(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6776446号
(P6776446)
(45)発行日　令和2年10月28日(2020.10.28)　(24)登録日　令和2年10月9日(2020.10.9)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	106A
A61P 1/04	(2006.01)	C07D	471/04	CSP
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	1/04	ZNA
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61K 45/00	(2006.01)	A61P	43/00	111

請求項の数 22　(全 652 頁)　最終頁に続く

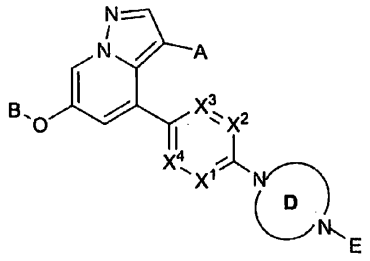
(21)出願番号　特願2019-519216(P2019-519216)
(86)(22)出願日　平成29年10月10日(2017.10.10)
(65)公表番号　特表2020-503247(P2020-503247A)
(43)公表日　令和2年1月30日(2020.1.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/055983
(87)国際公開番号　WO2018/071447
(87)国際公開日　平成30年4月19日(2018.4.19)
審査請求日　令和1年10月23日(2019.10.23)
(31)優先権主張番号　62/406,252
(32)優先日　平成28年10月10日(2016.10.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/447,850
(32)優先日　平成29年1月18日(2017.1.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504344509
アレイ　バイオファーマ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　８０３０１　コロラド、ボールダー、　ウォールナット　ストリート　３２００
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100131990
弁理士　大野　玲恵
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＲＥＴキナーゼ阻害剤としての置換ピラゾロ［１，５－Ａ］ピリジン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物、
【化１】



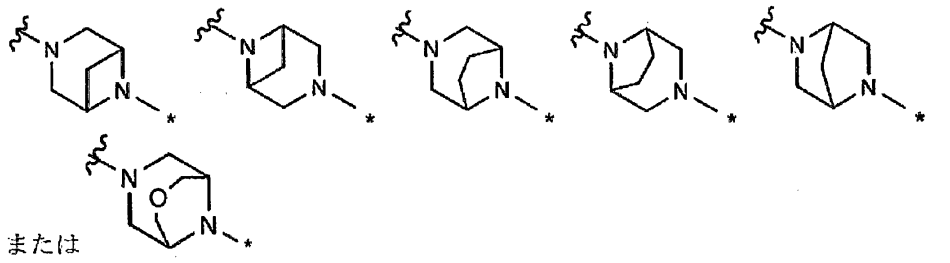
Ｉ

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であって、式中、
X^1、X^2、X^3、およびX^4が独立して、ＣＨ、ＣＦ、CCH_3、またはＮであり、X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、$-CH_2CN$、または$-CH(CN)CH_3$であり、
Ｂが、

（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）（$Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、ＯＨで任意選択に置換され、$Ｒ^{1}$および$Ｒ^{2}$が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）である、（$Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつ、ｈｅｔＡｒ^{1}が、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意選択に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、前記シクロアルキルが、ＯＨで任意選択に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^{a}－、
（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、前記シクロアルキルが、ＯＨで任意選択に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－、
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記Ｃ１－Ｃ４アルキル部分およびＣ１－Ｃ６アルキル部分の各々が、任意選択にかつ独立して、１～３個のフルオロで置換されている、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または
（ｍ）（$Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、$Ｒ^{1}$および$Ｒ^{2}$が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）である、（$Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、であり、
ｈｅｔＣｙｃ^{a}－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、または、
ｈｅｔＣｙｃ^{a}が、オキソで置換されており、
環Ｄが、
（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環、
（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する、飽和７～９員架橋複素環式環、
（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または
（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環、であり、
前記環の各々が、
（ａ）ハロゲン、ＯＨ、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される、１～４個の基、
（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または
（ｃ）オキソ基

で任意選択に置換されており、
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはR^gR^hN－置換基（式中、R^gおよびR^hが独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、もしくは前記シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、R^mR^nN－、もしくは$R^mR^nN-CH_2$－（式中、各R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｊ）$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｋ）$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択に置換されている、$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌ）$hetAr^2$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｍ）$hetCyc^1$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｎ）$hetCyc^1$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｏ）R^3R^4NC（＝Ｏ）－、
（ｐ）$Ar^1N(R^3)$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｑ）$hetAr^2N(R^3)$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ｓ）Ar^1SO_2－、
（ｔ）$hetAr^2SO_2$－、
（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、
（ｖ）Ar^1Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｗ）Ar^1O－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ｚ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ａａ）$hetCyc^1$－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｂｂ）$hetCyc^1CH_2$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｃｃ）$hetAr^2$、または

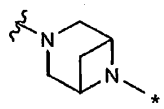
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、であり、
Ａｒ[1]が、フェニルであって、前記フェニルは、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、Ｒ[e]Ｒ[f]Ｎ－（式中、Ｒ[e]およびＲ[f]が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（Ｒ[p]Ｒ[q]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、Ｒ[p]およびＲ[q]が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔＡｒ[a]）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ[a]が、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）からなる群から独立して選択される、１つ以上の置換基で任意選択に置換された、フェニルであるか、または
Ａｒ[1]が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環式環に縮合したフェニル環であり、
ｈｅｔＡｒ[2]が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ[2]が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意選択に置換されている）、Ｒ[e]Ｒ[f]Ｎ－（式中、Ｒ[e]およびＲ[f]が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される、１つ以上の置換基で任意選択に置換されており、
ｈｅｔＣｙｃ[1]が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環式環であり、前記複素環式環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されており、
Ｒ[3]が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ[4]が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、
化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。
【請求項２】
環Ｄが、２個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であって、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意選択に置換されている、請求項１に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。
【請求項３】
環Ｄが、
【化３】



であり、式中、波線が、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む前記環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクが、Ｅへの結合点を示す、請求項２に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。
【請求項４】
環Ｄが、以下である、請求項３に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩お

および溶媒和物。

【化４】



【請求項５】

Ｂが、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

【請求項６】

Ｂが、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

【請求項７】

Ｘ^{1}が、Ｎであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、ＣＨである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

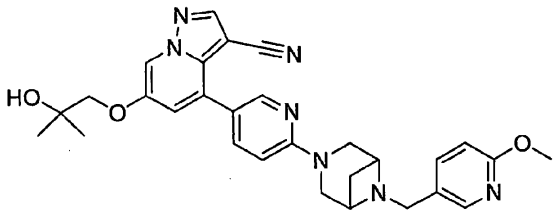
【請求項８】

Ａが、ＣＮである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

【請求項９】

下記式：

【化２８】

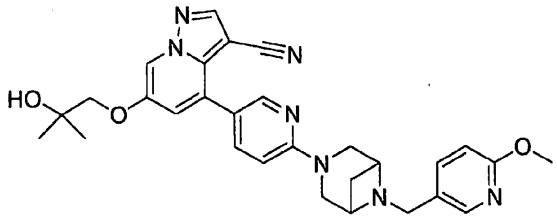


で表される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

下記式：

【化２８】

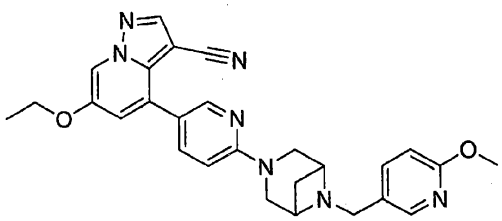


で表される請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

下記式：

【化２９】

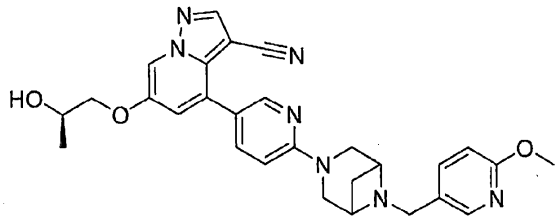


で表される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

下記式：

【化３０】

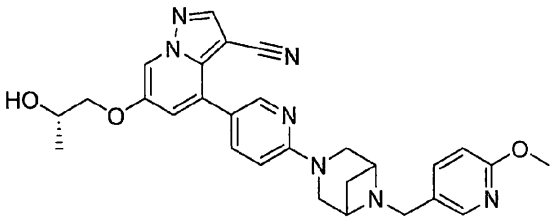


で表される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

下記式：

【化３１】

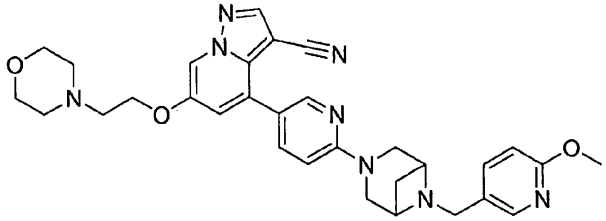


で表される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

下記式：

【化３２】



で表される請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

薬学的に許容される希釈剤または担体と混合された、請求項１～１４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される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【請求項１６】
癌の治療に用いるための、請求項１～１４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される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１７】
前記癌がＲＥＴ関連癌である、請求項１６に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１８】
前記ＲＥＴ関連癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、請求項１７に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１９】
前記ＲＥＴ関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍２Ａ型または２Ｂ型（それぞれＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌からなる群から選択される、請求項１７または１８に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２０】
前記肺癌が、ＲＥＴ融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項１９に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２１】
前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項１９に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２２】
経口投与用に製剤化される医薬の製造における、請求項１～１４および１６～２１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される塩もしくは溶媒和物の使用。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１７年９月２９日に出願された米国仮特許出願第６２／５６６，０９３号、２０１７年９月６日に出願された同第６２／５５４，８１７号、２０１７年４月２７日に出願された同第６２／４９１，１６４号、２０１７年１月１８日に出願された同第６２／４４７，８５０号、２０１６年１０月１０日に出願された同第６２／４０６，２５２号の優先権を主張し、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、トランスフェクション中に再編成された（ＲＥＴ）キナーゼ阻害を示す新規化合物、該化合物を含む医薬組成物、該化合物の作製方法、および治療における該化合物の使用に関する。より具体的には、本発明は、ＲＥＴ関連疾患および障害を含む、ＲＥＴキナーゼ阻害剤で治療することができる疾患の治療および予防に有用な置換ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物に関する。
【０００３】
ＲＥＴは、いくつかの組織および細胞型の正常な発生、成熟、および維持に必要とされるチロシンキナーゼスーパーファミリーに属する単一パス膜貫通受容体である（Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｌ．Ｍ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１４，１４，

１７３－１８６）。ＲＥＴキナーゼの細胞外部分は、リガンド結合に関与する４つのカルシウム依存性カドヘリン様反復およびＲＥＴ細胞外ドメインの正しい折り畳みに必要な膜近傍システインリッチ領域を含み、一方、受容体の細胞質部分は、２つのチロシンキナーゼサブドメインを含む。

【０００４】

ＲＥＴシグナル伝達は、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）ファミリーリガンド（ＧＦＬ）の一群の可溶性タンパク質の結合によって媒介され、これにはニュールツリン（ＮＴＲＮ）、アルテミン（ＡＲＴＮ）、およびペルセフィン（ＰＳＰＮ）も含まれる（Ａｒｉｇｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖ．，２００５，１６，４４１－６７）。他の受容体チロシンキナーゼとは異なり、ＲＥＴは、ＧＦＬに直接結合せず、さらなる共受容体、すなわちグリコシルホスファチジルイノシトール結合によって細胞表面につながれている４つのＧＤＮＦファミリー受容体－α（ＧＦＲα）ファミリーメンバーのうちの１つを必要とする。ＧＦＬおよびＧＦＲαファミリーのメンバーは、次にＲＥＴに結合し、それをＲＥＴシグナル伝達が起こる脂質ラフトとして知られているコレステロールリッチな膜サブドメインに動員する、二元複合体を形成する。

【０００５】

リガンド－共受容体複合体が結合すると、細胞内チロシン残基上のＲＥＴ二量化および自己リン酸化は、アダプターおよびシグナル伝達タンパク質を動員して、複数の下流経路を刺激する。これらのドッキング部位へのアダプタータンパク質の結合は、Ｒａｓ－ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ／ｍＴＯＲシグナル伝達経路の活性化、またはＲＥＴ媒介機能のＲＥＴ下方制御において機能するユビキチンリガーゼのＣＢＬファミリーの動員をもたらす。

【０００６】

異常なＲＥＴの発現および／または活性は、異なる癌、および過敏性腸症候群（ＩＢＳ）などの胃腸障害で実証されている。

【発明の概要】

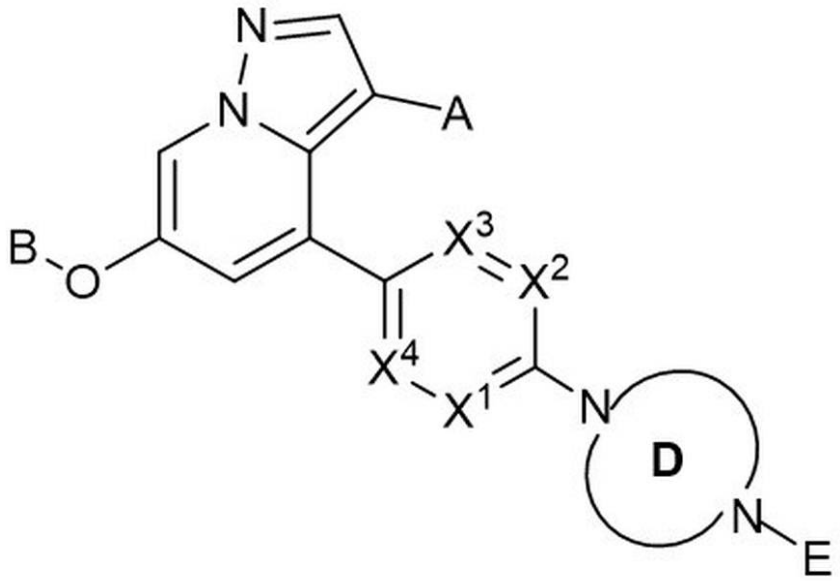
【０００７】

現在、置換ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン化合物がＲＥＴキナーゼの阻害剤であり、癌を含む増殖性疾患などの疾患を治療するために有用であることが見出されている。

【０００８】

したがって、式Ｉの化合物、

【化１】



I

【０００９】
または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、本明細書に提供され、式中、Ａ、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、および環Ｄは、本明細書において定義されるとおりである。
【００１０】
薬学的に許容可能な希釈剤または担体と混合された、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物もまた、本明細書に提供される。
【００１１】
インビトロまたはインビボで、細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物と接触させることを含む、方法もまた、本明細書に提供される。
【００１２】
そのような治療を必要とする患者におけるＲＥＴ関連疾患または障害を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。
【００１３】
そのような治療を必要とする患者において癌を治療し、かつ／または特定の癌に関連する転移を阻害する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。
【００１４】
そのような治療を必要とする患者における過敏性腸症候群（ＩＢＳ）および／またはＩＢＳに関連する疼痛を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。
【００１５】
化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を投与することを含む、方法もまた提供される。

【００１６】
療法における使用のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物もまた、本明細書に提供される。
【００１７】
癌の治療および／または特定の癌に関連する転移の阻害における使用のための、有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物もまた、本明細書に提供される。
【００１８】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）またはＩＢＳに関連する疼痛の治療における使用のための、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物もまた、本明細書に提供される。
【００１９】
化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供する使用のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物もまた提供される。
【００２０】
ＲＥＴキナーゼ活性の阻害における使用のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、本明細書に提供される。
【００２１】
ＲＥＴ関連疾患または障害の治療における使用のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物もまた、本明細書に提供される。
【００２２】
癌の治療および／または特定の癌に関連する転移の阻害のための薬剤の製造における、有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物の使用もまた、本明細書に提供される。
【００２３】
過敏性腸症候群（ＩＢＳ）またはＩＢＳに関連する疼痛の治療のための薬剤の製造における、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物の使用もまた、本明細書に提供される。
【００２４】
化学療法的治療を含む治療に関連する下痢などの胃腸障害の予防または最小化を含む支持療法を癌患者に提供するための薬剤の製造における、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、本明細書に提供される。
【００２５】
ＲＥＴキナーゼ活性の阻害のための薬剤の製造における、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物の使用もまた、本明細書に提供される。
【００２６】
ＲＥＴ関連疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物の使用もまた、本明細書に提供される。
【００２７】
治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、（ａ）癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連する（例えば、ＲＥＴ関連癌）かどうかを判定することと、（ｂ）癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連する（例えば、ＲＥＴ関連癌）と判定された場合、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬

組成物を投与することと、を含む、方法もまた本明細書に提供される。
【００２８】
それを必要とする患者において癌（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌などのＲＥＴ関連癌）を治療するための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）さらなる治療薬と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体と、を含む薬学的組み合わせもまた本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬は、癌の治療のための同時、別々、または連続した使用のために別々の組成物または投与量として製剤化され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、癌の治療に有効である。そのような組み合わせを含む医薬組成物もまた本明細書に提供される。癌の治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用もまた本明細書に提供される。同時、別々、または連続した使用のための組み合わせた調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、および治療を必要とする癌患者の治療の方法もまた本明細書に提供される。
【００２９】
抗癌剤に対する獲得耐性を逆転または予防するための方法であって、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、抗癌剤に対する獲得耐性を発達させるかまたは有するリスクのある患者に投与することを含む、方法もまた提供される。いくつかの実施形態において、ある用量の抗癌剤を（例えば、ある用量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者に投与するのと実質的に同時に）患者に投与する。
【００３０】
有効量の抗癌剤の投与前、投与中、または投与後に、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を個体に投与することを含む、個体において抗癌剤に対して耐性である癌の発生を遅延させ、かつ／または予防する方法もまた本明細書に提供される。
【００３１】
抗癌剤に対する耐性を発達させる可能性が高い癌を有する個体を治療する方法であって、（ｂ）有効量の抗癌剤の投与前、投与中、または投与後に、（ａ）有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む、方法もまた本明細書に提供される。
【００３２】
第１のＲＥＴ阻害剤に対する癌の耐性を増加させる１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異（例えば、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅでの置換、ならびに／または表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異）を有するＲＥＴ関連癌を有する個体を治療する方法であって、別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）の投与前、投与中、または投与後に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた提供される。
【００３３】
ＲＥＴ関連癌を有する個体を治療する方法であって、別の抗癌剤（例えば、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤）の投与前、投与中、または投与後に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法もまた提供される。
【００３４】
治療を必要とする患者において過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療するための方法であって、（ａ）ＩＢＳが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するかどうかを判定することと、（ｂ）ＩＢＳが、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連すると判定された場合、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することと、を含む、方法もまた本明細書に提供される。
【００３５】

それを必要とする患者において過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療するための、ＩＢＳの治療のための同時、別々、または連続した使用のために別々の組成物または投与量として製剤化された、（ａ）一般式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、（ｂ）さらなる治療薬と、（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体と、を投与することを含む薬学的組み合わせもまた本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は合わせて、ＩＢＳの治療に有効である。そのような組み合わせを含む医薬組成物もまた本明細書に提供される。ＩＢＳの治療のための薬剤の調製のためのそのような組み合わせの使用もまた本明細書に提供される。同時、別々、または連続した使用のための組み合わせた調製物としてそのような組み合わせを含む市販のパッケージまたは製品、および治療を必要とするＩＢＳ患者の治療の方法もまた本明細書に提供される。

【００３６】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を調製するためのプロセスもまた、本明細書に提供される。

【００３７】

本明細書に定義される化合物を調製するプロセスによって得られた式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、本明細書に提供される。

【００３８】

別途定義されない限り、本明細書に使用される全ての専門用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。方法および材料は、本発明における使用のために本明細書に記載されており、当該技術分野で既知の他の好適な方法および材料も使用することができる。材料、方法、および実施例は、例示的のみであり、限定的であることは意図されない。本明細書において言及される全ての出版物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれている。矛盾がある場合には、定義を含む本明細書を優先するものとする。

【００３９】

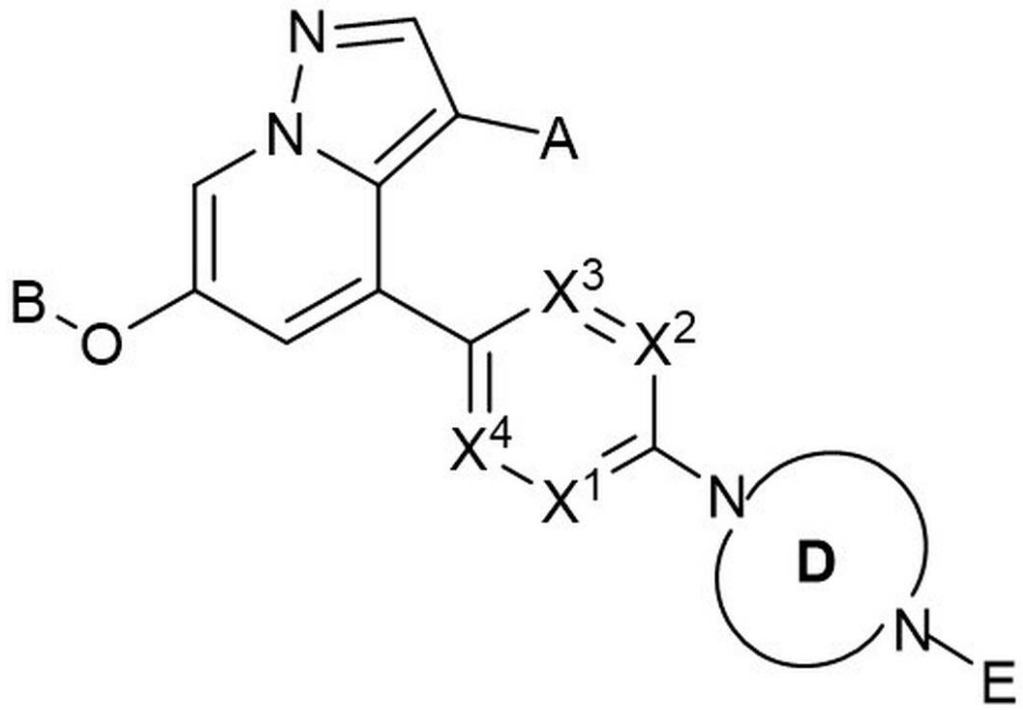
本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面から、および特許請求の範囲から明らかになろう。

【発明を実施するための形態】

【００４０】

式Ｉの化合物、

【化２】



I

【００４１】
ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であって、式中、
【００４２】
X^1、X^2、X^3、およびX^4が独立して、ＣＨ、ＣＦ、CCH_3、またはＮであり、X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、
【００４３】
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、$-CH_2CN$、または$-CH(CN)CH_3$であり、
【００４４】
Ｂが、
【００４５】
（ａ）水素、
【００４６】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
【００４７】
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
【００４８】
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
【００４９】
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【００５０】
（ｆ）（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオ

ロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【００５１】
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【００５２】
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【００５３】
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【００５４】
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^a－、
【００５５】
（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－、
【００５６】
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ｃ１－Ｃ４アルキル部分およびＣ１－Ｃ６アルキル部分の各々が、任意にかつ独立して、１～３個のフルオロで置換されている、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または
【００５７】
（ｍ）（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、R^1およびR^2が独立して、Ｈもしくは（Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、
【００５８】
ｈｅｔＣｙｃ^a－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、または、ｈｅｔＣｙｃ^{a}が、オキソで置換されており、
【００５９】
環Ｄが、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環、（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環、（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環の各々が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、
【００６０】
Ｅが、
【００６１】
（ａ）水素、
【００６２】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
【００６３】
（ｃ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【００６４】
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロ、もしくは$R^{g}R^{h}N$－置換基（式中、R^{G}およびR^{H}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００６５】
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００６６】
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００６７】
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、もしくはシクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００６８】
（ｈ）Ar^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【００６９】
（ｉ）Ar^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、$R^{m}R^{n}N$－、もしくは$R^{m}R^{n}N-CH_{2}$－（式中、各R^{m}およびR^{n}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、Ar^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７０】
（ｊ）$hetAr^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$hetAr^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【００７１】
（ｋ）$hetAr^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$hetAr^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７２】
（ｌ）$hetAr^{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７３】
（ｍ）$hetCyc^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７４】
（ｎ）$hetCyc^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【００７５】
（ｏ）$R^{3}R^{4}NC$（＝Ｏ）－、
【００７６】
（ｐ）$Ar^{1}N(R^{3})$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７７】
（ｑ）$hetAr^{2}N(R^{3})$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００７８】
（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_{2}－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_{2}－、
【００７９】
（ｓ）$Ar^{1}SO_{2}$－、
【００８０】
（ｔ）$hetAr^{2}SO_{2}$－、

【００８１】
（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、
【００８２】
（ｖ）$Ａｒ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００８３】
（ｗ）$Ａｒ^{1}$Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
【００８４】
（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【００８５】
（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、
【００８６】
（ｚ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、
【００８７】
（ａａ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＯＣ（＝Ｏ）－、
【００８８】
（ｂｂ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}$ＣＨ_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、
【００８９】
（ｃｃ）ｈｅｔ$Ａｒ^{2}$、または
【００９０】
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
【００９１】
$Ａｒ^{1}$が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、$Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ$－（式中、$Ｒ^{e}$および$Ｒ^{f}$が独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキルである）、（$Ｒ^{p}Ｒ^{q}Ｎ$）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、$Ｒ^{p}$および$Ｒ^{q}$が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔ$Ａｒ^{a}$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔ$Ａｒ^{a}$が、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、または$Ａｒ^{1}$が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環式環に縮合したフェニル環であり、
【００９２】
ｈｅｔ$Ａｒ^{2}$が独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔ$Ａｒ^{2}$が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換された）、$Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ$－（式中、$Ｒ^{e}$および$Ｒ^{f}$が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、
【００９３】
ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環式環であり、複素環式環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、
【００９４】
$Ｒ^{3}$が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
【００９５】
$Ｒ^{4}$が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、化合物、ならびにその薬学的に許容される塩およ

び溶媒和物が本明細書に提供される。

【００９６】

本明細書で用いられる複雑な化学名については、置換基は、それが結合する基の前に命名される。例えば、メトキシエチルは、メトキシ置換基を有するエチル骨格を含む。

【００９７】

「ハロゲン」という用語は、－Ｆ（本明細書において「フルオロ（ｆｌｕｏｒｏ）」または「フルオロ（ｆｌｕｏｒｏｓ）と呼ばれる場合もある」）、－Ｃｌ、－Ｂｒ、および－Ｉを意味する。

【００９８】

本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ３アルキル」、「Ｃ１－Ｃ６アルキル」、「Ｃ２－Ｃ６アルキル」、および「Ｃ３－Ｃ６アルキル」という用語は、それぞれ１～３個、１～６個、２～６個、または３～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。例としては、メチル、エチル、１－プロピル、イソプロピル、１－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、２－メチル－２－プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９９】

本明細書で使用される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ」という用語は、ラジカルが酸素原子上にある、１～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルコキシラジカルを指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。

【０１００】

本明細書で使用される「（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－」および「（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキル－」いう用語は、炭素原子のうちの１個が本明細書において定義されるＣ１－Ｃ６アルコキシ基で置換されている、それぞれ１～６個の炭素原子または２～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価ラジカルを指す。例としては、メトキシメチル（CH_3OCH_2－）およびメトキシエチル（$CH_3OCH_2CH_2$－）が挙げられる。

【０１０１】

本明細書で使用される「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－」および「ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がヒドロキシ基で置換されている、それぞれ１～６個または２～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指す。

【０１０２】

本明細書で使用される「ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの２個がヒドロキシ基で置換されている、３～６個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価アルキルラジカルを指す。

【０１０３】

本明細書で使用される「（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－」および「（R^1R^2N）Ｃ２－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がR^1R^2N－基で置換され、R^1およびR^2が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義される、それぞれＣ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ６ラジカルを指す。

【０１０４】

本明細書で使用される「ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がｈｅｔＡｒ^{1}基で置換され、ｈｅｔＡｒ^{1}が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。

【０１０５】

本明細書で使用される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを指す。

【０１０６】

本明細書で使用される「（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－」および「

（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ６アルキル－という用語は、炭素原子のうちの１個が本明細書において定義されるＣ３－Ｃ６シクロアルキル環で置換されている、本明細書において定義される、それぞれ、Ｃ１－Ｃ３アルキルラジカル、またはＣ１－Ｃ６ラジカルを指す。

【０１０７】

本明細書で使用される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環」という用語は、３～６個の炭素の二価の炭素環式環を指す。「イリジン」という接尾辞は、同じ炭素原子からの２個の水素原子の除去によって飽和炭化水素に由来する二価のラジカルを指す。

【０１０８】

本明細書で使用される「（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がｈｅｔＣｙｃ^{a}基で置換され、ｈｅｔＣｙｃ^{a}が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義されるＣ１－Ｃ３アルキルラジカルを指す。

【０１０９】

本明細書で使用される「Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がＡｒ^{1}基で置換され、Ａｒ^{1}が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。

【０１１０】

本明細書で使用される「ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がｈｅｔＡｒ^{2}基で置換され、ｈｅｔＡｒ^{2}が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。

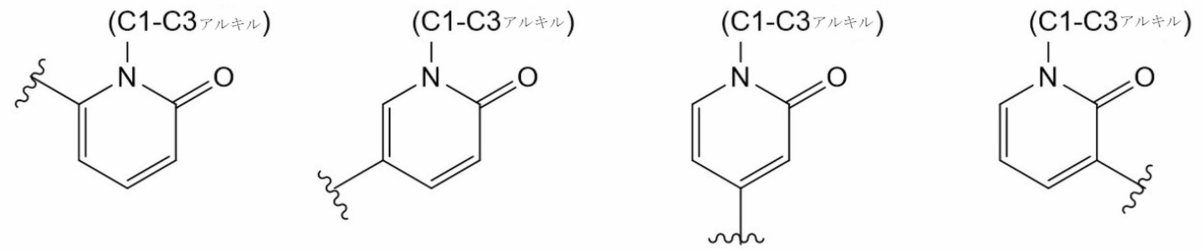
【０１１１】

本明細書で使用される「ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－」という用語は、炭素原子のうちの１個がｈｅｔＣｙｃ^{1}基で置換され、ｈｅｔＣｙｃ^{1}が本明細書において定義されるとおりである、本明細書において定義されるＣ１－Ｃ６アルキルラジカルを指す。

【０１１２】

本明細書で使用される「Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル」という用語は、環窒素原子がＣ１－Ｃ６アルキル置換基で置換され、ラジカルがオキソ基を有する炭素以外の環炭素原子のうちのいずれかであり得る、ピリジン－２（１Ｈ）－オン環を指す。例としては、以下の構造が挙げられる。

【化３】



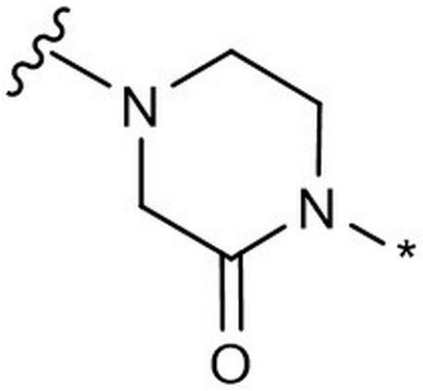
【０１１３】

本明細書で使用される「ヘテロスピロ環式環」という用語は、炭素原子を介したスピロ環式結合によって結合しており、各環が４～６個の環原子を有し（１個の環炭素原子は、両方の環に共通している）、環原子のうちの２個が窒素原子である、２つの環を有する基を指す。

【０１１４】

本明細書で使用される「オキソ」または「オキソ基」という用語は、炭素原子と二重結合している酸素、すなわち、＝Ｏを意味する。例えば、一実施形態において、環Ｄに参照すると、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環は、例えば、オキソ基で置換されているピペラジニル環（例えば、ピペラジニル環）であり得、これは以下の構造によって表すことができる。

【化４】



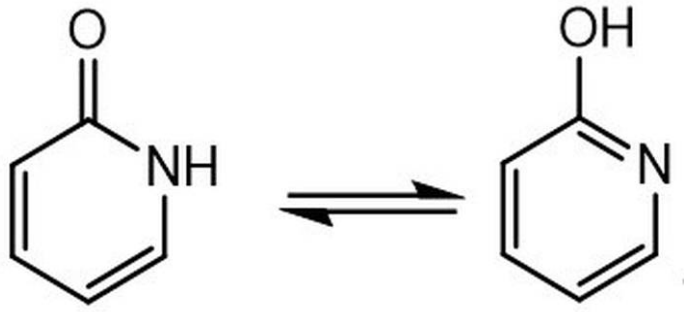
【０１１５】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むことが意図される。１つの特定の互変異性形態として名称または構造によって識別される本明細書の化合物は、別途指定されない限り、他の互変異性形態を含むことが意図される。

【０１１６】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、原子の配置が際立って異なるが、容易かつ急速な平衡状態で存在する化合物を指し、本明細書に提供される化合物は、異なる互変異性体として示されることがあり、化合物が互変異性形態を有する場合、全ての互変異性形態が本発明の範囲内であることが意図され、化合物の命名はいかなる互変異性体も除外しないことを理解されたい。例示的な互変異性化としては、ケトからエノールへ、アミドからイミドへ、ラクタムからラクチムへ、エナミンからイミンへ、およびエナミンから（異なる）エナミンへの互変異性化が挙げられるが、これらに限定されない。フェノール－ケトの互変異性化の具体例は、例えば、ピリジン－２－オールおよびピリジン－２（１Ｈ）－オン互変異性体との相互変換である。

【化５】



【０１１７】

本明細書に提供されるある特定の化合物は、１つ以上の不斉中心を含むことがあり、したがって、ラセミ混合物異性体の混合物中で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離され得ることが理解されよう。

【０１１８】

式Ｉのある特定の実施形態において、X^1、X^2、X^3、およびX^4は独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはＣＣＨ$_3$である。特定の実施形態において、X^1、X^2、X^3、およびX^4のそれぞれは、ＣＨである。

【０１１９】

式Ｉのある特定の実施形態において、X^1、X^2、X^3、およびX^4は独立して、ＣＨ、ＣＦ、もしくはＣＣＨ$_3$またはＮであり、X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの１つはＮであり、残りは独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはＣＣＨ$_3$である。式Ｉのある特定の実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は独立して、ＣＨまたはＣＦ

である。ある特定の実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。ある特定の実施形態において、X^1はＮであり、X^2はＣＦであり、X^3およびX^4は、ＣＨである。

【０１２０】

式Ｉのある特定の実施形態において、X^1、X^2、X^3、およびX^4は独立して、ＣＨ、ＣＦ、もしくはCCH_3またはＮであり、X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの２つはＮである。式Ｉのある特定の実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはCCH_3である。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。式Ｉのある特定の実施形態において、X^1およびX^2は、Ｎであり、X^1およびX^4は独立して、ＣＨまたはＣＦである。式Ｉのある特定の実施形態において、X^1およびX^2は、Ｎであり、X^1およびX^4は、ＣＨである。

【０１２１】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、Ｈである。

【０１２２】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、Ｃｌである。

【０１２３】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、ＣＮである。

【０１２４】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、CH_3－である。

【０１２５】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、CH_3CH_2－である。

【０１２６】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、シクロプロピルである。

【０１２７】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、－CH_2ＣＮである。

【０１２８】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ａは、－ＣＨ（ＣＮ）CH_3である。

【０１２９】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、水素である。

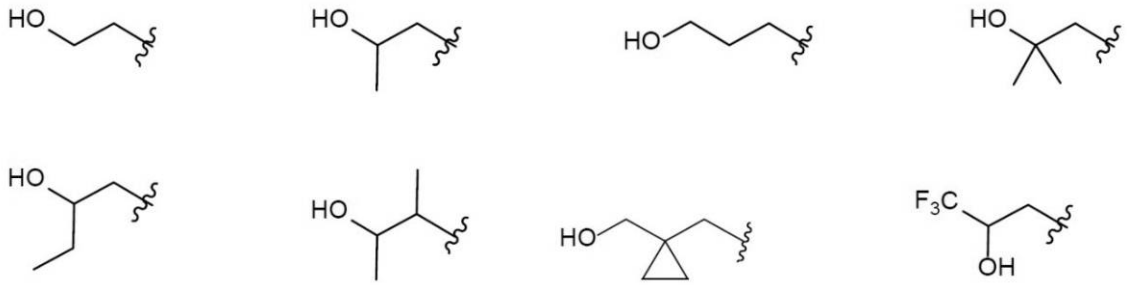
【０１３０】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、２－メチルブチル、２－エチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、ジフルオロメチル、２，２－ジフルオロエチル、および２，２，２－トリフルオロエチルが挙げられる。

【０１３１】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロまたはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、アルキル部分は、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化６】



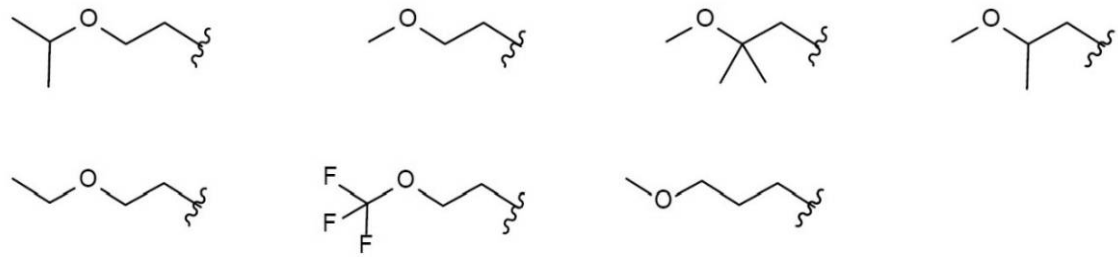
【０１３２】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－である。式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－である。非限定的な例には、２，３－ジヒドロキシプロピルが含まれる。

【０１３３】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキル－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化７】



【０１３４】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2は独立して、ＨまたはＣ２－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル置換基から選択されている、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。Ｂが（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であるときの非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化８】

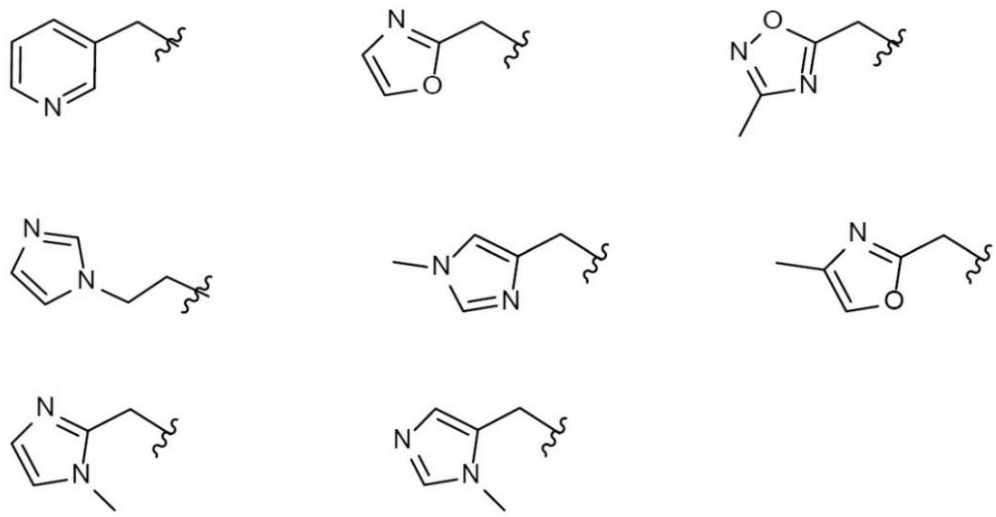


【０１３５】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であっ

て、ｈｅｔＡｒ[1]が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ[1]Ｃ１－Ｃ３アルキル－である。ある特定の実施形態において、ｈｅｔＡｒ[1]は、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、Ｃ１－Ｃ６アルキルで任意に置換されている。ｈｅｔＡｒ[1]Ｃ１－Ｃ３アルキル－の非限定的な例は、以下の構造を含む。

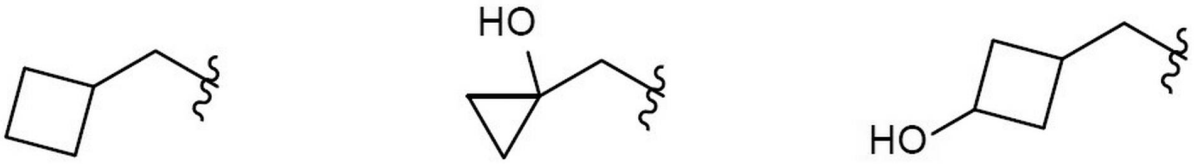
【化９】



【０１３６】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

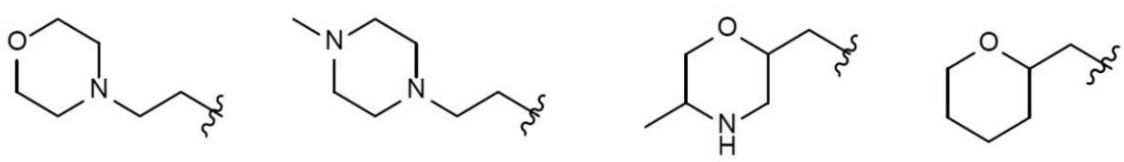
【化１０】



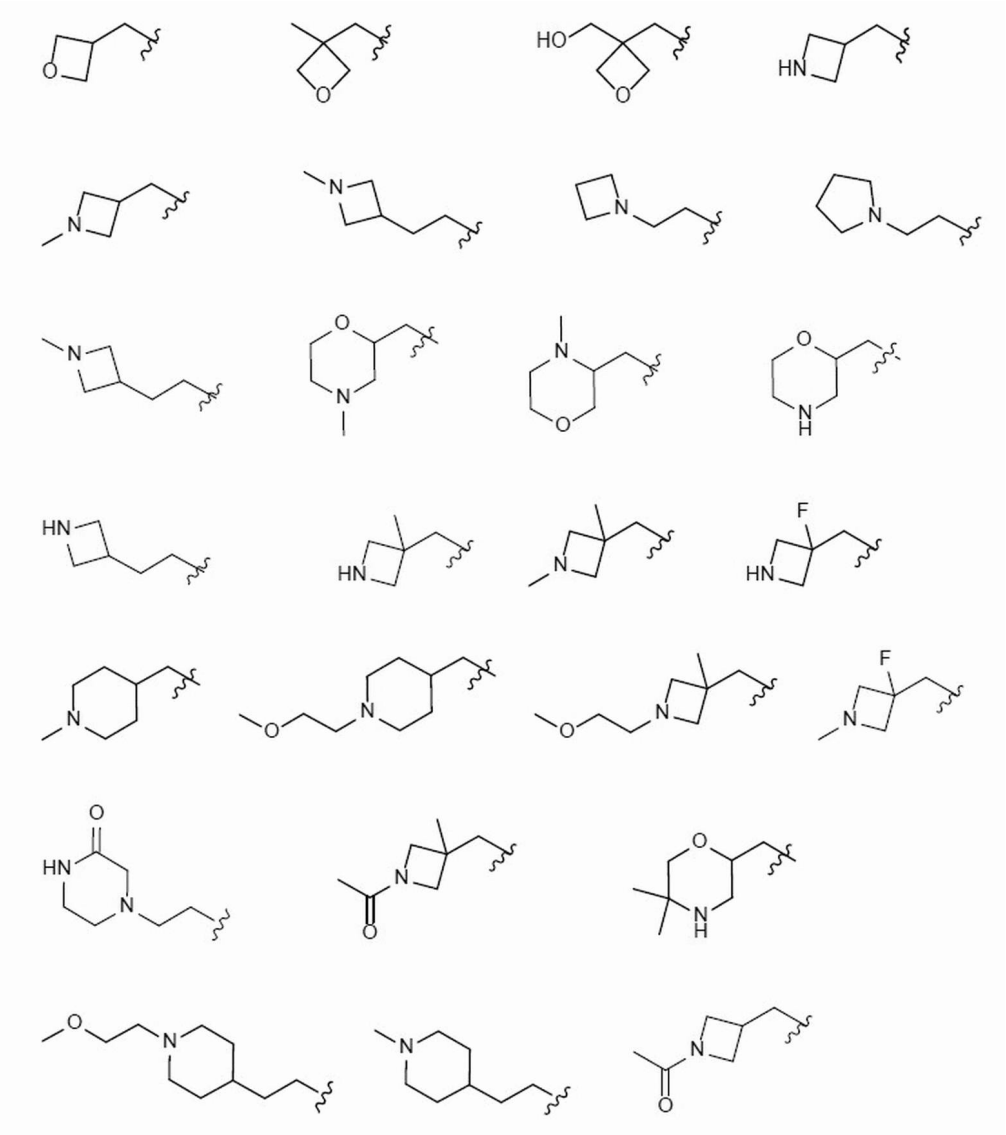
【０１３７】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ[a]が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、またはｈｅｔＣｙｃ[a]が、オキソで置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化１１－１】



