレート (5 % の
メタノール / ジクロロメタン) を使用して精製し、濃縮して、0 . 0 1 g 、 1 8 % を得た。
m p = 1 5 4 - 1 5 7 ; L C M S m / z = 4 6 2 (M + 1) ; ¹ H N M R (D M
S O - d ₆) 1 0 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (m , 1 H)
, 7 . 6 7 (m , 3 H) , 7 . 2 5 - 7 . 4 5 (b r m , 6 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H)
, 6 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) 。

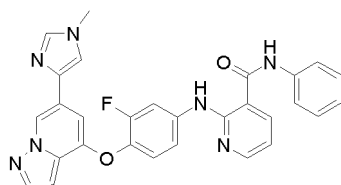
10

20

【 0 4 0 9 】

実施例 1 5 6

【化 1 8 0】



30

工程 1 . 2 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イ
ル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミノ } - ニコチ
ン酸。オーブンで乾燥させたシュレンクフラスコに、3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メ
チル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオ
キシ] - フェニルアミン (0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 m m o l) 、 2 - クロロ - ニコチン酸エ
チルエステル (0 . 1 3 g 、 0 . 7 m m o l) 、 酢酸パラジウム (0 . 0 1 g 、 0 . 0 5
m m o l) 、 2 , 2 ' - ビス - ジシクロヘキシルホスファニル - ビフェニル (0 . 0 5 g
、 0 . 0 9 m m o l) 、 炭酸セシウム (0 . 4 5 g 、 1 . 4 m m o l) 、 続いて 1 , 4 -
ジオキサン (8 m L) を加え、窒素雰囲気下で 5 分間脱気し、1 0 0 にて一晩加熱した
。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドで濾過し、1 N の
炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、
濃縮した。生成物を、単一工程カラム (1 ~ 3 % のメタノール / ジクロロメタン) を使用
してシリカゲル上でクロマトグラフし、濃縮して、2 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1
- メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イ
ルオキシ] - フェニルアミノ } - ニコチン酸エチルエステル 0 . 1 g 、 4 7 % を得た ; L
C M S m / z = 4 7 3 (M + 1) 。 2 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1
H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] -
フェニルアミノ } - ニコチン酸エチルエステルをエタノール (5 m L) および 1 N の水酸
化ナトリウム (1 m L) 中でスラリーにし、室温にて 1 時間攪拌し、濃縮した。水層を 2
N の塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリ

40

50

ウムで乾燥させ、濃縮して、0.08 g、85%を得た。LCMS $m/z = 445 (M + 1)$ 。

【0410】

工程2.2 - {3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミノ}-N-フェニル-ニコチンアミド。N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の2-{3-フルオロ-4-[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ]-フェニルアミノ}-ニコチン酸(0.08 g、0.18 mmol)に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.04 g、0.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.03 g、0.2 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06 mL、0.37 mmol)、続いてアニリン(0.02 mL、0.2 mmol)を加え、50℃にて2時間撹拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、1Nの炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。生成物を、分取TLCプレート(5%のメタノール/ジクロロメタン)を使用して精製し、濃縮して、0.04 g、38%を得た。 $mp = 132 - 135$; LCMS $m/z = 520 (M + 1)$; 1H NMR (DMSO- d_6) : 10.51 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (br m, 4H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H)。

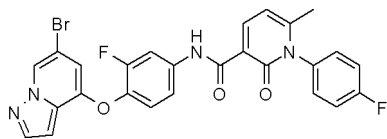
10

20

【0411】

実施例157

【化181】



1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[4-(6-ブromo-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミド。この実施例は、実施例1についての方法によって4-(6-ブromo-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミンおよび1-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸を使用して合成した。 $mp = 92$; LCMS $m/z = 552 (M + 1)$; 1H NMR (DMSO) : 12.07 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.05 (m, 2H), 7.45 (br m, 6H), 6.78 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)。

30

40

【0412】

本発明の特定の化合物についての生物学データを以下の表1に示す。表1において他に特定しない限り、A、BまたはCとして指定した IC_{50} ナノモル値範囲は以下の範囲を示す：

$IC_{50} < 10$ nM	A ;
$IC_{50} \quad 10$ nM ~ 100 nM	B ;
$IC_{50} \quad 101$ nM ~ $1,000$ nM	C ; および
$IC_{50} \quad 1,001$ nM ~ $10,000$ nM。	

「NT」は非試験を示す。

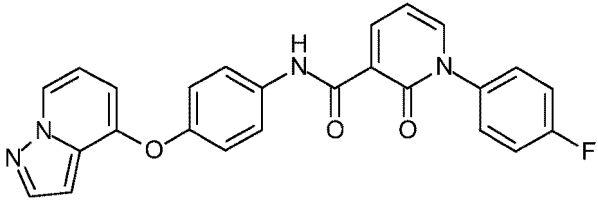
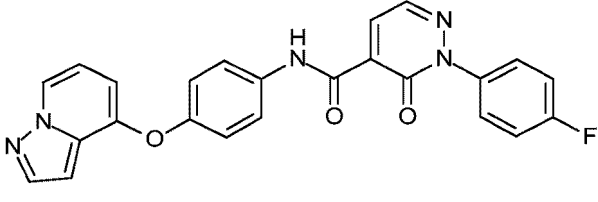
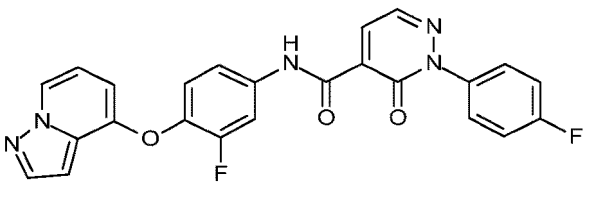
【0413】

他に特定しない限り、全ての値は2回以上の測定の平均である。

50

【 0 4 1 4 】

【 表 1 - 1 】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	1	C	A
	2	D	NT
	3	C	NT

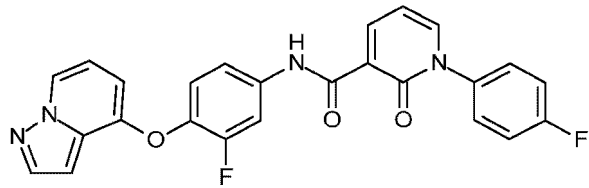
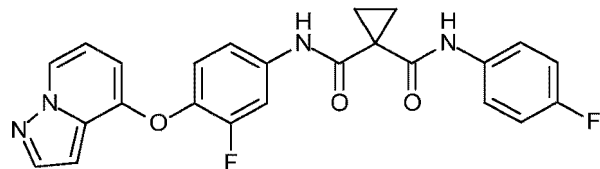
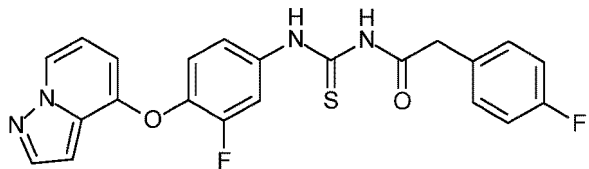
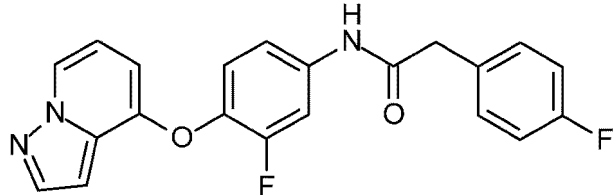
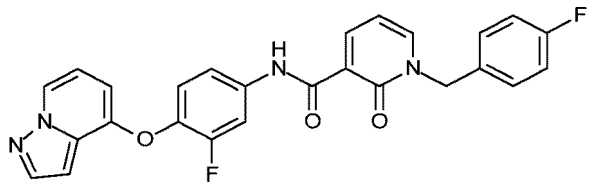
10

20

30

【 0 4 1 5 】

【表 1 - 2】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	4	B	A
	5	D	A
	6	D	B
	7	D	NT
	8	D	C

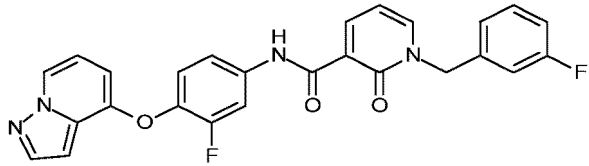
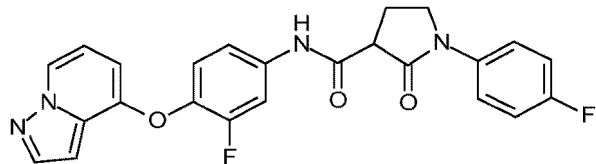
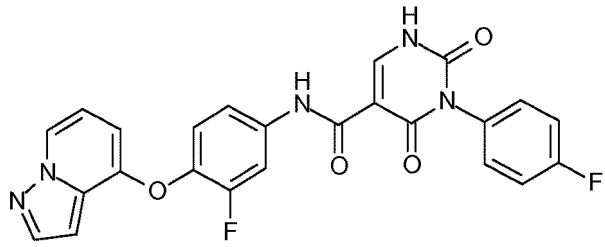
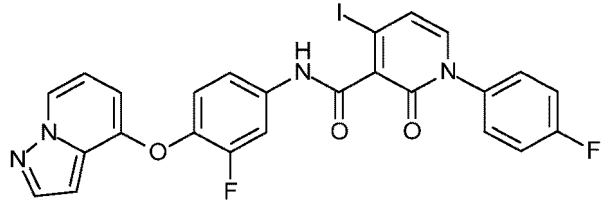
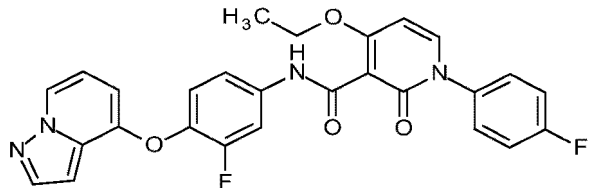
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	9	D	C
	10	D	B
	11	C	B
	12	C	B
	13	C	A