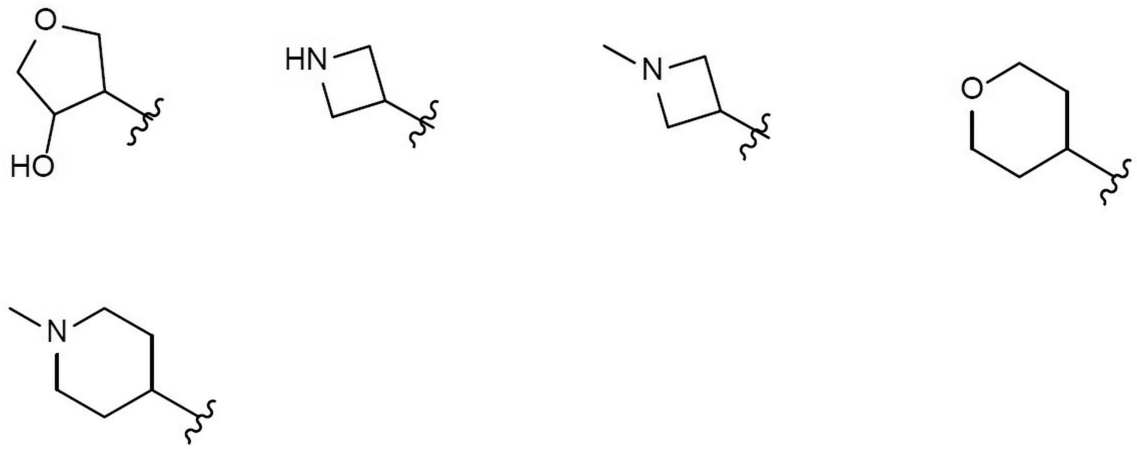
【化１１－２】



【０１３８】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、ｈｅｔＣｙｃ[a]であり、ｈｅｔＣｙｃ[a]が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、またはｈｅｔＣｙｃａが、オキソで置換されている。ある特定の実施形態において、ｈｅｔＣｙｃ[a]は、ＯＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）で任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

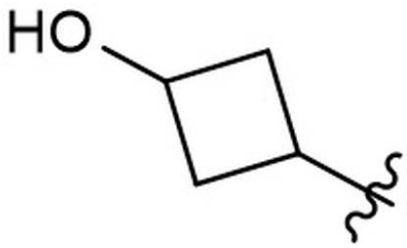
【化１２】



【０１３９】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－である。非限定的な例は、以下の構造である。

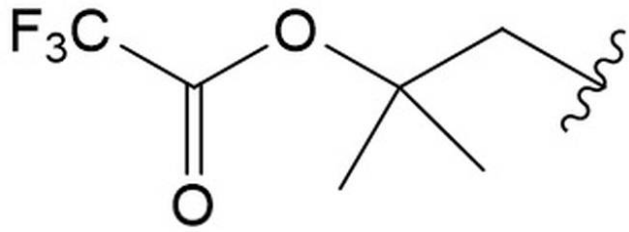
【化１３】



【０１４０】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。非限定的な例は、以下の構造である。

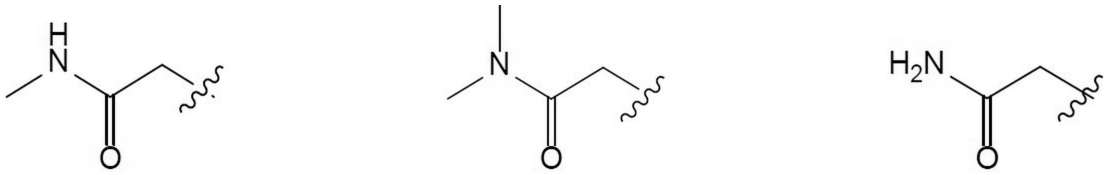
【化１４】



【０１４１】

式Ｉのある特定の実施形態において、Ｂは、（Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化１５】



【０１４２】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環、（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環、（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環の各々は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシ、から独立して選択される１～４つの基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。

【０１４３】

本明細書で使用される、環Ｄを指すときの「２個の環窒素原子を有する」という句は、環Ｄの２個の環窒素原子が式Ｉに示される２個の環窒素原子であり、環窒素原子のうちの１つが、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環に結合され、もう一方の環窒素原子がＥ基に結合していることを意味する。

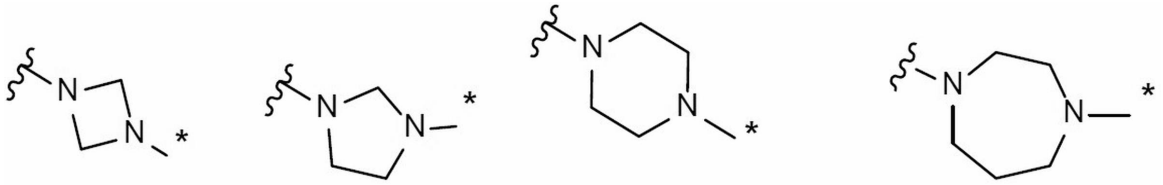
【０１４４】

一実施形態において、環Ｄは、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環、（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環、（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環の各々は、置換されていない。

【０１４５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。本明細書で使用される、環Ｄが飽和単環式４～７員複素環式環であるときの「２個の環窒素原子を有する」という句は、当該環窒素原子が、式Ｉの環Ｄに示される２個の窒素原子であることを意味し、環Ｄが以下の構造によって表され得、

【化１６】



【０１４６】

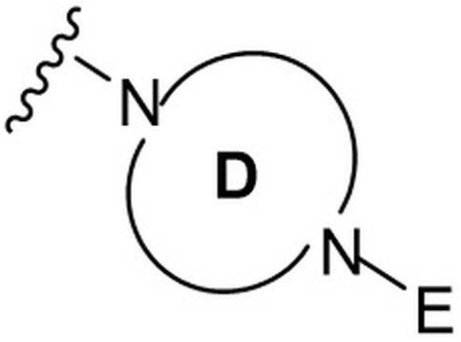
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への結合点を示し、アスタリスクは、Ｅ基への結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する非置換の飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、当該環は、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環

式環であり、当該環は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、当該環は、Ｃ３－Ｃ６シクロプロピルリジン環で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、当該環は、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７員複素環式環であり、当該環は、置換されていない。

【０１４７】

環Ｄが、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員複素環式環であるときの一実施形態において、以下である式Ｉの環ＤおよびＥ部分は、

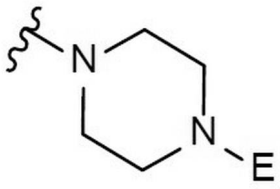
【化１７】

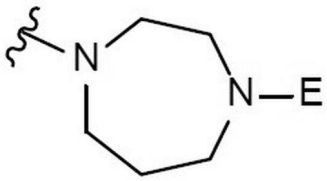


【０１４８】

以下の構造によって表され得、

【化１８】



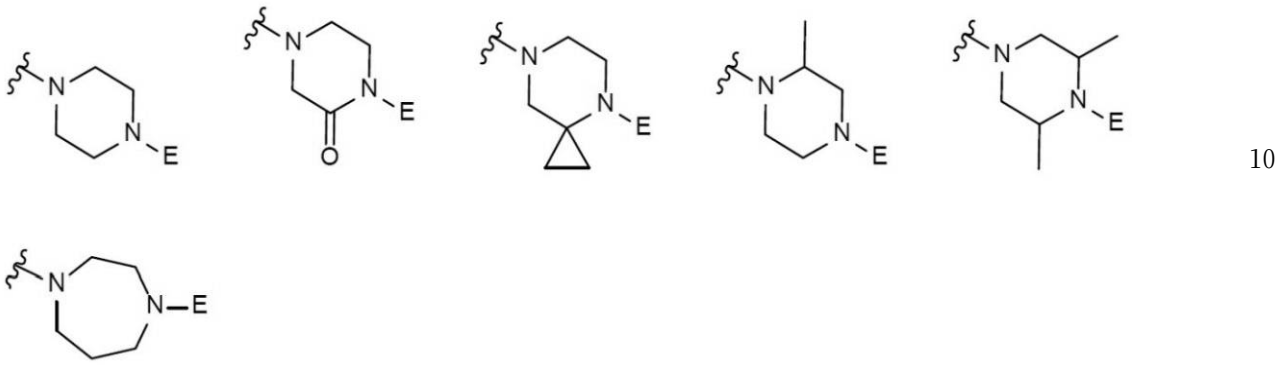


【０１４９】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への結合点を示し、環Ｄは、ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、Ｃ３－Ｃ６シクロプロピルリジン環で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、または１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、当該環は、１～３個のフルオロで任意に置換された１～４個のＣ１－Ｃ３アルキル基で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていないか、または環Ｄは、１～４個の独立して選択されるＣ１－Ｃ３アルキル基（それらの各々が１－フルオロで任意に置換されている）で置換されて

いるか、または環Ｄは、Ｃ３－Ｃ６シクロプロピルリジン環で置換されているか、または環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７員複素環式環であり、当該環は、置換されていない。飽和６および７員複素環式Ｄ環の例は、以下の構造を含む。

【化１９】



【０１５０】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、シクロプロピルリジン環で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、１個または２個のＣ１－Ｃ３アルキル基、例えば、１個または２個のメチル基で置換されている。

【０１５１】

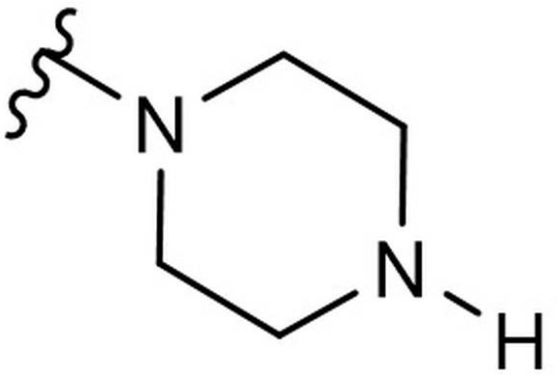
一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（ａ）水素、（ｃ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｄ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６）アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該シクロアルキルが、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－で任意に置換されているか、またはＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｈ）$Ａｒ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｉ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｊ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（Ｋ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｌ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｍ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｎ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－（ｏ）$Ｒ^{3}Ｒ^{4}$ＮＣ（＝Ｏ）－、または（ｃｃ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$、であり、$Ａｒ^{1}$、ｈ

ｅｔＡｒ^{2}、ｈｅｔＣｙｃ^{1}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、飽和６～７員複素環式環であり、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、飽和６員環である。一実施形態において、環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、環Ｄは、シクロプロピルリジン環で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、１個または２個のＣ１－Ｃ３アルキル基、例えば、１個または２個のメチル基で置換されている。

【０１５２】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは水素である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

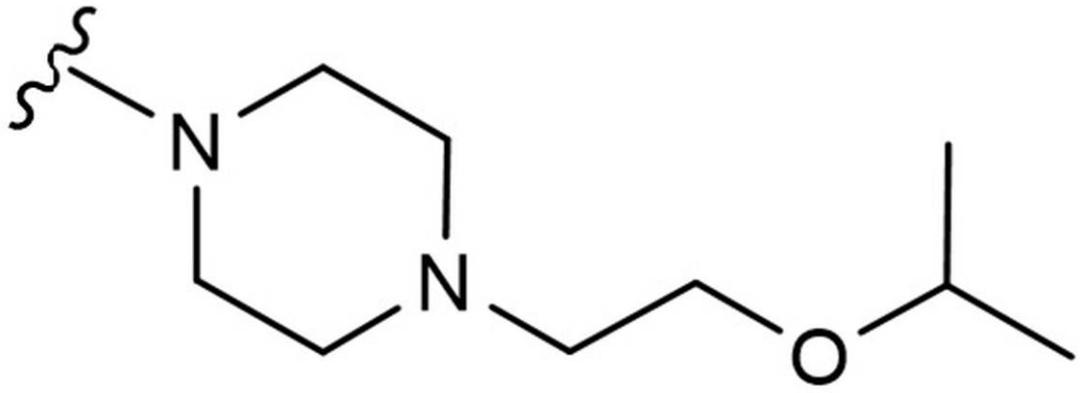
【化２０】



【０１５３】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

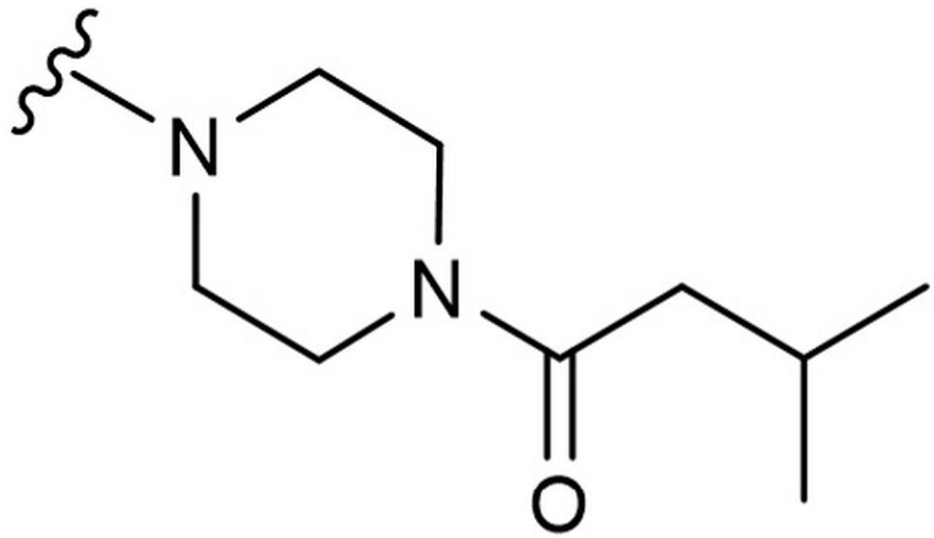
【化２１】



【０１５４】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

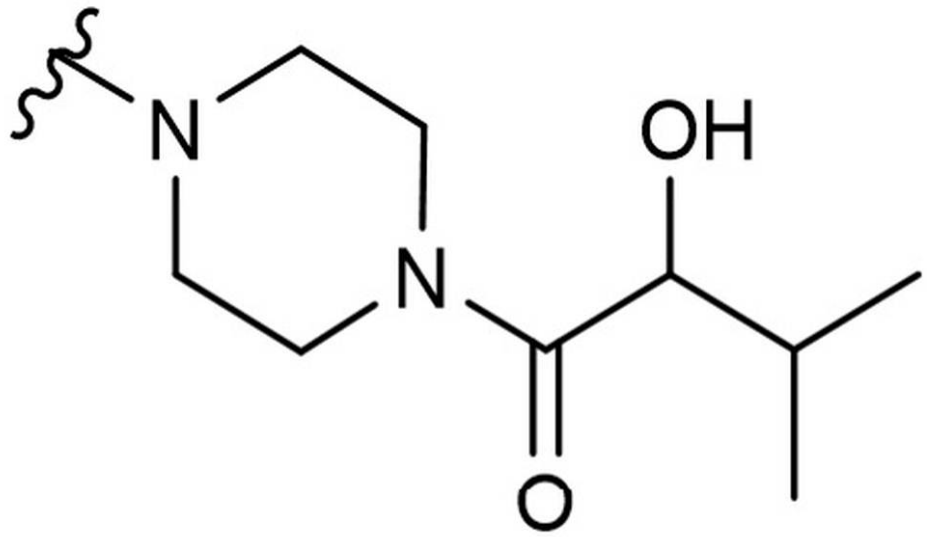
【化２２】



【０１５５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

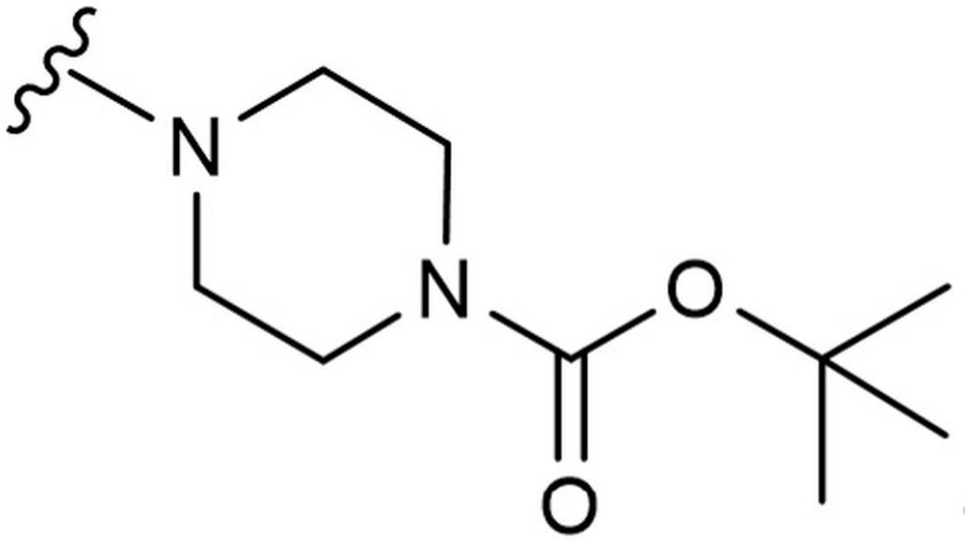
【化２３】



【０１５６】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

【化２４】

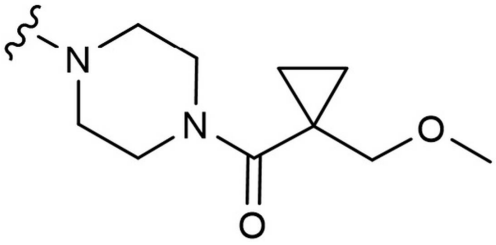


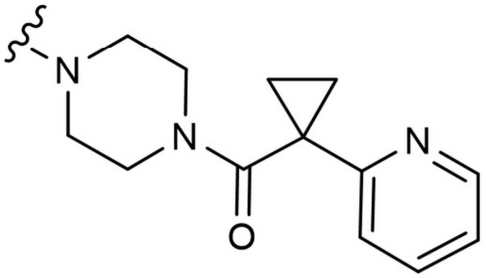
【０１５７】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該シクロアルキルが、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、例えばピリジニルで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ

（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化２５】

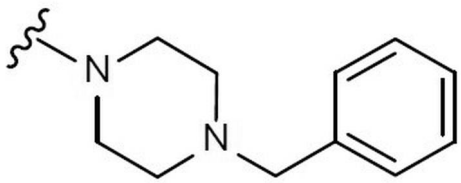


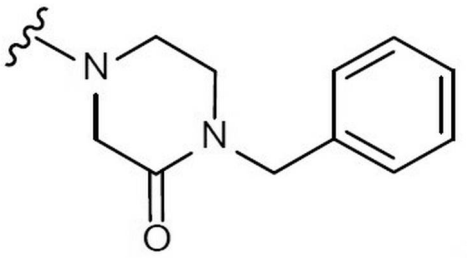


【０１５８】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、$Ａｒ^{1}$が、式Ｉについて定義されるとおりである、$Ａｒ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、オキソで置換されている。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化２６】

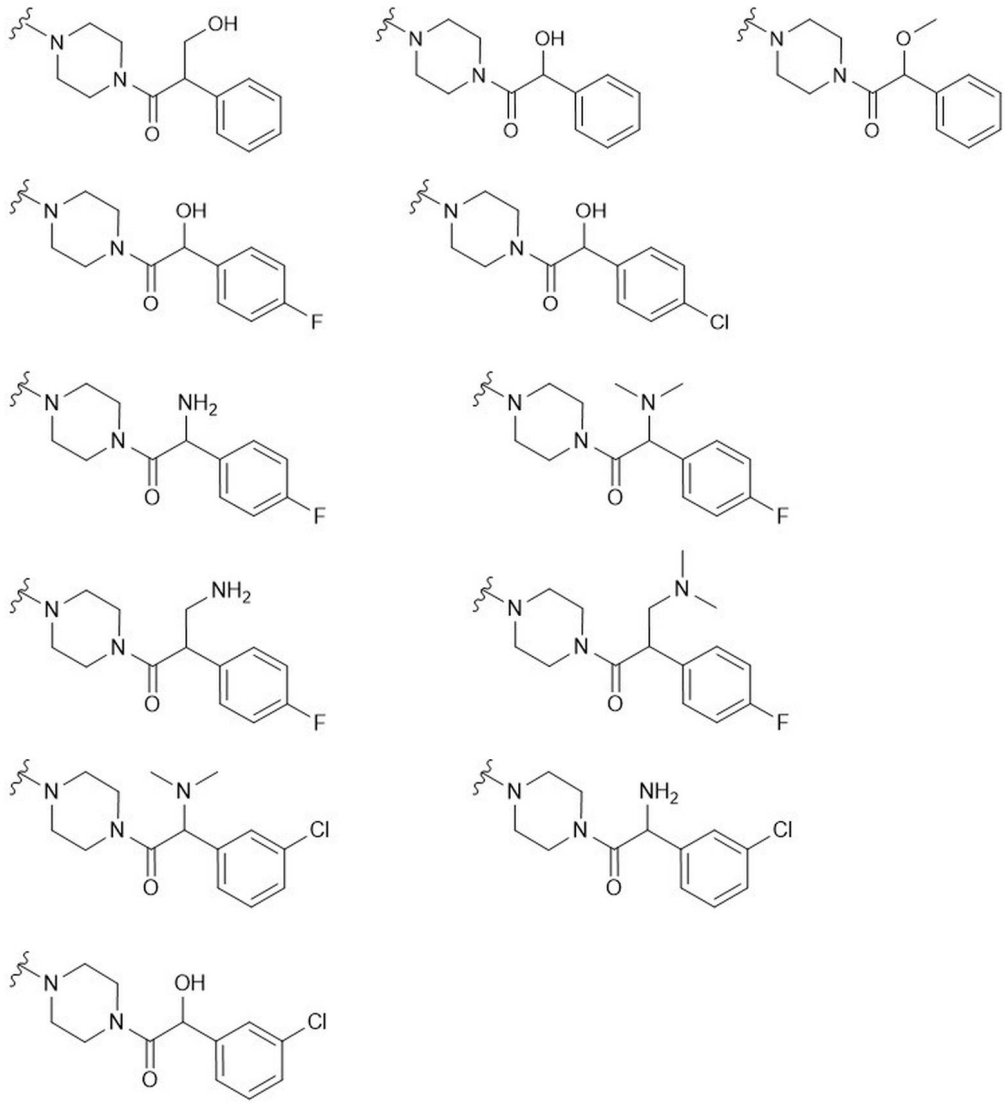




【０１５９】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、$Ｒ^{ｍ}Ｒ^{ｎ}Ｎ$－、または$Ｒ^{ｍ}Ｒ^{ｎ}Ｎ－ＣＨ_{2}$－で任意に置換されており、各$Ｒ^{ｍ}$および$Ｒ^{ｎ}$は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、$Ａｒ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、置換されていないか、または１つ以上のハロゲンで置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

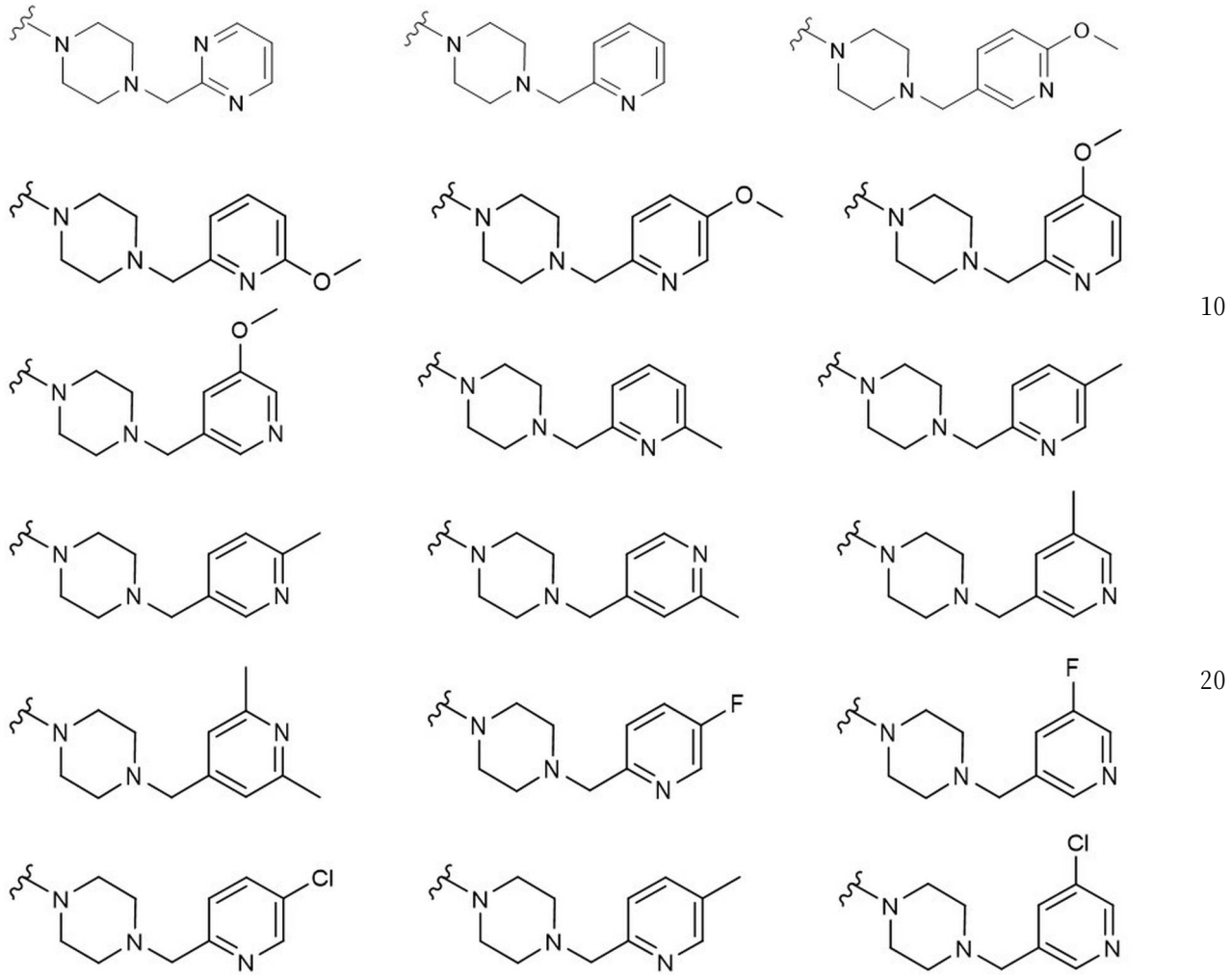
【化２７】



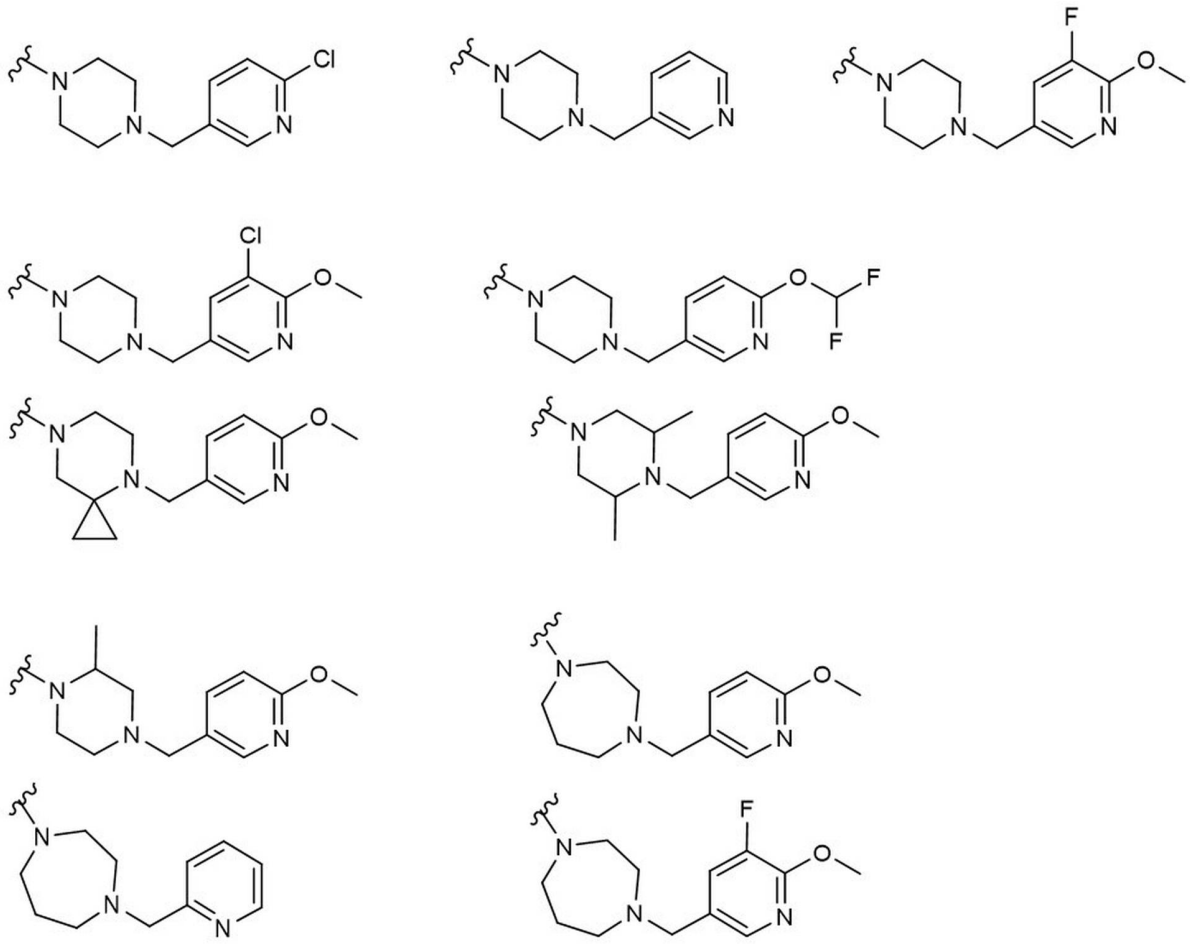
【０１６０】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されており、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、シクロプロピルリジン環で置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化２８－１】



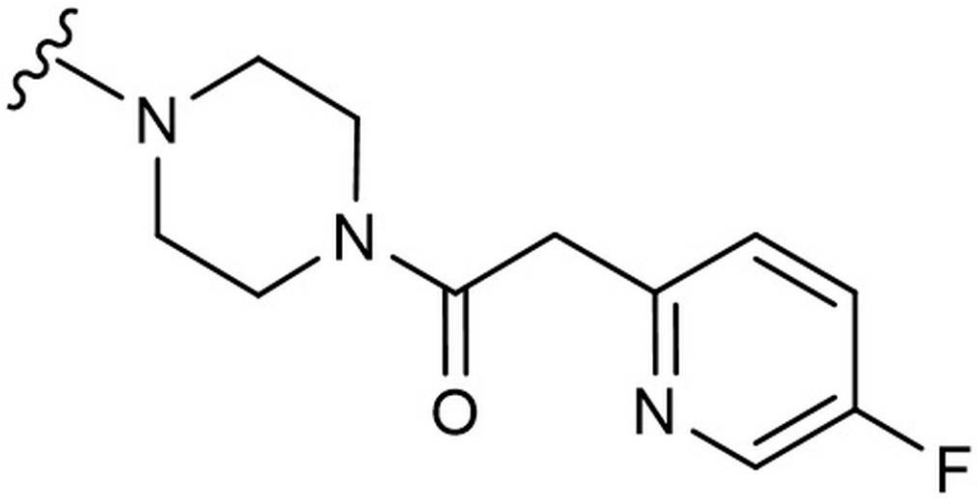
【化２８－２】



【０１６１】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されたとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－のアルキル部分は、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、かつ１つ以上のハロゲンで任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

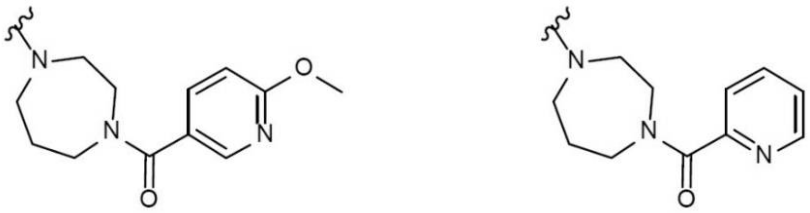
【化２９】



【０１６２】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であって、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員複素環式環であり、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７員複素環式環であり、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、Ｃ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化３０】

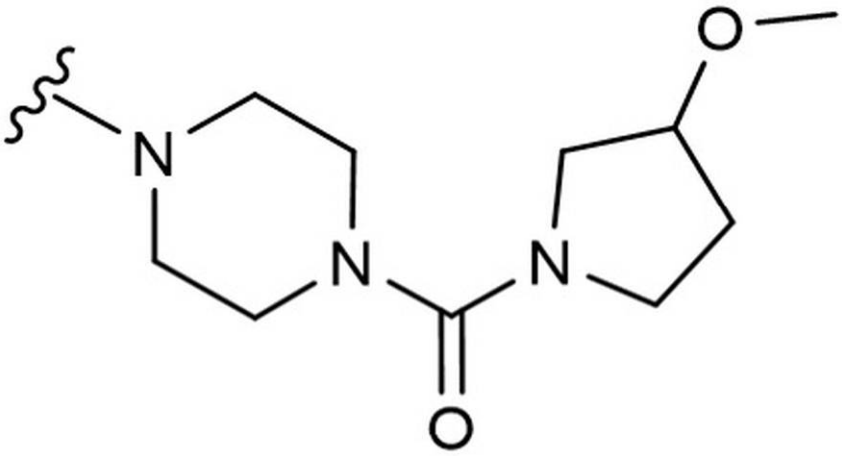


【０１６３】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、環窒素原子を有する４～６員の飽和複

素環式環であり、当該複素環式環は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

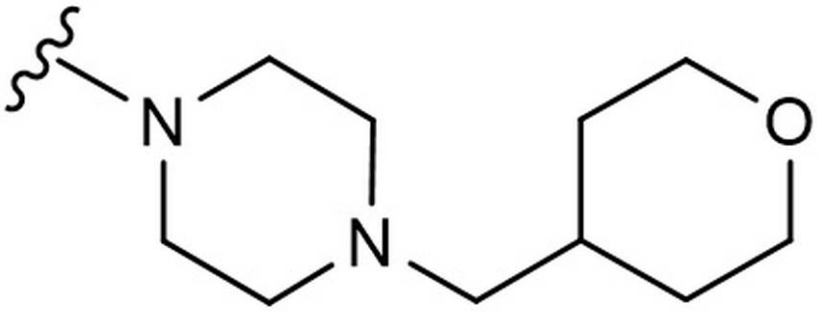
【化３１】



【０１６４】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、環酸素原子を有する４～６員の飽和複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

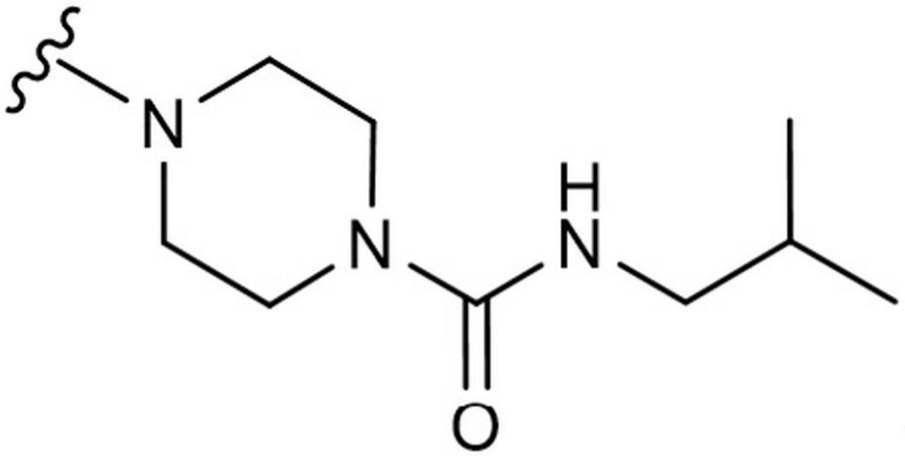
【化３２】



【０１６５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環である。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

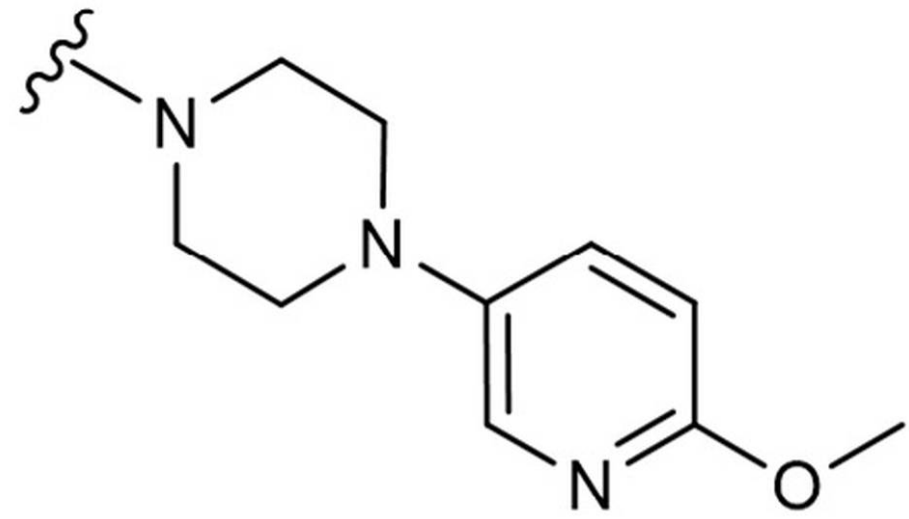
【化３３】



【０１６６】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６員複素環式環であり、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、Ｃ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化３４】

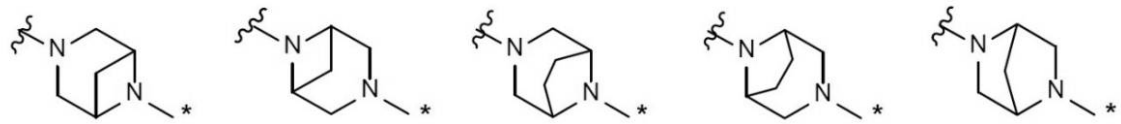


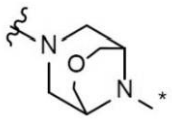
【０１６７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～

４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。本明細書で使用される、環Ｄが飽和７～８員架橋複素環であるときの「２個の環窒素原子を有する」という句は、当該環窒素原子が式Ｉの環Ｄに示される２個の環窒素原子であり、環窒素原子のうちの１つが、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環に結合され、もう一方の環窒素原子が式Ｉに示されるＥ基に結合していることを意味する。環Ｄが２個の窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する７～９員架橋複素環式環であるときの非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化３５】





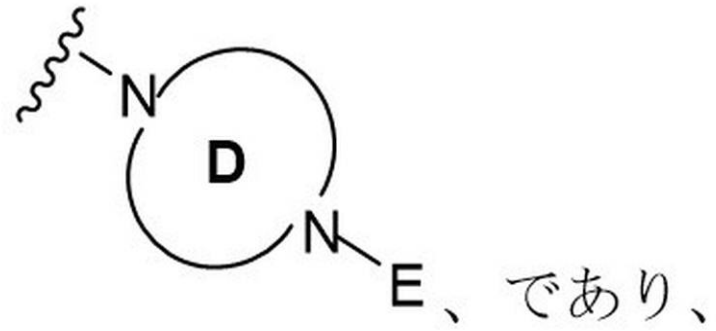
【０１６８】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０１６９】

環Ｄが、ＮおよびＯから独立して選択される２～３個の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であるときの一実施形態において、以下である式Ｉの環ＤおよびＥ部分は、

【化３６】

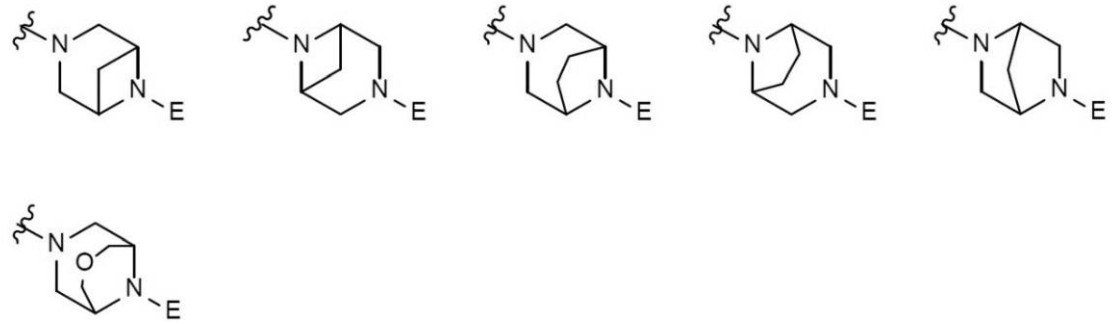


、であり、

【０１７０】

非限定的な構造によって表され得、

【化３７】



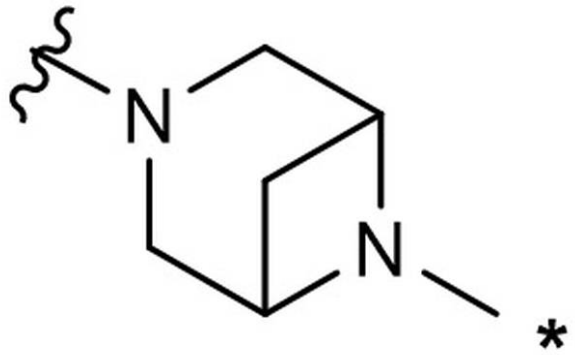
【０１７１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０１７２】

一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表される２個の環窒素原子を有する飽和７員架橋複素環式環であり、

【化３８】



【０１７３】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

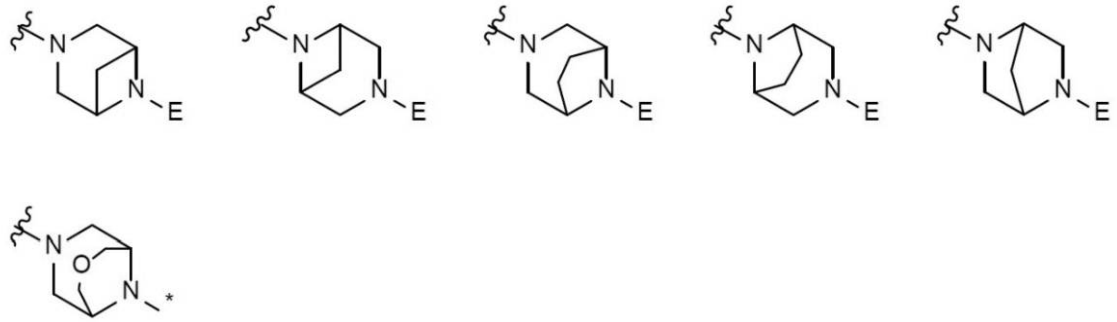
【０１７４】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であり、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和６～７員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０１７５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（ａ）水素、（ｂ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｃ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｅ）（ヒドロキシＣ２－Ｃ６）アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｈ）$Ａｒ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｉ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｊ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（Ｋ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｌ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｍ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｏ）$Ｒ^{3}Ｒ^{4}$ＮＣ（＝Ｏ）－、（ｐ）$Ａｒ^{1}Ｒ^{3}$ＮＣ（＝Ｏ）－、（ｑ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｎ（$Ｒ^{3}$）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、（ｔ）$ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ_{2}$－、（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、（ｖ）$Ａｒ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｗ）$Ａｒ^{1}$ＯＣ（＝Ｏ）－、（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）$ＣＨ_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、（ｚ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、（ａａ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$－ＯＣ（＝Ｏ）－、（ＢＢ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＣＨ_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－、および（ｃｃ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$、からなる群から選択され、$Ａｒ^{1}$、$ｈｅｔＡｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、および$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造から選択され、