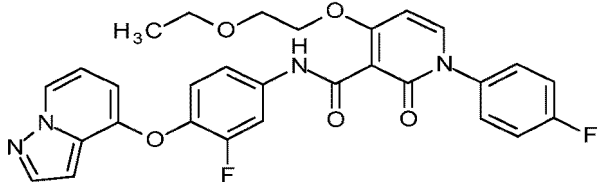
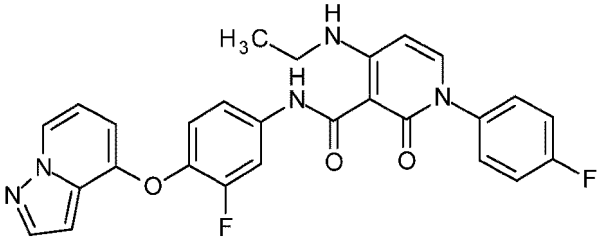
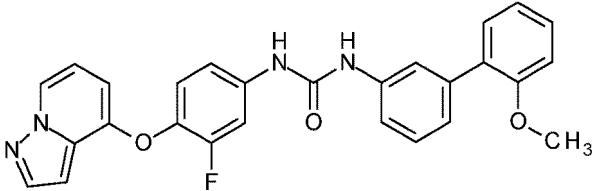
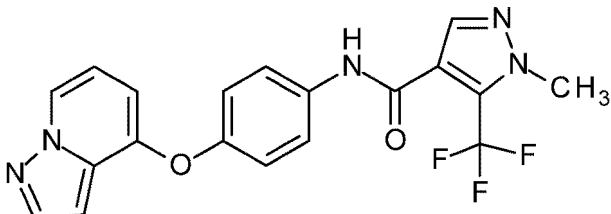
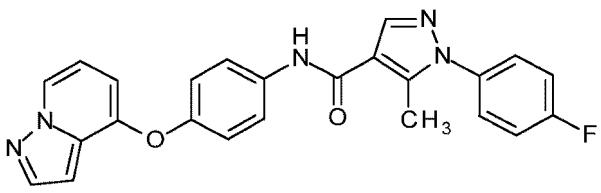
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	14	C	B
	15	C	B
	16	D	NT
	17	D	D
	18	D	D

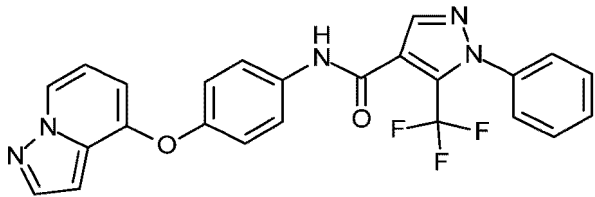
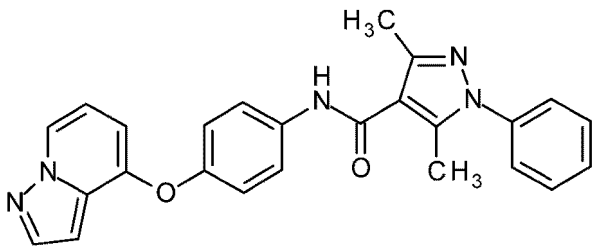
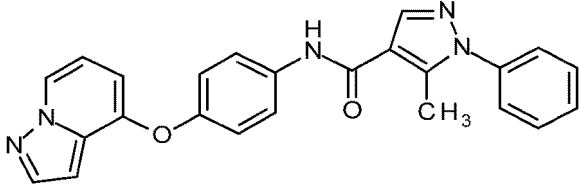
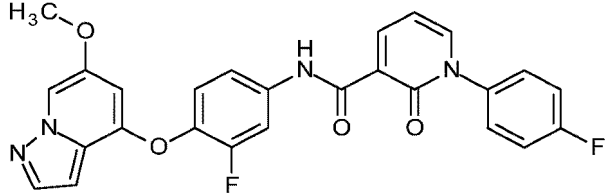
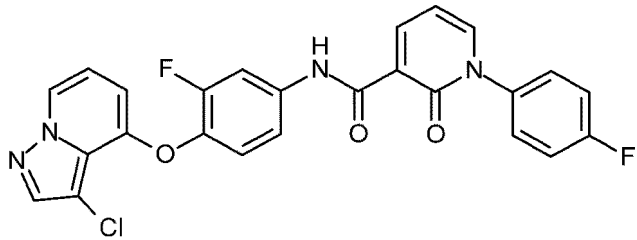
10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	19	D	D
	20	D	D
	21	D	D
	22	D	C
	23	D	C

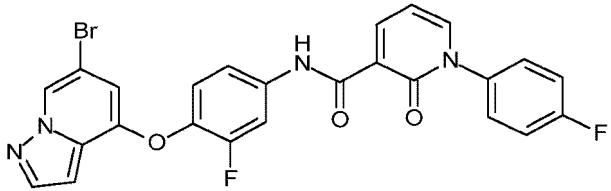
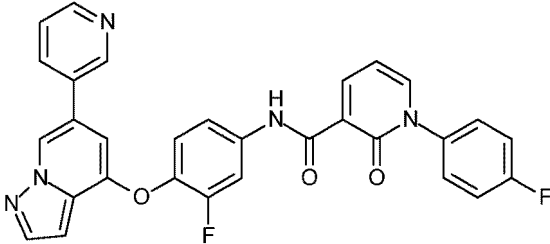
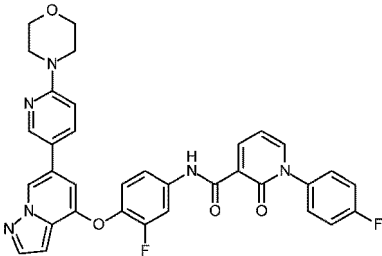
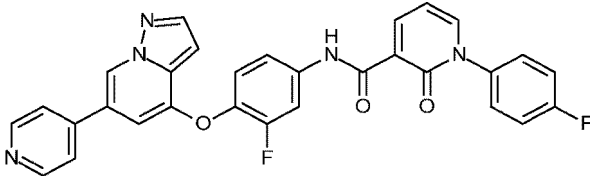
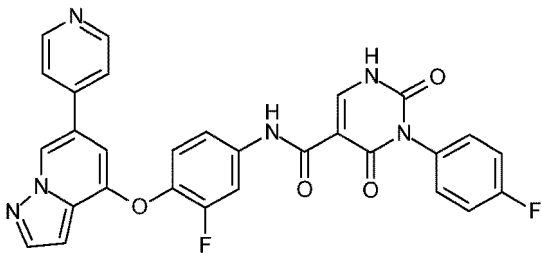
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	24	B	A
	25	A	A
	26	A	A
	27	A	A
	28	B	A

10

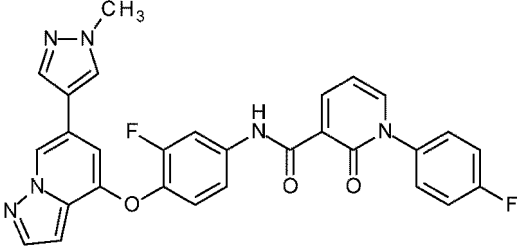
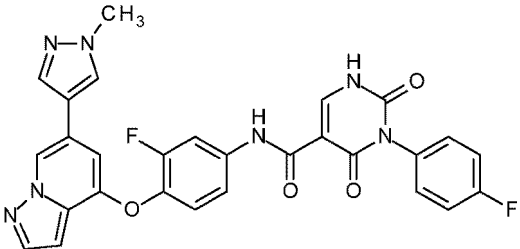
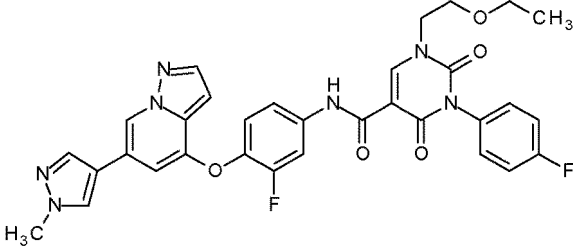
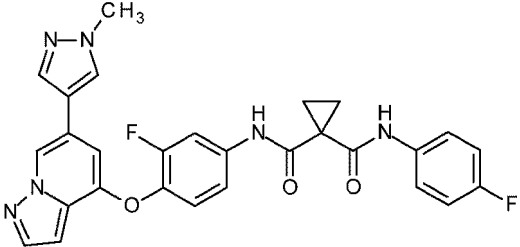
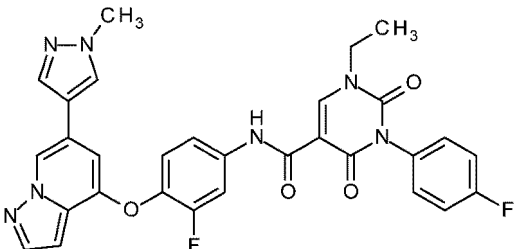
20

30

40

【 0 4 2 0 】

【表 1 - 7】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	29	A	A
	30	A	A
	31	A	A
	32	B	A
	33	A	A

10

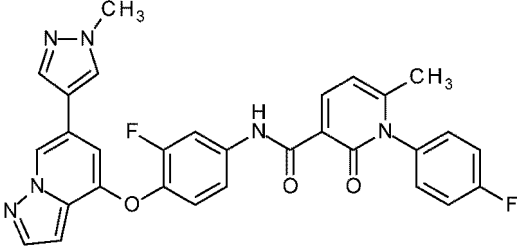
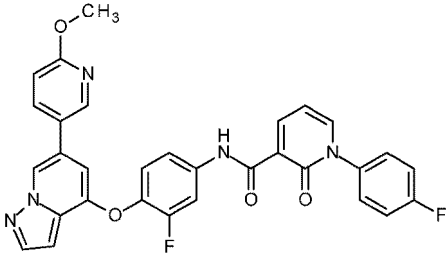
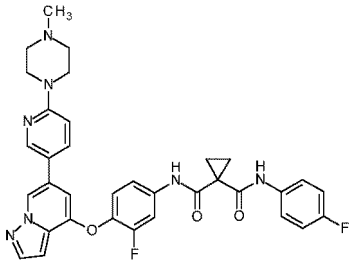
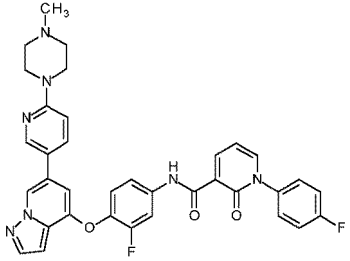
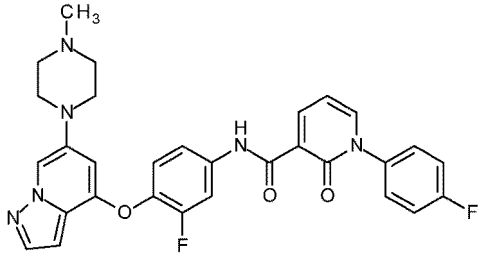
20