【化３９】



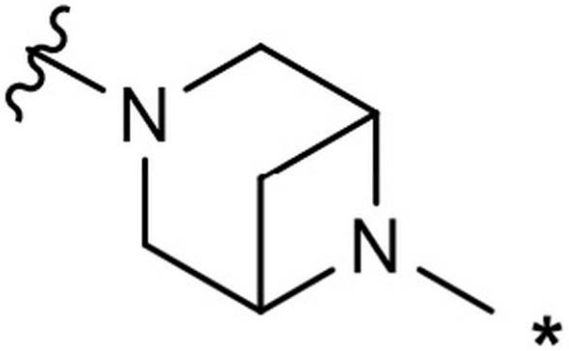
【０１７６】

式中、波線は、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。

【０１７７】

一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表される２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であり、

【化４０】



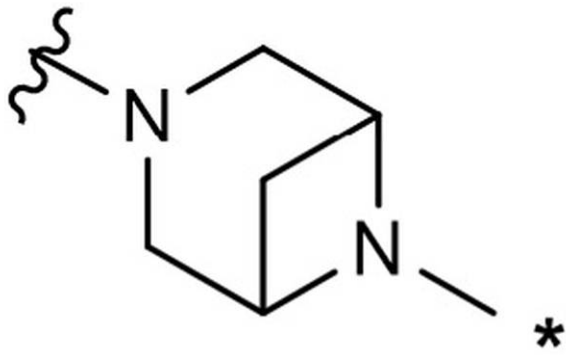
【０１７８】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示環ＤのＸ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}およびＸ^{4}を含む環への結合点を示し、Ｅは、（ａ）水素、（ｂ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｃ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｅ）（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル））Ｃ（＝Ｏ）－、（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｈ）Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｉ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｊ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、（ｋ）ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、（ｍ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、（ｏ）Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－、（ｐ）Ａｒ^{1}Ｎ（Ｒ^{3}）Ｃ（＝（Ｏ）－、（ｑ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｎ（Ｒ^{3}）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、（ｔ）ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－、（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、（ｖ）Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、（ｗ）Ａｒ^{1}ＯＣ（＝Ｏ）－、（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、（ｚ）Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、（ａａ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＯＣ（＝Ｏ）－、（ｂｂ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－、および（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}、からなる群から選択され、式中、Ａｒ^{1}、ｈｅｔＡｒ^{2}、Ｒ^{3}、およびｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。

【０１７９】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｈである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

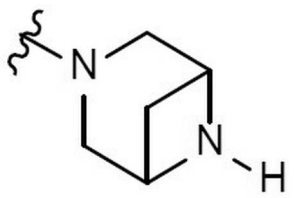
【化４１】

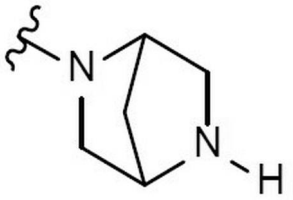


【０１８０】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化４２】

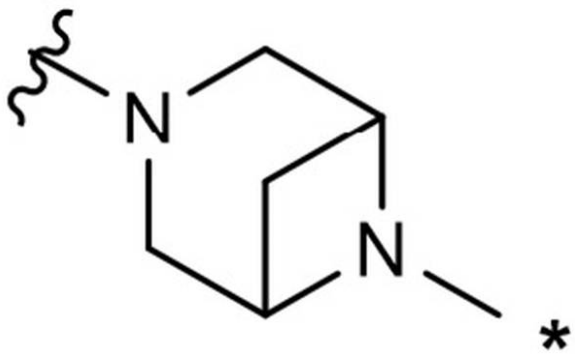




【０１８１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化４３】

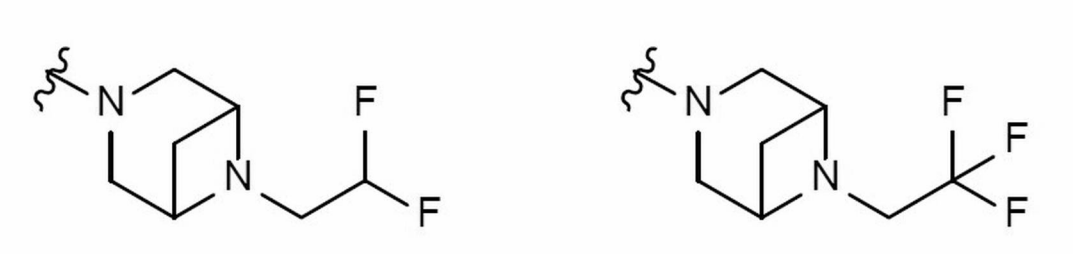


【０１８２】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非

限定的な例は、以下の構造を含む。

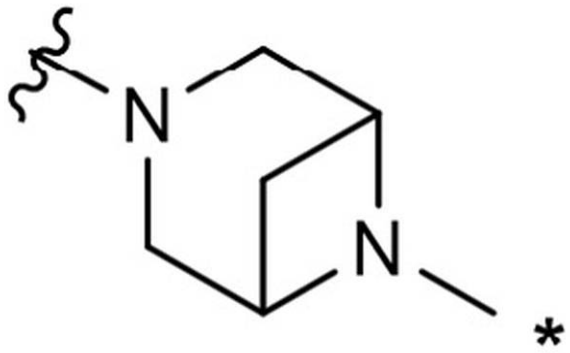
【化４４】



【０１８３】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－アルキルである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

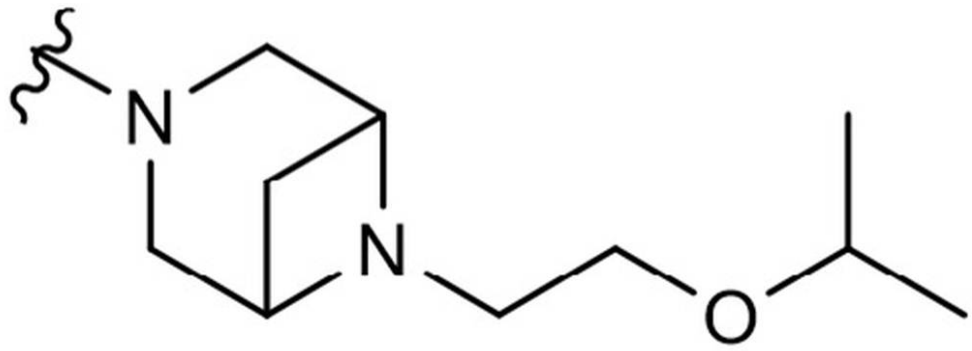
【化４５】



【０１８４】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化４６】

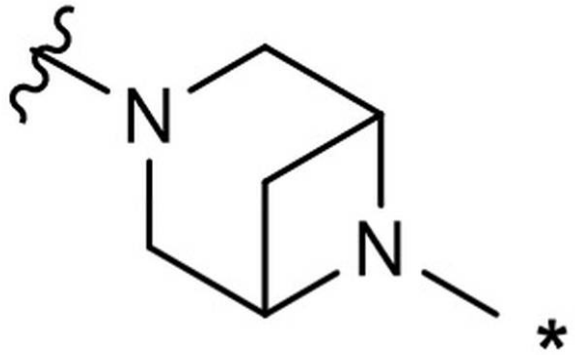


【０１８５】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する、飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは

１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロでまたはＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－置換基（式中、Ｒ^{g}およびＲ^{h}は独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

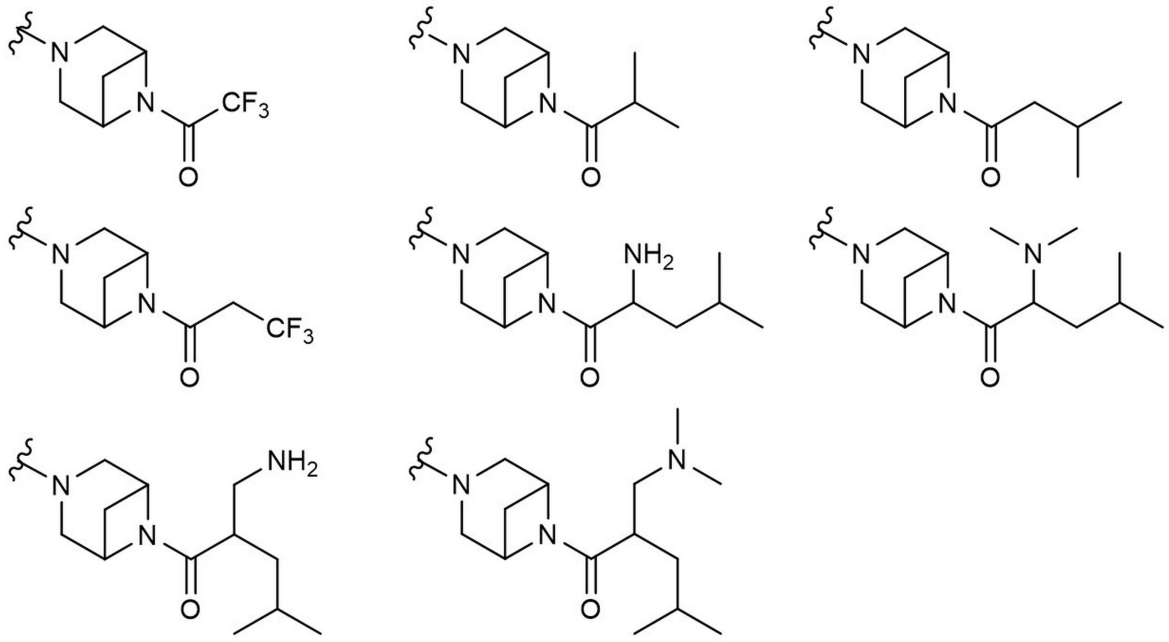
【化４７】



【０１８６】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化４８】

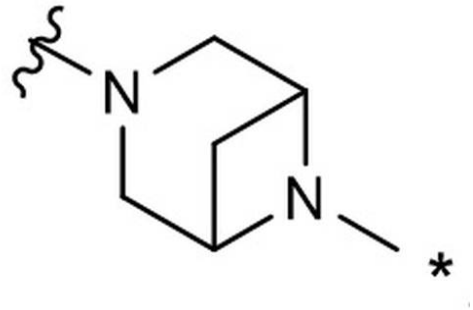


【０１８７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽

和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

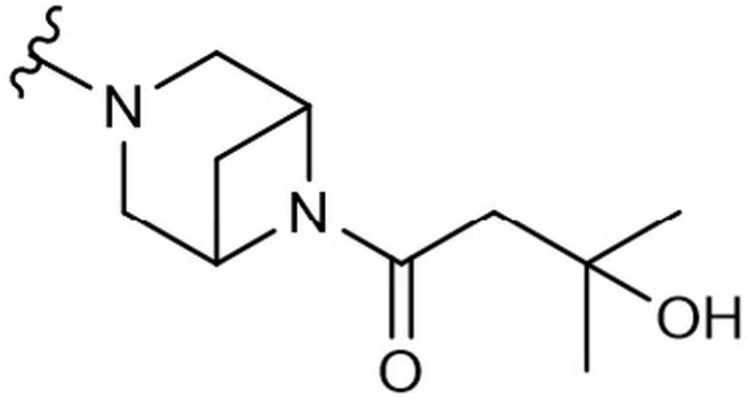
【化４９】



【０１８８】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化５０】



【０１８９】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

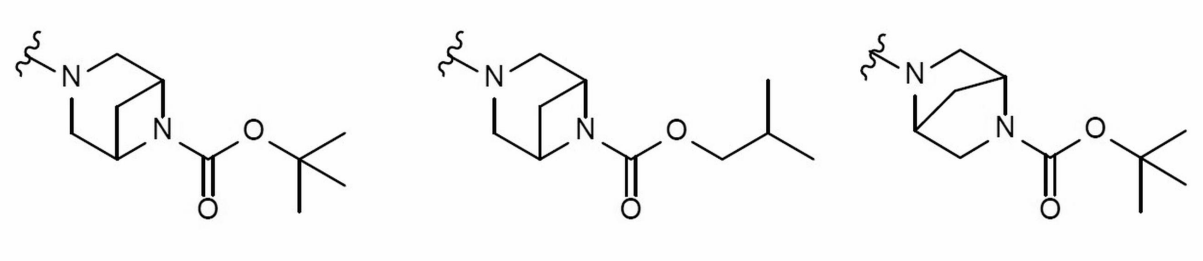
【化５１】



【０１９０】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

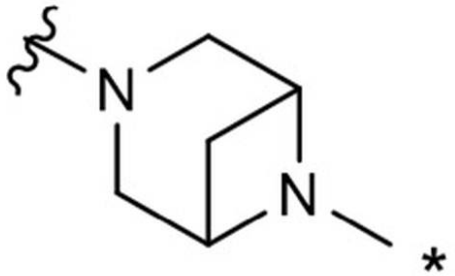
【化５２】



【０１９１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、当該シクロアルキルは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、または当該シクロアルキルは、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている。一実施形態において、Ｅは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

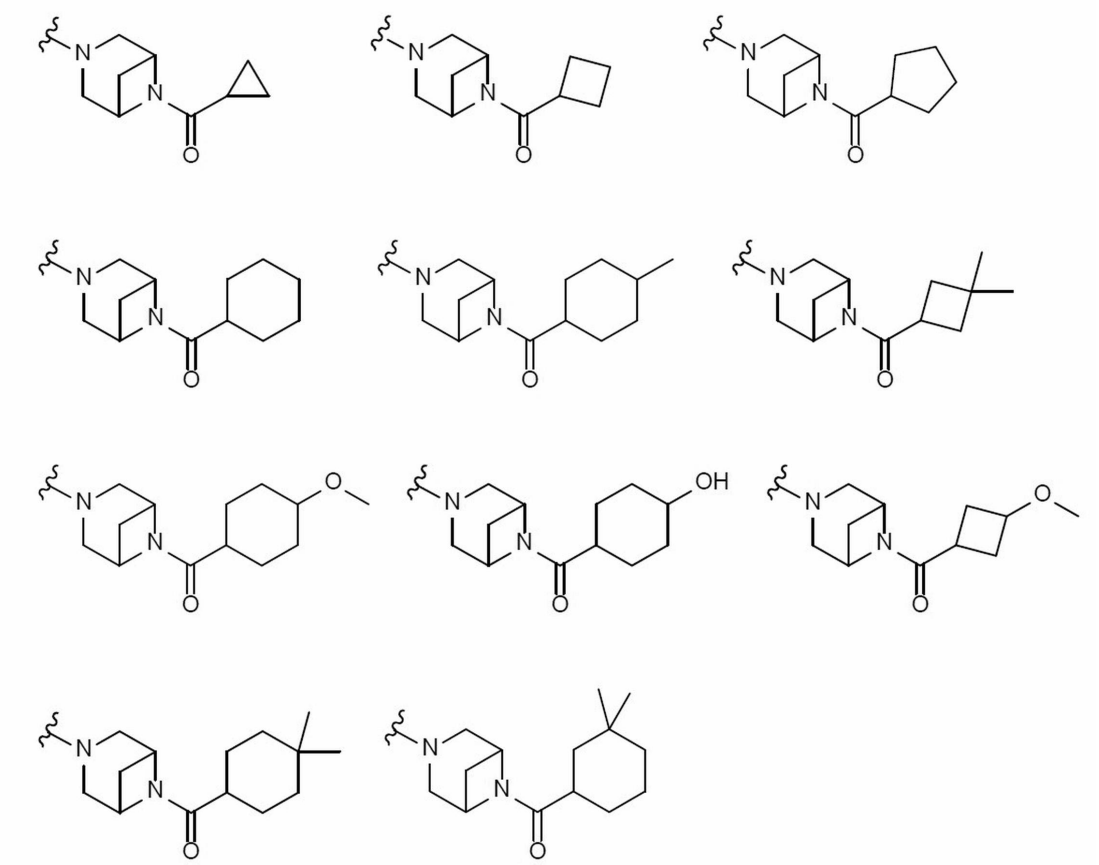
【化５３】



【０１９２】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

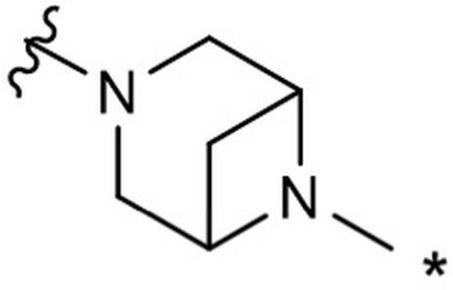
【化５４】



【０１９３】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ａｒ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ａｒ^{1}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、（Ｒ^{p}Ｒ^{q}Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、Ｒ^{p}およびＲ^{q}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔＡｒ^{a}）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ^{a}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）、からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

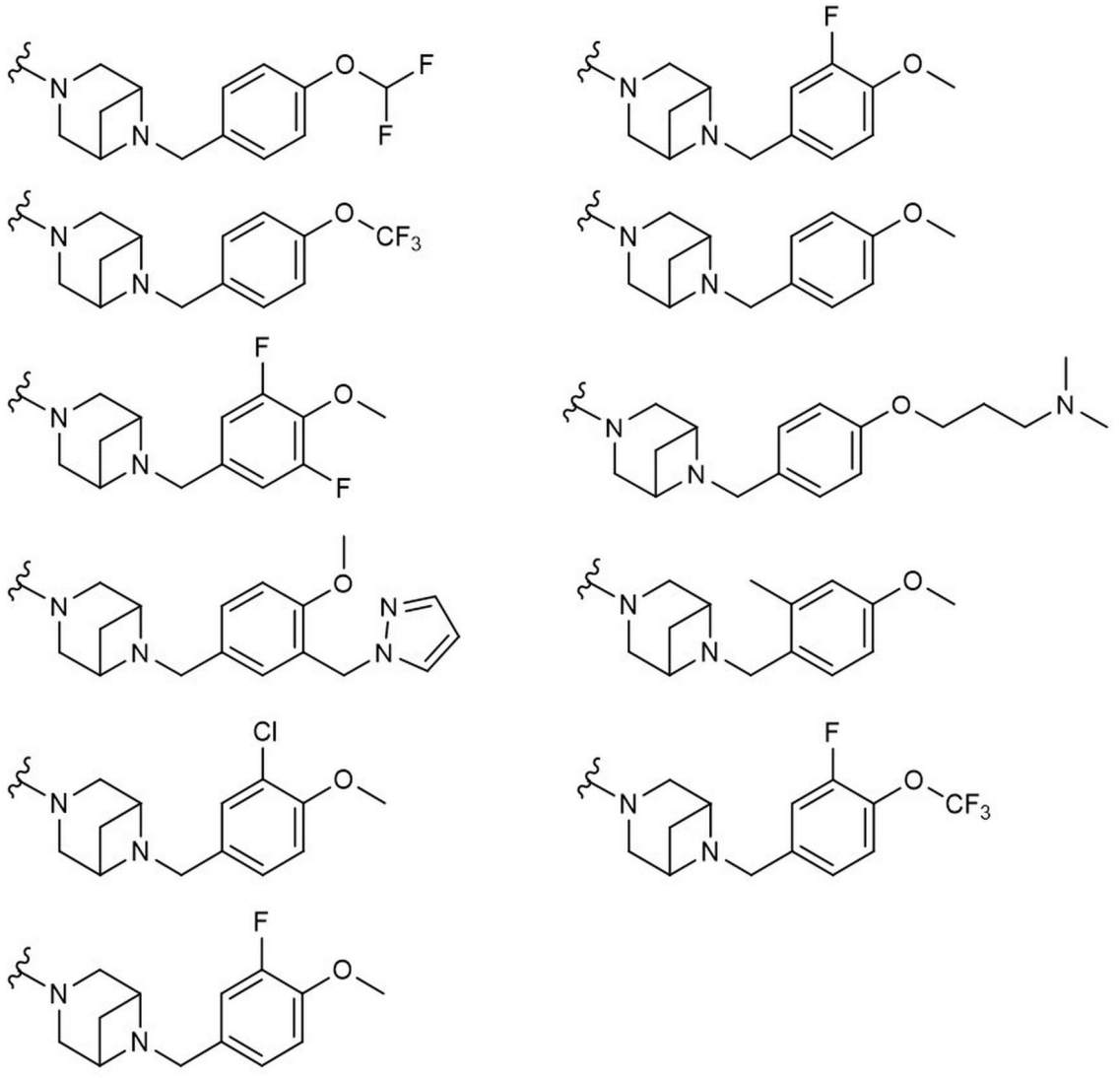
【化５５】



【０１９４】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化５６】

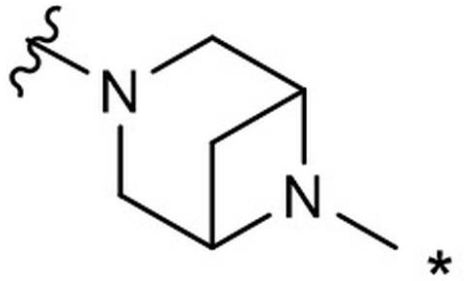


【０１９５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されて

おり、Ｅは、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｒ^{m}Ｒ^{n}Ｎ－、またはＲ^{m}Ｒ^{n}Ｎ－ＣＨ$_{2}$－で任意に置換されており、式中、各Ｒ^{m}およびＲ^{n}は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ａｒ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、Ａｒ^{1}は、置換されないか、または１つ以上のハロゲンで置換されたフェニルである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

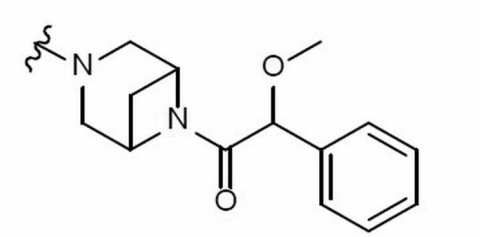
【化５７】

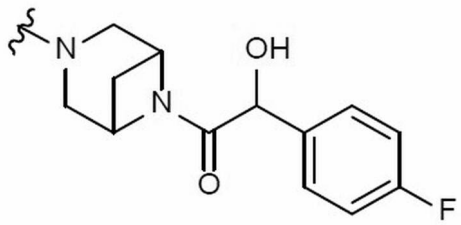


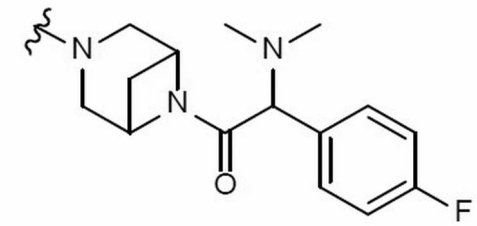
【０１９６】

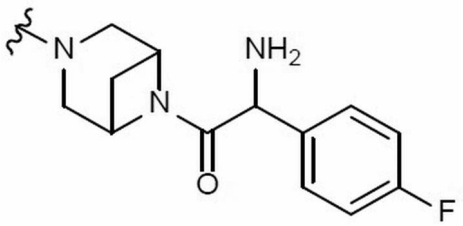
式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

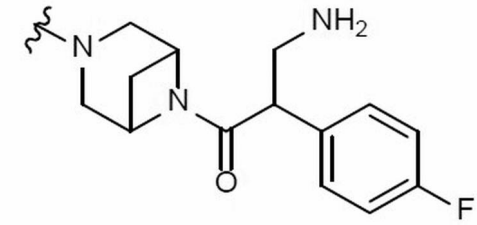
【化５８】

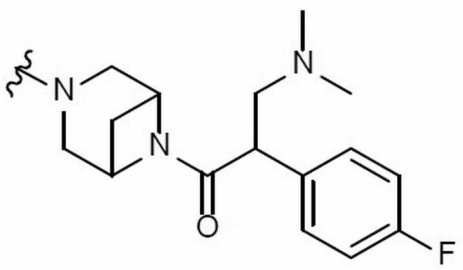








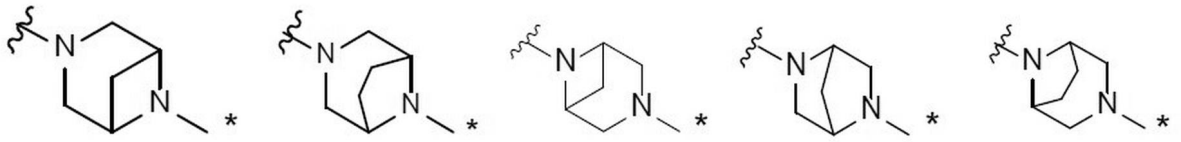




【０１９７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換され、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ＯＨ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、およびＲ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－（式中、Ｒ^{e}およびＲ^{f}は独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

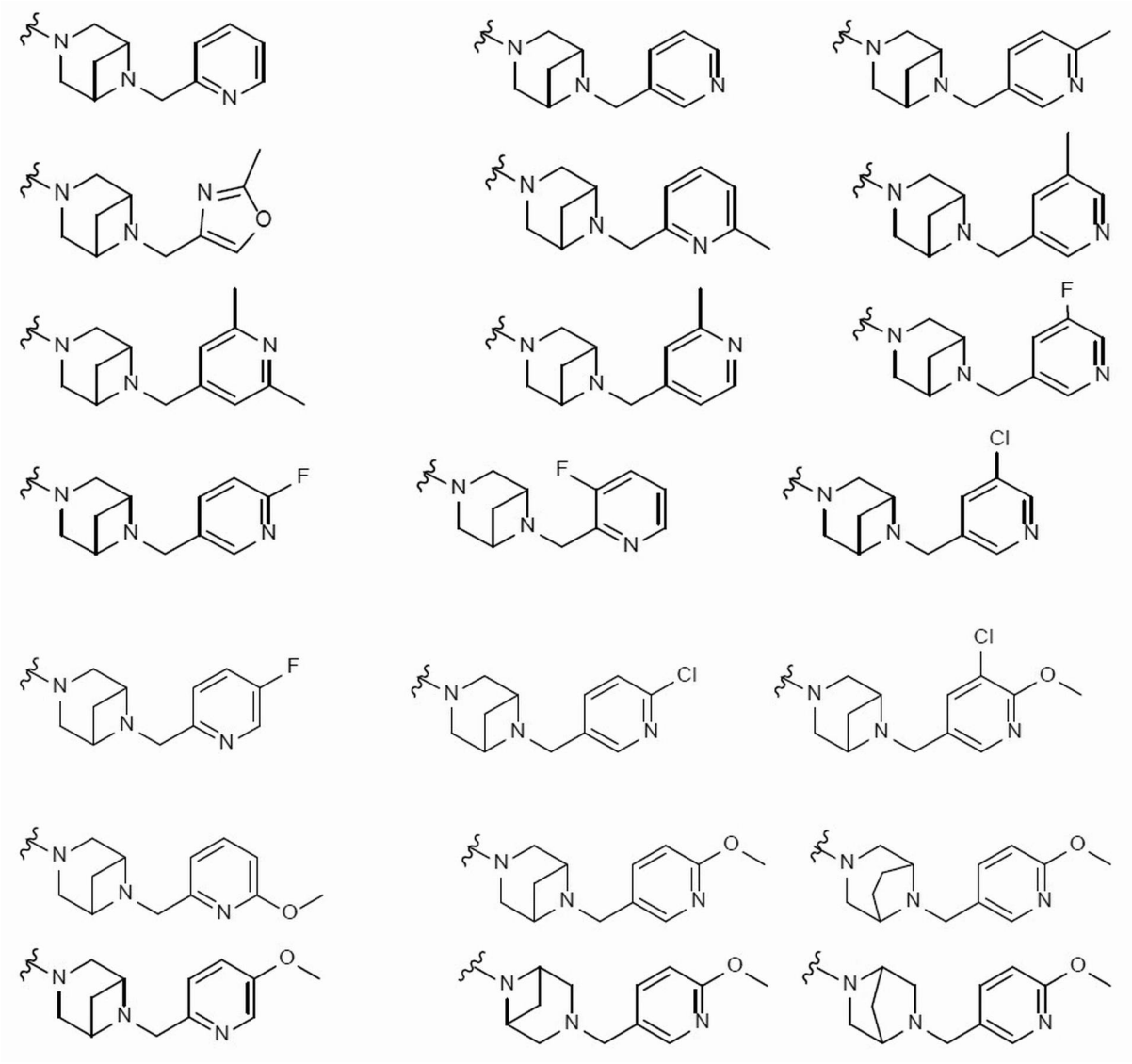
【化５９】



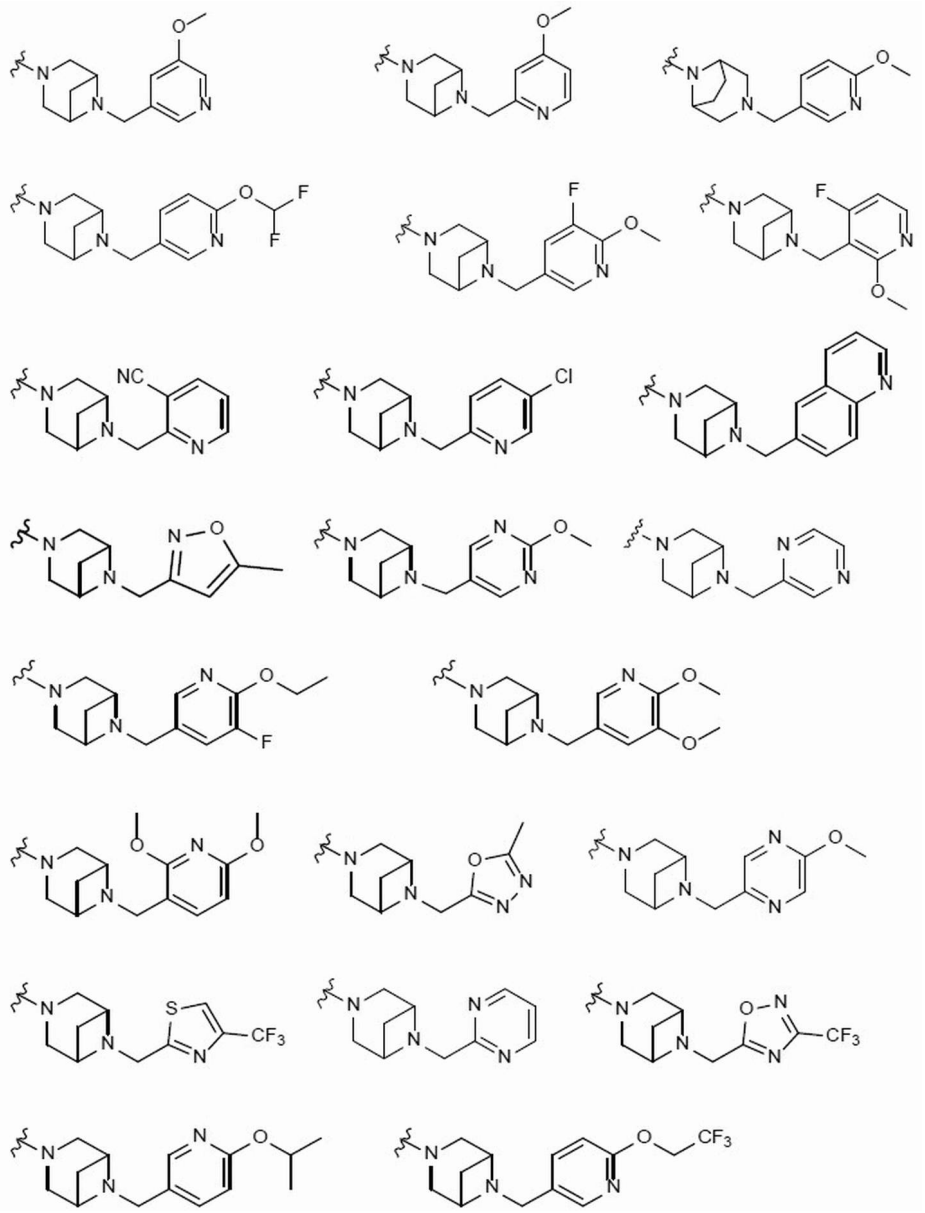
【０１９８】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

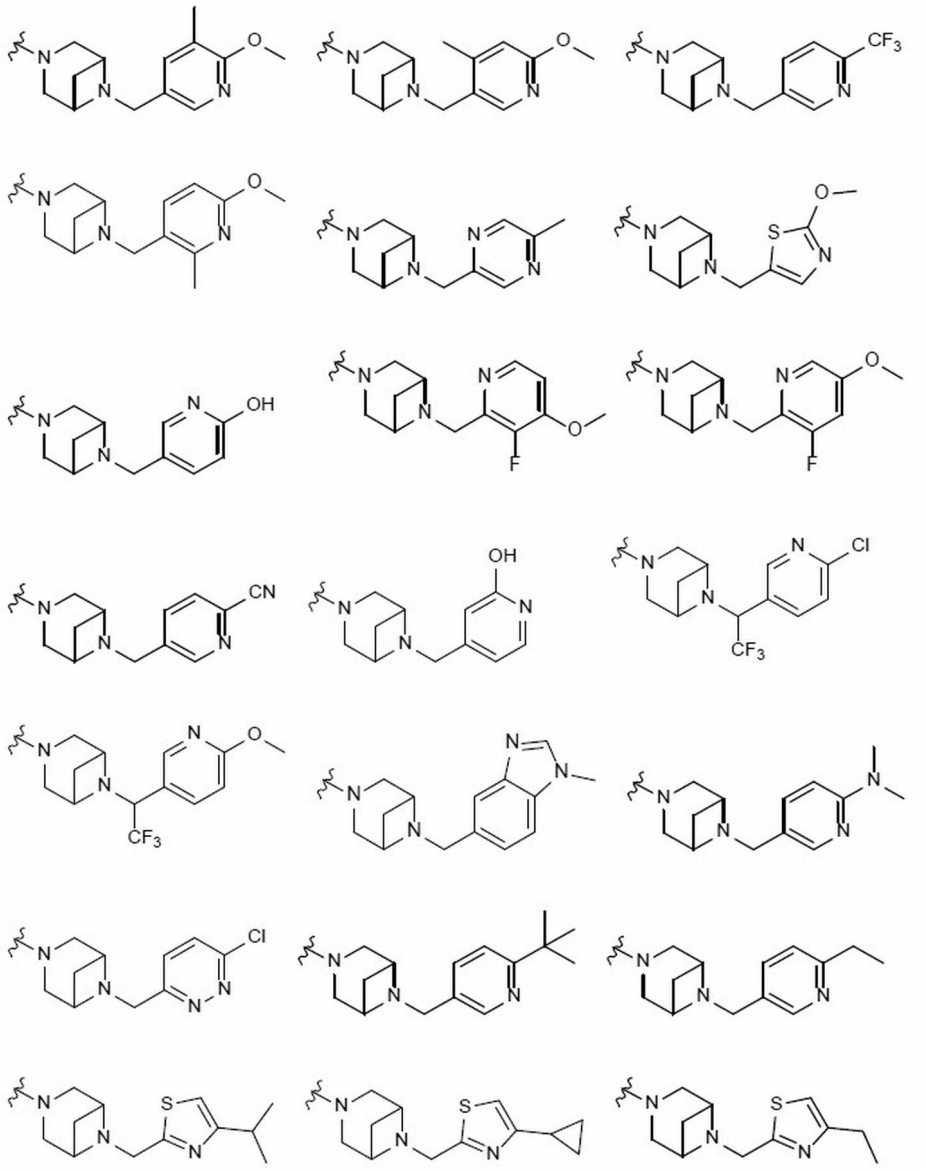
【化６０－１】



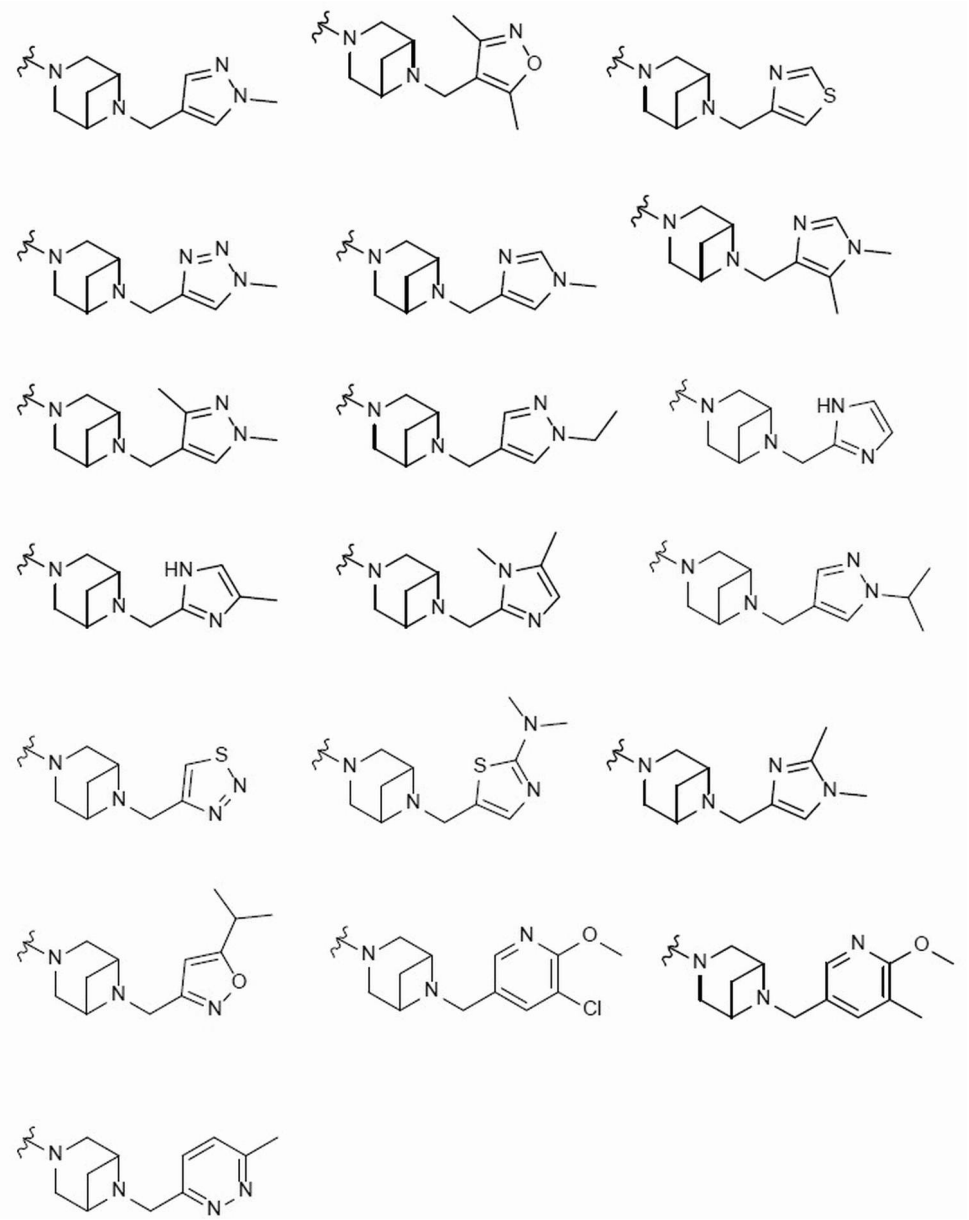
【化６０－２】



【化６０－３】



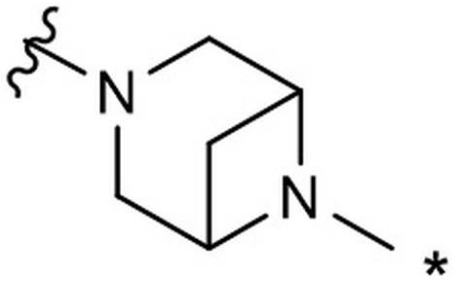
【化６０－４】



【０１９９】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換され、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、当該アルキル部分は、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつ１つ以上のハロゲンで任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

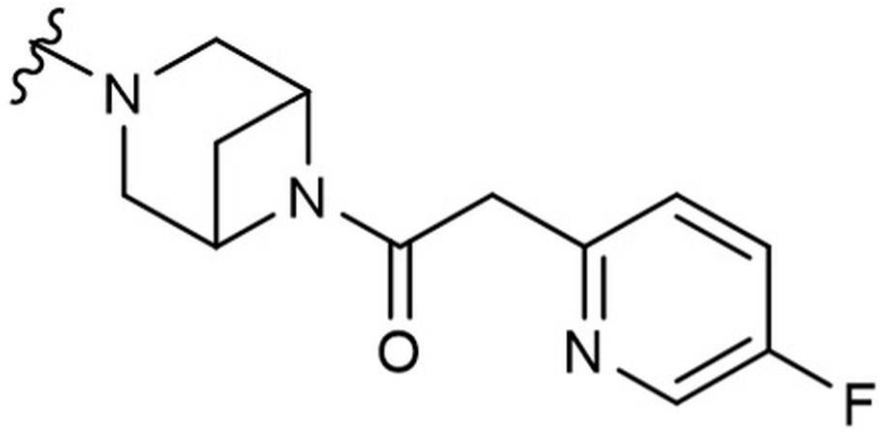
【化６１】



【０２００】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

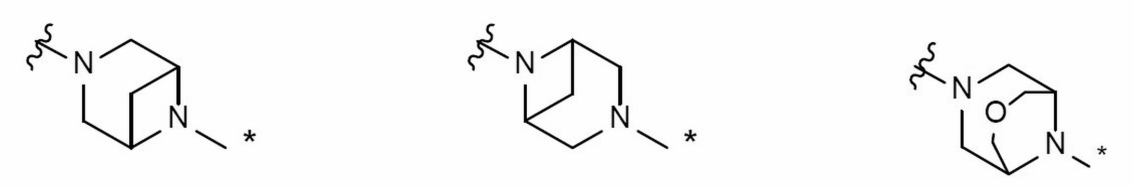
【化６２】



【０２０１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ[1]Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ[2]は、式Ｉについて定義されるとおりである、Ａｒ[1]Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ[2]は、１～２個の環窒素原子を有する６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