30

40

【 0 4 2 1 】

【表 1 - 8】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	34	A	A
	35	B	A
	36	B	A
	37	B	A
	38	B	A

10

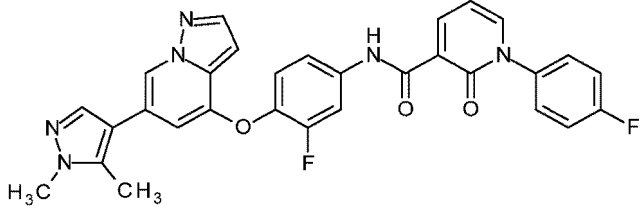
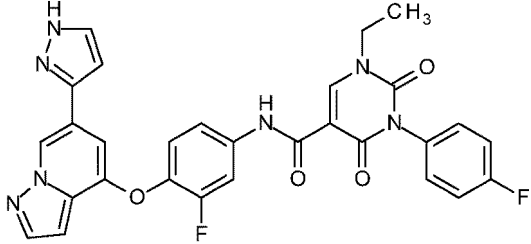
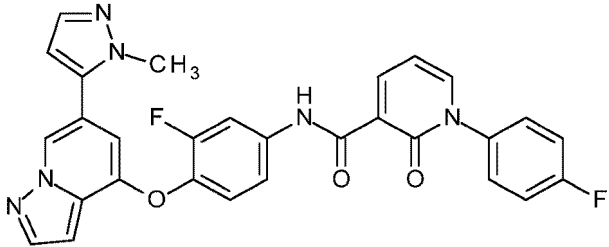
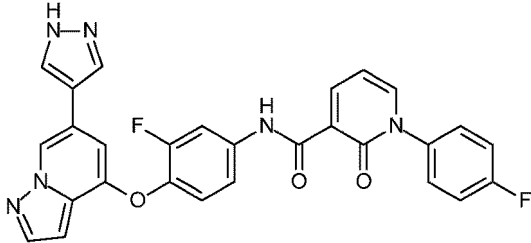
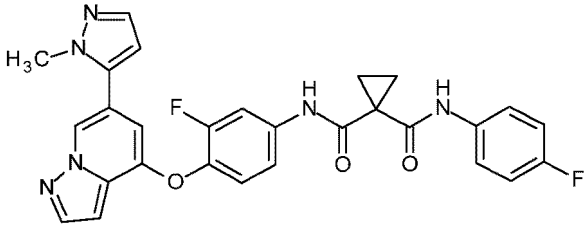
20

30

40

【 0 4 2 2 】

【表 1 - 9】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	39	A	A
	40	A	A
	41	B	A
	42	A	A
	43	C	NT

10

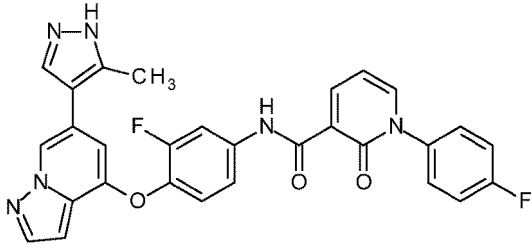
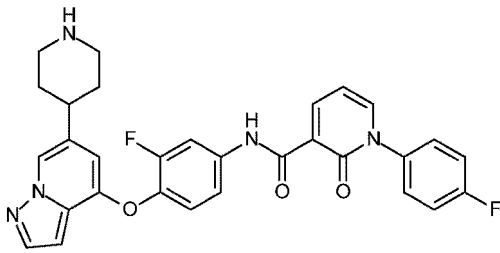
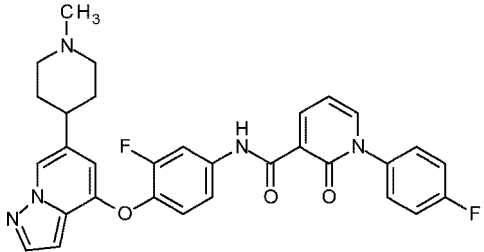
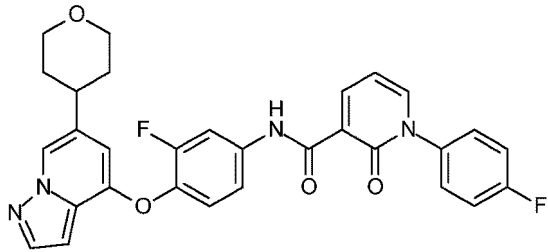
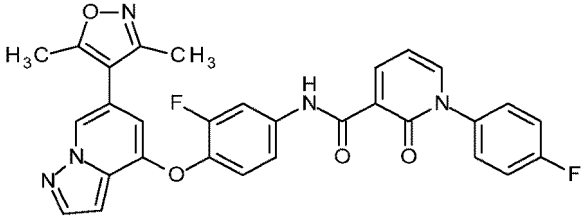
20

30

40

【 0 4 2 3 】

【表 1 - 10】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	44	A	A
	45	C	NT
	46	C	NT
	47	B	A
	48	C	A

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	49	C	NT
	50	B	A
	51	A	A
	52	B	A
	53	B	A

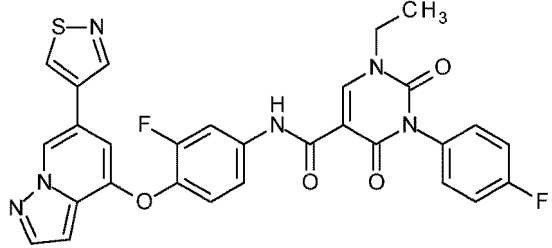
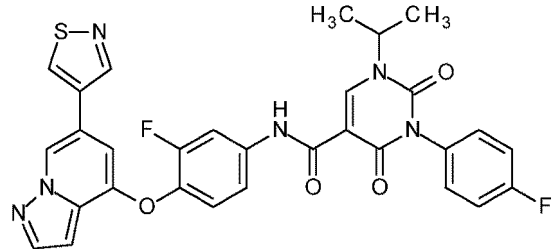
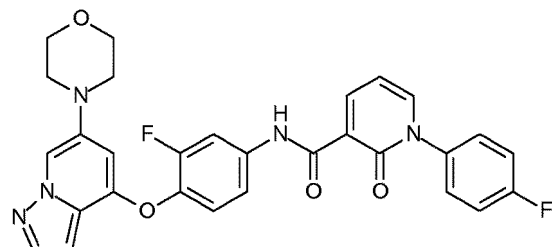
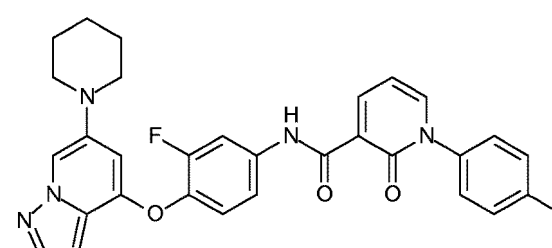
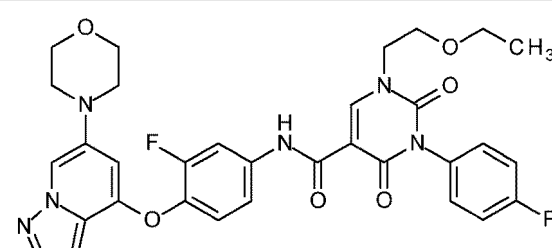
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	54	A	A
	55	A	A
	56	A	A
	57	B	A
	58	B	B

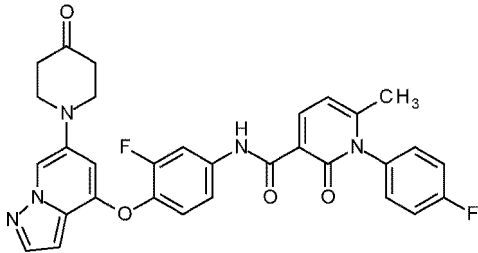
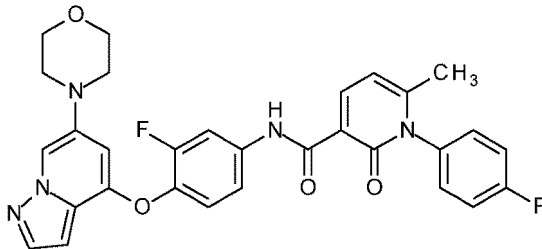
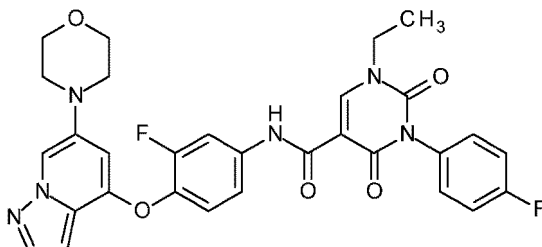
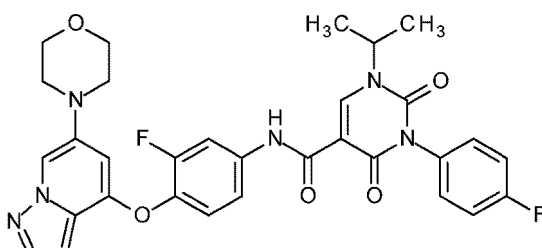
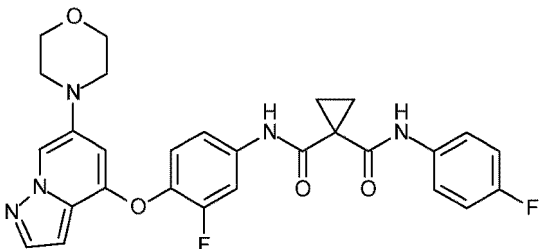
10

20

30

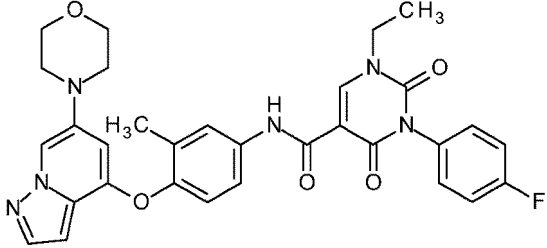
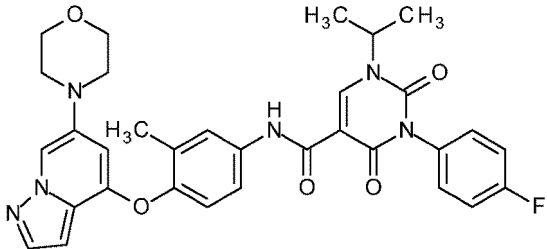
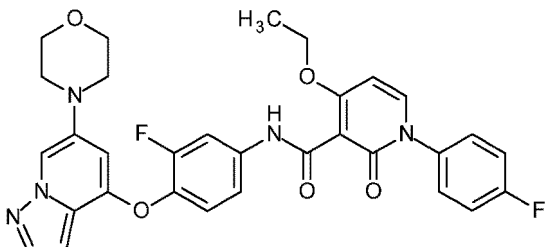
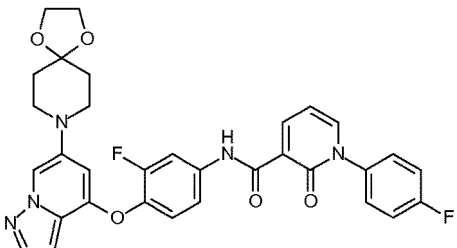
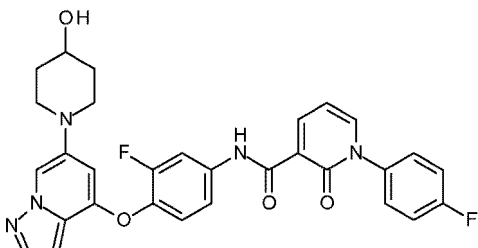
40

【表 1 - 13】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	59	A	B
	60	B	A
	61	B	A
	62	A	A
	63	C	B

【 0 4 2 7 】

【表 1 - 1 4】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	64	C	NT
	65	C	NT
	66	B	A
	67	B	B
	68	A	A

【 0 4 2 8 】

10

20

30

40

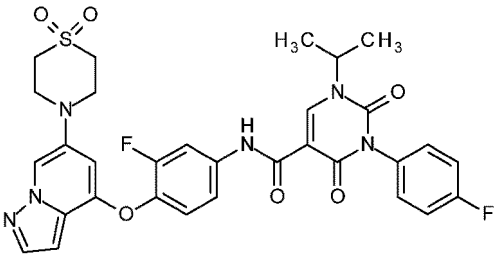
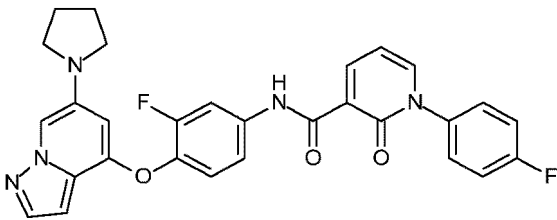
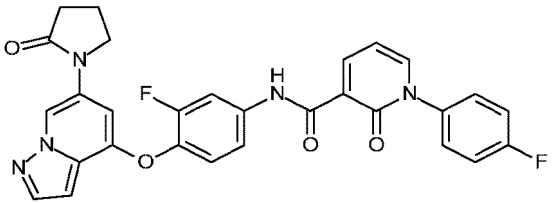
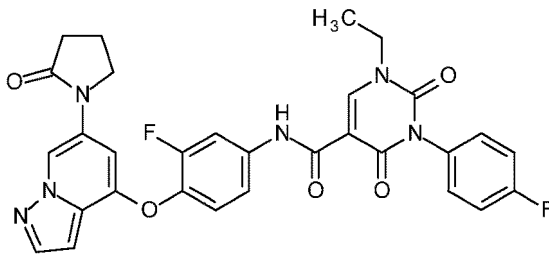
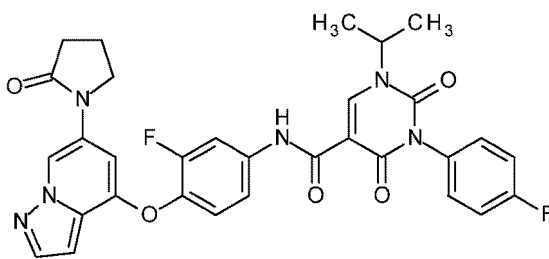
10

20

30

40

【表 1 - 16】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	74	B	A
	75	B	A
	76	B	A
	77	B	NT
	78	B	A

10

20

30

40

【表 1 - 17】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	79	A	A
	80	B	A
	81	B	A
	82	B	A
	83	B	A

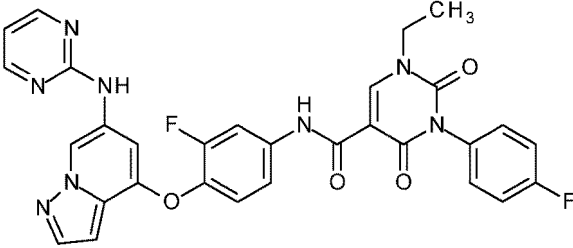
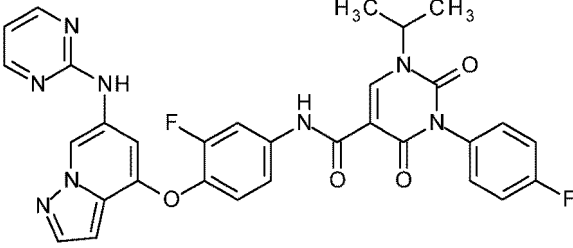
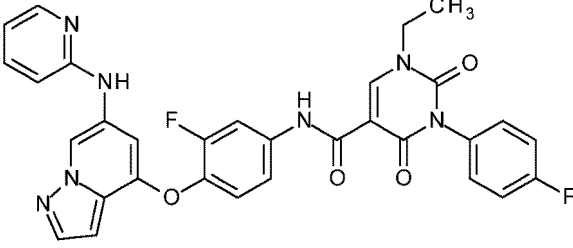
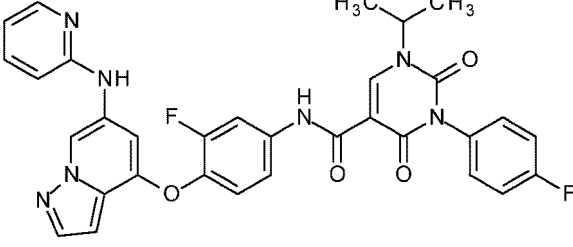
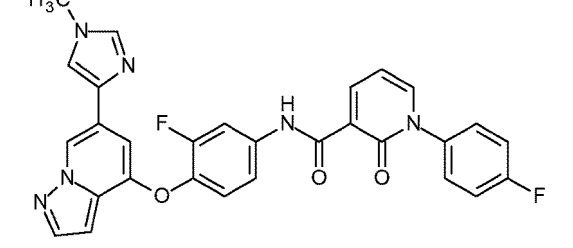
10

20

30

40

【表 1 - 18】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	84	B	B
	85	B	A
	86	B	B
	87	B	B
	88	A	A

10

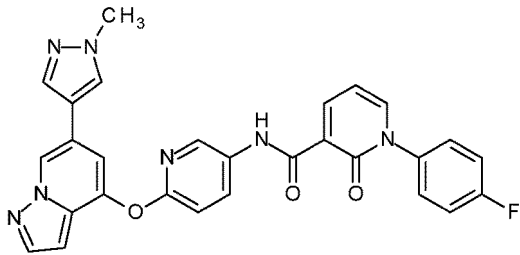
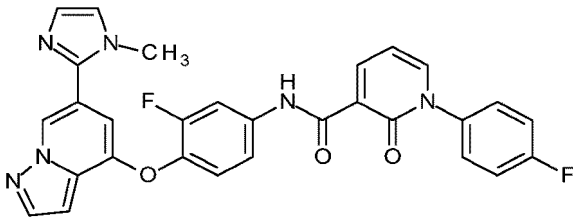
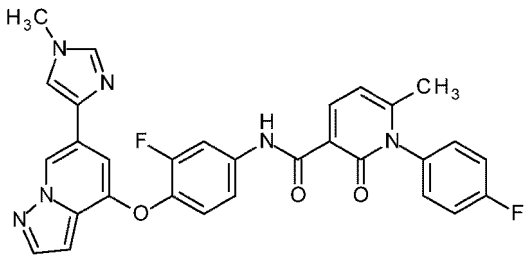
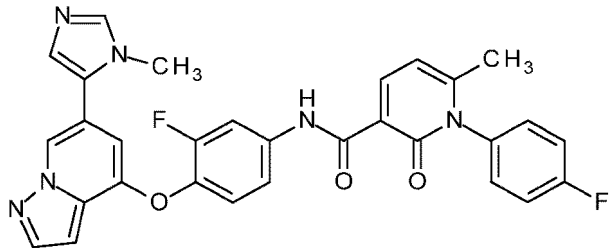
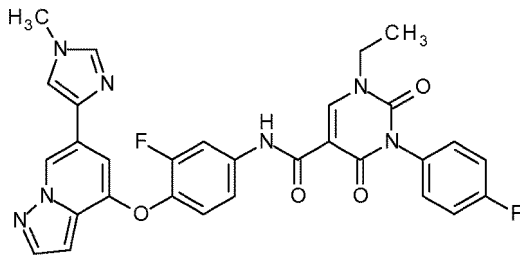
20

30

40

【 0 4 3 2 】

【表 1 - 19】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	89	B	A
	90	B	A
	91	A	A
	92	B	A
	93	A	A

10

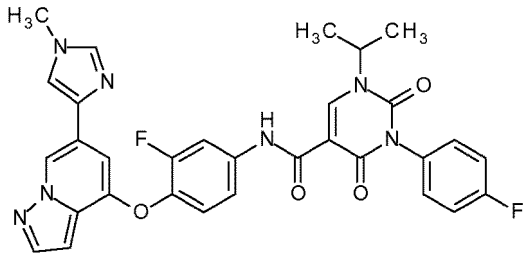
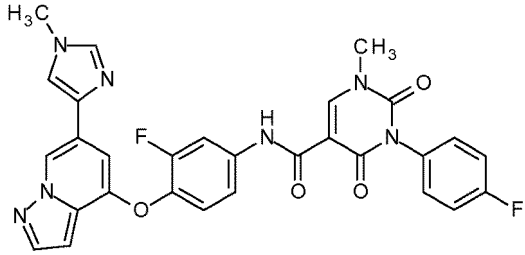
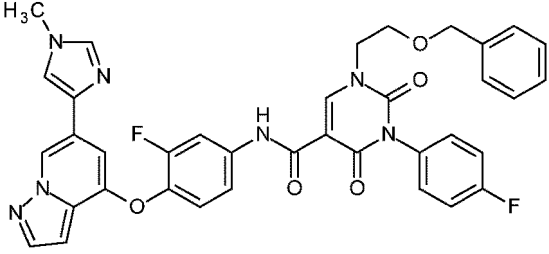
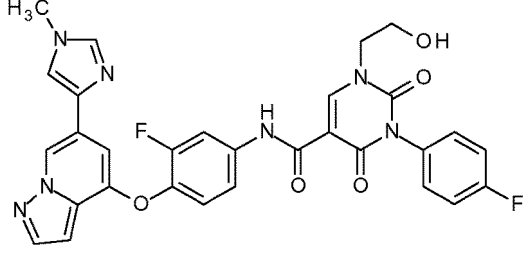
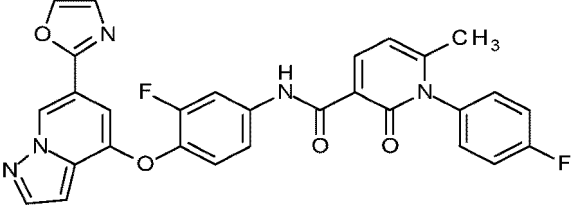
20