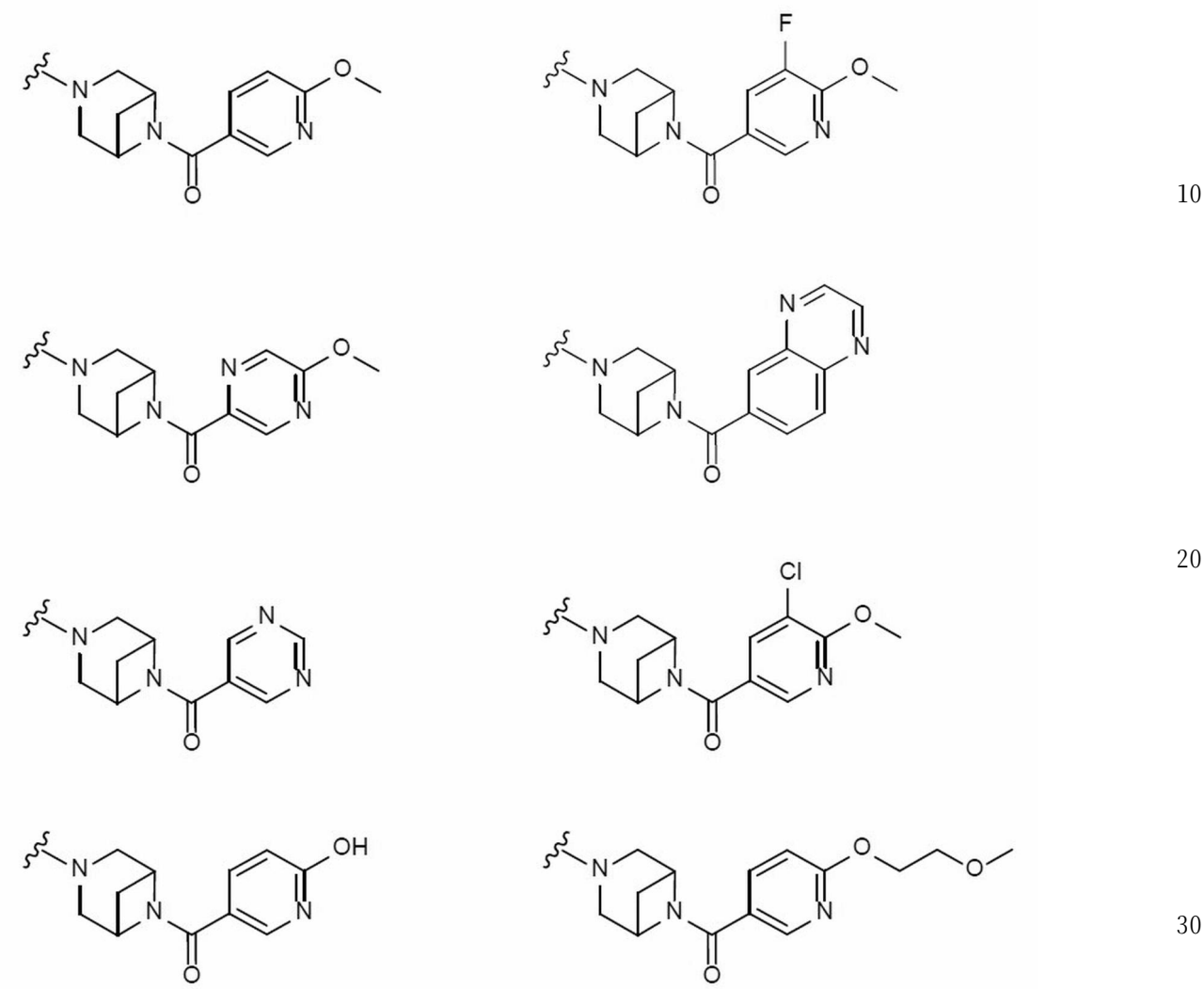
【化６３】



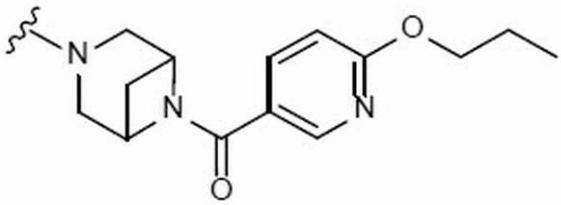
【０２０２】

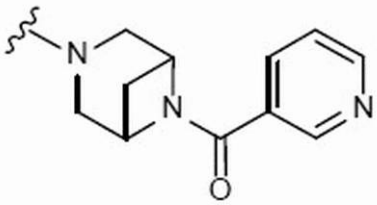
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

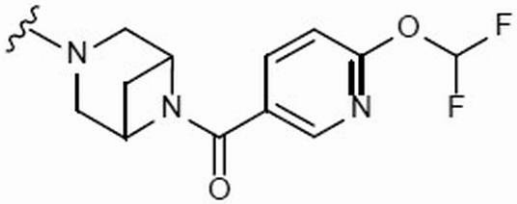
【化６４－１】

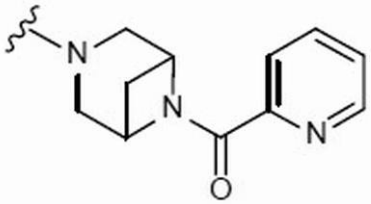


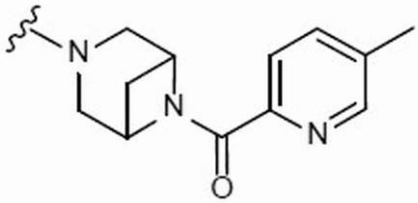
【化６４－２】

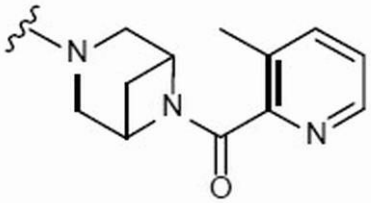


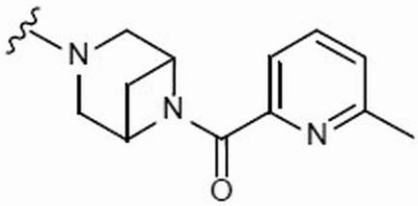


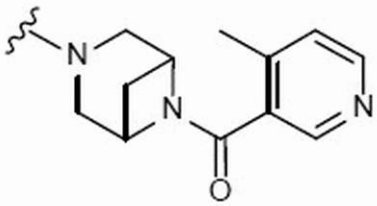


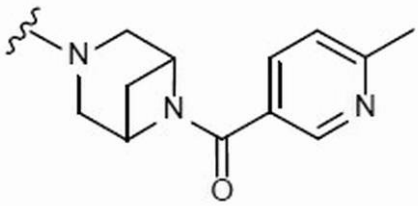


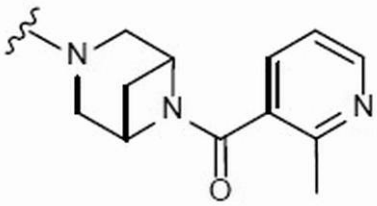


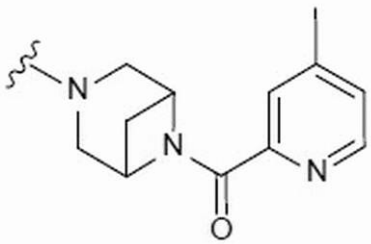


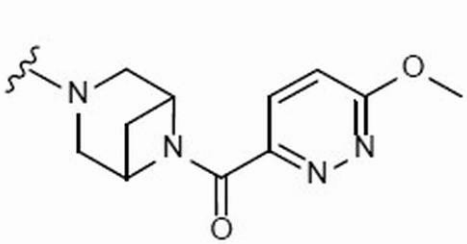




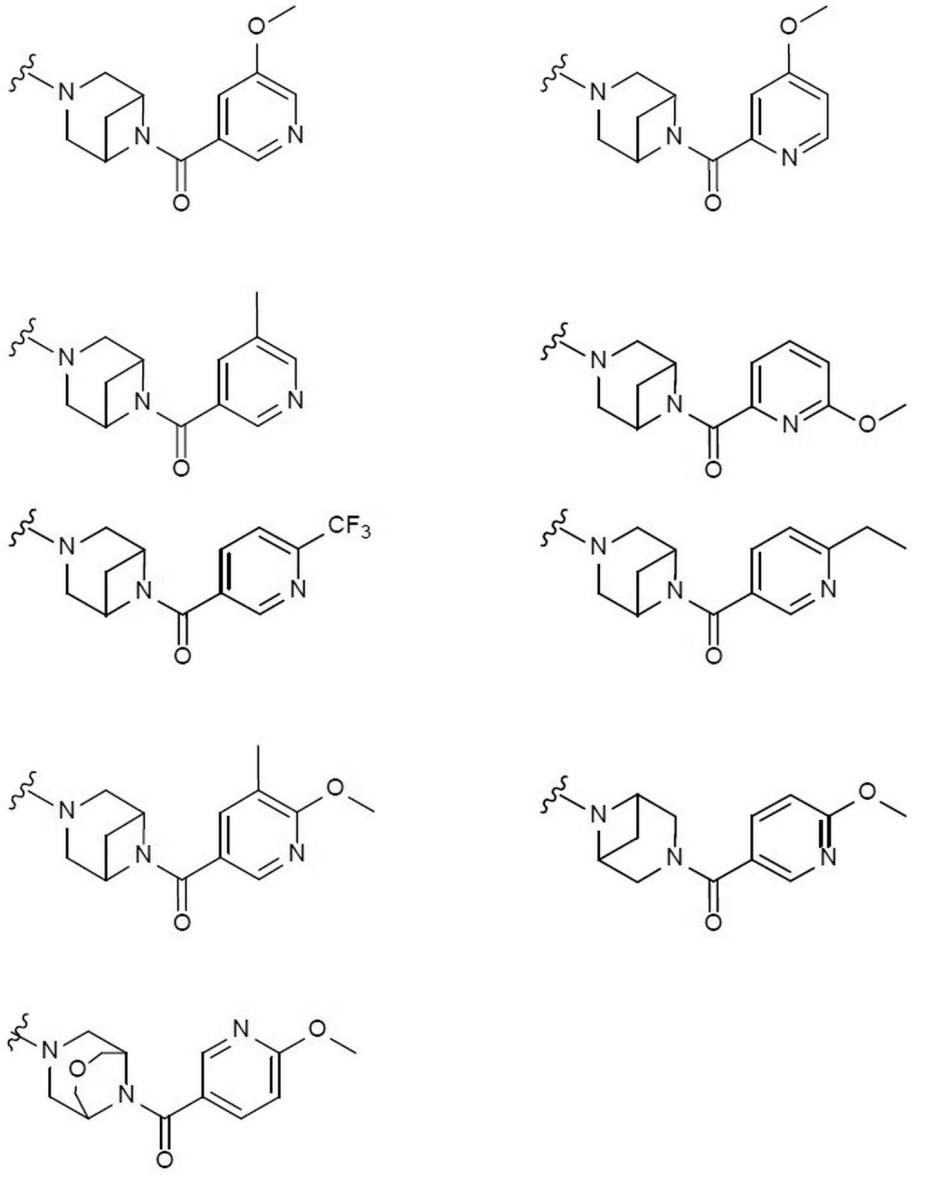








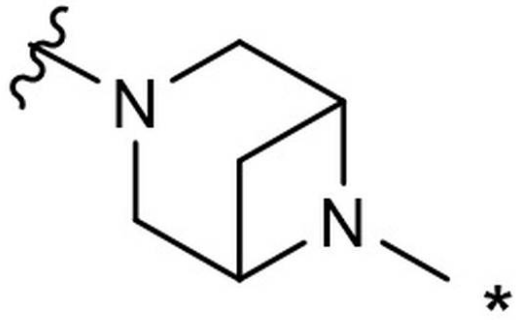
【化６４－３】



【０２０３】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－であって、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである、ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

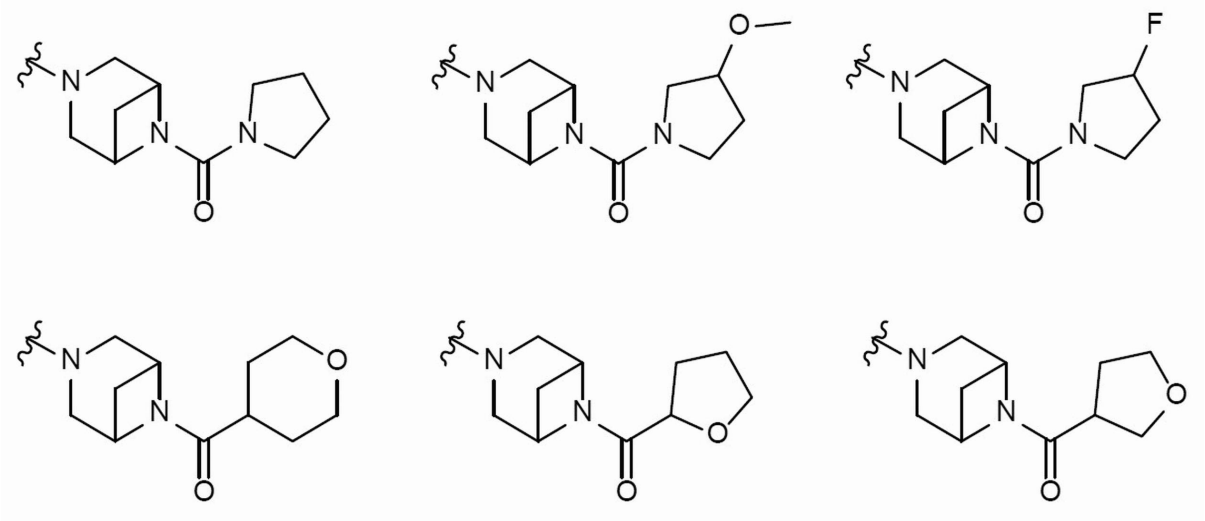
【化６５】



【０２０４】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

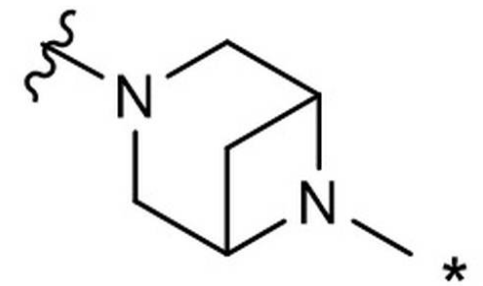
【化６６】



【０２０５】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－であって、Ｒ^{3}は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ^{4}は、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

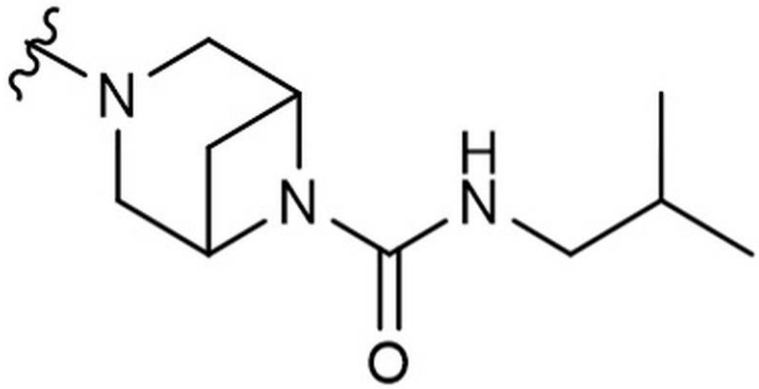
【化６７】



【０２０６】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

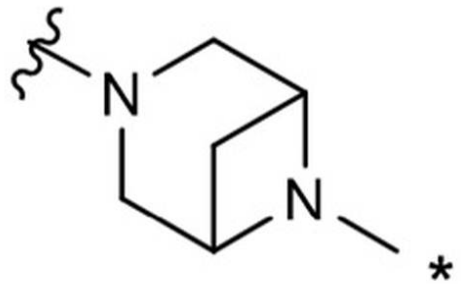
【化６８】



【０２０７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ[1]Ｎ（Ｒ[3]）Ｃ（＝Ｏ）－であって、Ａｒ[1]およびＲ[3]は、式Ｉについて定義されるとおりである、Ａｒ[1]Ｎ（Ｒ[3]）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、Ａｒ[1]は、置換されていないか、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

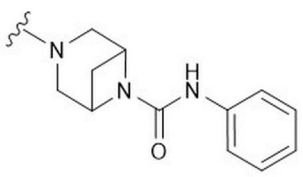
【化６９】

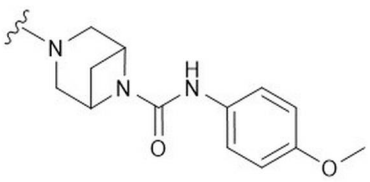


【０２０８】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化７０】

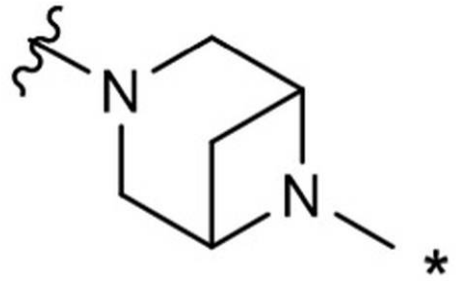




【０２０９】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｎ（Ｒ^{3}）Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}およびＲ^{3}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、置換されていないか、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

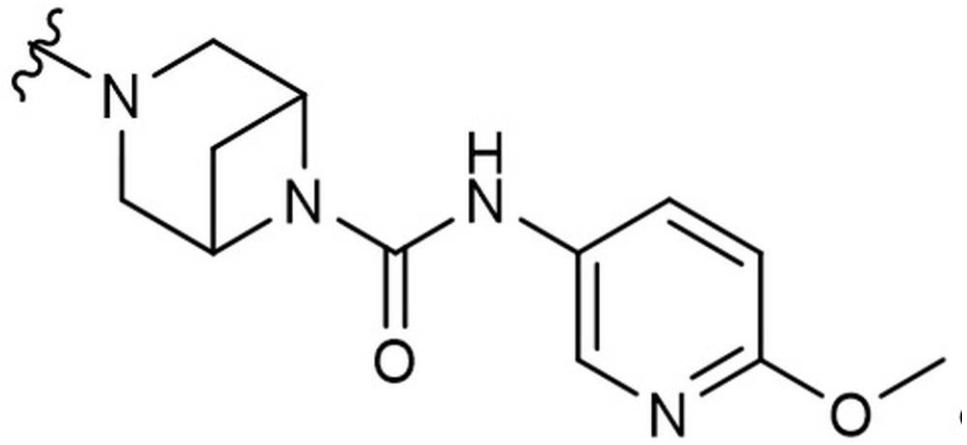
【化７１】



【０２１０】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

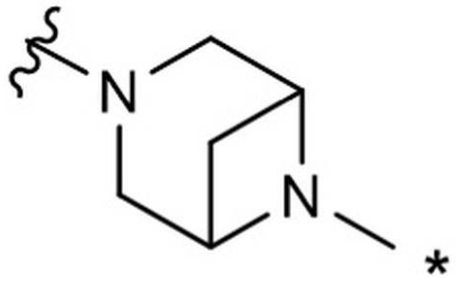
【化７２】



【０２１１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

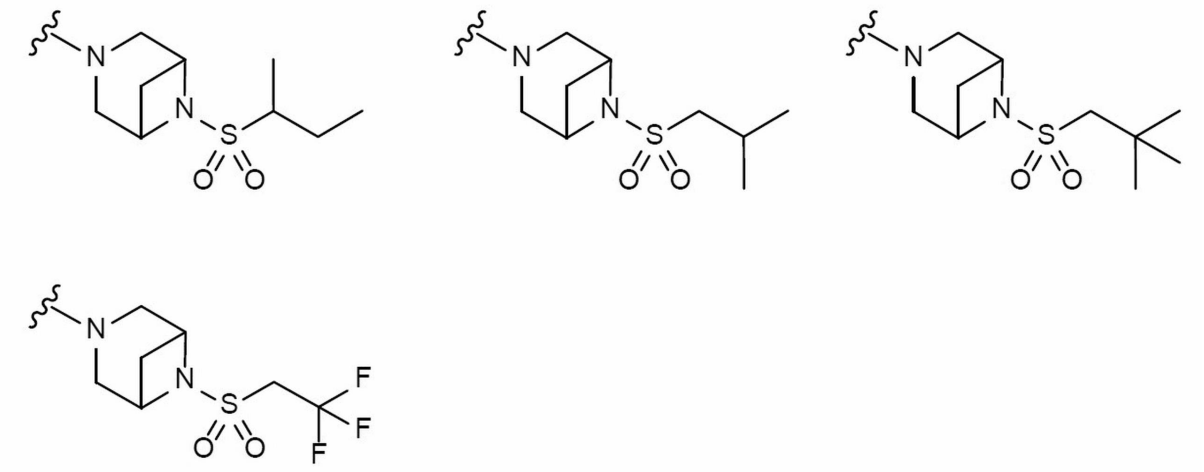
【化７３】



【０２１２】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

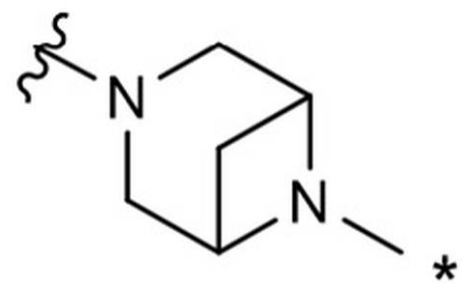
【化７４】



【０２１３】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、置換されていないか、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）で置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

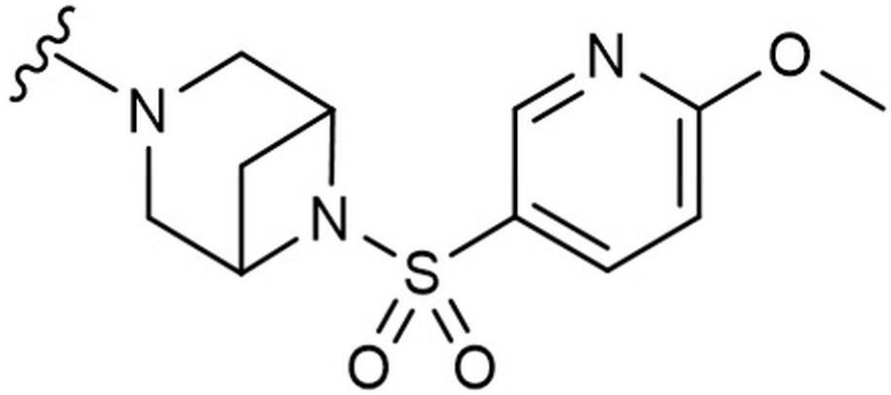
【化７５】



【０２１４】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

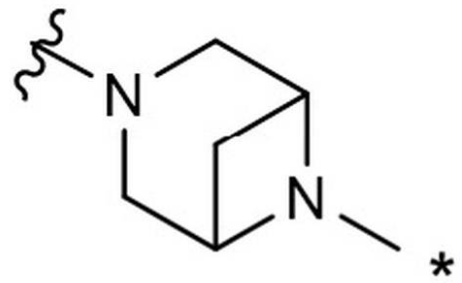
【化７６】



【０２１５】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニルである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

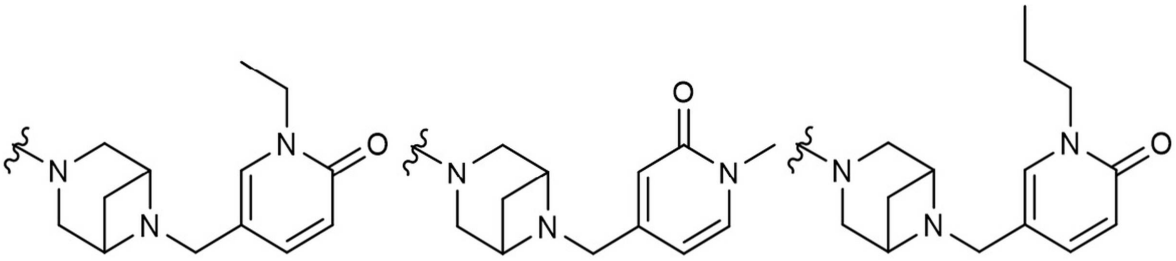
【化７７】



【０２１６】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化７８】

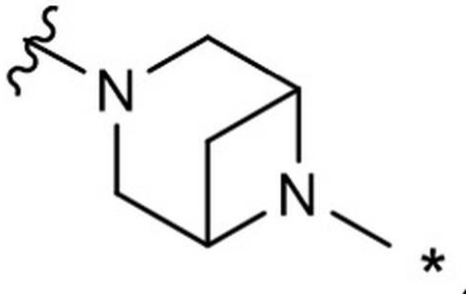


【０２１７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１

～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－$であり、$Ａｒ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、または$Ａｒ^{1}$は、２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環に縮合されたフェニル環である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

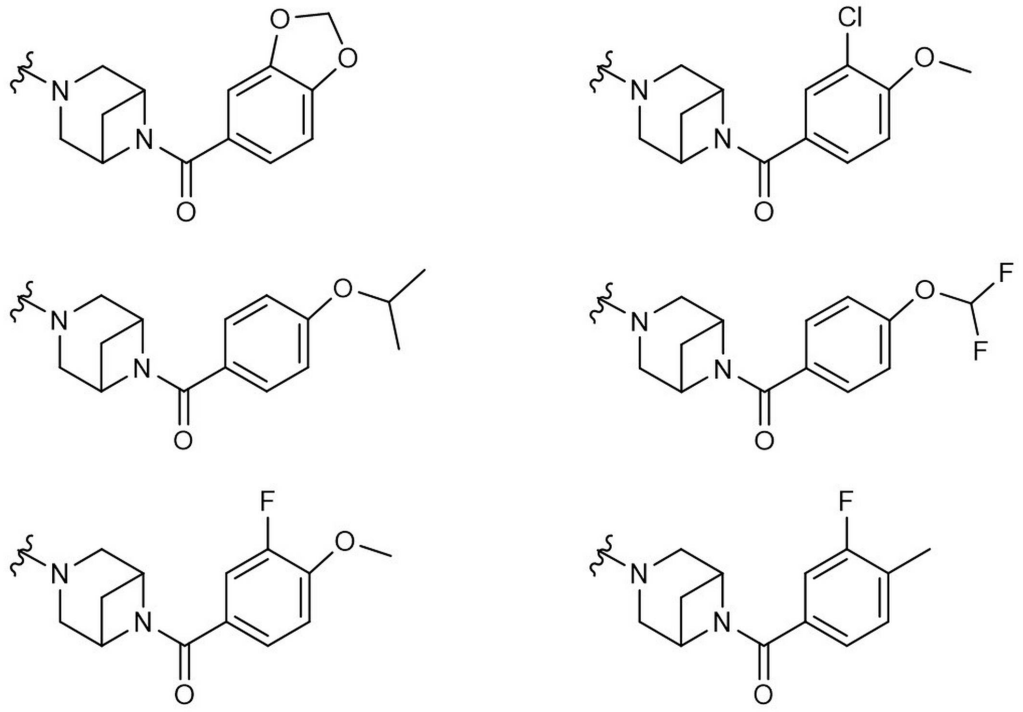
【化７９】



【０２１８】

式中、波線は、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化８０】

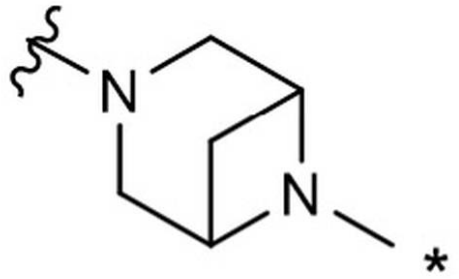


【０２１９】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換

されており、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ａｒ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ａｒ^{1}は、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

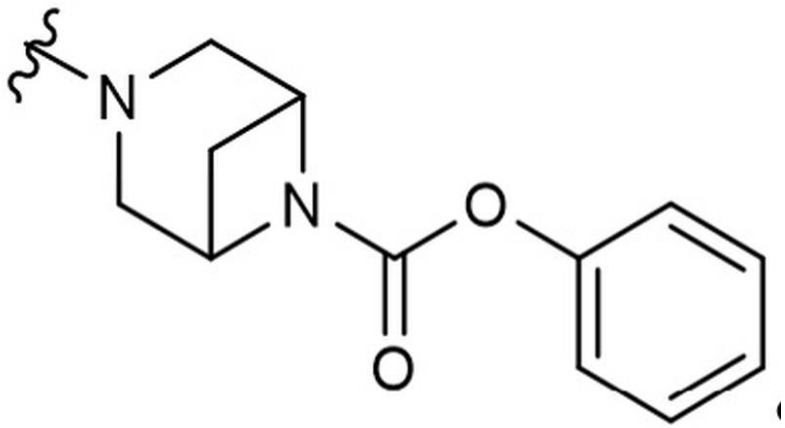
【化８１】



【０２２０】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

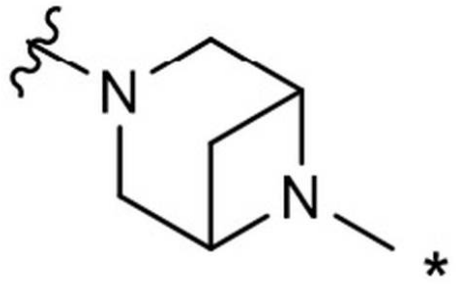
【化８２】



【０２２１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

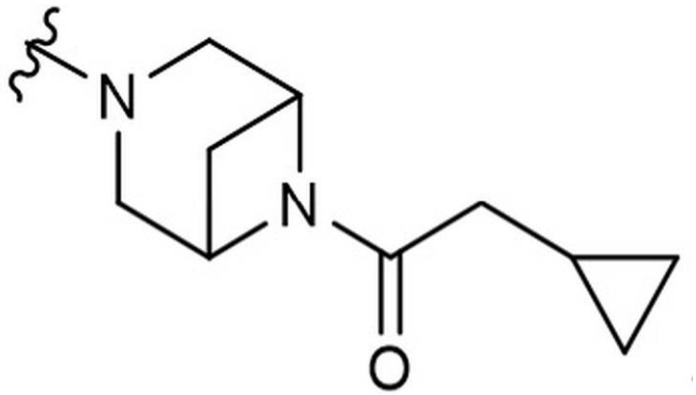
【化８３】



【０２２２】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

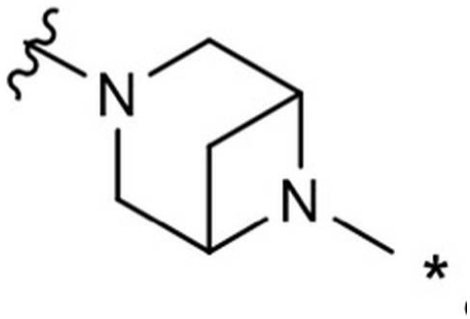
【化８４】



【０２２３】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）ＳＯ$_{2}$－であって、アルキル部分は、１～３個のフルオロで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ３アルキル）ＳＯ$_{2}$－である。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化８５】

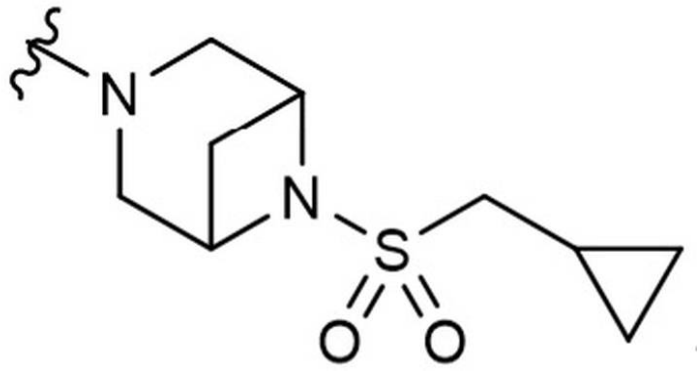


【０２２４】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非

限定的な例は、以下の構造を含む。

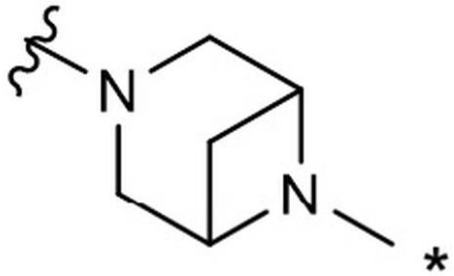
【化８６】



【０２２５】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－であり、$Ａｒ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、置換されていない。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

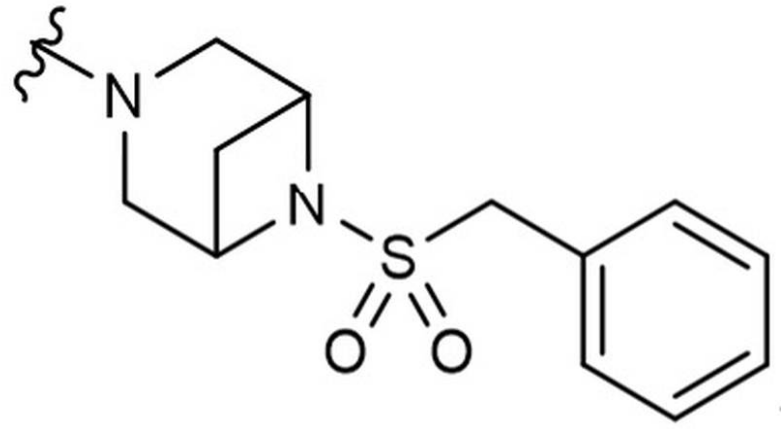
【化８７】



【０２２６】

式中、波線は、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

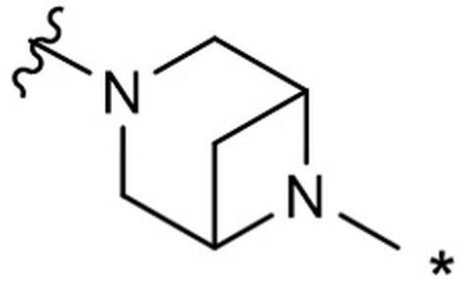
【化８８】



【０２２７】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

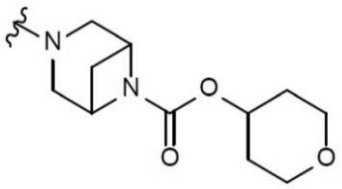
【化８９】

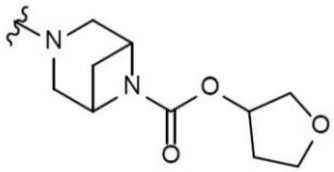


【０２２８】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化９０】

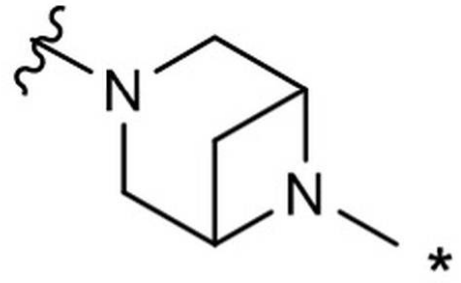




【０２２９】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{1}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

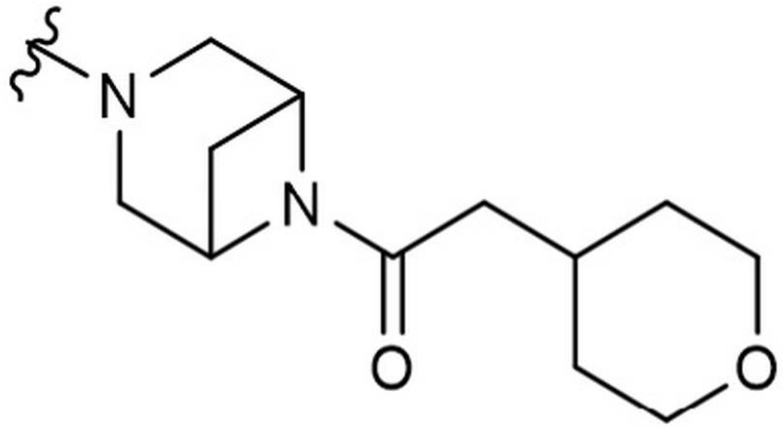
【化９１】



【０２３０】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

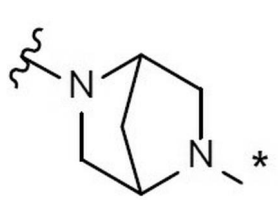
【化９２】

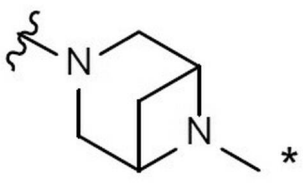


【０２３１】

式Ｉの一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有し、かつ任意に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有し、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、かつＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化９３】



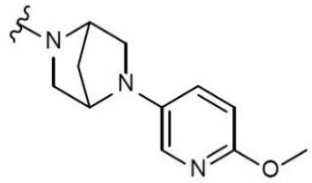
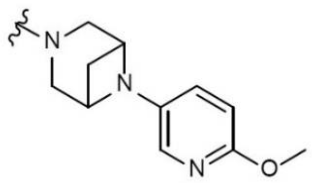


【０２３２】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非

限定的な例は、以下の構造を含む。

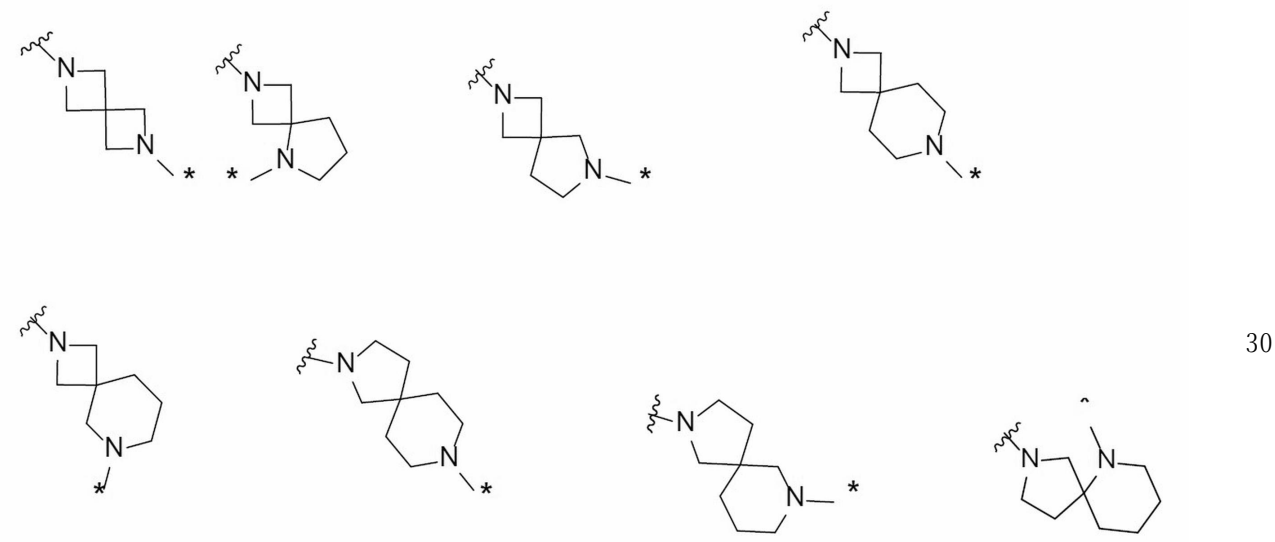
【化９４】

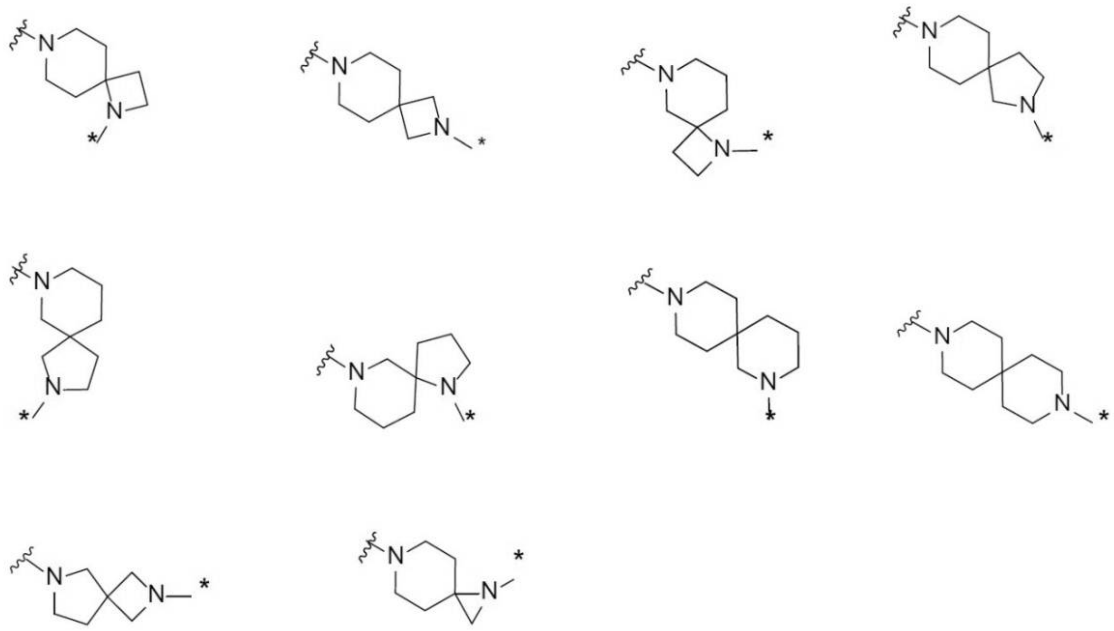
【０２３３】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。本明細書で使用される、環Ｄが飽和７～１１員架橋ヘテロスピロ環式環であるときの「２個の環窒素原子を有する」という句は、当該環窒素原子が式Ｉの環Ｄに示される２個の環窒素原子であり、環窒素原子のうちの１つが、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環に結合され、もう一方の環窒素原子が式Ｉに示されるＥ基に結合していることを意味する。環Ｄが２個の窒素原子を有する飽和７～１１員架橋ヘテロスピロ環式環であるときの非限定的な例は、以下の構造を含み、

【化９５－１】



【化９５－２】



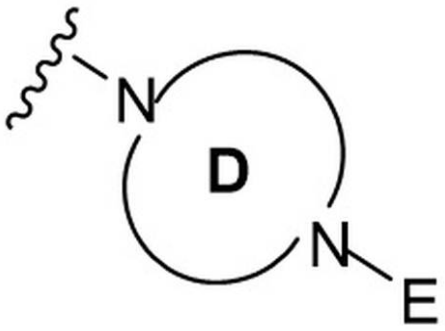
【０２３４】

式中、波線が、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクが、Ｅへの結合点を示し、当該環の各々が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０２３５】

環Ｄが、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であるときの一実施形態において、以下である式Ｉの環ＤおよびＥ部分は、

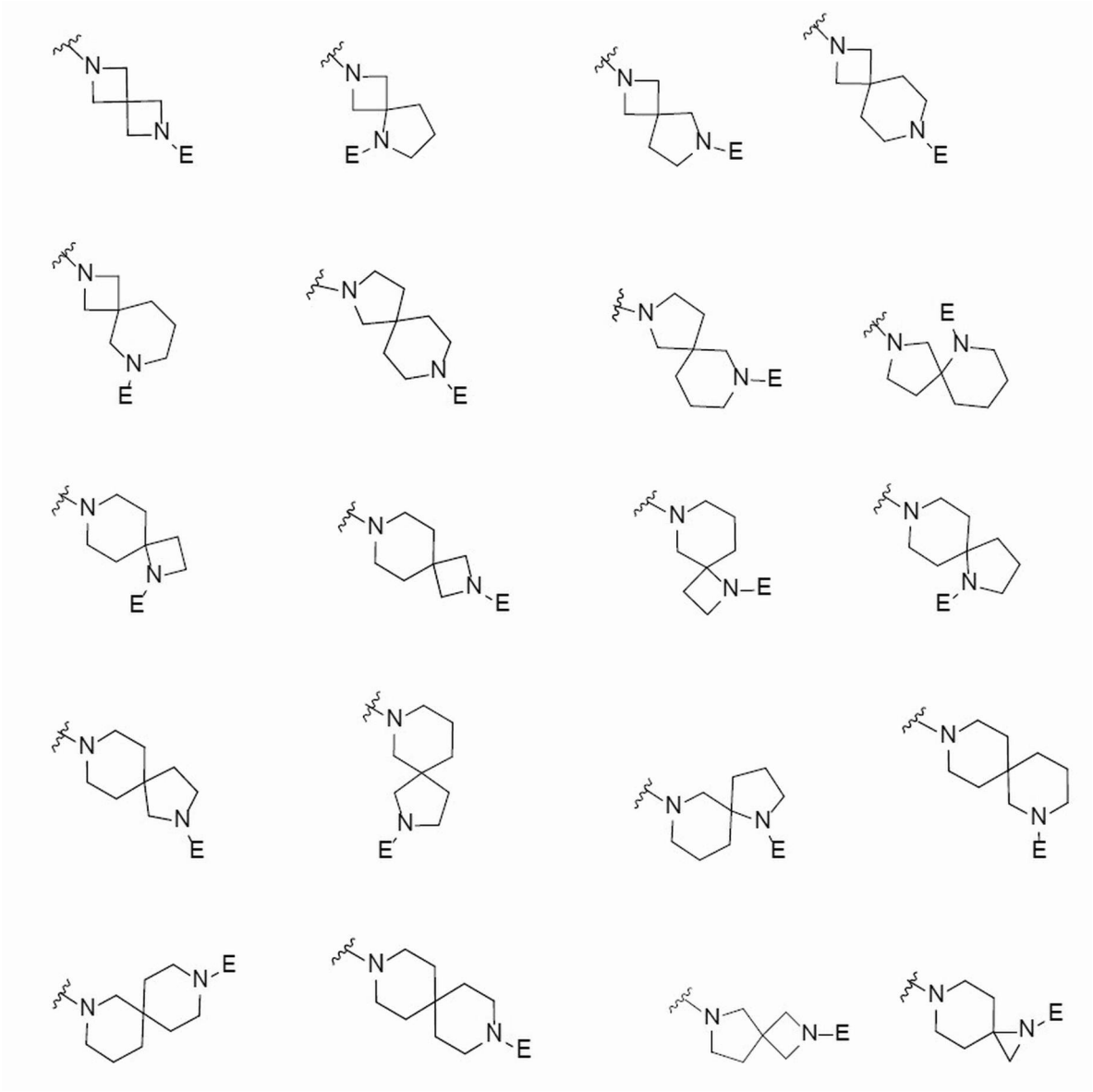
【化９６】



【０２３６】

非限定的な構造によって表され得、

【化９７】



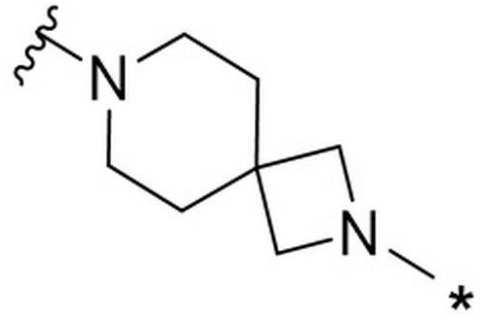
【０２３７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、当該環の各々は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０２３８】

一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化９８】



【０２３９】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。

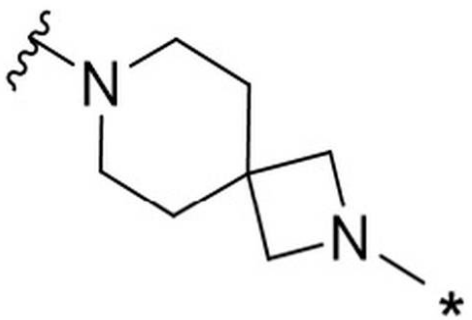
【０２４０】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（ａ）水素、（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－置換基（式中、Ｒ^{g}およびＲ^{h}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、（ｏ）Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－、（ｓ）Ａｒ^{1}ＳＯ$_{2}$－、（ｔ）ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－、（ｖ）Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}、および（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、からなる群から選択され、ｈｅｔＡｒ^{2}、Ａｒ^{1}、Ｒ^{3}、およびＲ^{4}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。

【０２４１】

一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表される２個の環窒素原子を有する飽和９員架橋複素環式環であり、

【化９９】



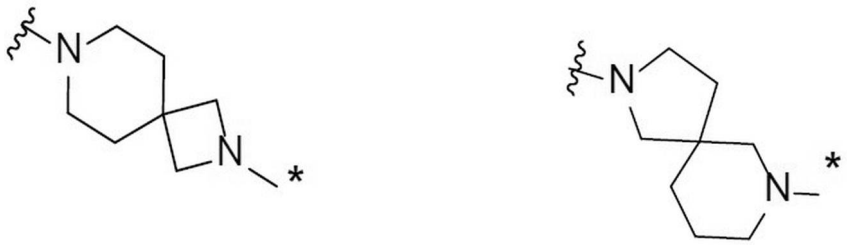
【０２４２】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（ａ）水素、（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、および（ｏ）R^3R^4ＮＣ（＝Ｏ）－、からなる群から選択される。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。

【０２４３】

一実施形態において、一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは水素である。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

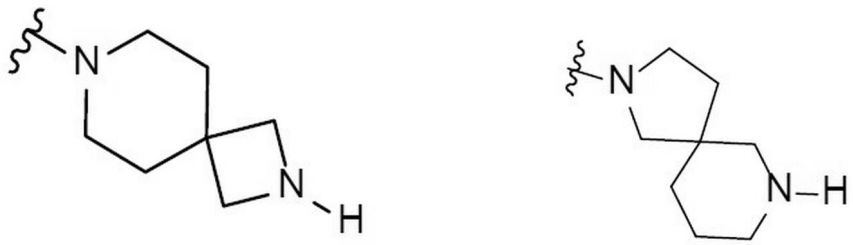
【化１００】



【０２４４】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

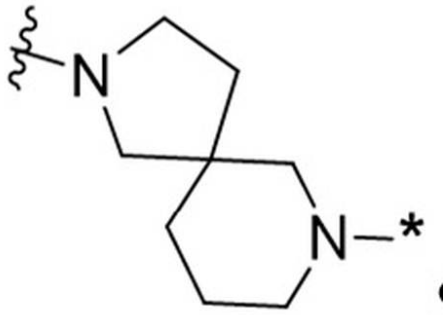
【化１０１】



【０２４５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキルである。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

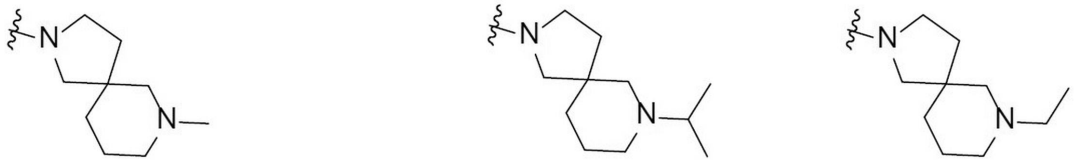
【化１０２】



【０２４６】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化１０３】



【０２４７】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロまたはＲ[g]Ｒ[h]Ｎ－（式中、Ｒ[g]およびＲ[h]が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

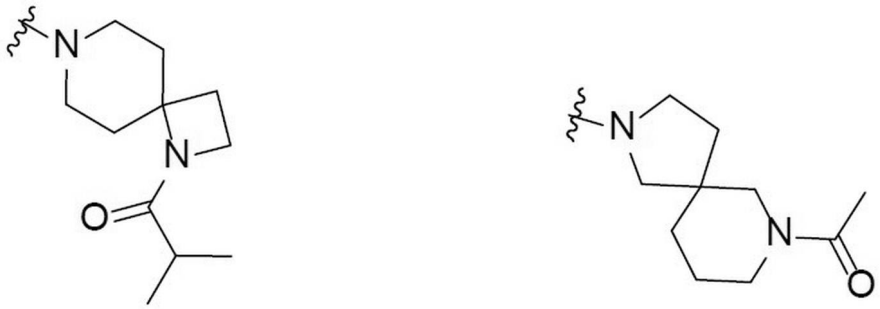
【化１０４】



【０２４８】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

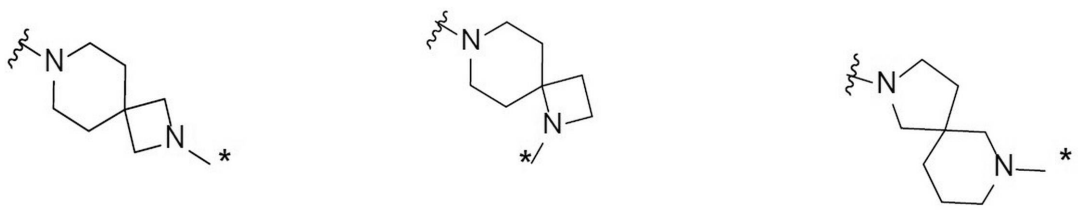
【化１０５】



【０２４９】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

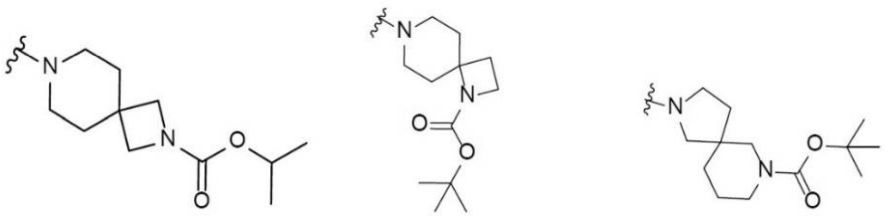
【化１０６】



【０２５０】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化１０７】

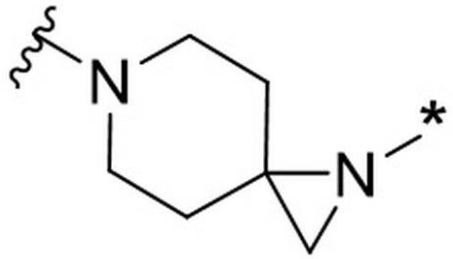


【０２５１】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$hetAr^2$Ｃ（＝Ｏ）－であり、$hetAr^2$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$hetAr^2$は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、$hetAr^2$は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、$hetAr^2$は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、かつＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

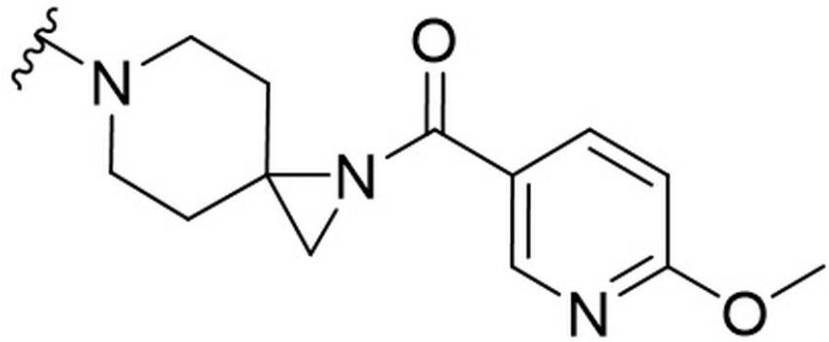
【化１０８】



【０２５２】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

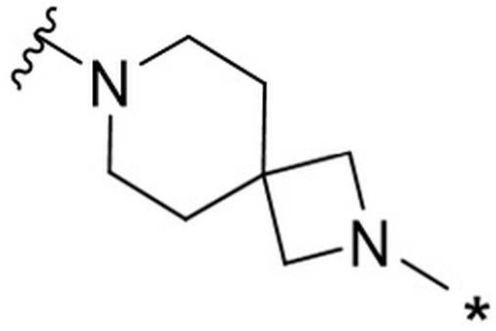
【化１０９】



【０２５３】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｒ^{3}はＨであり、Ｒ^{4}はＣ１－Ｃ６アルキルである。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

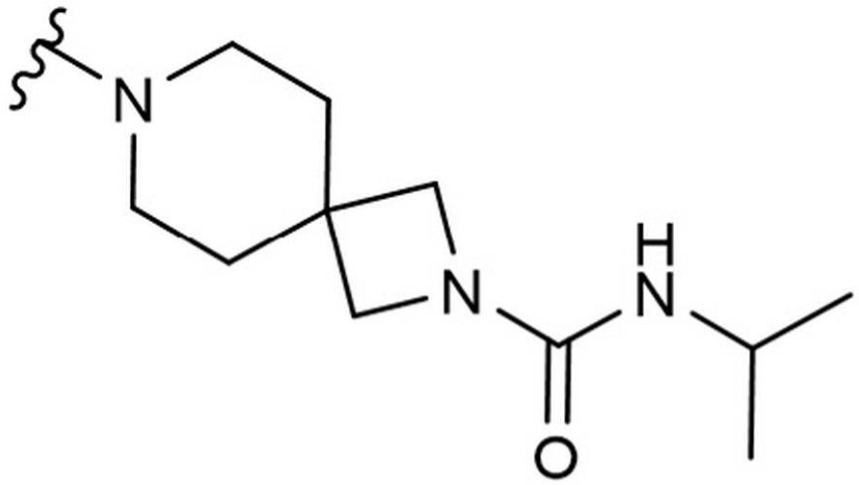
【化１１０】



【０２５４】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造を含む。

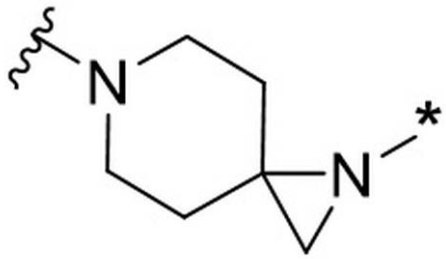
【化１１１】



【０２５５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}ＳＯ_{2}－$であり、$Ａｒ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

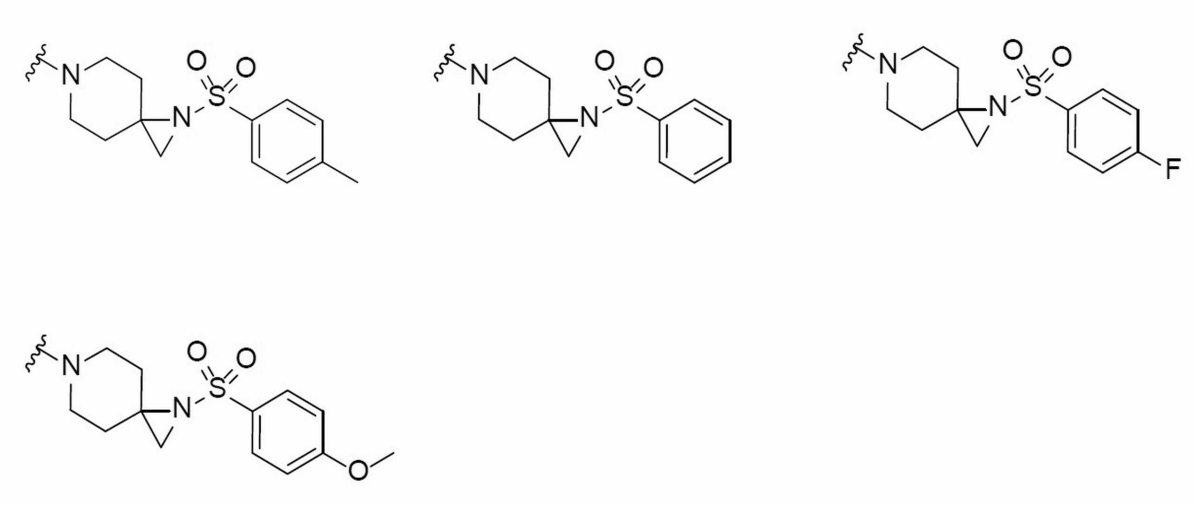
【化１１２】



【０２５６】

式中、波線は、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

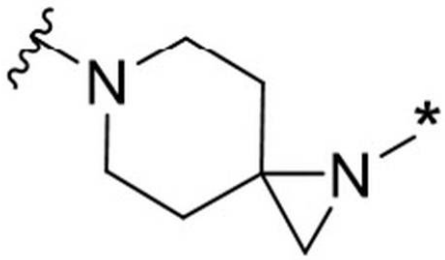
【化１１３】



【０２５７】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、かつＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

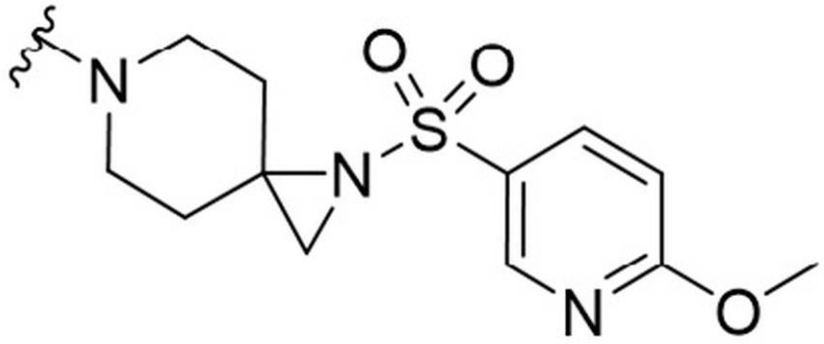
【化１１４】



【０２５８】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

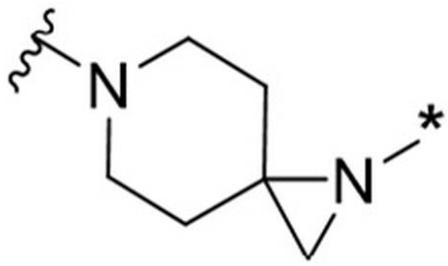
【化１１５】



【０２５９】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－$であり、$Ａｒ^{1}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$Ａｒ^{1}$は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

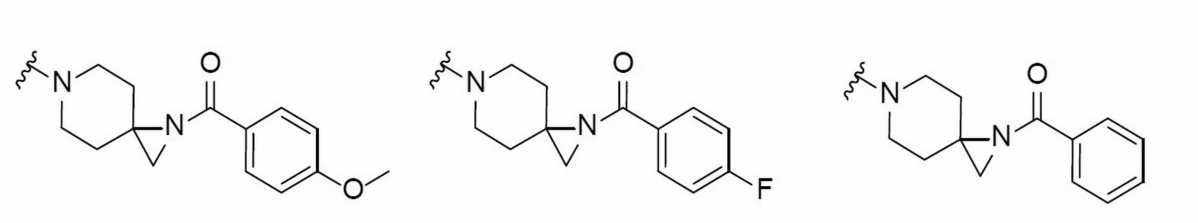
【化１１６】



【０２６０】

式中、波線は、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$を含む環へのＤの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

【化１１７】

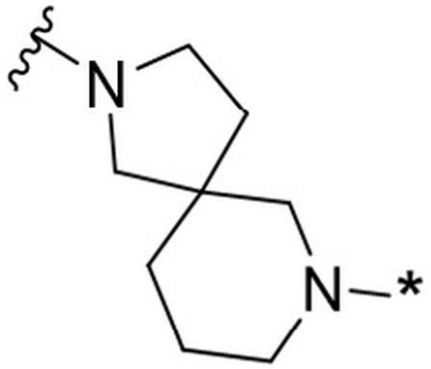


【０２６１】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、$ｈｅｔＡｒ^{2}$であり、$ｈｅｔＡｒ^{2}$は、式Ｉについて定義されるとおりである。一実施形態において、$ｈｅｔＡｒ^{2}$は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環である。一実施形態において、ｈｅｔＡ

r^2は、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、１～２個の環窒素原子を有する６員環であり、かつＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

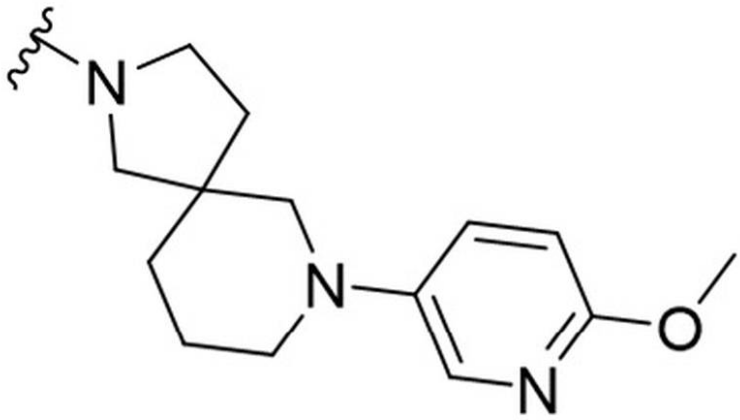
【化１１８】



【０２６２】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

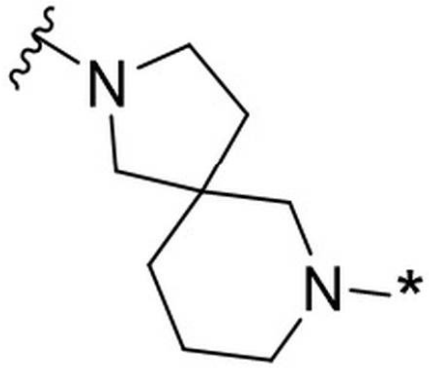
【化１１９】



【０２６３】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

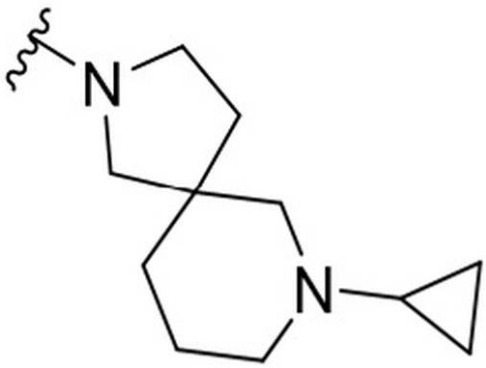
【化１２０】



【０２６４】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。非限定的な例は、以下の構造を含む。

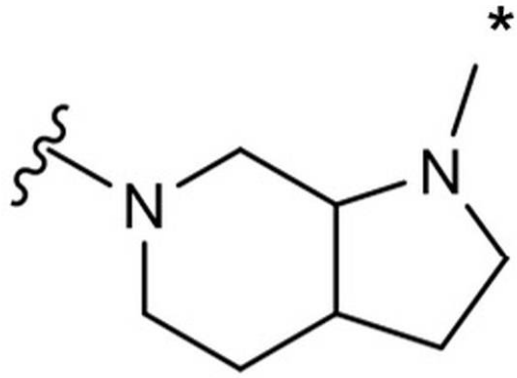
【化１２１】



【０２６５】

一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。本明細書で使用される、環Ｄが飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であるときの「２個の環窒素原子を有する」という句は、当該環窒素原子が式Ｉの環Ｄに示される２個の環窒素原子であり、環窒素原子のうちの１つが、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環に結合され、もう一方の環窒素原子が式Ｉに示されるＥ基に結合していることを意味する。縮合環には、５，５、５，６、６，５、および６，６縮合環系が含まれる。一実施形態において、当該環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化１２２】

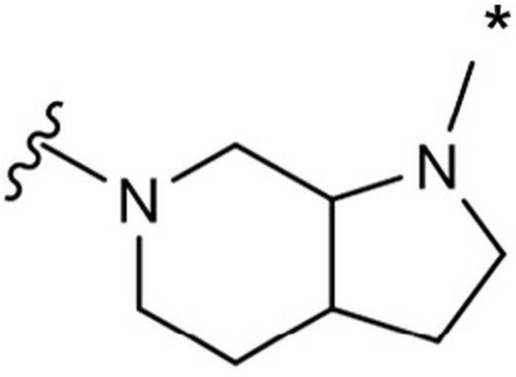


【０２６６】
式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。

【０２６７】
一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、式Ｉについて定義されるとおりである。

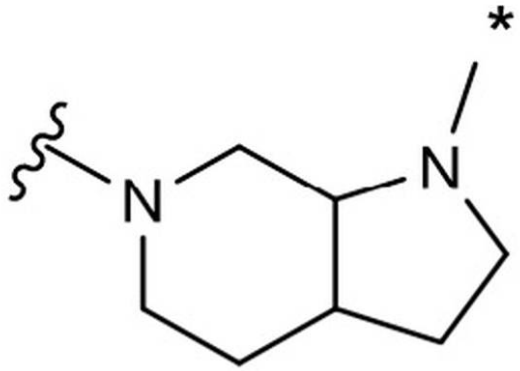
【０２６８】
一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、水素または（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化１２３】

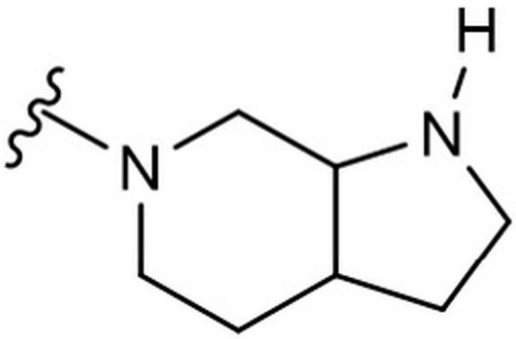


【０２６９】
式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０２７０】
一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、水素である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、
【化１２４】

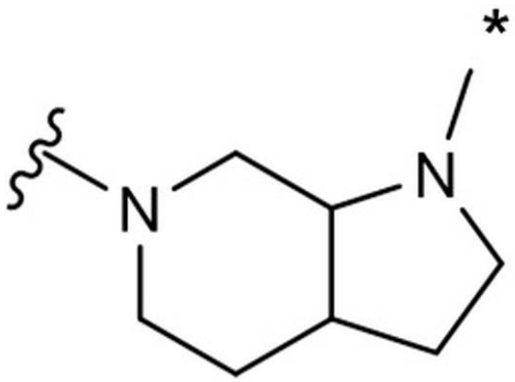


【０２７１】
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。
【化１２５】



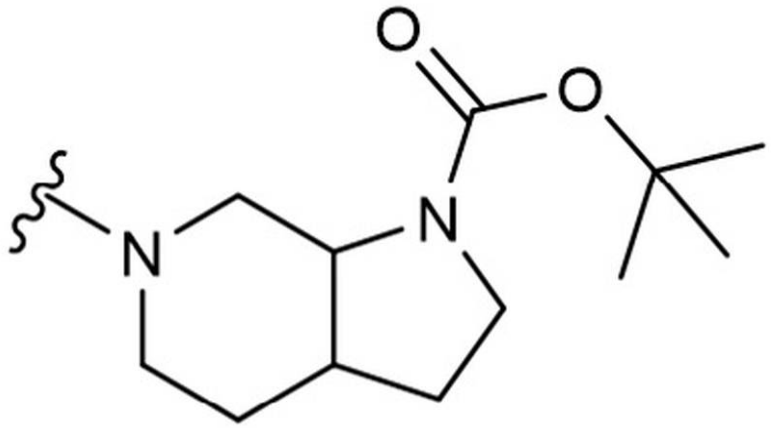
【０２７２】
一実施形態において、環Ｄは、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、当該環は、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、環Ｄは、以下の構造によって表され、

【化１２６】



【０２７３】
式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示す。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。非限定的な例は、以下の構造である。

【化１２７】



【０２７４】
一実施形態において、式Ｉは、式Ｉ－Ａの化合物を含み、式中、

【０２７５】
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、

【０２７６】
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、－CH_2CN、または－ＣＨ（ＣＮ）CH_3であり、

【０２７７】
Ｂが、

【０２７８】
（ａ）水素、

【０２７９】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、

【０２８０】
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、

【０２８１】

（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、

【０２８２】

（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０２８３】

（ｆ）（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０２８４】

（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、

【０２８５】

（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、

【０２８６】

（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、

【０２８７】

（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^a－、

【０２８８】

（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－、

【０２８９】

（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ｃ１－Ｃ４アルキル部分およびＣ１－Ｃ６アルキル部分の各々が、任意にかつ独立して、１～３個のフルオロで置換されている、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または

【０２９０】

（ｍ）（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、R^1およびR^2が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、

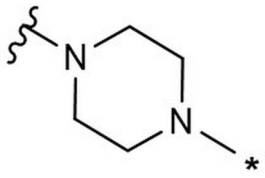
【０２９１】

ｈｅｔＣｙｃ^a－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、または、ｈｅｔＣｙｃ^{a}が、オキソで置換されており、

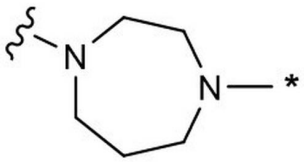
【０２９２】

環Ｄは、

【化１２８】



または



であり、

【０２９３】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への結合点を示し、アスタリスクは、Ｅ基への結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。

【０２９４】

Ｅが、

【０２９５】

（ａ）水素、

【０２９６】

（ｃ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０２９７】

（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはR^gR^hN－置換基（式中、R^gおよびR^hが独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０２９８】

（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０２９９】

（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３００】

（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、または当該シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３０１】

（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０３０２】

（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、R^mR^nN－、もしくは$R^mR^nN-CH_2$－（式中、各R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３０３】

（ｊ）ｈｅｔAr^2Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔAr^2Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０３０４】

（ｋ）ｈｅｔAr^2（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が

、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３０５】

（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３０６】

（ｍ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３０７】

（ｎ）ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０３０８】

（ｏ）Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－、または

【０３０９】

（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}、であり、

【０３１０】

Ａｒ^{1}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－（式中、Ｒ^{e}およびＲ^{f}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（Ｒ^{p}Ｒ^{q}Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、Ｒ^{p}およびＲ^{q}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔＡｒ^{a}）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅｔＡｒ^{a}が、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、またはＡｒ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環式環に縮合したフェニル環であり、

【０３１１】

ｈｅｔＡｒ^{2}が独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－（式中、Ｒ^{e}およびＲ^{f}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、

【０３１２】

ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環式環であり、当該複素環式環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、

【０３１３】

Ｒ^{4}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０３１４】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。

【０３１５】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０３１６】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、ＡはＣＮである。

【０３１７】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮである。

【０３１８】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－

Ｃ６アルキルである。

【０３１９】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。

【０３２０】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキル－である。

【０３２１】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、アルキル部分は、置換されていない。

【０３２２】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。

【０３２３】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキル－である。

【０３２４】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。

【０３２５】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ar^1および$hetAr^2$は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３２６】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはAr^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ar^1は、非置換フェニルであり、$hetAr^2$は、１～２個の環窒素原子を有する５～６員複素環式環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。式Ｉ－Ａの一実施形態において、$hetAr^2$は、１～２個の環窒素原子を有する６員複素環式環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。

【０３２７】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはAr^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ar^1および$het Ar^2$は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３２８】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはAr^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ar^1および$het Ar^2$は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３２９】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ar^1は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３３０】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、$het Ar^2$は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３３１】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であるか、またはＥは、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ar^1は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３３２】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$het Ar^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはAr^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ar^1および$het Ar^2$は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。

【０３３３】
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂはヒドロキシ Ｃ２－Ｃ６アルキル－

であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ａｒ^{1}は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。

【０３３４】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、かつｈｅｔＡｒ^{2}が、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。

【０３３５】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、かつＡｒ^{1}が、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である。一実施形態において、Ａｒ^{1}は、非置換フェニルである。一実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、置換されていない、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。

【０３３６】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{2}はＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－またはＡｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－またはＡｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}およびＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３３７】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{2}はＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であり、Ａｒ^{1}は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

【０３３８】

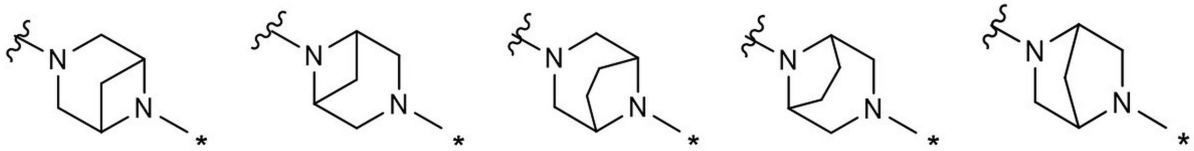
式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{2}はＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、Ａｒ^{1}は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。

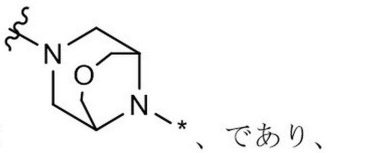
【０３３９】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、環Ｄは、置換されておらず、Ｘ^{2}はＮであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}およびＡ

r^1は、式Ｉ－Ａについて定義されるとおりである。
【０３４０】
一実施形態において、式Ｉは、式Ｉ－Ｂの化合物を含み、式中、
【０３４１】
X^1、X^2、X^3、およびX^4が独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、
【０３４２】
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、－CH_2CN、または－ＣＨ（ＣＮ）CH_3であり、
【０３４３】
Ｂが、
【０３４４】
（ａ）水素、
【０３４５】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
【０３４６】
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
【０３４７】
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
【０３４８】
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０３４９】
（ｆ）（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、ＯＨで任意に置換され、R^1およびR^2が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０３５０】
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【０３５１】
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【０３５２】
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【０３５３】
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^a－、
【０３５４】
（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、当該シクロアルキルが、ＯＨで任意に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－、
【０３５５】
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ｃ１－Ｃ４アルキル部分およびＣ１－Ｃ６アルキル部分の各々が、任意にかつ独立して、１～３個のフルオロで置換されている、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または

【０３５６】
（ｍ）（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、Ｒ[1]およびＲ[2]が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、であり、
【０３５７】
ｈｅｔＣｙｃ[a]－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されているか、または、ｈｅｔＣｙｃ[a]が、オキソで置換されており、
【０３５８】
環Ｄは、
【化１２９】





または 、であり、
【０３５９】
式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、
【０３６０】
Ｅが、
【０３６１】
（ａ）水素、
【０３６２】
（ｂ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、
【０３６３】
（ｃ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０３６４】
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【０３６５】
（ｅ）（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【０３６６】
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
【０３６７】
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【０３６８】
（ｈ）Ａｒ[1]Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０３６９】
（ｉ）Ａｒ[1]（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ

、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、R^mR^nN－、もしくは$R^mR^nN-CH_2$－（式中、各R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３７０】

（ｊ）$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

【０３７１】

（ｋ）$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている、$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３７２】

（ｌ）$hetAr^2$Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３７３】

（ｍ）$hetCyc^1$Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３７４】

（ｏ）R^3R^4ＮＣ（＝Ｏ）－、

【０３７５】

（ｐ）Ar^1R^3ＮＣ（＝Ｏ）－、

【０３７６】

（ｑ）$hetAr^2$Ｎ（R^3）Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３７７】

（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、

【０３７８】

（ｔ）$hetAr^2SO_2$－、

【０３７９】

（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、

【０３８０】

（ｖ）Ar^1Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３８１】

（ｗ）Ar^1ＯＣ（＝Ｏ）－、

【０３８２】

（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）CH_2Ｃ（＝Ｏ）－、

【０３８３】

（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、

【０３８４】

（ｚ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、

【０３８５】

（ａａ）$hetCyc^1$－ＯＣ（＝Ｏ）－、

【０３８６】

（ｂｂ）$hetCyc^1-CH_2$－Ｃ（＝Ｏ）－、または

【０３８７】

（ｃｃ）$hetAr^2$、であり、

【０３８８】

Ar^1が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、R^eR^fＮ－（式中、R^eおよびR^fが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（R^pR^qＮ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、R^pおよびR^qが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（$hetAr^a$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、$hetAr^a$が、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）からなる群から独

立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、またはＡｒ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環式環に縮合したフェニル環であり、

【０３８９】

ｈｅｔＡｒ^{2}が独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意に置換された）、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－（式中、Ｒ^{e}およびＲ^{f}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、

【０３９０】

ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環式環であり、当該複素環式環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されており、

【０３９１】

Ｒ^{3}が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、

【０３９２】

Ｒ^{4}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０３９３】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０３９４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

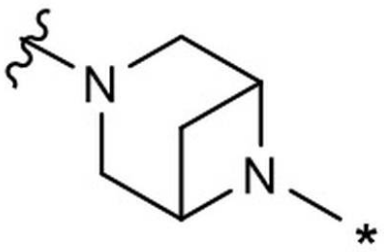
【０３９５】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、ＡはＣＮである。

【０３９６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、環Ｄは、

【化１３０】



であり、

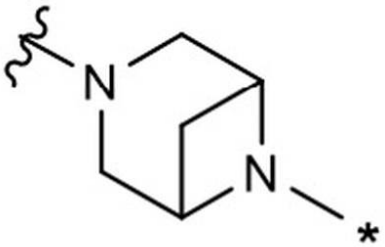
【０３９７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。

【０３９８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、環Ｄは、

【化１３１】



であり、

【０３９９】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、置換されていない。

【０４００】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、または（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。

【０４０１】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。

【０４０２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。

【０４０３】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキル－である。

【０４０４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。

【０４０５】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりである。

【０４０６】

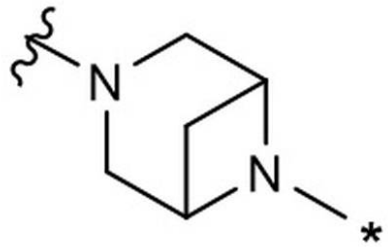
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりである。

【０４０７】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。式Ｉ

－Ｂの一実施形態において、Ｂは、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０４０８】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。
【０４０９】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。
【０４１０】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。
【０４１１】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりである。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。
【０４１２】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりである。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。
【０４１３】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１３２】



であり、

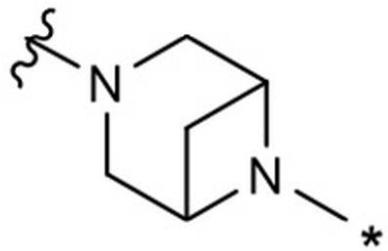
【０４１４】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

【０４１５】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１３３】



であり、

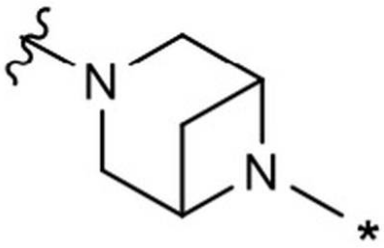
【０４１６】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

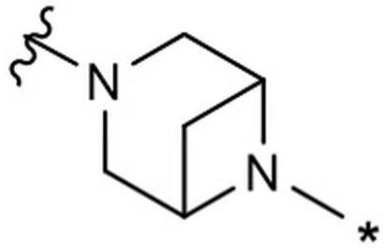
【０４１７】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり

、環Ｄは、
【化１３４】

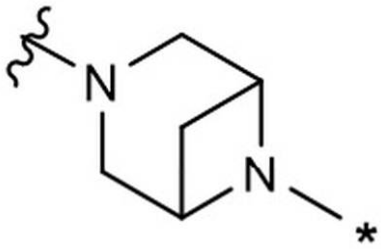


であり、
【０４１８】
式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。
【０４１９】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ[1]Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ[1]は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、
【化１３５】



であり、
【０４２０】
式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。
【０４２１】
式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ[1]Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ[a]は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１３６】



であり、

【０４２２】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されている。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

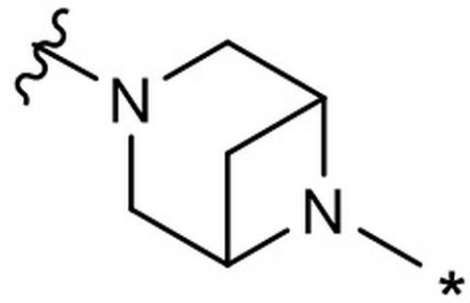
【０４２３】

式Ｉ－Ａの一実施形態において、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であり、ｈｅｔＡｒ^2、Ａｒ^1、およびR^3は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。

【０４２４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１３７】



であり、

【０４２５】

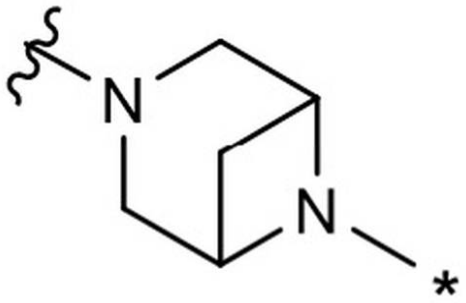
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロ

アルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}、Ａｒ^{1}、およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４２６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１３８】



であり、

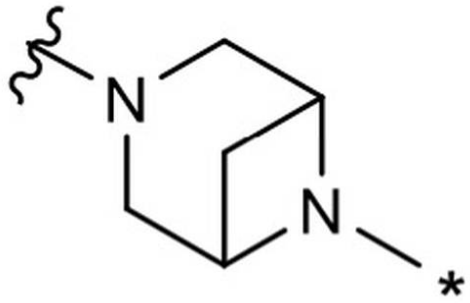
【０４２７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルである。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４２８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１３９】



であり、

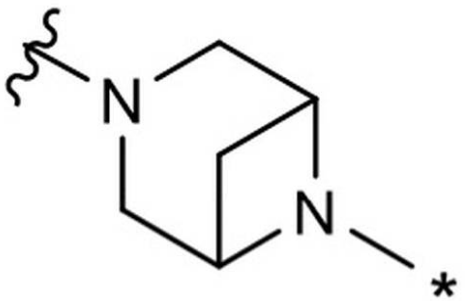
【０４２９】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４３０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１４０】



であり、

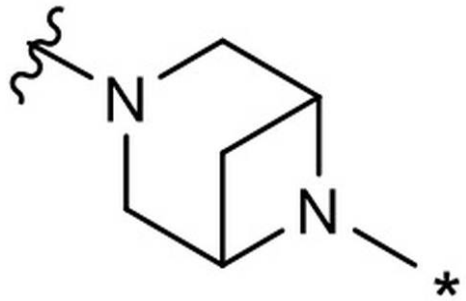
【０４３１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－であり、Ａｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４３２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、環Ｄは、

【化１４１】



であり、

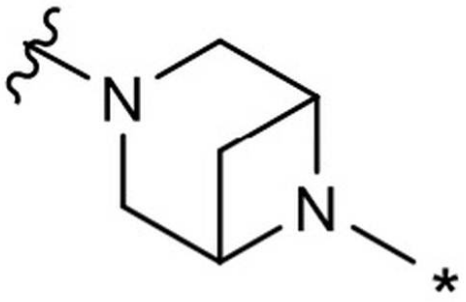
【０４３３】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－である。式Ｉ－Ｂの一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４３４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４２】



であり、

【０４３５】

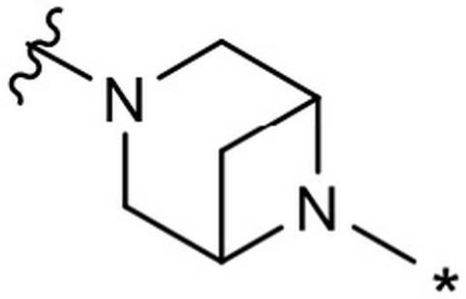
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であり、ｈｅｔＡｒ^2、Ａｒ^1、およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨで

ある。

【０４３６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４３】



であり、

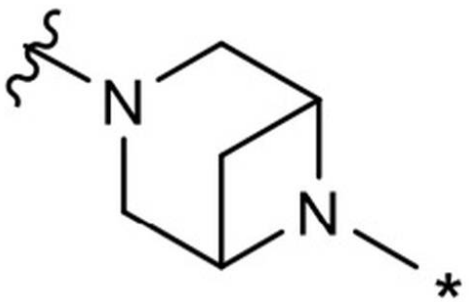
【０４３７】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であり、ｈｅｔＡｒ^2、Ａｒ^1、およびR^3は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４３８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４４】



であり、

【０４３９】

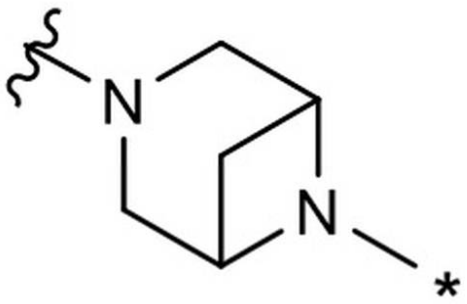
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロ

で任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}、Ａｒ^{1}、およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４４０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１４５】



であり、

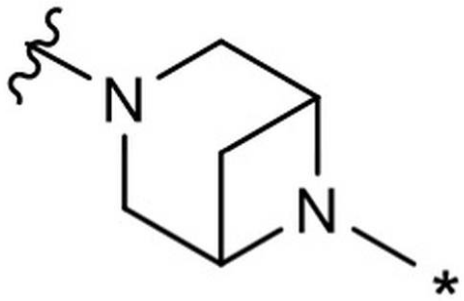
【０４４１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}、Ａｒ^{1}、およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４４２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１４６】



であり、

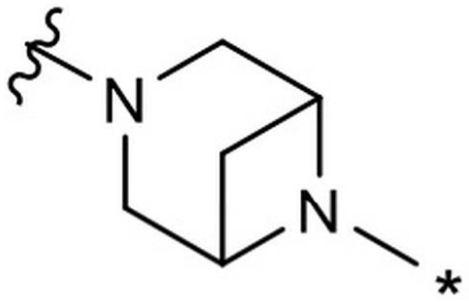
【０４４３】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であり、ｈｅｔＡｒ^2、Ａｒ^1、およびR^3は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４４４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４７】