30

40

【 0 4 3 3 】

【表 1 - 20】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	94	A	A
	95	A	A
	96	A	B
	97	B	A
	98	B	A

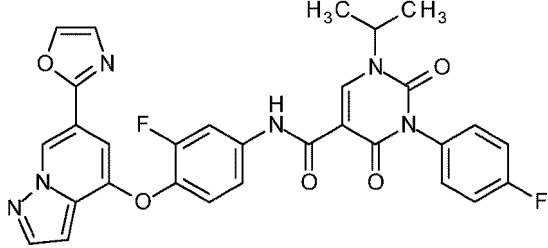
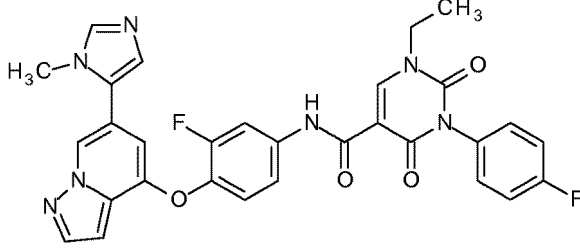
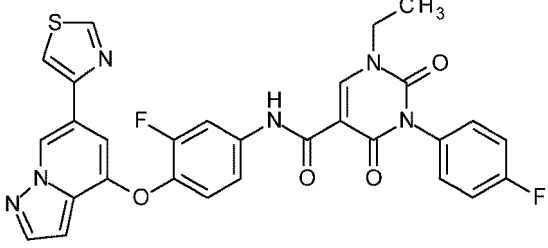
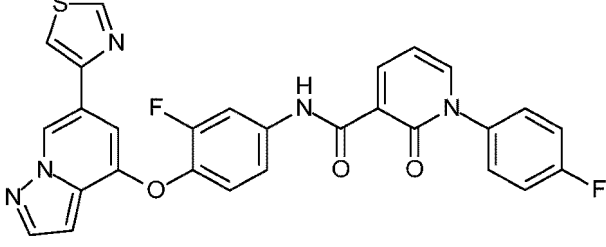
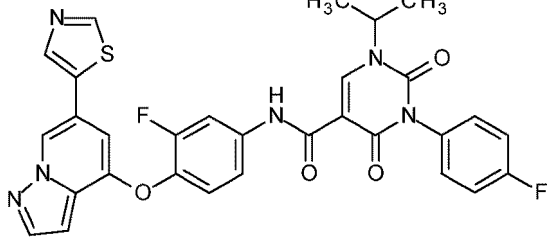
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	99	A	A
	100	B	A
	101	A	A
	102	A	A
	103	A	A

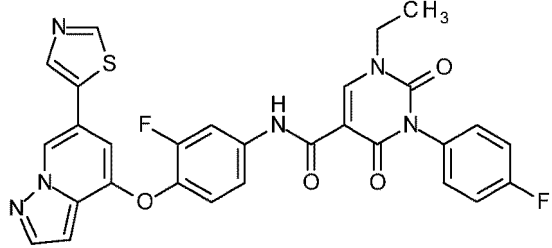
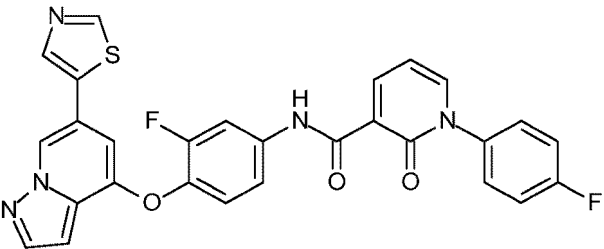
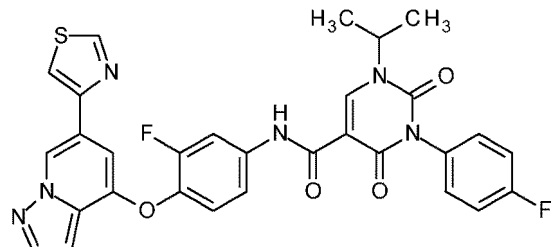
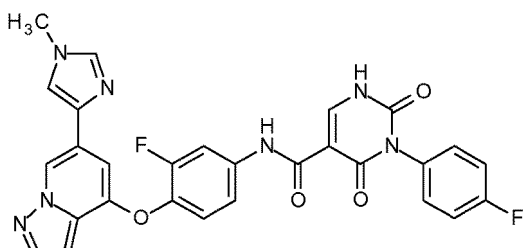
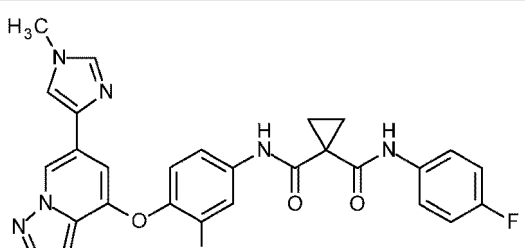
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	104	A	A
	105	B	A
	106	B	A
	107	A	A
	108	B	A

【 0 4 3 6 】

10

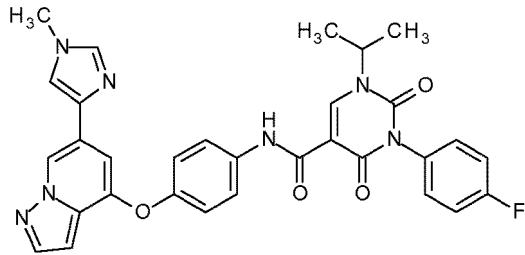
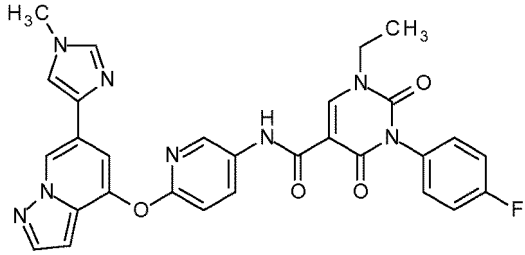
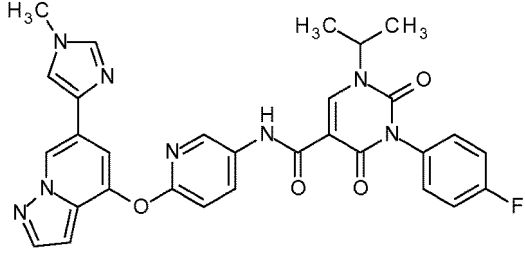
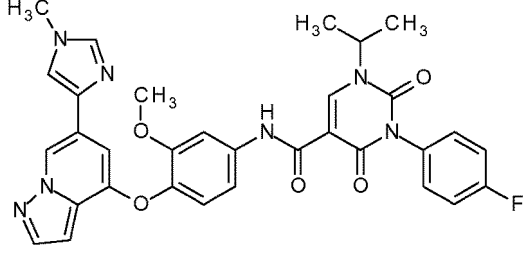
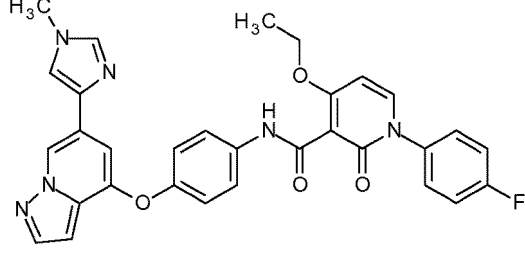
20

30

40

【 0 4 3 7 】

【表 1 - 2 4】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	114	A	A
	115	B	A
	116	B	A
	117	C	NT
	118	B	A

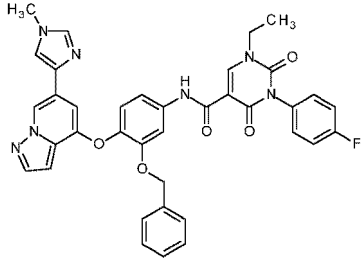
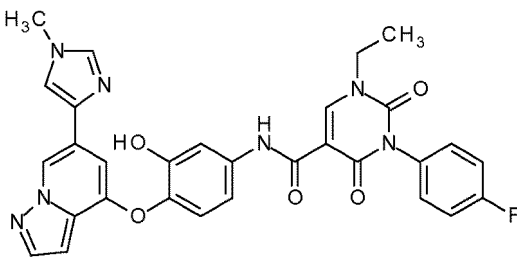
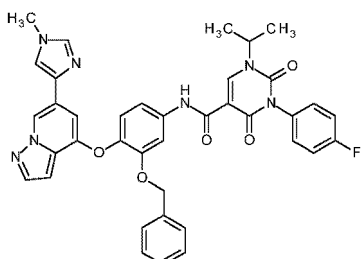
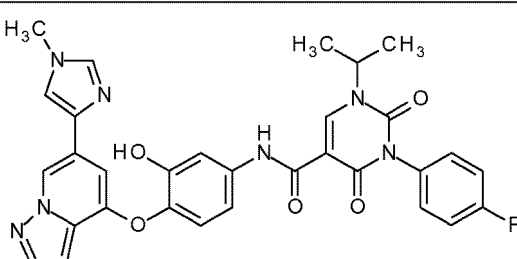
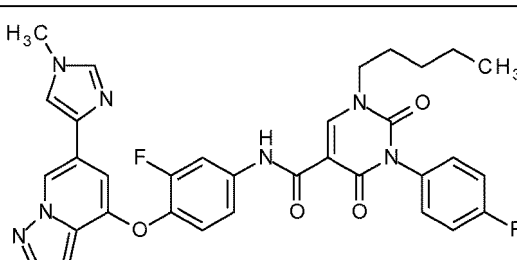
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	119	D	B
	120	B	B
	121	D	B
	122	B	B
	123	B	A