であり、

【０４４５】

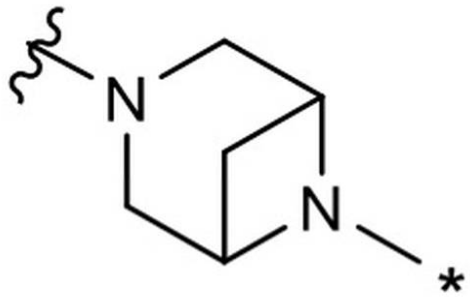
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態に

おいて、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４４６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４８】



であり、

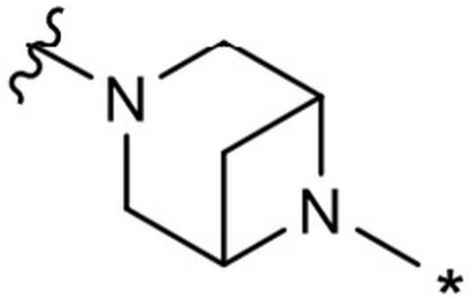
【０４４７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４４８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１４９】



であり、

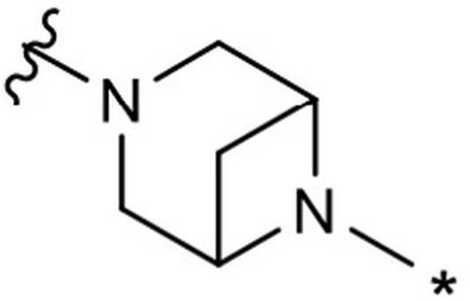
【０４４９】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ar^1R^3NC（＝Ｏ）－であり、Ar^1およびR^3は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４５０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５０】



であり、

【０４５１】

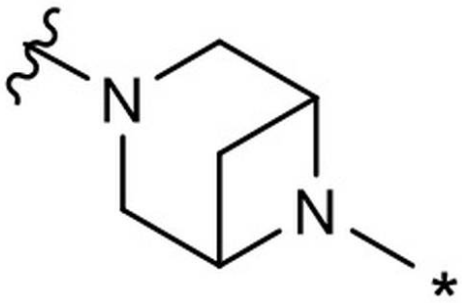
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－である。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４５２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨで

あるか、またはX[1]およびX[3]は、Nであり、X[2]およびX[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５１】



であり、

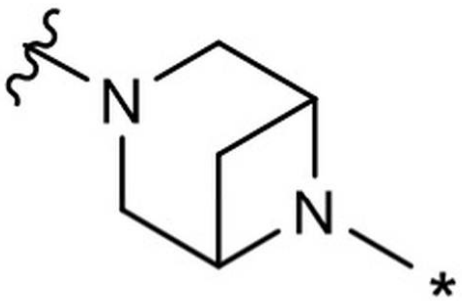
【０４５３】

式中、波線は、X[1]、X[2]、X[3]、およびX[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキル、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ（＝Ｏ）－、Ａｒ[1]Ｒ[3]ＮＣ（＝Ｏ）－、または（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であり、ｈｅｔＡｒ[2]、Ａｒ[1]、およびＲ[3]は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X[1]はNであり、X[2]、X[3]、およびX[4]は、ＣＨである。一実施形態において、X[1]およびX[3]は、Nであり、X[2]およびX[4]は、ＣＨである。

【０４５４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X[1]はNであり、X[2]、X[3]、およびX[4]は、ＣＨであるか、またはX[1]およびX[3]は、Nであり、X[2]およびX[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５２】



であり、

【０４５５】

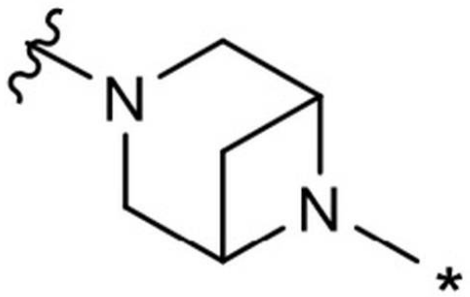
式中、波線は、X[1]、X[2]、X[3]、およびX[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ

１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４５６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５３】



であり、

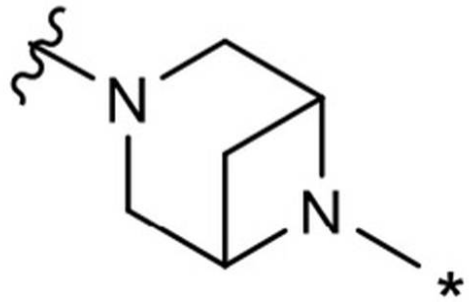
【０４５７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、当該環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４５８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５４】



であり、

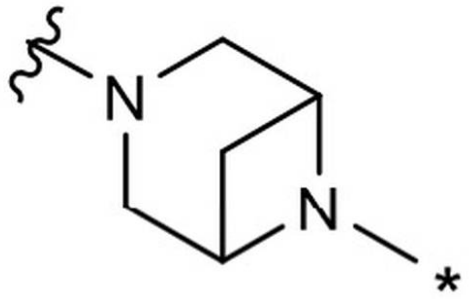
【０４５９】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－であり、Ａｒ^{1}およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４６０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５５】



であり、

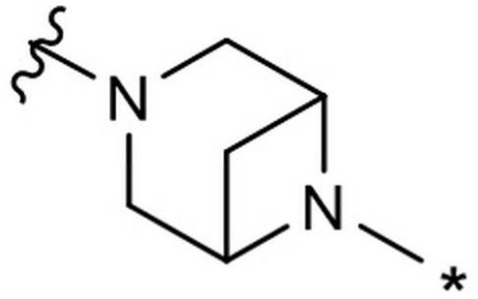
【０４６１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－である。一実施形態において、環Ｄは置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４６２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５６】



であり、

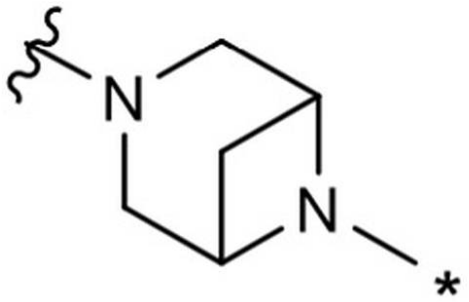
【０４６３】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）であって、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲンおよびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４６４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５７】



であり、

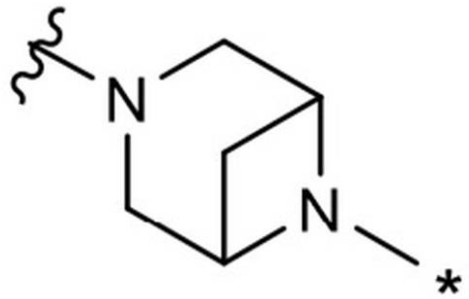
【０４６５】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されており、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ハロゲンおよびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４６６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５８】



であり、

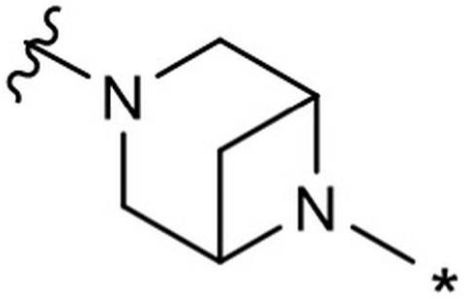
【０４６７】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ（＝Ｏ）であって、ｈｅｔＡｒ[2]が、ハロゲンおよびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ（＝Ｏ）であり、ｈｅｔＡｒ[2]は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

【０４６８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１５９】



であり、

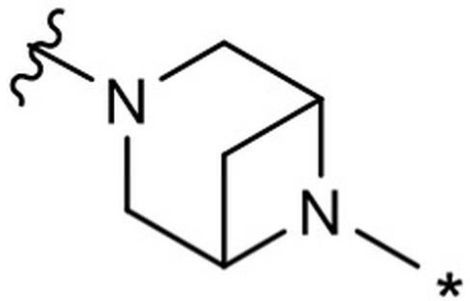
【０４６９】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、Ａｒ[1]Ｎ（Ｒ[3]）Ｃ（＝Ｏ）であり、Ａｒ[1]およびＲ[3]は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

【０４７０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１６０】



であり、

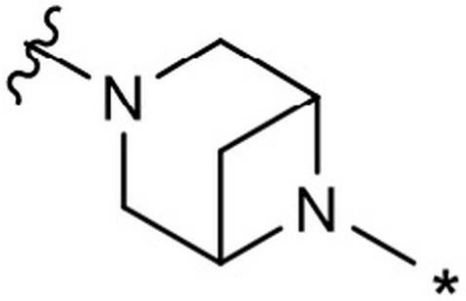
【０４７１】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＡｒ[2]Ｃ（＝Ｏ）であり、ｈｅｔＡｒ[2]は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

【０４７２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１６１】



であり、

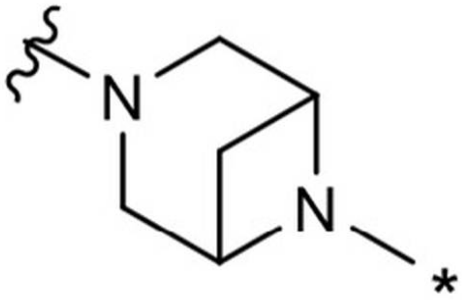
【０４７３】

式中、波線は、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ[2]は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨである。

【０４７４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨであるか、またはＸ[1]およびＸ[3]は、Ｎであり、Ｘ[2]およびＸ[4]は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１６２】



であり、

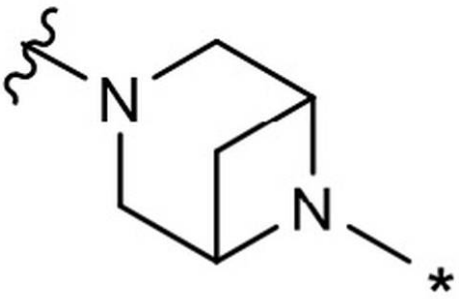
【０４７５】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４７６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１６３】



であり、

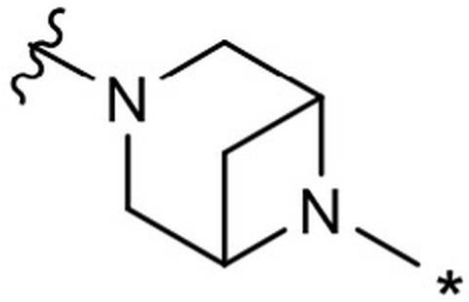
【０４７７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４７８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、環Ｄは、

【化１６４】



であり、

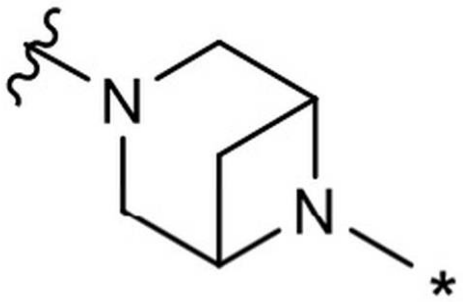
【０４７９】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４８０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１６５】



であり、

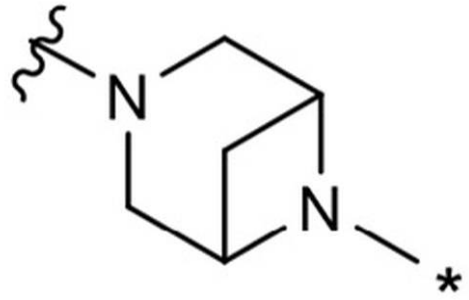
【０４８１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４８２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１６６】



であり、

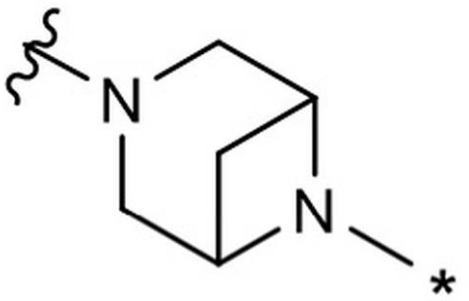
【０４８３】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４８４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１６７】



であり、

【０４８５】

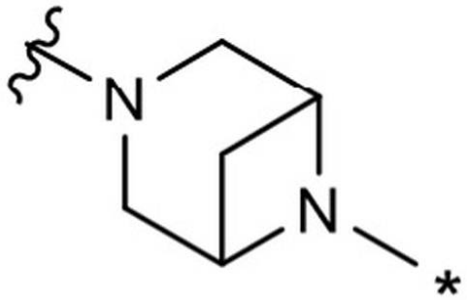
式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロ

アルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－であり、Ａｒ^{1}およびＲ^{3}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４８６】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＡｒ^{1}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１６８】



であり、

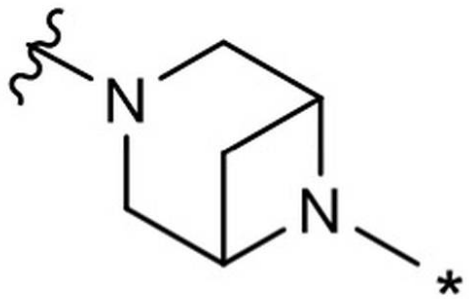
【０４８７】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４８８】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１６９】



であり、

【０４８９】

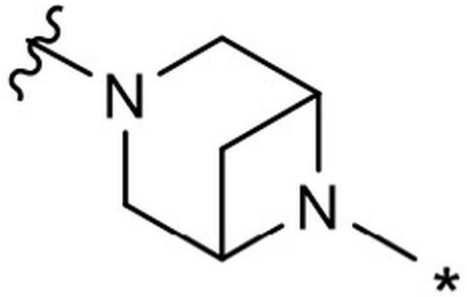
式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換され

たＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４９０】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１７０】



であり、

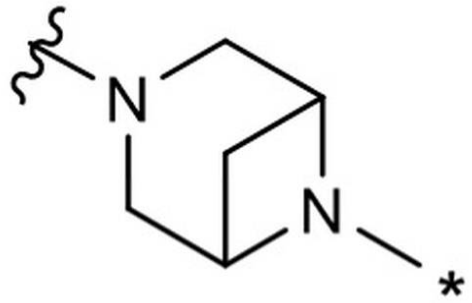
【０４９１】

式中、波線は、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－であり、ｈｅｔＡｒ^{2}は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、ｈｅｔＡｒ^{2}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、かつハロゲン、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、およびＣ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意に置換された）からなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意に置換されている。一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨである。一実施形態において、Ｘ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨである。

【０４９２】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、Ｘ^{1}はＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}は、ＣＨであるか、またはＸ^{1}およびＸ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{2}およびＸ^{4}は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１７１】



であり、

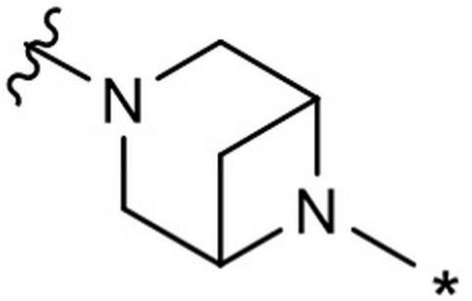
【０４９３】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、Ar^1R^3NC（＝Ｏ）－であり、Ar^1およびR^3は、式Ｉ－Ｂについて定義されるとおりである。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４９４】

式Ｉ－Ｂの一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨであるか、またはX^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、（$hetCyc^a$）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であり、$hetCyc^a$は、式Ｉ－Ｂについて定義されたとおりであり、環Ｄは、

【化１７２】



であり、

【０４９５】

式中、波線は、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、環Ｄは、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意に置換されており、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－である。一実施形態において、環Ｄは、置換されていない。一実施形態において、X^1はＮであり、X^2、X^3、およびX^4は、ＣＨである。一実施形態において、X^1およびX^3は、Ｎであり、X^2およびX^4は、ＣＨである。

【０４９６】

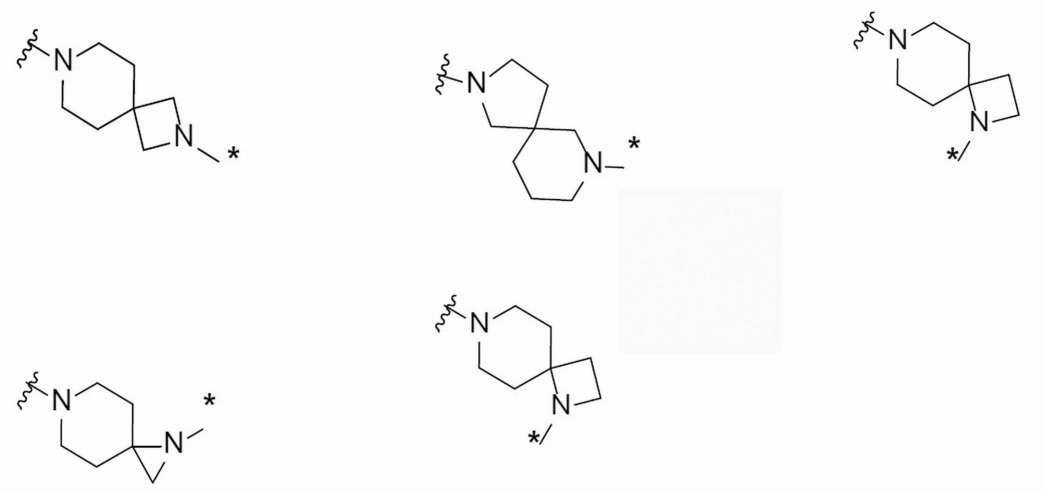
一実施形態において、式Ｉは、式Ｉ－Ｃの化合物を含み、式中、

【０４９７】

X^1、X^2、X^3、およびX^4が独立して、ＣＨ、ＣＦ、またはＮであり、X^1、X^2

、X^3、およびX^4のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、
【０４９８】
Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、－CH_2ＣＮ、または－ＣＨ（ＣＮ）CH_3であり、
【０４９９】
Ｂは、
【０５００】
（ａ）水素、
【０５０１】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
【０５０２】
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
【０５０３】
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
【０５０４】
（ｅ）１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０５０５】
（ｆ）（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、R^1およびR^2が独立して、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
【０５０６】
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルキル置換基で任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【０５０７】
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
【０５０８】
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、または
【０５０９】
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^a、であり、
【０５１０】
ｈｅｔＣｙｃ^{a}は、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、かつＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意に置換された）、またはヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル－で任意に置換されており、
【０５１１】
環Ｄは、

【化１７３】



【０５１２】
式中、波線は、環ＤのＸ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]を含む環への結合点を示し、アスタリスクは、Ｅへの結合点を示し、
【０５１３】
Ｅは、
【０５１４】
（ａ）水素、
【０５１５】
（ｂ）１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
【０５１６】
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、当該アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＲ[g]Ｒ[h]Ｎ－置換基（式中、Ｒ[g]およびＲ[h]が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
【０５１７】
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）、
【０５１８】
（ｌ）ｈｅｔＡｒ[2]Ｃ（＝Ｏ）－、
【０５１９】
（ｏ）Ｒ[3]Ｒ[4]ＮＣ（＝Ｏ）－、
【０５２０】
（ｓ）Ａｒ[1]ＳＯ$_2$－、
【０５２１】
（ｔ）ｈｅｔＡｒ[2]ＳＯ$_2$－、
【０５２２】
（ｖ）Ａｒ[1]Ｃ（＝Ｏ）－、
【０５２３】
（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ[2]、または
【０５２４】
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、であり、
【０５２５】
Ｒ[3]が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
【０５２６】
Ｒ[4]が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０５２７】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、Ｘ[1]はＮであり、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]は、ＣＨで

ある。
【０５２８】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、ＡはＣＮである。
【０５２９】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、$Ｘ^{1}$はＮであり、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$は、ＣＨであり、ＡはＣＮである。
【０５３０】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。
【０５３１】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルである。式Ｉ－Ｃの一実施形態において、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ２－Ｃ６アルキルである。
【０５３２】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。
【０５３３】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、$Ｘ^{1}$はＮであり、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$はＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルである。
【０５３４】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、$Ｘ^{2}$はＮであり、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であり、Ｅは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である。
【０５３５】
式Ｉ－Ｃの一実施形態において、$Ｘ^{1}$はＮであり、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$は、ＣＨであり、ＡはＣＮであり、Ｂは、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である。一実施形態において、Ｂ基のアルキル部分は、置換されていない。
【０５３６】
式Ｉの化合物は、その薬学的に許容される塩を含む。さらに、式Ｉの化合物はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式Ｉの化合物を調製および／もしくは精製するための、ならびに／または式Ｉの化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であり得るような化合物の他の塩も含む。式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、一塩酸塩、二塩酸塩、トリフルオロ酢酸、およびジ－トリフルオロ酢酸塩が挙げられる。一実施形態において、式Ｉの化合物は、トリフルオロ酢酸および二塩酸塩を含む。
【０５３７】
式Ｉの化合物またはそれらの塩が溶媒和物の形態で単離することができ、したがって任意のそのような溶媒和物が本発明の範囲内に含まれることがさらに理解されよう。例えば、式Ｉの化合物およびそれらの塩は、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒との非溶媒和形態および溶媒和形態で存在することができる。
【０５３８】
一実施形態において、式Ｉの化合物は、実施例１～５６１の化合物ならびにそれらの立体異性体および薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む。一実施形態において、実施

例１～５６１の化合物は、遊離塩基形態の化合物である。一実施形態において、実施例１～５６１の化合物は、二塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

【０５３９】

「薬学的に許容可能な」という用語は、化合物またはその塩もしくは組成物が製剤を含む他の成分および／またはそれを用いて治療される患者と化学的および／または毒物学的に適合性があることを示す。

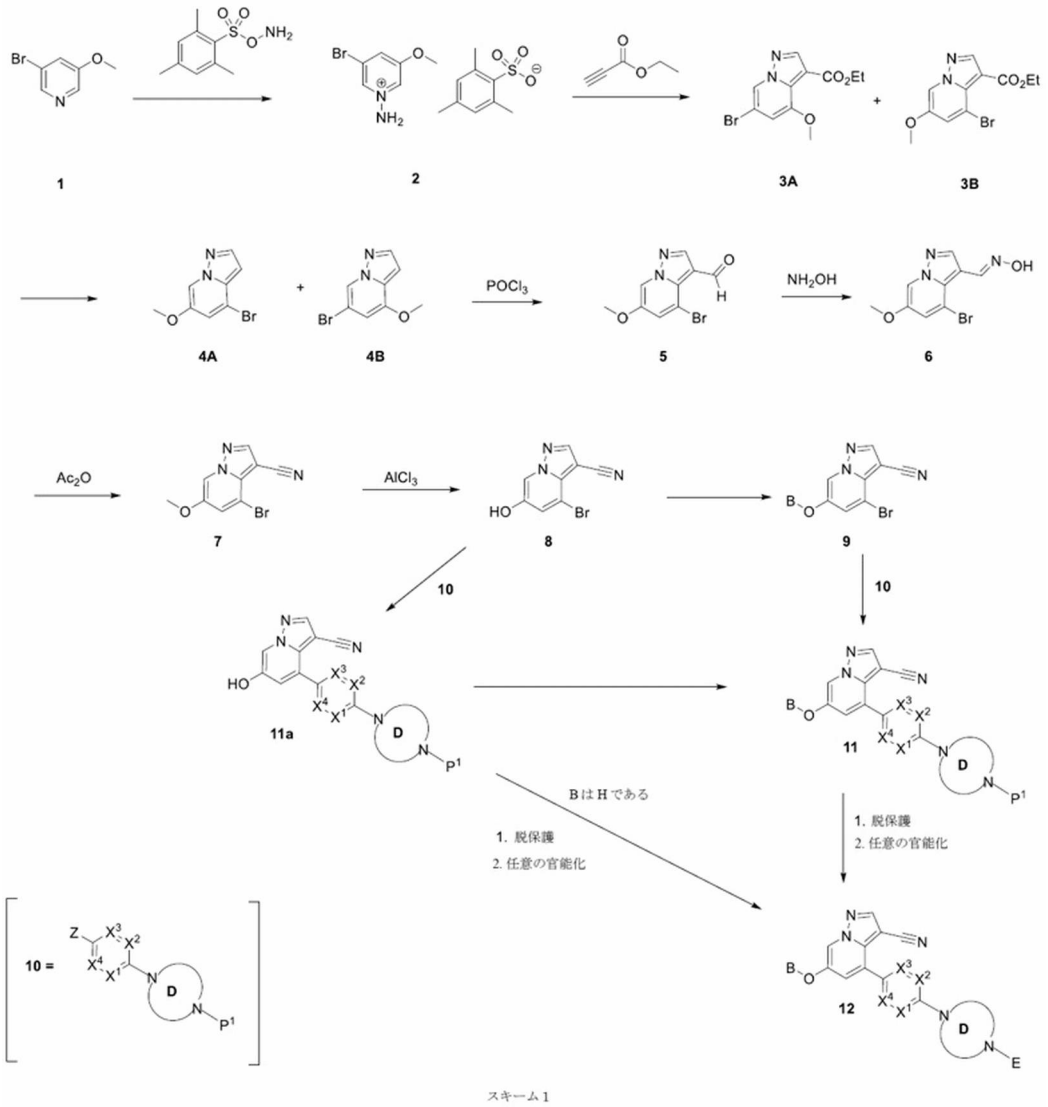
【０５４０】

本明細書で提供される化合物はまた、そのような化合物を構成する１つ以上の原子において、不自然な割合の原子同位体を含んでもよい。すなわち、具体的には、式Ｉによる化合物に関して言及されるとき、原子は、天然に存在するかまたは合成的に生成された、天然存在量でまたは同位体濃縮形態での、その原子のすべての同位体および同位体混合物を含む。例えば、水素が言及されるとき、それは、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈまたはそれらの混合物を指すと理解され、炭素が言及されるとき、それは、^{11}Ｃ、^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃまたはそれらの混合物を指すと理解され、窒素が言及されるとき、それは、^{13}Ｎ、^{14}Ｎ、^{15}Ｎまたはそれらの混合物を指すと理解され、酸素が言及されるとき、それは、^{14}Ｏ、^{15}Ｏ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏまたはそれらの混合物を指すと理解され、フルオロが言及されるとき、それは、^{18}Ｆ、^{19}Ｆまたはそれらの混合物を指すと理解される。したがって、本明細書で提供される化合物はまた、１つ以上の非放射性原子がその放射性濃縮同位体のうちの１つで置き換えられている、放射性化合物を含む、１つ以上の原子の１つ以上の同位体を有する化合物も含む。放射性標識化合物は、治療剤（例えば癌治療剤）、研究用試薬（例えばアッセイ試薬）、および診断薬（例えばインビボの造影剤）として有用である。本明細書で提供される化合物のすべての同位体変化は、放射性か否かに関わらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【０５４１】

例示的な目的のために、スキーム１～６は、本明細書で提供される化合物および重要な中間体を調製するための一般的方法を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、以下の実施例の節を参照のこと。当業者は、他の合成経路が本発明の化合物を合成するために使用され得ることを認識するであろう。特定の出発物質および試薬が、スキームに示され、以下に論じられているが、他の出発物質および試薬が容易に置換され、種々の誘導体および／または反応条件を提供し得る。さらに、下記の方法によって調製される多くの化合物は、当業者に周知の簡便な化学を使用して、この開示の観点から、さらに改変され得る。

【化１７４】



スキーム１

【０５４２】

スキーム１は、化合物１２の合成の一般スキームを示し、式中、ＡはＣＮであり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５４３】

化合物２は、市販されている３－ブロモ－５－メトキシピリジン（化合物１）をＯ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミンで処理することによって得られる。Ｏ－メシチルスルホニルヒドロキシルアミンは、Ｍｅｎｄｉｏｌａ，Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００９，１３（２），２６３－２６７に記載されるように、調製してもよい。化合物２は、エチルプロピオレートと反応させて、化合物３Ａと３Ｂの混合物を得ることができ、それらは、典型的には、それぞれ約２：１～９：１の比で得られる。化合物３Ａと３Ｂの混合物は、高温で４８％ＨＢｒで処理し、続いて、再結晶またはクロマトグラフィー精製して、副異性体として化合物４Ａおよび主要異性体として化合物４Ｂを単離することができる。単離後、化合物４Ａを、$POCl_3$で処理して、化合物５を得ることができる。ホルミル基は、NH_2OHを用いてオキシム基に変換して、化合物６を得ることができる。オキシム基は、無水酢酸を用いてニトリル基に変換して、化合物７を得ることができる。化合物７のメトキシ基は、化合物７を三塩化アルミニウムで処理して、化合物８を得ることによって、ヒドロキシ基に変換することができる。

【０５４４】

Ｂが水素である化合物１２を調製するために、化合物１２は、化合物８を対応するボロン酸エステル化合物１０（環Ｄ、X^1、X^2、X^3、およびX^4は、式Ｉについて定義さ

れるとおりであり、P^1は、アミノ保護基であり、Ｚは、－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yは、Ｈもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはR^xおよびR^yは、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリングすることによって調製して、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、Ｐｄ（PPh_3）$_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンド）を用いて、化合物式１１ａを得ることができる。化合物１１ａの環Ｄ上の保護基P^1を、標準条件下（例えば、Ｂｏｃ基は、化合物１１ａを酸性条件、例えばＨＣｌに処理することによって除去することができる）で除去して、Ｂが水素であり、Ｅが水素である化合物１２を得ることができる。あるいは、脱保護環Ｄを、官能基化（すなわち、適切な試薬と反応または処理）して、下記のような標準的条件下で、Ｅ基を導入して、Ｂが水素であり、Ｅが水素ではないことを除いて、Ｅが、式Ｉについて定義されるとおりである、化合物１２を得ることができる。

【０５４５】

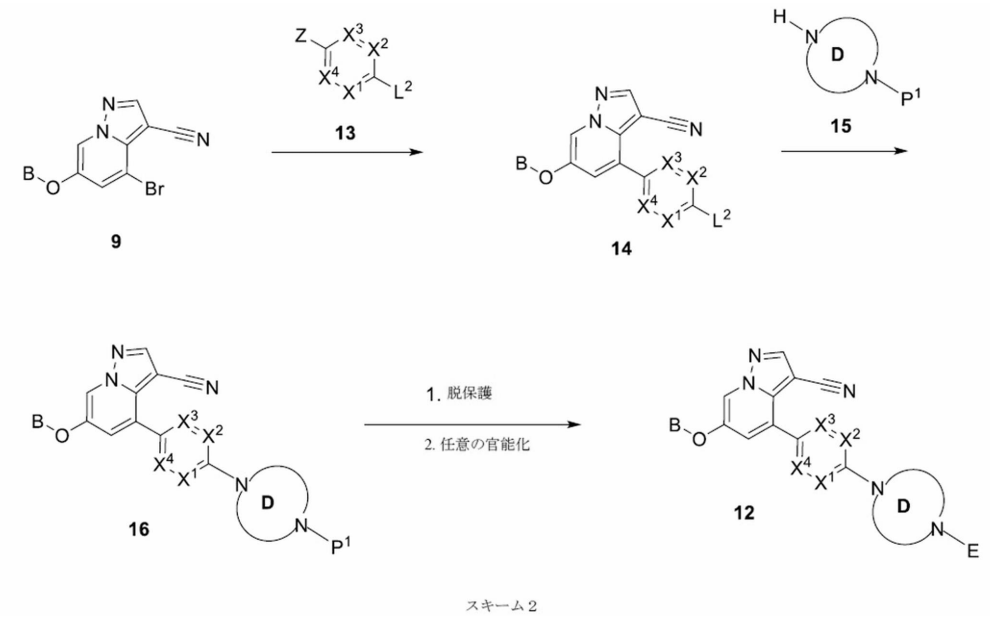
あるいは、Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物１２を調製するために、化合物１１ａを、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－ＯＨ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－ＯＨ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されるとおりである）などの試薬と反応させ、当該試薬の各々を、光延反応条件（例えば、PPh_3およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート）下で保護基で任意に置換して、化合物１１を得ることができる。次いで、化合物１２を、上記のように化合物１１から調製し、続いて、存在する場合、Ｂ上の保護基を除去することができる。

【０５４６】

Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物１２を調製するための別法として、化合物９を、適切な塩基（例えば、炭酸カリウムなどの金属アルカリカーボネート）の存在下で、化合物８を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－Ｘ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｘは、離脱原子または基（ハロゲン化物またはトリフラートなど）である）などの試薬と反応させることによって調製することができ、当該試薬の各々を、保護基（例えば、Ｂ基が１個または２個の追加のヒドロキシ基を有する場合、ｔ－ブチルジメチルシリル基）で任意に置換されている。例えば、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるとき、化合物９は、化合物８を、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘであって、当該アルキルが、１～３個のフルオロで任意に置換されており、Ｘは、ＢｒまたはＣｌなどのハロゲン、またはトリフレートなどの離脱基である、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘと反応させることによって調製することができる。次いで、化合物１１は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の無機塩基、Ｐｄ（PPh_3）$_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンド）を用いて、化合物９を対応するボロン酸エステル化合物１０とカップリングすることによって調製することができる。次いで、化合物１２は、上記のように化合物１１から調製し、続いて、存在する場合、Ｂ上の保護基を

除去することができる。

【化１７５】



スキーム２

【０５４７】

スキーム２は、化合物１２の合成の別の一般スキームを示し、式中、ＡはＣＮであり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

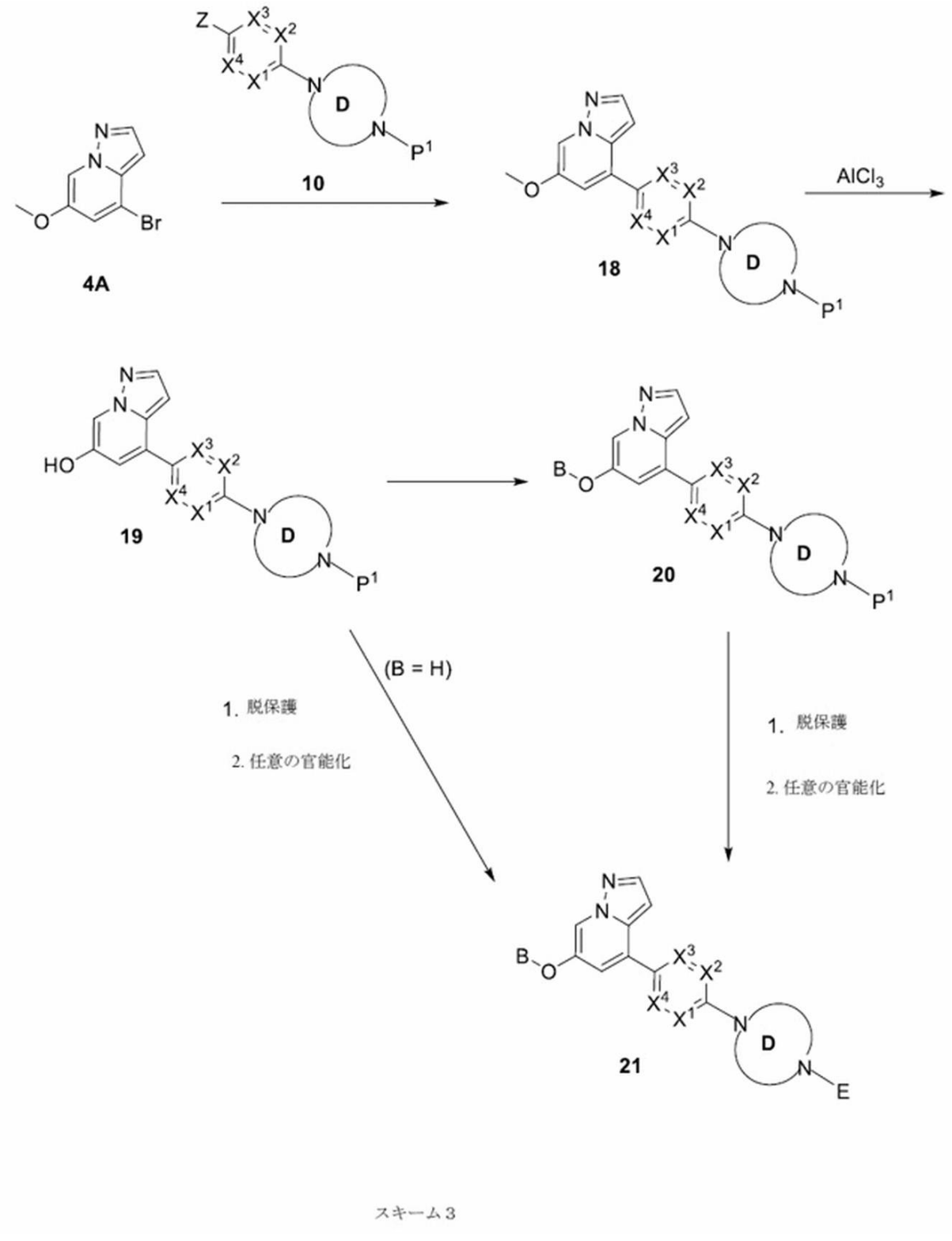
【０５４８】

Ｂが式Ｉについて定義されるとおりである化合物９（例えば、スキーム１に記載されるように調製された）は、対応するボロン酸エステル化合物１３（X^1、X^2、X^3、およびX^4は、式Ｉについて定義されるとおりであり、L^2は、トリフラートまたはハロゲン化物などの離脱基であり、Ｚは、－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yは、Ｈもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはR^xおよびR^yは、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリングして、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンド）を用いて、化合物１４を得ることができる。化合物１６は、化合物１４を、適切なS_NAr条件下で（例えば、任意にK_2CO_3などの塩基の存在下で、および高温で）、環Ｄが式Ｉについて定義されたとおりであり、P^1がアミノ保護基である、化合物１５とカップリングすることによって調製することができる。

【０５４９】

化合物１６の環Ｄ環上の保護基P^1を、標準条件下で除去して（例えば、Ｂｏｃ基は、化合物１を酸性条件、例えばＨＣｌに処理することによって除去することができる）、ＥがＨである化合物１２を得ることができる。代替として、脱保護された環Ｄを、官能基化（すなわち、適切な試薬で反応または処理）して、下記のような標準的条件下で、Ｅ基を導入して、ＥがＨではないことを除いて、Ｅが式Ｉについて定義されるとおりである、化合物１２を得ることができる。

【化１７６】



スキーム３

【０５５０】

スキーム３は、化合物２１の合成のための一般スキームを示し、式中、ＡはＨであり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５５１】

化合物１８は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンドを用いて、化合物４Ａ（例えば、スキーム１に記載のとおりに調製された）を対応するボロン酸エ

ステル化合物１０（式中、環Ｄ、X^1、X^2、X^3およびX^4は、式Ｉについて定義されるとおりであり、P^1はアミノ保護基であり、Ｚは－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yは、Ｈもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはR^xおよびR^yは、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリングすることによって調製することができる。化合物１９は、化合物１８を三塩化アルミニウムで処理することによって調製することができる。

【０５５２】

Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物１２を調製するために、化合物２０は、化合物１９を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－Ｘ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｘは、離脱原子または基（ハロゲン化物またはトリフラートなど）である）などの試薬と反応させることによって調製することができ、当該試薬の各々は、保護基（例えば、Ｂ基が１個または２個の追加のヒドロキシ基を有する場合、ｔ－ブチルジメチルシリル基）で任意に置換されている。例えば、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるとき、化合物１９を、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘであって、当該アルキルが、１～３個のフルオロで任意に置換され、Ｘは、ＢｒもしくはＣｌなどのハロゲン、またはトリフレートなどの離脱基である、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘと反応させることによって調製することができる。化合物２０の環Ｄ環上の保護基P^1を、標準条件下で除去して（例えば、Ｂｏｃ基は、化合物２０を酸性条件、例えばＨＣｌに処理することによって除去することができる）、ＥがＨである化合物２１を得ることができる。代替として、化合物２１の脱保護された環Ｄを、官能基化（すなわち、適切な試薬で反応または処理）して、下記のような標準的条件下で、Ｅ基を導入して、ＥがＨではないことを除いて、Ｅが式Ｉについて定義されるとおりである、化合物２１を得ることができる。

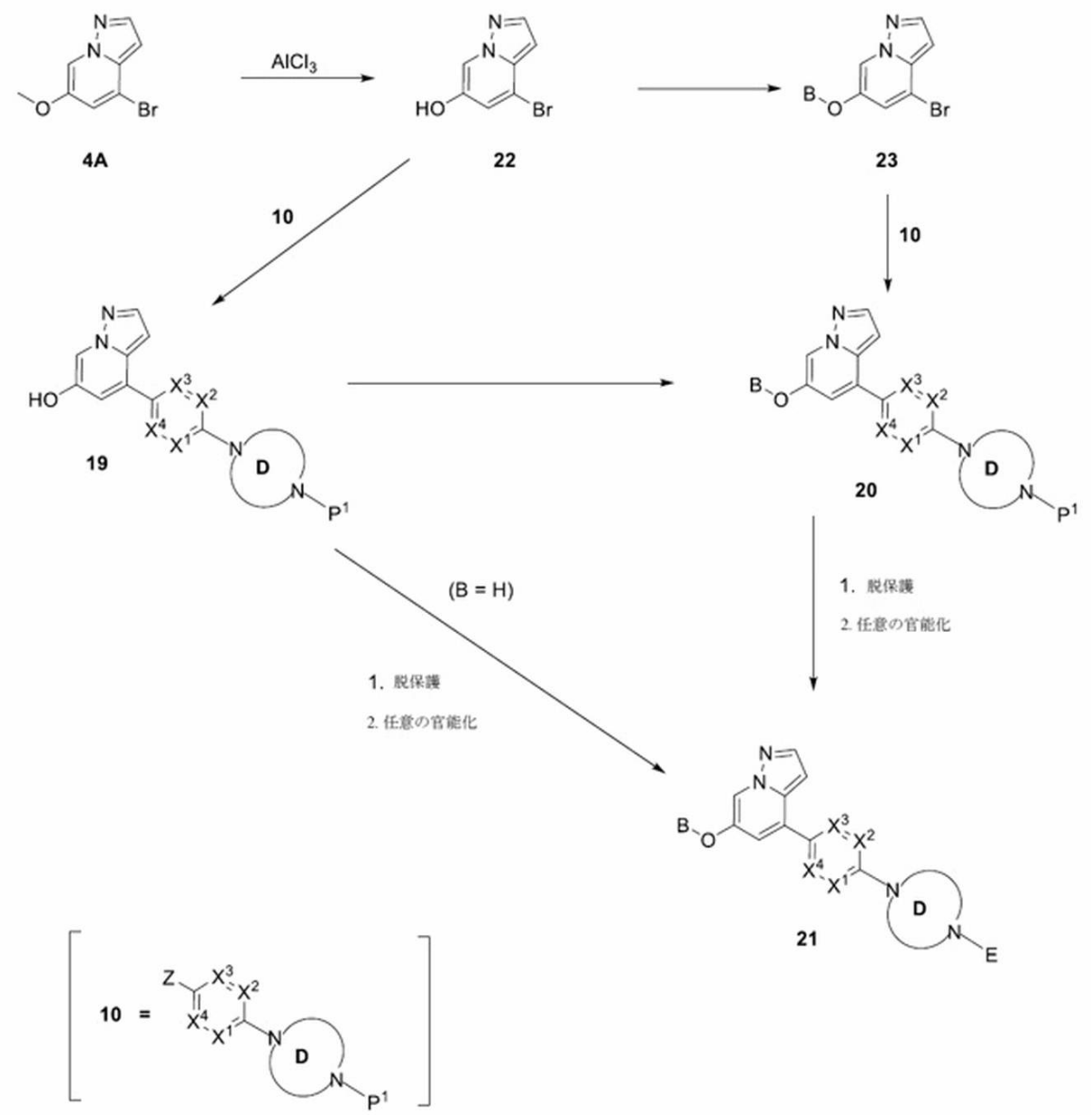
【０５５３】

あるいは、Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物２１を調製するために、化合物１９を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（Ｒ１Ｒ２Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－ＯＨ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されるとおりである）などの試薬で反応させ、当該試薬の各々を、光延反応条件（例えば、PPh_3およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート）下で保護基で任意に置換して、化合物２０を得ることができる。次いで、化合物２１は、上記のように化合物２０から調製し、続いて、存在する場合、Ｂ上の保護基を除去することができる。

【０５５４】

Ｂ基が水素であるとき、化合物２１は、本明細書に記載の脱保護および任意の官能化工程に従って化合物１９から調製することができる。

【化１７７】



スキーム４

【０５５５】

スキーム４は、化合物２１の合成のための代替一般スキームを示し、式中、ＡはＨであり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５５６】

化合物２２は、化合物４Ａ（例えば、スキーム１に記載されるように調製された）を三塩化アルミニウムで処理することにより調製することができる。

【０５５７】

Ｂが水素である化合物２１を調製するために、化合物１９は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンド）を用いて、化合物２２を対応するボロン酸エステル化合物１０（環Ｄ、X^1、X^2、X^3、およびX^4は、式Ｉについて定義されるとおり

であり、P^1は、アミノ保護基であり、Ｚは、－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yは、Ｈもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはR^xおよびR^yは、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリングすることによって調製することができる。化合物２１は、スキーム３に記載のプロセスに従って、化合物１９から調製することができる。

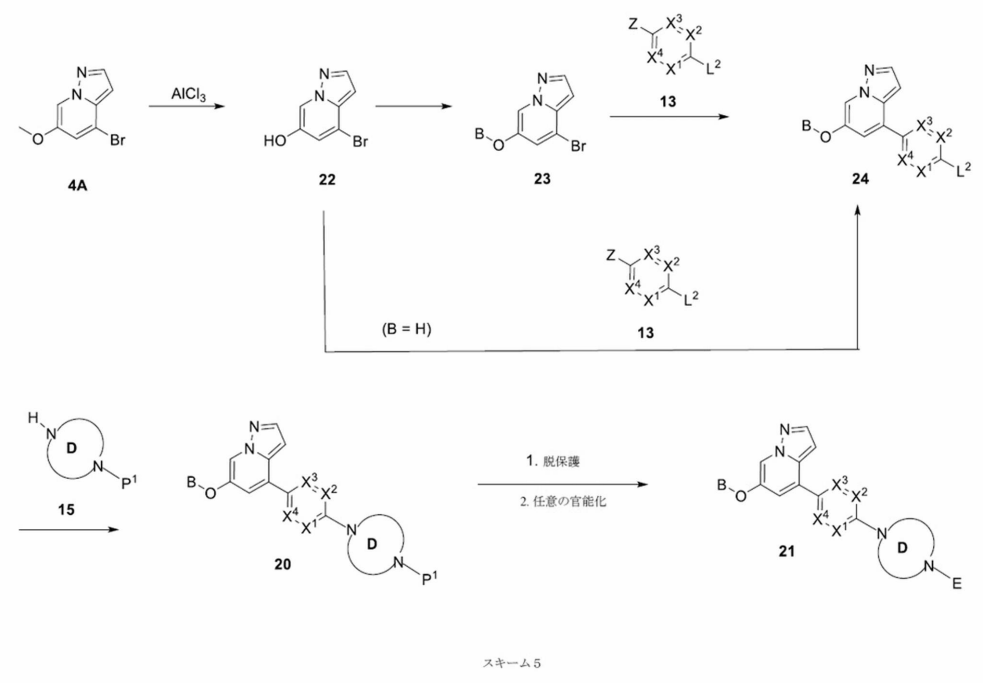
【０５５８】

あるいは、Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物２１を調製するために、化合物２３は、化合物２２を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－Ｘ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｘは、離脱原子または基（ハロゲン化物またはトリフラートなど）である）などの試薬と反応させることによって調製することができ、当該試薬の各々は、保護基（例えば、Ｂ基が１個または２個の追加のヒドロキシ基を有する場合、ｔ－ブチルジメチルシリル基）で任意に置換されている。例えば、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるとき、化合物２３を、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘであって、当該アルキルが、１～３個のフルオロで任意に置換され、Ｘは、ＢｒもしくはＣｌなどのハロゲン、またはトリフレートなどの離脱基である、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘと反応させることによって調製することができる。化合物２０を、スキーム３に記載されるように、化合物２３を化合物１０とカップリングさせることによってを調製することができる。化合物２１は、スキーム３に記載のプロセスに従って、化合物２０から調製することができる。

【０５５９】

あるいは、Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物２１を調製するために、化合物１９を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－ＯＨ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（Ｒ１Ｒ２Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＨ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－ＯＨ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されるとおりである）などの試薬で反応させ、当該試薬の各々を、光延反応条件（例えば、PPh_3およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート）下で保護基で任意に置換して、化合物２０を得ることができる。次いで、化合物２１は、スキーム３に記載されるように化合物２０から調製し、続いて、存在する場合、Ｂ上の保護基を除去することができる。

【化１７８】



スキーム５

【０５６０】

スキーム５は、化合物２１の合成のための代替一般スキームを示し、式中、ＡはＨであり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５６１】

化合物２２は、化合物４Ａ（例えば、スキーム１に記載されるように調製された）を三塩化アルミニウムで処理することにより調製することができる。

【０５６２】

Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物２１を調製するために、化合物２３は、化合物２２を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、R^1およびR^2は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^a－Ｘ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｘは、離脱原子または基（ハロゲン化物またはトリフラートなど）である）などの試薬と反応させることによって調製することができ、当該試薬の各々は、保護基（例えば、Ｂ基が１個または２個の追加のヒドロキシ基を有する場合、ｔ－ブチルジメチルシリル基）で任意に置換されている。例えば、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるとき、化合物は、化合物２２を、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘであって、当該アルキルが、１～３個のフルオロで任意に置換され、Ｘは、ＢｒもしくはＣｌなどのハロゲン、またはトリフレートなどの離脱基である、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘと反応させることによって調製することができる。

【０５６３】

化合物２４は、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、$Pd(PPh_3)_4$およびNa_2CO_3の存在下でのリガンド）を用いて、化合物２３をボロン酸エステル１３（X^1、X^2、X^3、およびX^4は、式Ｉについて定義されるとおりであり、L^2は、トリフラートまたはハロゲン化物などの離脱基である）、Ｚは、－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yは、Ｈもしくは（１－６

Ｃ）アルキルであるか、またはＲ^{x}およびＲ^{y}は、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）と反応させることによって調製することができる。

【０５６４】

Ｂが水素である化合物２１を調製するために、化合物２４は、上記のように化合物２２を化合物１３と直接反応させることによって調製することができる。

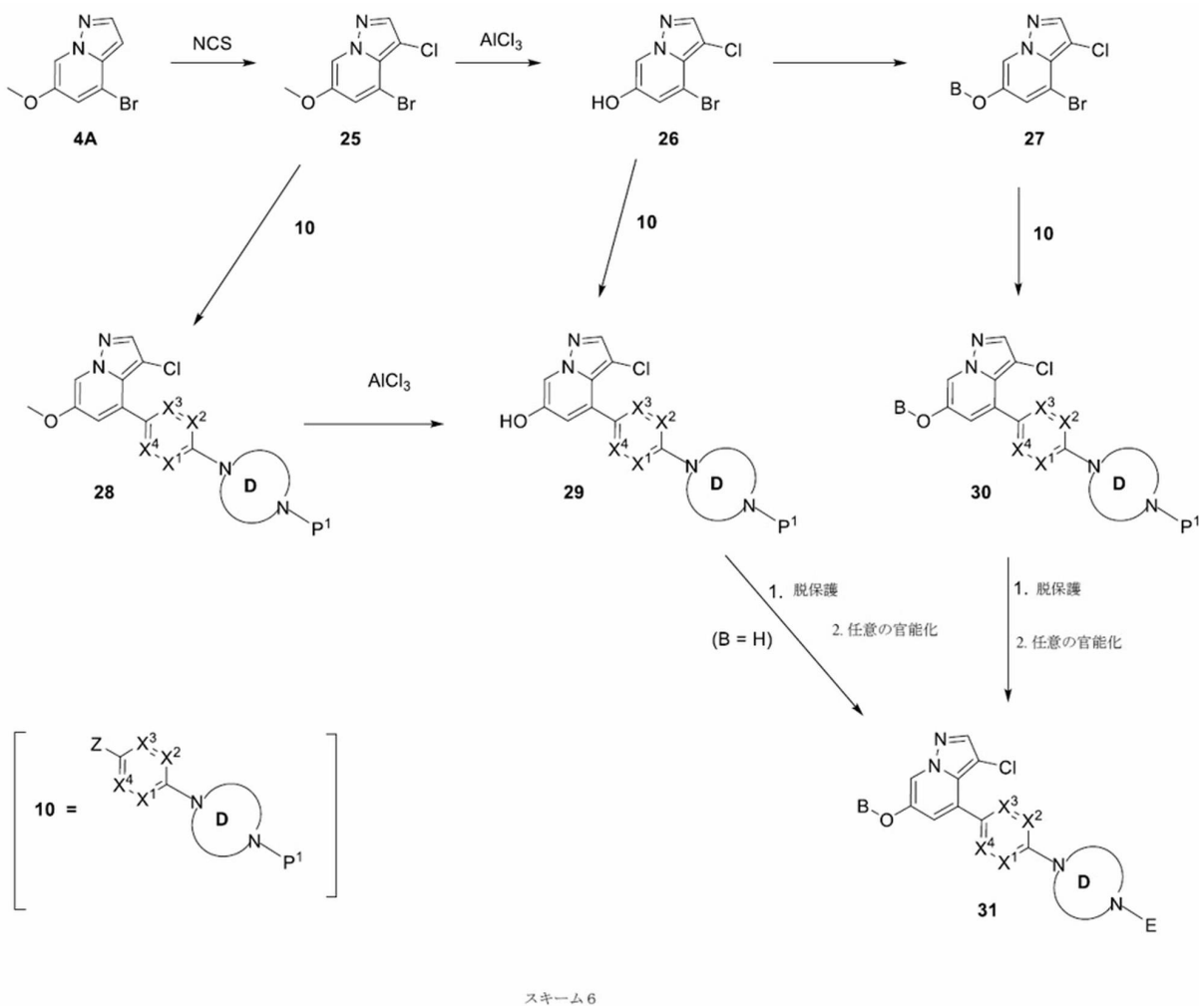
【０５６５】

化合物２０は、化合物２４を、適切なＳ$_{N}$Ａｒ条件下で（例えば、任意にＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの塩基の存在下で、および高温で）、Ｐ^{1}がアミノ保護基である、化合物１５とカップリングすることによって調製することができる。

【０５６６】

化合物２１は、スキーム３に記載のプロセスに従って、化合物２０から調製することができる。

【化１７９】



スキーム６

【０５６７】

スキーム６は、化合物３１の合成の一般スキームを示し、式中、ＡはＣｌであり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、環ＤおよびＥは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５６８】

化合物２５は、化合物４Ａ（例えば、スキーム１に記載されるように調製された）を三塩化アルミニウムで処理することにより調製することができる。

【０５６９】

化合物２６は、化合物２５を三塩化アルミニウムで処理することによって調製することができる。

【０５７０】

Ｂが水素を除いて式Ｉについて定義されたとおりである化合物３１を調製するために、化合物２７は、化合物２６を、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（$Ｒ^{1}Ｒ^{2}Ｎ$）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、$Ｒ^{1}$および$Ｒ^{2}$は、式Ｉについて定義されるとおりである）、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^{a}－Ｘ（式中、ｈｅｔＡｒ^{1}およびｈｅｔＣｙｃ^{a}は、式Ｉについて定義されたとおりであり、Ｘは、離脱原子または基（ハロゲン化物またはトリフラートなど）である）などの試薬と反応させることによって調製することができ、当該試薬の各々は、保護基（例えば、Ｂ基が１個または２個の追加のヒドロキシ基を有する場合、ｔ－ブチルジメチルシリル基）で任意に置換されている。例えば、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであるとき、化合物は、化合物２６を、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘであって、当該アルキルが、１～３個のフルオロで任意に置換され、Ｘは、ＢｒもしくはＣｌなどのハロゲン、またはトリフレートなどの離脱基である、Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘと反応させることによって調製することができる。

【０５７１】

化合物２８（式中、Ｂ基はメチルである）、２９（式中、Ｂ基は水素である）、および３０（式中、Ｂ基は水素を除く）は、それぞれ、適切なパラジウム触媒クロスカップリング反応条件、例えば、鈴木カップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、および任意に、高温でジオキサン中の、無機塩基、例えば、$Ｐｄ（ＰＰｈ_{3}）_{4}$および$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$の存在下でのリガンド）を用いて、化合物２５、２６、および２７を対応するボロン酸エステル化合物１０（環Ｄ、$Ｘ^{1}$、$Ｘ^{2}$、$Ｘ^{3}$、および$Ｘ^{4}$は、式Ｉについて定義されるとおりであり、$Ｐ^{1}$は、アミノ保護基であり、Ｚは、－Ｂ（$ＯＲ^{x}$）（$ＯＲ^{y}$）であり、$Ｒ^{z}$および$Ｒ^{y}$は、Ｈもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、または$Ｒ^{x}$および$Ｒ^{y}$は、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する）とカップリングすることによって調製することができる。

【０５７２】

化合物２９または３０の環Ｄ環上の保護基$Ｐ^{1}$を、標準条件下で除去して（例えば、Ｂｏｃ基は、化合物２９または３０を酸性条件、例えばＨＣｌに処理することによって除去することができる）、ＥがＨである化合物２１を得ることができる。あるいは、脱保護された環Ｄを、下記のような標準的条件下で、Ｅ基を含むように、官能基化（すなわち、適切な試薬で反応または処理）して、化合物３１を得ることができ、ＥがＨではないことを除いて、Ｅは、式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５７３】

スキーム１～６に記載の化合物１２、２１、および３１の環Ｄは、当業者によく知られている標準的な化学を用いて、Ｅ基を含むように官能化（すなわち、適切な試薬と反応または処理）することができ、Ｅは、水素を除いて、式Ｉについて定義されるＥ基のうちのいずれかである。本明細書で使用される、「官能化された」という用語は、Ｅが水素である式１２、２１、または３１の化合物が適切な試薬と反応または処理されて、式１２、２１、または３１の化合物を得るプロセスステップを指し、Ｅは、水素を除いて式Ｉについて定義されるとおりである。

【０５７４】

例えば、Ｅが１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、当該シクロアルキルは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で任意に置換される）、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキ

ル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている）、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている）、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、である、式Ｉの化合物は、脱保護、環Ｄを有する化合物１２（すなわち、Ｅが水素である化合物１２）を、従来のアミド結合形成条件を用いて、対応するカルボン酸と処理することによって、例えば、対応するカルボン酸を活性化剤（例えば、ＨＡＴＵ）で処理し、続いて、適切な溶媒（ＤＭＡなど）中の塩基（例えば、ＤＩＥＡなどのアミン塩基）の存在下で脱保護環Ｄ（すなわち、ＥはＨである）を有する化合物１２を添加することによって得て、官能化化合物１２（すなわち、この場合、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（当該シクロアルキルは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で任意に置換されている）－、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている）、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている）、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－）を得ることができる。同じ化学的性質は、官能化化合物２１および３１（すなわち、この場合、それぞれ、化合物２１および３１、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、１～３個のフルオロで任意に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（式中、当該シクロアルキルは、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－またはＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で任意に置換されている）、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換されている）、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－（アルキル部分は、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくは（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシで任意に置換されている）、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－である）を調製するために、化合物２１および３１で利用することができる。

【０５７５】

別の例として、ＥがｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－またはＲ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－である式Ｉの化合物は、第１に、化合物１２（すなわち、ＥがＨである）の環Ｄ中の脱保護された環窒素を、ＤＩＥＡの存在下およびＤＣＭなどの溶媒中でトリホスゲンを用いて活性化し、続いて式ｈｅｔＣｙｃ^{1}－ＨまたはＲ^{3}Ｒ^{4}ＮＨ（式中、ｈｅｔＣｙｃ^{1}－Ｈは、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する飽和４～６員複素環であり、環が少なくとも１個の環Ｎ原子を有し、「－Ｈ」は水素が環窒素原子上にあることを示し、当該複素環は、１つ以上の独立して選択されるＣ１－Ｃ６アルコキシ置換基で任意に置換されている）を添加することによって調製して、官能化化合物１２（すなわち、この場合、Ｅが、ｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－またはＲ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－である、化合物１２）を得ることができる。同じ化学的性質は、官能化化合物２１および３１（すなわち、この場合、それぞれ、化合物２１および３１、ＥがｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－またはＲ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－である）を調製するために、化合物２１および３１で利用することができる。

【０５７６】

別の例として、Ｅが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が

１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である、式Ｉの化合物は、脱保護した化合物１２（すなわち、ＥがＨである）を、１～３個のフルオロで任意に置換された式Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ（Ｘは、ＢｒまたはＣｌである）を有する対応する試薬で、溶媒中、周囲温度または高温で、ＤＩＥＡなどの塩基の存在下で）処理することによって調製して、官能化化合物１２（すなわち、この場合、Ｅが、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}アルキル部分であって、アルキル部分が１～３個のフルオロで任意に置換されている、Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である、化合物１２）を得ることができる。同じ化学的性質は、官能化化合物２１および３１（すなわち、この場合、この場合、それぞれ、化合物２１および３１、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である）を調製するために、化合物２１および３１で利用することができる。

【０５７７】

別の例として、Ｅが、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキルであって、アルキル部分が１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である）、式Ｉの化合物は、脱保護した化合物１２（すなわち、ＥがＨである）を、対応するアルデヒド、例えば、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ５アルキル（Ｃ＝Ｏ）Ｈ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）（Ｃ１－Ｃ５アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、Ａｒ^{1}（Ｃ１－Ｃ５アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、ｈｅｔＡｒ^{2}（Ｃ１－Ｃ５アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}（Ｃ１－Ｃ５アルキル）－Ｃ（＝Ｏ）Ｈで、還元剤、例えばＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_{3}$の存在下で処理することによって調製して、官能化化合物１２（すなわち、この場合、Ｅが、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である、化合物１２）を得ることができる。同じ化学的性質は、官能化化合物２１および３１（すなわち、この場合、この場合、それぞれ、化合物２１および３１、Ｅは、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、Ａｒ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、またはｈｅｔＣｙｃ^{1}Ｃ１－Ｃ６アルキル－である）を調製するために、化合物２１および３１で利用することができる。

【０５７８】

したがって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスもまた、本明細書で提供され、これには、

【０５７９】

（ａ）ＥがＨであり、Ａが、ＣＮ、－ＣＨ$_{2}$ＣＮ、または－ＣＨ（ＣＮ）ＣＨ$_{3}$であり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、および環Ｄが、式Ｉに定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式を有する対応する化合物９であって、

【化１８０】

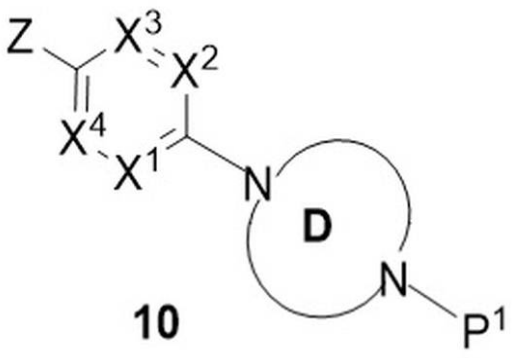


9

【０５８０】

式中、Ｂが式Ｉについて定義されるとおりである、化合物９を、以下の式１０の対応するボロン酸エステルであって、

【化１８１】



10

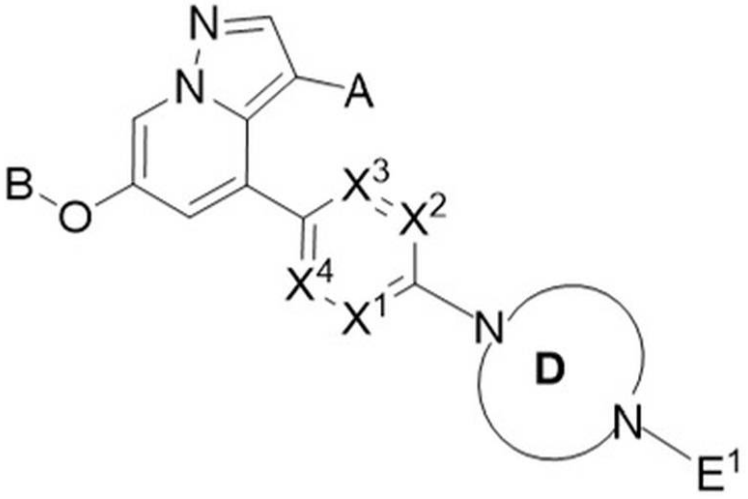
【０５８１】

式中、Ｐ[1]が、アミノ保護基であり、Ｚが、－Ｂ（ＯＲ[x]）（ＯＲ[y]）であり、Ｒ[x]およびＲ[y]が、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキルであるか、またはＲ[x]およびＲ[y]は、それらが結合する原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成し、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりである、式１０の対応するボロン酸エステルとカップリングし、続いて、保護基を除去すること、または

【０５８２】

（ｂ）Ｅが水素ではないことを除いて、Ａ、Ｂ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄ、およびＥが、式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式の対応する化合物であって、

【化１８２】



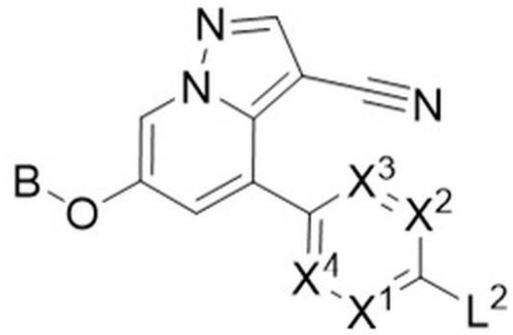
【０５８３】

式中、Ａ、環Ｄ、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｅ^{1}が水素である、化合物を官能化すること、または

【０５８４】

（ｃ）ＡがＣＮであり、環Ｄ、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＥが、式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式１４の対応する化合物であって、

【化１８３】

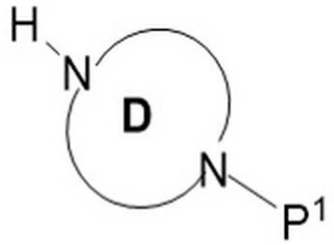


１４

【０５８５】

式中、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｌ^{2}が脱離基または原子である、式１４の対応する化合物を、以下の式１５の化合物であって、

【化１８４】



１５

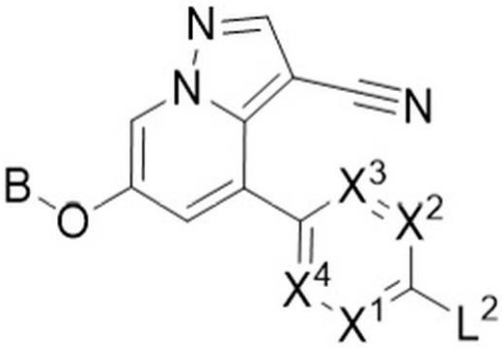
【０５８６】

式中、Ｐ[1]がアミノ保護基である、式１５の化合物と反応させ、続いて、保護基Ｐ[1]を除去し、任意に環Ｄを官能化すること、または

【０５８７】

（ｄ）ＥがＨであり、ＡがＣＮであり、Ｂ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、および環Ｄが、式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、式１４の化合物であって、

【化１８５】

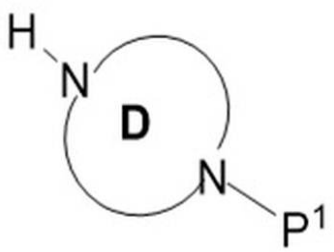


14

【０５８８】

式中、Ｌ[2]が脱離基または原子であり、Ｂ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりである、式１４の化合物を、以下の式１５の化合物であって、

【化１８６】



【０５８９】

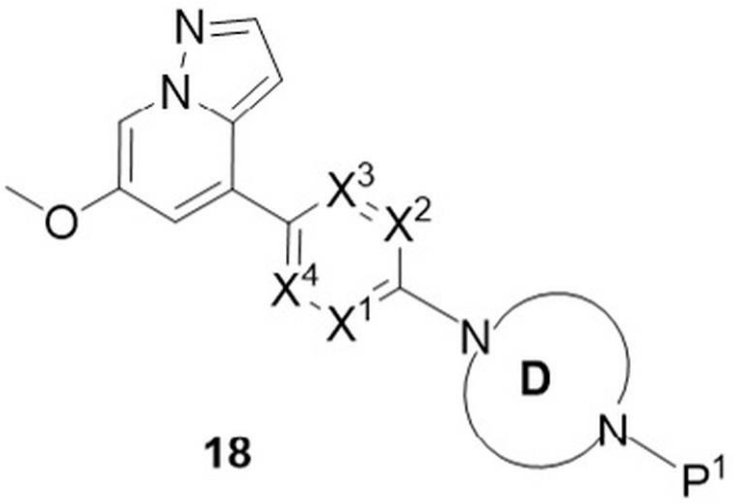
式中、Ｐ[1]がアミノ保護基である、式１５の化合物とカップリングし、続いて、保護基Ｐ[1]を除去すること、または

【０５９０】

（ｅ）ＡがＨであり、ＢがＨであり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄ、およびＥが式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式１８の化合物であっ

て、

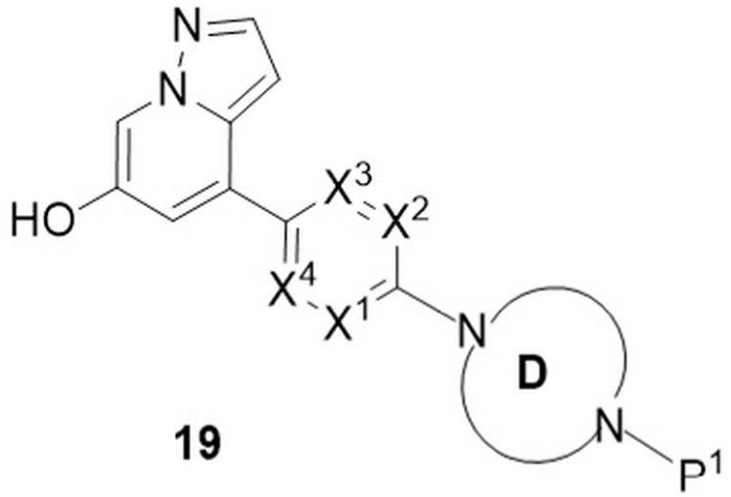
【化１８７】



【０５９１】

式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄが式Ｉについて定義されるとおりである、式１８の化合物を、三塩化アルミニウムで処理して、化合物１９であって、

【化１８８】



【０５９２】

式中、環Ｄ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基である、化合物１９を得て、

【０５９３】

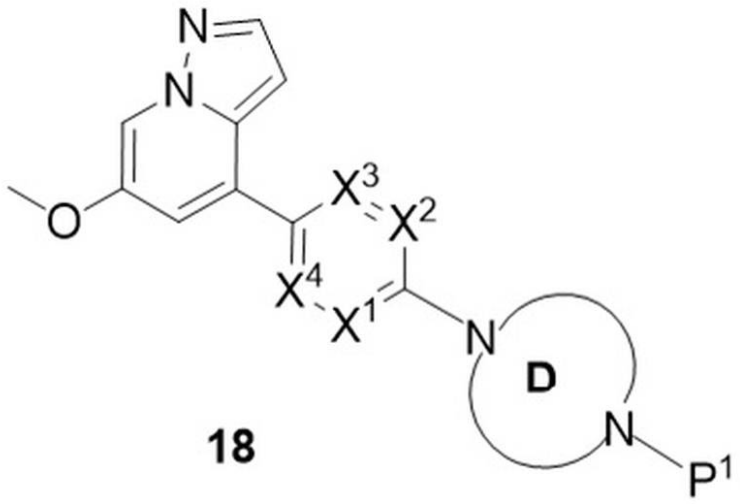
続いて、保護基Ｐ[1]を除去し、任意に環Ｄを官能化すること、または

【０５９４】

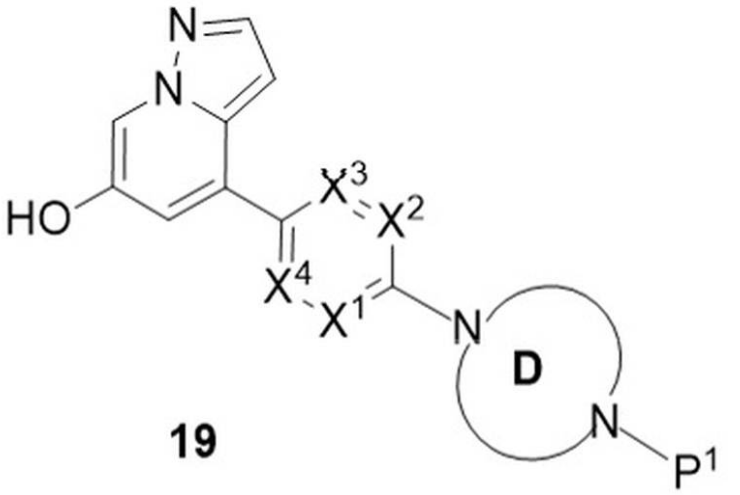
（ｆ）ＡがＨであり、Ｂが１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、もしくはｈｅｔＣｙｃ[a]であり、Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｈｅｔＡｒ[1]、ｈｅｔＣｙｃ[a]、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄ、およびＥが、式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、

【０５９５】

以下の式１８の化合物であって、
【化１８９】

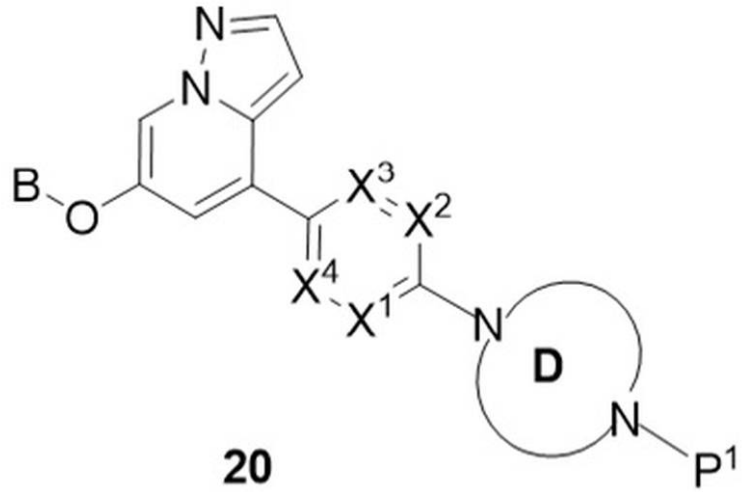


【０５９６】
式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄが式Ｉについて定義されるとおりである、式１８の化合物を、三塩化アルミニウムで処理して、化合物１９であって、
【化１９０】

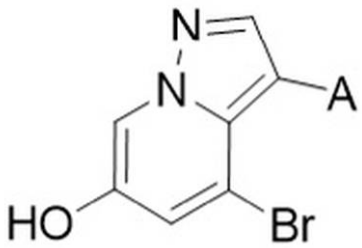


【０５９７】
式中、環Ｄが、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりである、化合物１９を得ること、
【０５９８】
（ｉｉ）化合物１９を、塩基の存在下で、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、アルキル部分は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意に置換されている）、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルＸ、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、もしくはｈｅｔＣｙｃ[a]－Ｘ（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｈｅｔＡｒ[1]、およびｈｅｔＣｙｃ[a]は、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｘはハロゲン化物また

はトリフレートなどの脱離原子もしくは基である）と反応させて、化合物２０であって、
【化１９１】

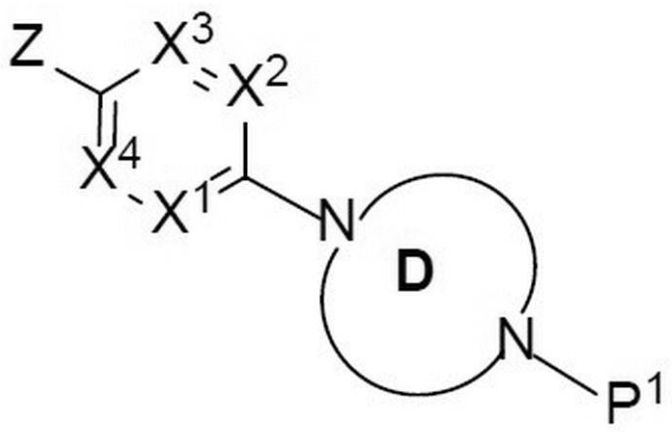


【０５９９】
式中、環Ｄが式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｂが、１～３個のフルオロで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、もしくはｈｅｔＣｙｃ[a]であり、Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｈｅｔＡｒ[1]、ｈｅｔＣｙｃ[a]が式Ｉについて定義されるとおりである、化合物２０を得て、続いて、保護基Ｐ[1]を除去し、任意に環Ｄを官能基化すること、または
【０６００】
（ｇ）ＡがＨもしくはＣｌであり、ＢがＨであり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄ、およびＥが式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式の化合物であって、
【化１９２】



【０６０１】
式中、ＡがＨまたはＣｌである、化合物を、式１０の対応するボロン酸エステルであって、

【化１９３】

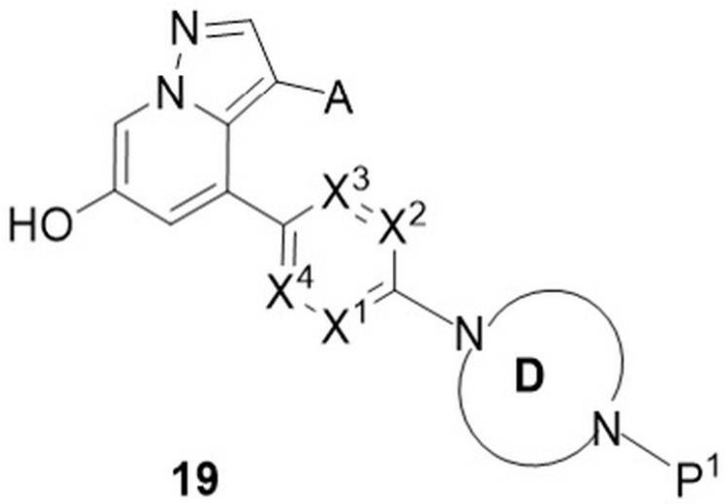


10

【０６０２】

式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐ^{1}がアミノ保護基であり、Ｚが－Ｂ（ＯＲ^{x}）（ＯＲ^{y}）であり、Ｒ^{z}およびＲ^{y}がＨもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはＲ^{x}およびＲ^{y}が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する、式１０の対応するボロン酸エステルで処理して、式１９の化合物であって、

【化１９４】



19

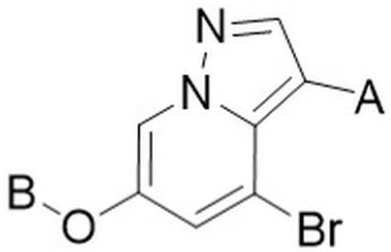
【０６０３】

式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が式Ｉについて定義されるとおりであり、Ｐ^{1}がミノ保護基であり、ＡがＨもしくはＣＬである、式１９の化合物を得て、続いて当該保護基Ｐ^{1}を除去し、任意に環Ｄを官能化すること、または

【０６０４】

（ｈ）ＡがＨまたはＣｌであり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、環ＤおよびＥが式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、以下の式の化合物であって、

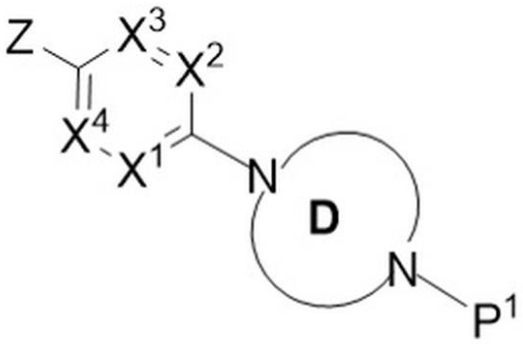
【化１９５】



【０６０５】

式中、ＡはＨまたはＣｌであり、Ｂは式Ｉについて定義されるとおりである、化合物を、パラジウム触媒および任意に配位子の存在下、かつ塩基の存在下で、式１０の対応するボロン酸エステルであって、

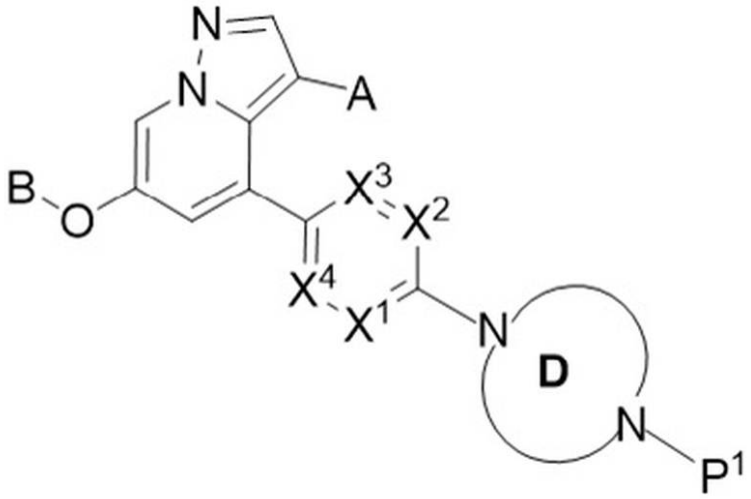
【化１９６】



【０６０６】

式中、環Ｄ、X^1、X^2、X^3、およびX^4が式Ｉについて定義されるとおりであり、P^1がアミノ保護基であり、Ｚが－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^zおよびR^yがＨもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはR^xおよびR^yが、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する、式１０の対応するボロン酸エステルでカップリングして、以下の式の化合物であって、

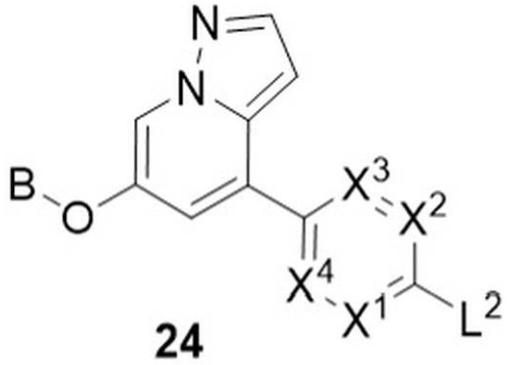
【化１９７】



【０６０７】

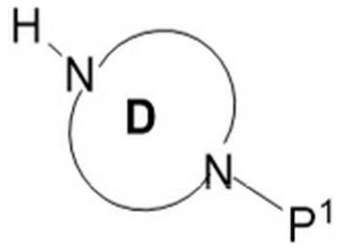
式中、環Ｄ、X^1、X^2、X^3、X^4、およびＢが式Ｉについて定義されるとおりであり、ＡがＨもしくはＣＬであり、P^1がアミノ保護基である、化合物を得て、続いて、保護基P^1を除去し、任意に環Ｄを官能化すること、

【０６０８】
（ｉ）ＡがＨまたはＣｌであり、Ｂ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環ＤおよびＥが式Ｉについて定義されるとおりである、式Ｉの化合物については、式２４の化合物であって、
【化１９８】

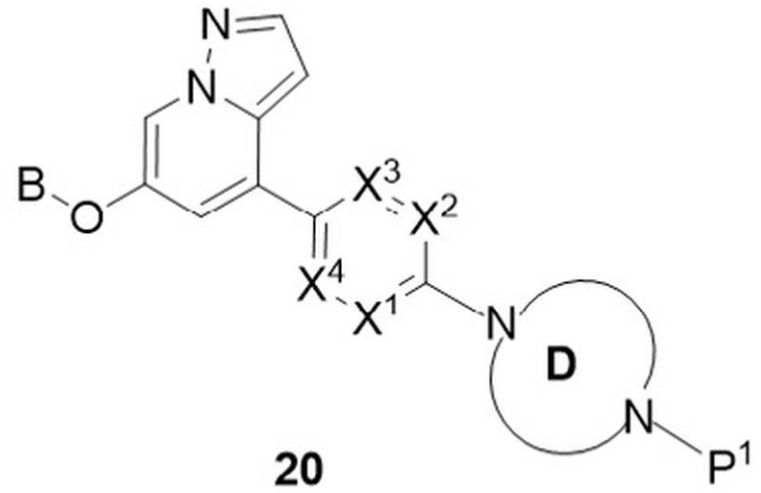


24

【０６０９】
式中、Ｌ[2]が脱離基または原子であり、Ｂ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、式Ｉについて定義されるとおりである、式２４の化合物を、式１５の化合物であって、
【化１９９】



【０６１０】
式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、環Ｄが式Ｉについて定義されるとおりである、式１５の化合物とカップリングして、式２０の化合物であって、
【化２００】



20

【０６１１】
式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、環Ｄ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、およびＢが式Ｉについて定義されるとおりである、式２０の化合物を得て、続いて、保護基Ｐ[1]を除去し、任意に環Ｄを官能化することと、

【０６１２】
存在する場合、いかなる追加の保護基も除去し、任意に、その薬学的に許容される塩を形成することと、が含まれる。
【０６１３】
本明細書で使用される、「アミノ保護基」という用語は、化合物上の他の官能基で反応している間、アミノ基をブロックまたは保護するために一般に使用される基の誘導体を指す。本明細書に記載のプロセスのいずれかに使用するのに好適な保護基の例には、カルバメート、アミド、アルキル、およびアリール基、イミン、ならびに除去して、所望のアミン基を再び生じさせることができる多くのＮ－ヘテロ原子誘導体が含まれる。アミノ保護基の非限定的な例は、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（「Ｂｏｃ」）、ベンジルオキシカルボニル（「ＣＢｚ」）、および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（「Ｆｍｏｃ」）である。これらの基および他の保護基のさらなる例は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００６において見出される。
【０６１４】
ヒドロキシ基は、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００６に記載されているように、任意の便利なヒドロキシ保護基で保護することができる。例としては、ベンジル、トリチル、シリルエーテルなどが挙げられる。
【０６１５】
上記の方法のいずれかに記載の化合物中の窒素原子は、例えば、Ｇｒｅｅｎｅ＆Ｗｕｔｓ，ｅｄｓ．，”Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，２ｎｄ　ｅｄ．Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９１に記載される、任意の便利な窒素保護基で保護することができる。窒素保護基の例には、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、フェノキシカルボニル、および［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）などのアシルおよびアルコキシカルボニル基が含まれる。
【０６１６】
試験化合物がＲＥＴ阻害剤として作用する能力は、実施例Ａに記載のアッセイによって実証することができる。IC_{50}値を表５に示す。
【０６１７】
いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、強力かつ選択的なＲＥＴ阻害を示す。例えば、本明細書に提供される化合物は、野生型ＲＥＴに対してナノモル効果を示し、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合およびＶ８０４Ｍゲートキーパー変異を含み、関連キナーゼに対して最小限の活性を有する、ＲＥＴ変異体を選択する。
【０６１８】
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、ＲＥＴキナーゼを選択的に標的とする。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼまたは非キナーゼ標的を上回るＲＥＴキナーゼを選択的に標的とし得る。
【０６１９】
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対して少なくとも３０倍の選択性を示す。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、別のキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対して少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも４００倍の選択性、少なくとも５０

０倍の選択性、少なくとも６００倍の選択性、少なくとも７００倍の選択性、少なくとも８００倍の選択性、少なくとも９００倍の選択性、または少なくとも１０００倍の選択性を示す。いくつかの実施形態において、別のキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、細胞アッセイ（例えば、本明細書に提供されるような細胞アッセイ）において測定される。