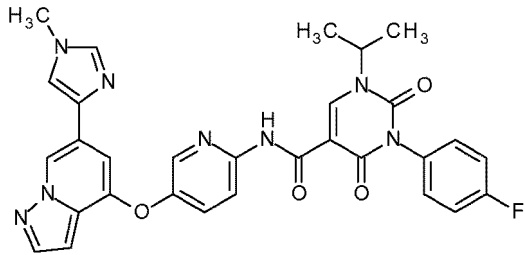
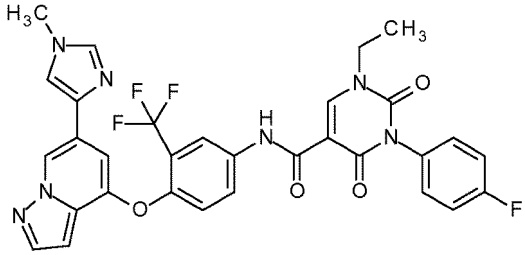
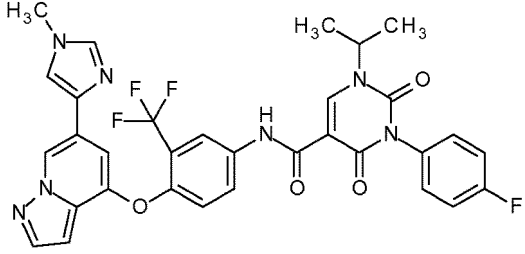
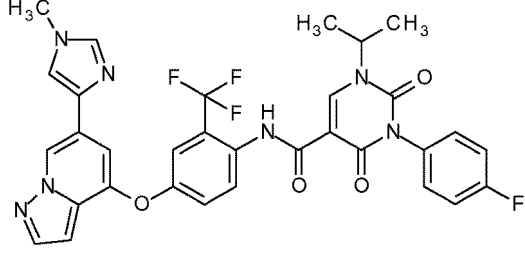
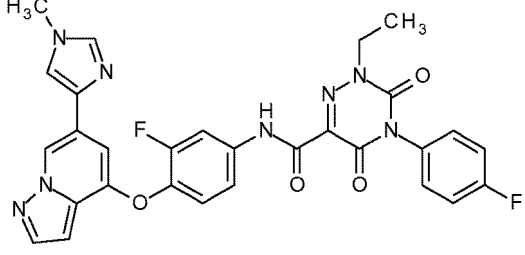
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	124	A	A
	125	C	A
	126	B	B
	127	C	NT
	128	A	A

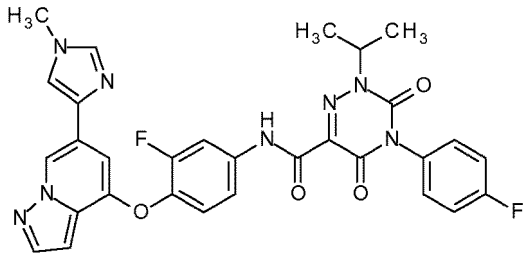
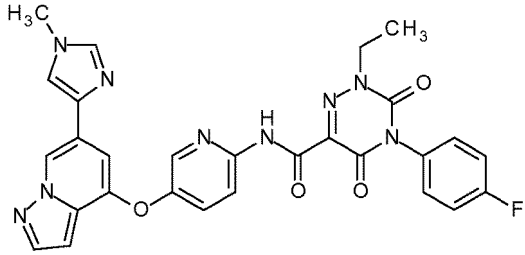
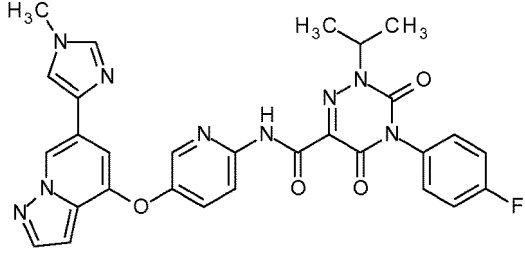
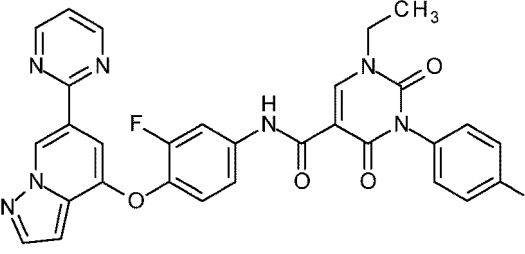
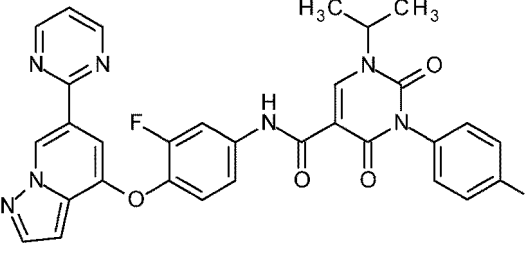
10

20

30

40

【表 1 - 27】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	129	A	A
	130	B	A
	131	B	A
	132	B	B
	133	B	B

10

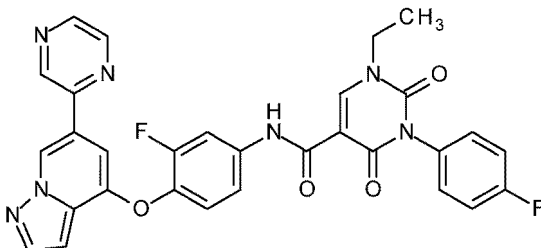
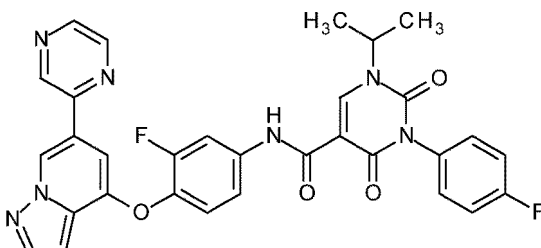
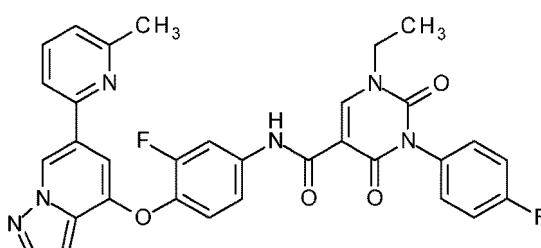
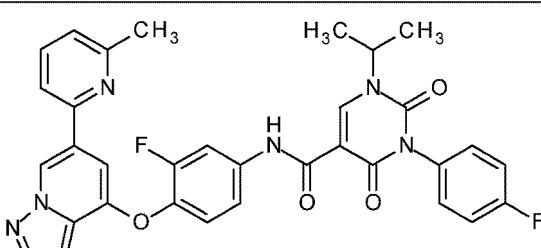
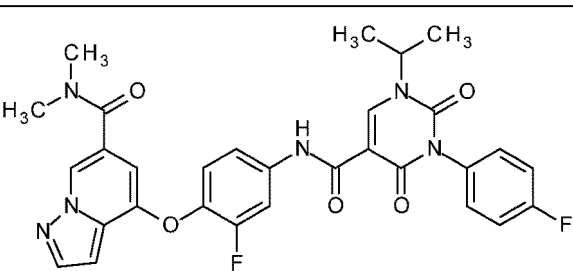
20

30

40

【 0 4 4 1 】

【表 1 - 28】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	134	B	B
	135	B	B
	136	B	B
	137	B	B
	138	B	A

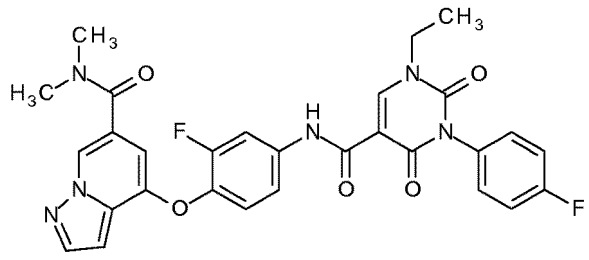
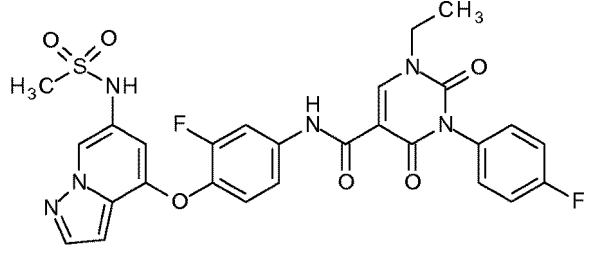
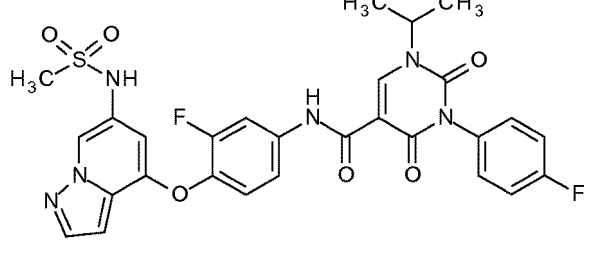
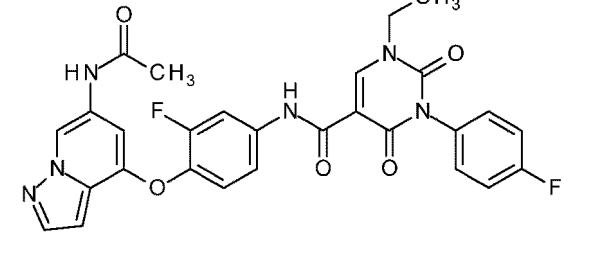
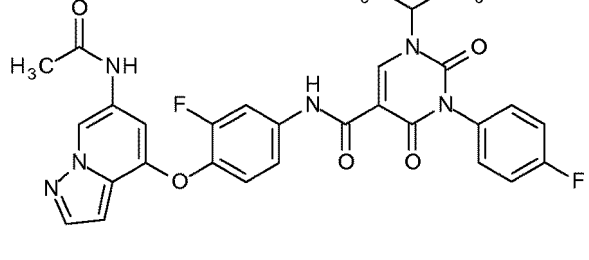
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	139	C	A
	140	C	B
	141	B	B
	142	A	A
	143	B	A

10

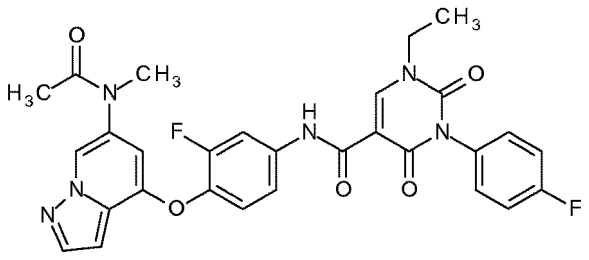
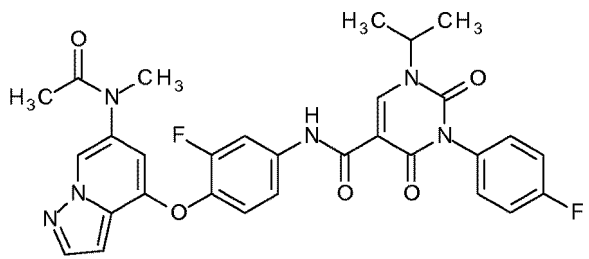
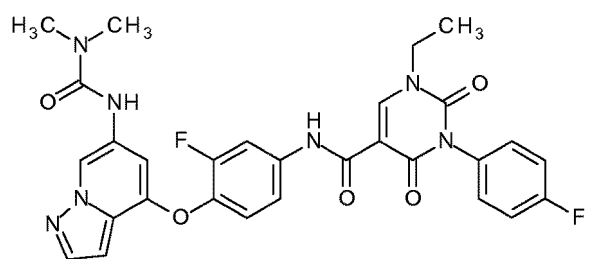
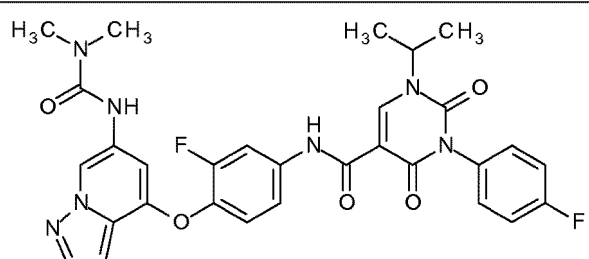
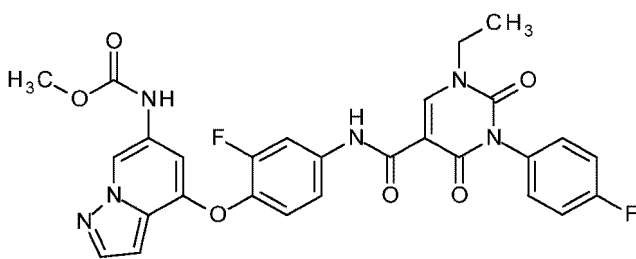
20

30

40

【 0 4 4 3 】

【表 1 - 3 0】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	144	C	NT
	145	C	NT
	146	B	A
	147	A	A
	148	A	B

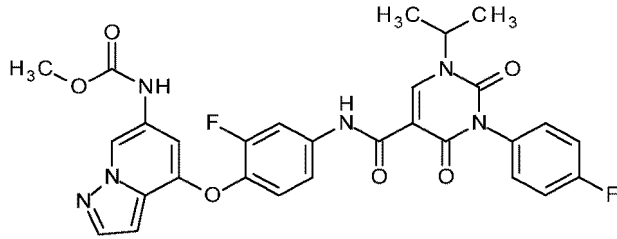
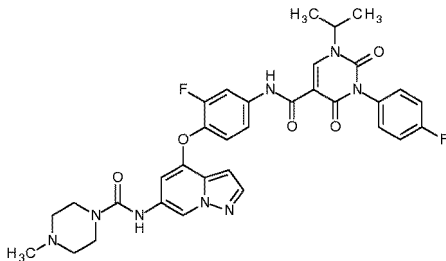
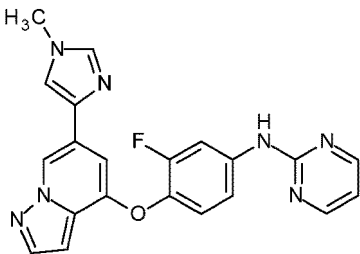
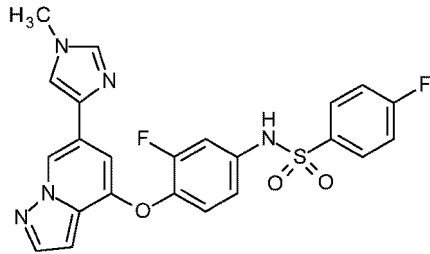
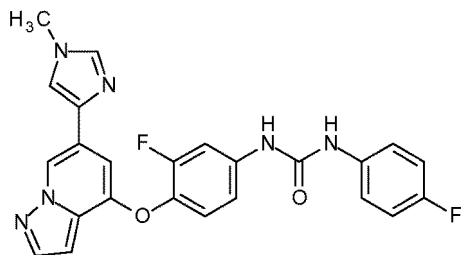
10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	149	A	B
	150	B	B
	152	D	D
	153	D	D
	154	D	NT

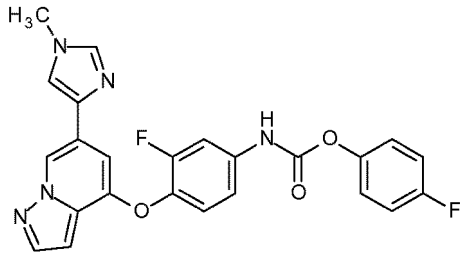
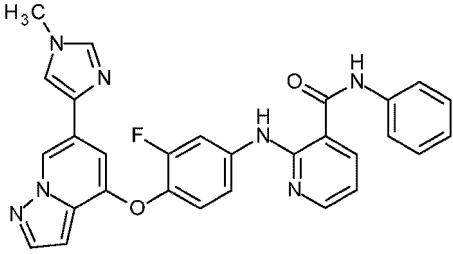
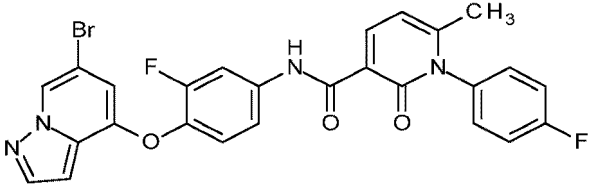
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

化合物構造	実施例 番号	AXL IC ₅₀ (nM)	c-MET IC ₅₀ (nM)
	155	D	NT
	156	B	NT
	157	C	B

10

20

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月30日(2016.8.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

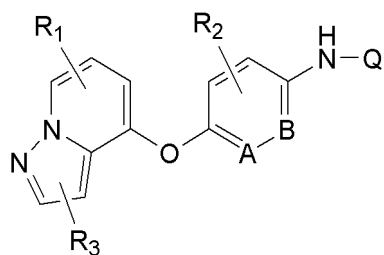
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



I

〔式中、R₁ は、H；ハロ；-C₁₋₆アルキル；-C₁₋₆アルコキシ；任意に置換されたピリジル；任意に置換されたピリミジニル；任意に置換されたピラジニル；任意に置

換されたピラゾリル；任意に置換されたイミダゾリル；任意に置換されたイソオキサゾリル；任意に置換されたオキサゾリル；任意に置換されたチアゾリル；任意に置換されたイソチアゾリル；任意に置換されたモルホリニル；任意に置換されたピペラジニル；任意に置換されたピペリジニル；任意に置換されたテトラヒドロピラニル；任意に置換されたピロリジニル；テトラヒドロチオピラニル 1, 1 - ジオキシド；チオモルホリニル 1, 1 - ジオキシド；ピロリジニル - オン；ピペリジニル - オン；任意に置換された - NH - アリール；任意に置換された - NH - ピリジル；任意に置換された - NH - ピリミジニル； $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル； $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ ； $-NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル； $-N(C_{1-6}$ アルキル) $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)OC_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル； $-NHC(O)NHC_{1-6}$ アルキル； $-NC_{1-6}$ アルキル $C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ ；任意に置換された - NHC(O) - ピペラジニル；または任意に置換された - NC₁₋₆ アルキル $C(O)$ - ピペラジニルであり、

各々の R₂ は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-O$ - アルカリル、またはトリハロアルキルであり、

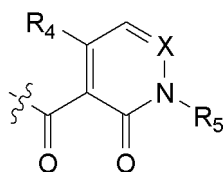
R₃ は、H または ハロであり、

A は、C R₂ または N であり、

B は、C R₂ または N であり、

Q は、ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-S(O)_2$ アリール；ハロまたは $-C(O)NH$ フェニルで任意に置換されたピリジル；ピリミジニル；ピラジニル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O) - NHC(O) -$ アルカリル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(S) - NHC(O) -$ アルカリル；ハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O) -$ アルカリル；ハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)NH -$ アリール；ハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O) - O -$ アリール；あるいは

【化 2】

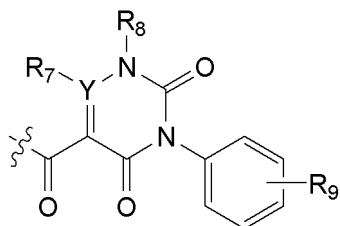


(式中、X は C R₆ (ここで R₆ は H または C_{1-6} アルキルである) または N であり、

R₄ は、H； C_{1-6} アルコキシ；ハロ； $-OC_{1-6}$ アルキレン - O - C_{1-6} アルキル； $-NHC_{1-6}$ アルキル；または $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、

R₅ は、ハロもしくは C_{1-6} アルキルで任意に置換されたアリール；またはハロもしくは C_{1-6} アルキルで任意に置換されたアルカリルである)；あるいは

【化 3】

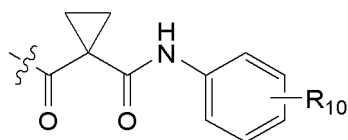


(式中、Y は C または N であり、

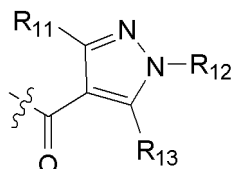
R₇ は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R₈ は、H； C_{1-6} アルキレン - O - C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキル； C_{1-6}

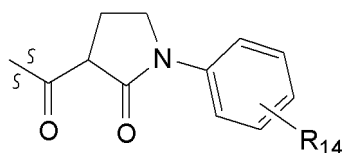
$_6$ アルキレン - O - C₁₋₆ アルカリル ; C₁₋₆ アルキレン - OH であり、
R₉ は、H、C₁₋₆ アルキル ; またはハロである) ; あるいは
【化 4】



(式中、R₁₀ は、H ; ハロ ; または C₁₋₆ アルキルである) ; あるいは
【化 5】



(式中、R₁₁ は、H または C₁₋₆ アルキルであり ;
R₁₂ は、H ; C₁₋₆ アルキル ; またはハロで任意に置換されたアリールであり ;
R₁₃ は、H ; C₁₋₆ アルキル ; またはトリハロ C₁₋₆ アルキルである) ; あるいは
【化 6】



(式中、R₁₄ は、H ; C₁₋₆ アルキル ; またはハロである) である]
またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

A が C R₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B が C R₂ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

B が N である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

各々の R₂ が独立して H またはハロである、請求項 2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

ハロが F である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

各々の R₂ が独立して - C₁₋₆ アルキル、- C₁₋₆ アルコキシ、- OH、- O - アルカリル、またはトリハロアルキルである、請求項 2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₃ が H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

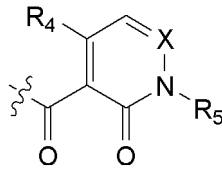
【請求項 10】

R₃ がハロである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

Q が

【化 7】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

X が C R₆ である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R₆ が H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R₆ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

X が N である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

R₄ が H; C₁ - 6 アルコキシ; またはハロである、請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R₄ が - O C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルキル; または - N H C₁ - 6 アルキル; または - N (C₁ - 6 アルキル)₂ である、請求項 11 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R₅ がアリールである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R₅ がハロまたは C₁ - 6 アルキルで置換されたアリールである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R₅ がアルカリルである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

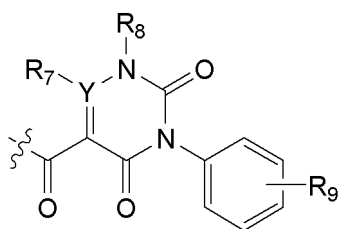
【請求項 21】

R₅ がハロまたは C₁ - 6 アルキルで置換されたアルカリルである、請求項 11 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

Q が、

【化 8】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

Y が C である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

Y が N である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 25】

R₇ が H である、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R₇ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R₈ が H ; C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R₈ が C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルキレン - OH である、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R₉ が H である、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R₉ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

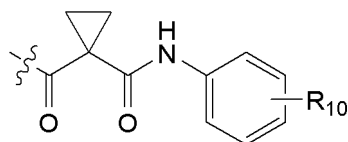
【請求項 31】

R₉ がハロである、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

Q が、

【化 9】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R₁₀ が H である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

R₁₀ がハロである、請求項 32 に記載の化合物。

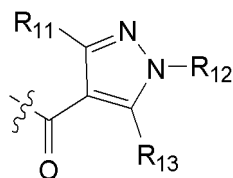
【請求項 35】

R₁₀ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 36】

Q が、

【化 10】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R₁₁ が H である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R₁₁ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 39】

R₁₂ が H である、請求項 36 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R₁₂ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 36 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R_{12} がアリールである、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R_{12} がハロで置換されたアリールである、請求項 3 6 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R_{13} が H である、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R_{13} が C_{1-6} アルキルである、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

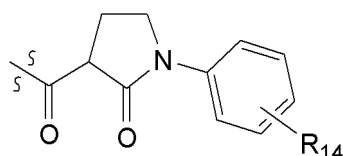
【請求項 4 5】

R_{13} がトリハロ C_{1-6} アルキルである、請求項 3 6 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

Q が、

【化 1 1】



である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R_{14} が H である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R_{14} が C_{1-6} アルキルである、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R_{14} がハロである、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-S(O)_2$ アリールである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

Q がハロまたは $-C(O)NH$ フェニルで任意に置換されたピリジル；ピリミジニル；またはピラジニルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-NHC(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(S)-NHC(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

Q がハロまたは C_{1-6} アルキルで任意に置換された $-C(O)-$ アルカリルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

Q がハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)NH-$ アリールである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

Q がハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシで任意に置換された $-C(O)-O-$ アリールである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

R_1 が H である、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

R₁ がハロゲンである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

R₁ が -C₁₋₆ アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

R₁ が -C₁₋₆ アルコキシである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

R₁ が任意に置換されたピリジルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

R₁ が任意に置換されたピリミジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

R₁ が任意に置換されたピラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

R₁ が任意に置換されたピラゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

R₁ が任意に置換されたイミダゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

R₁ が任意に置換されたイソオキサゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

R₁ が任意に置換されたオキサゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 68】

R₁ が任意に置換されたチアゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

R₁ が任意に置換されたイソチアゾリルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

R₁ が任意に置換されたモルホリニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 71】

R₁ が任意に置換されたピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 72】

R₁ が任意に置換されたピペリジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 73】

R₁ が任意に置換されたテトラヒドロピラニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 74】

R₁ が任意に置換されたピロリジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 75】

R₁ がテトラヒドロチオピラニル 1,1-ジオキシドである、請求項 1 ~ 56 のいずれ

か一項に記載の化合物。

【請求項 76】

R_1 がチオモルホリニル 1, 1 - ジオキシドである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

R_1 がピロリジニル - オンである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

R_1 がピペリジニル - オンである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 79】

R_1 が任意に置換された - NH - アリールである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 80】

R_1 が任意に置換された - NH - ピリジルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 81】

R_1 が任意に置換された - NH - ピリミジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 82】

R_1 が - C (O) N H C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 83】

R_1 が - C (O) N (C _{1 - 6} アルキル)₂ である、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 84】

R_1 が - N H S (O)₂ C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 85】

R_1 が - N (C _{1 - 6} アルキル) S (O)₂ C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 86】

R_1 が - N H C (O) C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 87】

R_1 が - N C _{1 - 6} アルキル C (O) C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 88】

R_1 が - N H C (O) O C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 89】

R_1 が - N C _{1 - 6} アルキル C (O) O C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 90】

R_1 が - N H C (O) N H C _{1 - 6} アルキルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 91】

R_1 が - N C _{1 - 6} アルキル C (O) N (C _{1 - 6} アルキル)₂ である、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 92】

R_1 が任意に置換された - N H C (O) - ピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 3】

R₁ が任意に置換された - NC₁₋₆ アルキル C(O) - ピペラジニルである、請求項 1 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 4】

前記化合物が、3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - オキサゾール - 5 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - イソチアゾール - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - (2 - エトキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - メチル - 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 -

[illegible]

[illegible]

2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [

6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

- 4 - イルオキシ } - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソ

プロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボ

ン酸 { 3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピ

ラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フ

ルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ペンチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ

- ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダ

ゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル }

- アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1

, 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 5 - [6 - (1 - メチル -

1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ }

- ピリジン - 2 - イル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 ,

4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6

- (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン -

4 - イルオキシ } - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ

- フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ -

ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル

) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - 3 - トリフルオロメチル - フ

ェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオ

キソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 -

メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル

オキシ } - 2 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フル

オロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5

- カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a

] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル)

- 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン -

5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピリミジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 -

a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオ

ロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 -

カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

リジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1

- イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 -

カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - ピラジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピ

リジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フ

ェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボ

ン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 ,

5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェ

ニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミ

ジンを 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル)

- ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル } - アミド ; 4 - (2

- フルオロ - 4 - { [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジ

オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - フ

ェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド ; 4 - (

4 - { [1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3

, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - 2 - フルオロ - フェノ

キシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸ジメチルアミド ; 1 - エチル

- 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ

- ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホニルアミノ - ピ

ラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド ; 3 - (4 - フ

ルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (6 - メタンスルホニルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (6 - アセチルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (6 - アセチルアミノ - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (アセチル - メチル - アミノ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3, 3 - ジメチル - 尿素) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3, 3 - ジメチル - ウレイド) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド; [4 - (4 - { [1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸メチルエステル; [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - フェノキシ) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸メチルエステル; および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - アミド; またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 95】

前記化合物が、1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド; 1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } -

【請求項 9 6】

前記化合物が、 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1

, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1 - ペンチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 97】

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 98】

治療有効量の請求項 1 ~ 97 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、1 種以上の薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 99】

がんを治療するための請求項 1 ~ 97 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

前記がんが、白血病、結腸がん、黒色腫、腎がん、肝がん、胃がん、乳がん、または脳腫瘍である、請求項 99 に記載の化合物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/071040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102 827 186 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES, PEO) 19 December 2012 (2012-12-19) claim 1 & DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2012, SHEN, JINGKANG ET AL: "Preparation of heterocycles as c-Met inhibitors", XP002736344, retrieved from STN Database accession no. 2012:1874106 abstract ----- -/--	1-95
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 February 2015		06/03/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/071040

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/180949 A1 (XI NING [US]) 5 December 2013 (2013-12-05) claims 1, 17 page 5, paragraph [014] -----	1-95
A	EP 2 103 620 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 23 September 2009 (2009-09-23) claims 1, 12, 13 page 125 - page 126; example 137 -----	1-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/071040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 102827186	A	19-12-2012	NONE
WO 2013180949	A1	05-12-2013	NONE
EP 2103620	A1	23-09-2009	AR 066962 A1 23-09-2009
			BR PI0720169 A2 24-12-2013
			CA 2673097 A1 19-06-2008
			CN 101611041 A 23-12-2009
			EP 2103620 A1 23-09-2009
			KR 20090090336 A 25-08-2009
			PE 12432009 A1 07-09-2009
			RU 2009126576 A 20-01-2011
			TW 200925160 A 16-06-2009
			US 2010004238 A1 07-01-2010
			WO 2008072634 A1 19-06-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ハドキンス ロバート エル .

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9 4 2 5 チェスター スプリングス サウス サドルブルック サークル 4 3 0

(72) 発明者 ズッリ アリソン エル .

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9 8 0 7 ウェイン ワシントン プレイス 1 0 2 0

F ターム (参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH04 HH05 HH07 JJ03 KK01

LL01 PP03 PP09 PP10 PP12 PP13 PP14 PP15 PP16 PP17

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA13 ZB26 ZB27 ZC20