【０６２０】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、ＫＤＲキナーゼ（例えば、ＶＥＧＦＲ２）を上回るＲＥＴキナーゼに対して選択性を示すことができる。いくつかの実施形態において、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、ゲートキーパー変異の効果を失うことなく観察される。いくつかの実施形態において、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの阻害と比較したときのＫＤＲキナーゼを上回る選択性は、少なくとも１０倍（例えば、少なくとも４０倍の選択性、少なくとも５０倍の選択性、少なくとも６０倍の選択性、少なくとも７０倍の選択性、少なくとも８０倍の選択性、少なくとも９０倍の選択性、少なくとも１００倍の選択性、少なくとも１５０倍の選択性、少なくとも２００倍の選択性、少なくとも２５０倍の選択性、少なくとも３００倍の選択性、少なくとも３５０倍の選択性、または少なくとも４００倍の選択性）である（すなわち、化合物は、ＫＤＲよりもＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴに対してより強力であった）。いくつかの実施形態において、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、約３０倍である。いくつかの実施形態において、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも１００倍である。いくつかの実施形態において、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも１５０倍である。いくつかの実施形態において、ＫＤＲキナーゼを上回るＲＥＴキナーゼに対する選択性は、少なくとも４００倍である。いかなる理論にも拘束されないが、強力なＫＤＲキナーゼ阻害は、ＲＥＴを標的とするマルチキナーゼ阻害剤（ＭＫＩ）の間で共通の特徴であると考えられ、そのような化合物で観察される用量制限毒性の原因であり得る。

【０６２１】

いくつかの実施形態において、Ｖ８０４Ｍの阻害は、野生型ＲＥＴについて観察されたものと類似していた。例えば、Ｖ８０４Ｍの阻害は、野生型ＲＥＴの阻害の約２倍以内（例えば、約５倍、約７倍、約１０倍）であった（すなわち、化合物は、野生型ＲＥＴおよびＶ８０４Ｍに対して同様に強力であった）。いくつかの実施形態において、別のキナーゼを上回る野生型またはＶ８０４Ｍ　ＲＥＴキナーゼに対する選択性は、酵素アッセイ（例えば、本明細書に提供されるような酵素アッセイ）において測定される。いくつかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、ＲＥＴ変異細胞に対して選択的細胞傷害性を示す。

【０６２２】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、脳および／または中枢神経系（ＣＮＳ）の浸透を示す。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳内のＲＥＴキナーゼおよび／または他のＣＮＳ構造を阻害することができる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、治療上有効な量で血液脳関門を通過することができる。例えば、癌（例えば、ＲＥＴ関連脳またはＣＮＳ癌などのＲＥＴ関連癌）を有する患者の治療は、患者への化合物の投与（例えば、経口投与）を含み得る。いくつかのそのような実施形態において、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍を治療するのに有用である。

【０６２３】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、高いＧＩ吸収、低いクリアランス、および薬物間相互作用の可能性が低いことのうちの１つ以上を示す。

【０６２４】

式Ｉの化合物は、ＲＥＴ関連疾患および障害のようなＲＥＴキナーゼ阻害剤で治療することができる疾患および障害、例えば血液癌および固形腫瘍を含む癌のような増殖性障害

、ならびにＩＢＳなどの胃腸障害を治療するのに有用である。

【０６２５】

本明細書で使用される、「治療する」または「治療」という用語は、治療的または緩和的な手段を指す。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能か検出不能かに関わらず、疾患もしくは障害もしくは状態に関連する症状の全部または一部の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患の進行の遅延または鈍化、疾患状態（例えば、疾患の１つ以上の症状）の改善または緩和、および寛解（ｒｅｍｉｓｓｉｏｎ）（部分的か全体的にかに関わらない）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に期待される生存と比較して、生存を延ばすことを意味し得る。

【０６２６】

本明細書で使用される、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、互換的に使用され、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、治療および／または予防されるべき疾患または障害の少なくとも１つの症状を経験をしている、および／または示している。いくつかの実施形態において、対象は、（例えば、規制当局により承認された、例えばＦＤＡにより承認された、アッセイまたはキットを使用して決定されるように）ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を有する癌（ＲＥＴ関連癌）を有すると同定または診断されている。いくつかの実施形態において、対象は、（例えば、規制機関により承認されたアッセイまたはキットを使用して決定されるように）ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常に陽性である腫瘍を有する。対象は、（例えば、規制機関により承認された、例えばＦＤＡにより承認された、アッセイまたはキットを使用して決定されるように）ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのいずれかのレベルの調節異常に陽性である腫瘍（複数可）を有する対象であり得る。対象は、（例えば、規制機関により承認された、例えばＦＤＡにより承認された、キットまたはアッセイを使用するように、腫瘍が同定される場合に）腫瘍が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのいずれかのレベルの調節異常を有する対象であり得る。いくつかの実施形態において、対象は、ＲＥＴ関連癌を有することが疑われる。いくつかの実施形態において、対象は、対象が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはその発現もしくは活性、またはそれらのいずれかのレベルの調節異常を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意に、臨床記録は、対象が、本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであるを示す）。いくつかの実施形態において、患者は、小児科患者である。

【０６２７】

本明細書で使用される「小児患者」という用語は、診断または治療の時点で２１歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、新生児（出生から出生後１カ月）、乳児（１カ月から２歳まで）、子供（２歳から１２歳まで）、青年期（１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日までであるが、これは含まれず）を含む、様々な亜集団にさらる分けることができる。Ｂｅｒｈｍａｎ ＲＥ, Ｋｌｉｅｇｍａｎ Ｒ, Ａｒｖｉｎ ＡＭ, Ｎｅｌｓｏｎ ＷＥ. Ｎｅｌｓｏｎ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ, １５ｔｈ Ｅｄ. Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ. Ｂ. Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ, １９９６、Ｒｕｄｏｌｐｈ ＡＭ, ｅｔ ａｌ. Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ, ２１ｓｔ Ｅｄ. Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ, ２００２、およびＡｖｅｒｙ ＭＤ, Ｆｉｒｓｔ ＬＲ. Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, ２ｎｄ Ｅｄ. Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４。いくつかの実施形態において、小児患者は、出生から出生後２８日まで、２９日から２歳未満まで、２歳から１２歳未満まで、または１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日までであるが、これは

含まれず）である。いくつかの実施形態において、小児患者は、出生から出生後２８日まで、２９日から１歳未満まで、１カ月から４カ月未満まで、３カ月から７カ月未満、６カ月から１歳未満、１歳から２歳未満、２歳から３歳未満、２歳から７歳未満、３歳から５歳未満、５歳から１０歳未満、６歳から１３歳未満、１０歳から１５歳未満、または１５歳から２２歳未満である。

【０６２８】

ある特定の実施形態において、式Ｉの化合物は、本明細書に定義される、疾患および障害（例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、および癌）を予防するのに有用である。本明細書で使用される、「予防する」という用語は、本明細書で説明されるような疾患もしくは状態またはそれらの症状の発症、再発、または拡大を全部または一部予防することを意味する。

【０６２９】

本明細書で使用される、「ＲＥＴ関連疾患または障害」という用語は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ（本明細書ではＲＥＴキナーゼタンパク質とも呼ばれる）、またはそれら（例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴキナーゼドメイン、または本明細書に記載のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常のタイプのいずれか）のいずれか（１つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するか、またはそれを有する疾患または障害を指す。ＲＥＴ関連疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、癌および過敏性腸症候群（ＩＢＳ）などの胃腸障害が挙げられる。

【０６３０】

本明細書で使用される、「ＲＥＴ関連癌」という用語は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ（本明細書ではＲＥＴキナーゼタンパク質とも呼ばれる）、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するかまたはそれを有する癌を指す。ＲＥＴ関連癌の非限定的な例は、本明細書に記載されている。

【０６３１】

「ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常」という語句は、遺伝子変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子転座、野生型ＲＥＴタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸の欠失を含むＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子における欠失、１つ以上の点突然変異を有するＲＥＴタンパク質の発現をもたらすＲＥＴ遺伝子における変異、もしくは野生型ＲＥＴタンパク質と比較してＲＥＴタンパク質中の少なくとも１つのアミノ酸の欠失を有するＲＥＴタンパク質をもたらすＲＥＴ　ｍＲＮＡの選択的スプライスシング（ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ　ｓｐｌｉｃｅｄ）バージョン、またはＲＥＴタンパク質の過剰発現をもたらすＲＥＴ遺伝子増幅、もしくは細胞中でのＲＥＴタンパク質のキナーゼドメイン（例えば、ＲＥＴタンパク質の構成的に活性なキナーゼドメイン）の活性の病因性の（ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃ）増加をもたらす細胞中でのＲＥＴ遺伝子の過剰発現に起因する自己分泌活性を指す。別の例として、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、構成的に活性であるか、または変異を含まないＲＥＴ遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して増加した活性を有するＲＥＴタンパク質をコードするＲＥＴ遺伝子における変異であり得る。例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、機能性キナーゼドメインを含むＲＥＴの第１部分およびパートナータンパク質（すなわち、ＲＥＴではない）の第２部分を含有する融合タンパク質の発現をもたらす、遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例では、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、あるＲＥＴ遺伝子と別の非ＲＥＴ遺伝子との遺伝子転座の結果であり得る。融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。ＲＥＴキナーゼタンパク質変異（例えば点突然変異）のさらなる例は、ＲＥＴ阻害剤耐性変異である。ＲＥＴ阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表３および４に記載されている。

【０６３２】
「野生型（ｗｉｌｄｔｙｐｅ）」または「野生型（ｗｉｌｄ－ｔｙｐｅ）」との用語は、ＲＥＴ関連疾患、例えば、ＲＥＴ関連癌を有さない（および任意に、ＲＥＴ関連疾患を発症する危険性も増加していない、ならびに／またはＲＥＴ関連疾患を有することが疑われない）対象に見出されるか、またはＲＥＴ関連疾患、例えば、ＲＥＴ関連癌を有さない（および任意に、ＲＥＴ関連疾患を発症する危険性も増加していない、ならびに／またはＲＥＴ関連疾患を有することが疑われていない）対象からの細胞または組織に見出される、核酸（例えば、ＲＥＴ遺伝子もしくはＲＥＴ　ｍＲＮＡ）またはタンパク質（例えばＲＥＴタンパク質）を説明する。
【０６３３】
「規制機関」という用語は、その国での医薬品の医学的使用を承認するためのその国の機関を指す。例えば、規制当局の非限定的な例は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）である。
【０６３４】
そのような治療を必要とする患者において癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。例えば、そのような治療を必要とする患者においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、ａ）ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、または患者からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上の融合タンパク質を含む。ＲＥＴ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入を含む。ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。いくつかの実施形態において、ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失は、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４Ｌ、およびＶ８０４Ｍからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。
【０６３５】
本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）は、血液癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）は、固形腫瘍である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）は、肺癌（例えば、小細胞肺癌もしくは非小細胞肺癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、もしくは難治性分化型甲状腺癌）、甲状腺腺腫、内分泌腺腫瘍、肺腺癌、細気管支肺細胞癌、

多発性内分泌腫瘍２Ａもしくは２Ｂ型（それぞれＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、乳癌（ｍａｍｍａｒｙ　ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｍａｍｍａｒｙ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、乳腺腫瘍、結腸直腸癌（例えば、転移性結腸直腸癌）、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、炎症性筋線維芽細胞腫、または子宮頸癌である。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、青年期癌、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、異型奇形腫／ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性新生物、部位別新生物、新生物、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、胆管癌、非浸潤性乳管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、卵管癌、骨の線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、生殖細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、胸部新生物、頭頸部新生物、ＣＮＳ腫瘍、原発性ＣＮＳ腫瘍、心臓癌、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、膵島細胞内腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球増加症、喉頭癌、白血病、口唇癌、肝癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫、骨細胞癌、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性扁平上皮癌頸部癌、正中線癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、部位別新生物、新生物、骨髄性白血病、骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨髄増殖性新生物、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、肺新生物、肺癌、肺新生物（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｎｅｏｐｌａｓｍ）、気道新生物、気管支癌、気管支新生物、口腔癌、口腔癌（ｏｒａｌ　ｃａｖｉｔｙ　ｃａｎｃｅｒ）、口唇癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体癌、形質細胞腫瘍、胸膜肺芽腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、結腸癌、結腸癌新生物、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫昏睡、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織癌、扁平上皮癌、扁平上皮頸部癌、胃癌、Ｔ細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、未知の原発癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、およびウィルムス腫瘍、からなる群から選択される。

【０６３６】

いくつかの実施形態において、血液癌（例えば、ＲＥＴ関連癌である血液癌）は、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、急性未分化白血病（ＡＵＬ）、未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＭＬ）、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）、成人Ｔ細胞ＡＬＬ、三重骨髄性異形成（ＡＭＬ／　ＴＭＤＳ）を伴うＡＭＬ、混合系統白血病（ＭＬＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、および多発性骨髄腫（ＭＭ）、からなる群から選択される。血液癌のさらなる例には、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板減少症（ＥＴ）、および特発性原発性骨髄線維症（ＩＭＦ／ＩＰＦ／ＰＭＦ）などの骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）が含まれる。一実施形態において、血液癌（例えば、ＲＥＴ関連癌である血液癌）は、ＡＭＬまたはＣＭＭＬである。

【０６３７】

いくつかの実施形態において、癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）は、固形腫瘍である。固形腫瘍（例えば、ＲＥＴ関連癌である固形腫瘍）の例には、例えば、甲状腺癌（例えば、甲状

腺乳頭癌、甲状腺髄様癌）、肺癌（例えば、肺腺癌、小細胞肺癌）、膵臓癌、膵管癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、前立腺癌、腎細胞癌、頭頸部腫瘍、神経芽細胞腫、および黒色腫が含まれる。例えば、Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１４，１４，１７３－１８６を参照のこと。

【０６３８】

いくつかの実施形態において、癌は、肺癌、甲状腺乳頭癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍２Ａ型または２Ｂ型（それぞれ、ＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌、からなる群から選択される。

【０６３９】

いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。

【０６４０】

式Ｉの化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物はまた、ＲＥＴ関連癌を治療するためにも有用である。

【０６４１】

したがって、ＲＥＴ関連癌、例えば本明細書中に開示される例示的なＲＥＴ関連癌のいずれかと診断または同定された患者を治療するための方法であって、患者に、治療有効量の、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【０６４２】

ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはそれらのいずれか（例えば、１つ以上）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、腫瘍形成に寄与し得る。例えば、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴキナーゼ、ＲＥＴ遺伝子、またはＲＥＴキナーゼドメインの転座、過剰発現、活性化、増幅、または変異であり得る。転座は、ＲＥＴキナーゼドメインを含む転座を含み得、変異は、ＲＥＴリガンド結合部位を含む変異を含み得、増幅は、ＲＥＴ遺伝子のものであり得る。他の調節異常は、ＲＥＴ　ｍＲＮＡスプライスバリアントおよびＲＥＴ自己分泌／パラクリンシグナル伝達を含み得、これらもまた腫瘍形成に寄与し得る。

【０６４３】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型ＲＥＴキナーゼの過剰発現（例えば、自己分泌活性化をもたらす）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、例えば、キナーゼドメイン部分、またはキナーゼ活性を示すことができる部分を含む、ＲＥＴ遺伝子またはその一部を含む染色体セグメントにおける過剰発現、活性化、増幅、または変異を含む。

【０６４４】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴ遺伝子融合をもたらす１つ以上の染色体転座または反転を含む。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、発現されるタンパク質が非ＲＥＴパートナータンパク質からの残基を含む融合タンパク質であり、かつ最小の機能的ＲＥＴキナーゼドメインを含む、遺伝子転座の結果である。

【０６４５】

ＲＥＴ融合タンパク質の非限定的な例を、表１に示す。

【０６４６】

【表１－１】

表１．例示的なＲＥＴ融合パートナーおよび癌

融合パートナー	非限定的な例示的なRET 関連癌（複数可）
BCR	慢性骨髄単球性白血病（CMML）
CLIP1	腺癌
KIF5B	NSCLC、卵巣癌、スピッツゾイド腫瘍、肺腺癌[3, 4, 14, 28]、腺扁平上皮癌[15]
CCDC6（PTC1、D10S170、またはH4とも呼ばれる）	NSCLC、大腸癌、甲状腺乳頭癌、腺癌、肺腺癌、転移性結腸直腸癌[5]、腺扁平上皮癌[15]、乳癌[30]
PTC1ex9（新規CCDC6転位）	転移性甲状腺乳頭癌[2]
NCOA4（PTC3、ELE1、およびRFGとも呼ばれる）	乳頭状甲状腺癌[21]、NSCLC、大腸癌、唾液腺癌、転移性結腸直腸癌[5]、肺腺癌[15]、腺扁平上皮癌[15]、びまん性硬化型バリアントの甲状腺乳頭癌[16]、乳癌[30]、腺房細胞癌[32]、乳腺アナログ分泌癌[33]
TRIM33（PTC7およびRFG7とも呼ばれる）	NSCLC、甲状腺乳頭癌
ERC1（ELKSとも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌、乳癌
FGFR1OP	CMML、続発性急性骨髄性白血病を伴う原発性骨髄線維症
MBD1（PCM1とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌
RAB61P2	甲状腺乳頭癌
PRKAR1A（PTC2とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌
TRIM24（PTC6とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌
KTN1（PTC8とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌
GOLGA5（PTC5とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌、スピッツゾイド腫瘍
HOOK3	甲状腺乳頭癌
KIAA1468（PTC9およびRFG9とも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌、肺腺癌[8, 12]
TRIM27（RFPとも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌
AKAP13	甲状腺乳頭癌
FKBP15	甲状腺乳頭癌
SPECC1L	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
TBL1XR1	甲状腺乳頭癌、甲状腺癌
CEP55	びまん性胃癌[7]
CUX1	肺腺癌
ACBD5	甲状腺乳頭癌
MYH13	甲状腺髄様癌[1]
未同定	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍[6]
PIBF1	細気管支肺細胞癌[9]
KIAA1217（SKTとも呼ばれる）	甲状腺乳頭癌[10, 13] 肺腺癌[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4－RET	甲状腺癌および／または甲状腺乳頭癌[17]
Ria－RET	甲状腺癌および／または甲状腺乳頭癌[17]

【表１－２】

融合パートナー	非限定的な例示的なRET 関連癌（複数可）
RFG8	甲状腺乳頭癌[18]
FOXP4	肺腺癌[19]
MYH10	小児筋線維腫症[20]
HTIF1	その他[22]
TIF1G	その他[22]
H4L	その他[22]
PTC4（新規NCO4／ELE1転位）	甲状腺乳頭癌[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	甲状腺乳頭癌[25]
AFAP1L2	甲状腺乳頭癌[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	甲状腺乳頭癌[25]
EML4	甲状腺乳頭癌[26]
PARD3	NSCLC[27]
UVELD	甲状腺乳頭癌[29]
RASGEF1A	乳癌[30]
TEL	インビトロ[34]
RUFY1	結腸直腸癌[35]
OLFM4	小腸癌[36]
UEVLD	甲状腺乳頭癌[37]
DLG5	非未分化甲状腺（NAT）癌[38]
RRBP1	結腸癌[39]

[1]Grubbs et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 100：788－793, 2015。
[2]Halkova et al., Human Pathology 46：1962－1969, 2015。
[3]米国特許第9, 297, 011号
[4]米国特許第9, 216, 172号
[5]Le Rolle et al., Oncotarget. 6（30）：28929－37, 2015。
[6]Antonescu et al., Am J Surg Pathol. 39（7）：957－67, 2015。
[7]米国特許出願公開第2015／0177246号。
[8]米国特許出願公開第2015／0057335号。
[9]日本特許出願公開第2015／109806A号。
[10]中国特許出願公開第105255927A号。
[11]Fang, et al. Journal of Thoracic Oncology 11. 2（2016）：S21－S22。
[12]欧州特許出願公開第EP3037547A1号。
[13]Lee et al., Oncotarget. DOI： 10. 18632／oncotarget. 9137, e－published ahead of printing, 2016。
[14]Saito et al., Cancer Science 107：713－720, 2016。
[15]Pirker et al., Transl. Lung Cancer Res. 4（6）：797－800, 2015。
[16]Joung et al., Histopathology 69（1）：45－53, 2016。
[17] PCT特許出願公開第WO2016／141169号。
[18]Klugbauer et al., Cancer Res., 60（24）：7028－32, 2000。
[19]Bastien et al., Journal of Molecular Diagnostics, 18（6）：1027, Abstract Number： S120, 2016 Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology, Charlotte, NC, 2016。
[20]Rosenzweig et al., Pediatr Blood Cancer, doi：10. 1002／pbc. 26377, 2016。

【表１－３】

[21]Su et al., PLoS One, 11 (111) : e0165596, 2016。
[22]米国特許第9, 487, 491号。
[23]Fugazzola et al., Oncogene, 13 (5) : 1093－7, 1996。
[24]Velcheti et al., J Thorac Oncol., 12 (2) : e15－e16. doi : 10. 1016／j. jtho. 2016. 11. 274, 2017。
[25]Iyama et al., Thyroid, doi : 10. 1089／thy. 2016. 0673, 2017。
[26]Demeure et al., World J Surg. . 38 (6) : 1296－305. doi : 10. 1007／s00268－014－2485－3, 2014。
[27]Sabari et al., Oncoscience, Advance Publications, www. impactjournals. com／oncoscience／files／papers／1／345／345. pdf, 2017。
[28]米国特許出願公開第2017／0014413号。
[29]Lu et al., Oncotarget, doi : 10. 18632／oncotarget. 17412, [Epub ahead of print], 2017。
[30]Hirshfield et al., Cancer Research, (February 2017) Vol. 77, No. 4, Supp. 1. Abstract Number : P3－07－02。Meeting Info : 39th Annual CTRC－AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, United States. 06 Dec 2016－10 Dec 2016。
[31]Morgensztern et al., Journal of Thoracic Oncology, (January 2017) Vol. 12, No. 1, Supp. 1, pp. S717－S718, Abstract Number : P1. 07－035, Meeting Info : 17th World Conference of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2016。Vienna, Austria. 04 Dec 2016。
[32]Dogan et al., Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 323A。Abstract Number : 1298, Meeting Info : 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017。San Antonio, TX, United States.
[33]Dogan et al., MODERN PATHOLOGY, Vol. 30, Supp. [2], pp. 323A－323A。MA 1298, 2017。
[34]PCT特許出願公開第WO2017／146116号。
[35]PCT特許出願公開第WO2017／122815号。
[36]Reeser et al., J. Mol. Diagn., 19 (5) : 682－696, doi : 10. 1016／j. jmoldx. 2017. 05. 006, 2017。
[37]Lu et al., Oncotarget, 8 (28) : 45784－45792, doi : 10. 18632／oncotarget. 17412, 2017。
[38]Ibrahimpasic et al., Clin. Cancer Res., doi : 10. 1158／1078－0432. CCR－17－1183, 2017。
[39]Kloosterman et al., Cancer Res., 77 (14) : 3814－3822. doi : 10. 1158／0008－5472. CAN－16－3563, 2017。

【０６４７】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴキナーゼにおける１つ以上の欠失（例えば、４位のアミノ酸の欠失）、挿入、または点突然変異（複数可）を含む。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴキナーゼドメインの構成的活性をもたらす、ＲＥＴキナーゼからの１つ以上の残基の欠失を含む。

【０６４８】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を有するＲＥＴキナーゼの生成をもたらす、ＲＥＴ遺伝子における少なくとも１つの点突然変異を含む（例えば、表２に列挙される点突然変異を参照のこと）。

【０６４９】

【表２－１】

表２．活性化ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置2
アミノ酸位置3
アミノ酸位置4
アミノ酸位置5
アミノ酸位置6
アミノ酸位置7
アミノ酸位置8
アミノ酸位置11
アミノ酸位置12
アミノ酸位置13
アミノ酸位置20
アミノ酸位置32（例えば、S32L）
アミノ酸位置34（例えば、D34S）
アミノ酸位置40（例えば、L40P）
アミノ酸位置56（例えば、L56M）
アミノ酸位置64（例えば、P64L）
アミノ酸位置67（例えば、R67H）
アミノ酸位置114（例えば、R114H）
アミノ酸位置136（例えば、グルタミン酸から終止コドン）
アミノ酸位置145（例えば、V145G）
アミノ酸位置180（例えば、アルギニンから終止コドン）
アミノ酸位置200
アミノ酸位置292（例えば、V292M）
アミノ酸位置294
アミノ酸位置321（例えば、G321R）
アミノ酸位置330（例えば、R330Q）
アミノ酸位置338（例えば、T338I）
アミノ酸位置360（例えば、R360W）
アミノ酸位置373（例えば、アラニンからフレームシフト）
アミノ酸位置393（例えば、F393L）

【表２－２】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置423（例えば、G423R）[27]
アミノ酸位置432
アミノ酸位置446（例えば、G446R）[28]
Δアミノ酸残基505～506（エクソン7における6塩基対インフレーム生殖細胞系欠失）[3]
アミノ酸位置510（例えば、A510V）
アミノ酸位置511（例えば、E511K）
アミノ酸位置513（例えば、G513D）[7] *
アミノ酸位置515（例えば、C515S、C515W[4]）
アミノ酸位置525（例えば、R525W）[7] *
アミノ酸位置531（例えば、C531R、または9塩基対重複[2]）
アミノ酸位置532（例えば、重複）[2]
アミノ酸位置533（例えば、G533C、G533S）
アミノ酸位置550（例えば、G550E）
アミノ酸位置591（例えば、V591I）
アミノ酸位置593（例えば、G593E）
アミノ酸位置595（例えば、E595DおよびE595A）[18]
アミノ酸位置600（例えば、R600Q）
アミノ酸位置602（例えば、I602V）[6]
アミノ酸位置603（例えば、K603Q、K603E[2]）
アミノ酸位置606（例えば、Y606C）
アミノ酸位置609（例えば、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W、C609C[32]）
アミノ酸位置611（例えば、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W）
アミノ酸位置616（例えば、E616Q）[23]
アミノ酸位置618（例えば、C618S、C618Y、C618R、C618Y、C618G、C618F、C618W）
アミノ酸位置619（例えば、F619F）
アミノ酸位置620（例えば、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F）
アミノ酸位置623（例えば、E623K）
アミノ酸位置624（例えば、D624N）
アミノ酸位置630（例えば、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W）
アミノ酸位置631（例えば、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、）
アミノ酸位置632（例えば、E632K、E632G[5、11]）
Δアミノ酸残基632～633（エクソン11における6塩基対インフレーム生殖細胞系欠失）[9]
アミノ酸位置633（例えば、9塩基対重複[2]）
アミノ酸位置634（例えば、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634L、C634A、もしくはC634T、または挿入ELCR[2]、または12塩基対重複[2]）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置635（例えば、R635G）
アミノ酸位置636（例えば、T636P[2]、T636M[4]）
アミノ酸位置640（例えば、A640G）
アミノ酸位置641（例えば、A641S、A641T[8]）
アミノ酸位置648（例えば、V648I）
アミノ酸位置649（例えば、S649L）[28]

【表２－３】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置664（例えば、A664D）
アミノ酸位置665（例、H665Q）
アミノ酸位置666（例えば、K666E、K666M、K666N、K666R）
アミノ酸位置675（T675T、サイレントヌクレオチド交換）[18]
アミノ酸位置686（例えば、S686N）
アミノ酸位置689（例えば、S689T）[18]
アミノ酸位置691（例えば、G691S）
アミノ酸位置694（例えば、R694Q）
アミノ酸位置700（例えば、M700L）
アミノ酸位置706（例えば、V706M、V706A）
アミノ酸位置713のスプライスバリアント（例えば、E713K）[6]
アミノ酸位置732（例えば、E732K）[20]
アミノ酸位置736（例えば、G736R）[6]
アミノ酸位置748（例えば、G748C）
アミノ酸位置750（例えば、A750P）
アミノ酸位置765（例えば、S765P）
アミノ酸位置766（例えば、P766S、P766M[9]）
アミノ酸位置768（例えば、E768Q、E768D）
アミノ酸位置769（例えば、L769L）
アミノ酸位置770（例えば、R770Q）
アミノ酸位置771（例えば、D771N）
アミノ酸位置777（例えば、N777S）
アミノ酸位置778（例えば、V778I）
アミノ酸位置781（例えば、Q781R）
アミノ酸位置788（例えば、I788I[32]）
アミノ酸位置790（例えば、L790F）
アミノ酸位置791（例えば、Y791F、Y791N[24]）
アミノ酸位置802
アミノ酸位置804（例えば、V804L[15,16]、V804M[15,16]、V804E[12]）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置805（例えば、E805K）
アミノ酸位置804／805（例えば、V804M／E805K）[17]
アミノ酸位置806（例えば、Y806F、Y806S[12]、Y806G、Y806C[2,12,14]、Y806E[14]、Y806H[12]、Y806N[12]、Y806Y[32]）
アミノ酸位置810（例えば、G810R[12]、G810S[12]、G810A[13]）
アミノ酸位置818（例えば、E818K）
アミノ酸位置819（例えば、S819I）
アミノ酸位置823（例えば、G823E）
アミノ酸位置826（例えば、Y826M、Y826S）[10]
アミノ酸位置833（例えば、R833C）
アミノ酸位置836（例えば、S836S）[19]
アミノ酸位置841（例えば、P841L、P841P）
アミノ酸位置843（例えば、E843D）
アミノ酸位置844（例えば、R844W、R844Q、R844L）
アミノ酸位置848（例えば、M848T）

【表２－４】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置852（例えば、I852M）
アミノ酸位置865（例えば、L865V）[12]
アミノ酸位置870（例えば、L870F）[12]
アミノ酸位置873（例えば、R873W）
アミノ酸位置876（例えば、A876V）
アミノ酸位置881（例えば、L881V）
アミノ酸位置882
アミノ酸位置883（例えば、A883F、A883S、A883T）
アミノ酸位置884（例えば、E884K）
アミノ酸位置886（例えば、R886W）
アミノ酸位置891（例えば、S891A、S891S[32]）
アミノ酸位置897（例えば、R897Q）
アミノ酸位置898（例えば、D898V）
アミノ酸位置900（例えば、Y900F）[22]
アミノ酸位置901（例えば、E901K）
アミノ酸位置904（例えば、S904F、S904S、S904C[2]）
アミノ酸位置905（例えば、Y905F）[22]
アミノ酸位置907（例えば、K907E、K907M）
アミノ酸位置908（例えば、R908K）
アミノ酸位置911（例えば、G911D）
アミノ酸位置912（例えば、R912P、R912Q）
アミノ酸位置918（例えば、M918T[2]、M918V、M918L[9]）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置919（例えば、A919V）
アミノ酸位置921（例えば、E921K）
アミノ酸位置922（例えば、S922P、S922Y）
アミノ酸位置930（例えば、T930M）
アミノ酸位置961（例えば、F961L）
アミノ酸位置972（例えば、R972G）
アミノ酸位置981（例えば、Y981F）[22]
アミノ酸位置982（例えば、R982C）
アミノ酸位置1009（例えば、M1009V）
アミノ酸位置1015（例えば、Y1015F）[22]
アミノ酸位置1017（例えば、D1017N）
アミノ酸位置1041（例えば、V1041G）
アミノ酸位置1064（例えば、M1064T）
アミノ酸位置1096（例えば、Y1096F）[21]
RET＋3[1]
（エクソン6および11におけるインフレーム欠失）[25]
（エクソン15における3bpインフレーム欠失）[26]
ヌクレオチド位置2136＋2（例えば、2136＋2T>G）[29]
（del632－636　ins6）[31]
アミノ酸位置791および852（例えば、Y791F＋I852M）[31]
アミノ酸位置634および852（例えば、C634R＋I852M）[31]

[1]米国特許出願公開第 2014／0272951 号。

【表２－５】

[2]Krampitz et al. , Cancer 120 : 1920－1931, 2014。
[3]Latteyer, et al. , J. Clin. Endocrinol. Metab. 101 (3) : 1016－22, 2016。
[4]Silva, et al. Endocrine 49. 2 : 366－372, 2015。
[5]Scollo, et al. , Endocr. J. 63 (1) : 87－91, 2016。
[6]Jovanovic, et al. , Prilozi 36 (1) : 93－107, 2015。
[7]Qi, et al. , Oncotarget. 6 (32) : 33993－4003, 2015。＊R525WおよびG513Dは、発癌活性を高めるためにS891Aと組み合わせて作用するように思われる。
[8]Kim, et al. ACTA ENDOCRINOLOGICA－BUCHAREST 11. 2, 189－194, 2015。
[9]Cecchirini, et al. Oncogene, 14, 2609－2612, 1997。
[10]Karrasch, et al. Eur. Thyroid J. , 5 (1) : 73－7, 2016。
[11]Scollo et al. , Endocr. J. 63 : 87－91, 2016。
[12]PCT特許出願公開第WO2016／127074号。
[13]Huang et al. , Mol. Cancer Ther. , 2016 Aug 5. pii : molcanther. 0258. 2016. [Epub ahead of print]。
[14]Carlomagno, et al. , Endocr. Rel. Cancer 16 (1) : 233－41, 2009。
[15]Yoon et al. , J. Med. Chem. 59 (1) : 358－73, 2016. 。
[16]米国特許第8, 629, 135号。
[17]Cranston, et al. , Cancer Res. 66 (20) : 10179－87, 2006。
[18]Kheiroddin et al. , Clin. Lab. 62 (5) : 871－6, 2016。
[19]Ceolin et al. , PLoS One. 11 (2) : e0147840, doi : 10. 1371／journal. pone. 0147840, 2016。
[20]Nadezda et al. , Summer Undergraduate Research Programs (SURP) Student Abstracts, University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016。
[21]Liu et al. , J. Biol. Chem. , 271 (10) : 5309－12, 1995。
[22]Kato et al. , Cancer Res. , 62 : 2414－22, 2002。
[23]Grey et al. , Endocrine Pathology, doi : 10. 1007／s12022－016－9451－6, 2016。
[24]De Almeida et al. , Endocrine Reviews, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number : SUN－068 ; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016－04 Apr 2016。
[25]Vanden et al. , Annals of Oncology, 2016, Vol. 27, Supp. Supplement 6. Abstract Number : 427PD ; 41st European Society for Medical Oncology Congress, ESMP 2016. Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016－11 Oct 2016。
[26]Romei et al. , European Thyroid Journal (August 2016) Vol. 5, Supp. Supplement 1, pp. 75 ; 39th Annual Meeting of the European Thyroid Association, ETA 2016. Copenhagen, Denmark. 03 Sep 2016－06 Sep 2016。
[27]Lee et al. , Oncotarget, 8 (4) : 6579－6588, doi : 10. 18632／oncotarget. 14172, 2017。
[28]Zhang et al. , Laboratory Investigation, (February 2017) Vol. 97, Supp. 1, pp. 209A. Abstract Number : 840, Meeting Info : 106th Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, USCAP 2017. San Antonio, TX, United States。
[29]Borecka et al. , European Journal of Cancer, (July 2016) Vol. 61, No. 1, pp. S26, Abstract Number : 162, Meeting Info : 24th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, EACR 2016. Manchester, United Kingdom。

【表２－６】

[30]Corsello et al. , Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SUN－0322, Meeting Info. : 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine－Society, Chicago, IL, USA, June 21－24, 2014。
[31]Gazizova et al. , Endocrine Reviews, (JUN 2014) Vol. 35, No. 3, Suppl. S, pp. SAT－0304, Meeting Info. : 96th Annual Meeting and Expo of the Endocrine－Society, Chicago, IL, USA, June 21－24, 2014。
[32]Sromek et al. , Endocr Pathol. , doi : 10. 1007／s12022－017－9487－2, 2017。

【０６５０】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を有するＲＥＴキナーゼの生成をもたらす、ＲＥＴ遺伝子における少なくとも１つの点突然変異を含む（例えば、表２ａに列挙される点突然変異を参照のこと）。

【０６５１】

【表３－１】

表２ａ例示的な活性化ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置20
アミノ酸位置32（例えば、S32L）
アミノ酸位置34（例えば、D34S）
アミノ酸位置40（例えば、L40P）
アミノ酸位置64（例えば、P64L）
アミノ酸位置67（例えば、R67H）
アミノ酸位置114（例えば、R114H）
アミノ酸位置145（例えば、V145G）
アミノ酸位置200
アミノ酸位置292（例えば、V292M）
アミノ酸位置294
アミノ酸位置321（例えば、G321R）
アミノ酸位置330（例えば、R330Q）
アミノ酸位置338（例えば、T338I）
アミノ酸位置360（例えば、R360W）
アミノ酸位置393（例えば、F393L）
アミノ酸位置432
Δアミノ酸残基505～506（エクソン7における6塩基対インフレーム生殖細胞系欠失）
アミノ酸位置510（例えば、A510V）
アミノ酸位置511（例えば、E511K）
アミノ酸位置513（例えば、G513D）
アミノ酸位置515（例えば、C515S、C515W[4]）

【表３－２】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置525（例えば、R525W）
アミノ酸位置531（例えば、C531R、または9塩基対重複）
アミノ酸位置532（例えば、重複）
アミノ酸位置533（例えば、G533C、G533S）
アミノ酸位置550（例えば、G550E）
アミノ酸位置591（例えば、V591I）
アミノ酸位置593（例えば、G593E）
アミノ酸位置595（例えば、E595DおよびE595A）
アミノ酸位置600（例えば、R600Q）
アミノ酸位置602（例えば、I602V）
アミノ酸位置603（例えば、K603Q、K603E）
アミノ酸位置606（例えば、Y606C）
アミノ酸位置609（例えば、C609Y、C609S、C609G、C609R、C609F、C609W）
アミノ酸位置611（例えば、C611R、C611S、C611G、C611Y、C611F、C611W）
アミノ酸位置616（例えば、E616Q）
アミノ酸位置618（例えば、C618S、C618Y、C618R、C618G、C618F、C618W）
アミノ酸位置620（例えば、C620S、C620W、C620R、C620G、C620L、C620Y、C620F）
アミノ酸位置623（例えば、E623K）
アミノ酸位置624（例えば、D624N）
アミノ酸位置630（例えば、C630A、C630R、C630S、C630Y、C630F、C630W）
アミノ酸位置631（例えば、D631N、D631Y、D631A、D631G、D631V、D631E、）
アミノ酸位置632（例えば、E632K、E632G）
Δアミノ酸残基632～633（エクソン11における6塩基対インフレーム生殖細胞系欠失）
アミノ酸位置633位（例えば、9塩基対重複）
アミノ酸位置634（例えば、C634W、C634Y、C634S、C634R、C634F、C634G、C634L、C634A、もしくはC634T、または挿入ELCR、または12塩基対重複）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置635（例えば、R635G）
アミノ酸位置636（例えば、T636P、T636M）
アミノ酸位置640（例えば、A640G）
アミノ酸位置641（例えば、A641S、A641T）
アミノ酸位置648（例えば、V648I）
アミノ酸位置649（例えば、S649L）
アミノ酸位置664（例えば、A664D）
アミノ酸位置665（例えば、H665Q）
アミノ酸位置666（例えば、K666E、K666M、K666N、K666R）
アミノ酸位置686（例えば、S686N）
アミノ酸位置689（例えば、S689T）
アミノ酸位置691（例えば、G691S）
アミノ酸位置694（例えば、R694Q）
アミノ酸位置700（例えば、M700L）
アミノ酸位置706（例えば、V706M、V706A）
アミノ酸位置713のスプライスバリアント（例えば、E713K）
アミノ酸位置732（例えば、E732K）
アミノ酸位置736（例えば、G736R）

【表３－３】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置748（例えば、G748C）
アミノ酸位置750（例えば、A750P）
アミノ酸位置765（例えば、S765P）
アミノ酸位置766（例えば、P766S、P766M）
アミノ酸位置768（例えば、E768Q、E768D）
アミノ酸位置769（例えば、L769L）
アミノ酸位置770（例えば、R770Q）
アミノ酸位置771（例えば、D771N）
アミノ酸位置777（例えば、N777S）
アミノ酸位置778（例えば、V778I）
アミノ酸位置781（例えば、Q781R）
アミノ酸位置790（例えば、L790F）
アミノ酸位置791（例えば、Y791F、Y791N）
アミノ酸位置802
アミノ酸位置804（例えば、V804L、V804M、V804E）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置805（例えば、E805K）
アミノ酸位置804／805（例えば、V804M／E805K）
アミノ酸位置806（例えば、Y806F、Y806S、Y806G、Y806C、Y806E、Y806H、Y806N）
アミノ酸位置810（例えば、G810R、G810S、G810A）
アミノ酸位置818（例えば、E818K）
アミノ酸位置819（例えば、S819I）
アミノ酸位置823（例えば、G823E）
アミノ酸位置826（例えば、Y826M、Y826S）
アミノ酸位置833（例えば、R833C）
アミノ酸位置836（例えば、S836S）
アミノ酸位置841（例えば、P841L、P841P）
アミノ酸位置843（例えば、E843D）
アミノ酸位置844（例えば、R844W、R844Q、R844L）
アミノ酸位置848（例えば、M848T）
アミノ酸位置852（例えば、I852M）
アミノ酸位置865（例えば、L865V）
アミノ酸位置870（例えば、L870F）
アミノ酸位置873（例えば、R873W）
アミノ酸位置876（例えば、A876V）
アミノ酸位置881（例えば、L881V）
アミノ酸位置882
アミノ酸位置883（例えば、A883F、A883S、A883T）
アミノ酸位置884（例えば、E884K）
アミノ酸位置886（例えば、R886W）
アミノ酸位置891（例えば、S891A）
アミノ酸位置897（例えば、R897Q）
アミノ酸位置898（例えば、D898V）
アミノ酸位置900（例えば、Y900F）
アミノ酸位置901（例えば、E901K）

【表３－４】

例示的なRET点突然変異
アミノ酸位置904（例えば、S904F、S904S、S904C）
アミノ酸位置907（例えば、K907E、K907M）
アミノ酸位置908（例えば、R908K）
アミノ酸位置911（例えば、G911D）
アミノ酸位置912（例えば、R912P、R912Q）
アミノ酸位置918（例えば、M918T、M918V、M918L）（例えば、MTCを引き起こす）
アミノ酸位置919（例えば、A919V）
アミノ酸位置921（例えば、E921K）
アミノ酸位置922（例えば、S922P、S922Y）
アミノ酸位置930（例えば、T930M）
アミノ酸位置961（例えば、F961L）
アミノ酸位置972（例えば、R972G）
アミノ酸位置982（例えば、R982C）
アミノ酸位置1009（例えば、M1009V）
アミノ酸位置1015（例えば、Y1015F）
アミノ酸位置1017（例えば、D1017N）
アミノ酸位置1041（例えば、V1041G）
アミノ酸位置1064（例えば、M1064T）
アミノ酸位置1096（例えば、Y1096F）
RET＋3
（エクソン6および11におけるインフレーム欠失）
（エクソン15における3bpインフレーム欠失）

【０６５２】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴ　ｍＲＮＡにおけるスプライス変異を含み、この変異は、ＲＥＴキナーゼドメインの構成的活性をもたらす（野生型ＲＥＴタンパク質と比較して）少なくとも１つの欠失された残基を有するＲＥＴの選択的スプライシングされたバリアントである発現タンパク質をもたらす。

【０６５３】

本明細書で定義される「ＲＥＴキナーゼ阻害剤」は、ＲＥＴ阻害活性を示す任意の化合物を含む。いくつかの実施形態において、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、ＲＥＴキナーゼに対して選択的である。例示的なＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定した場合、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（IC_{50}）を示し得る。いくつかの実施形態において、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定した場合、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（IC_{50}）を示し得る。

【０６５４】

本明細書で使用される、「第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤」または「第１のＲＥＴ阻害剤」は、本明細書に定義されるＲＥＴキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。本明細書で使用される、「第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤」または「第２のＲＥＴ阻害剤」は、本明細書に定義されるＲＥＴキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。第１および第２のＲＥＴ阻害剤の両方が本明細書に提供される方法に存在するとき、第１および第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は異なる。

【０６５５】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上のアミノ酸の挿入または除去を有するＲＥＴキナーゼの生成をもたらす、ＲＥＴ

遺伝子における１つ以上のアミノ酸の置換または挿入または欠失を有するＲＥＴキナーゼの生成をもたらす、ＲＥＴ遺伝子における少なくとも１つの点突然変異を含む。場合によっては、結果として生じるＲＥＴキナーゼは、野生型ＲＥＴキナーゼまたは同じ変異を含まないＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上の第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤（複数可）によるそのホスホトランスフェラーゼ活性の阻害に対してより耐性がある。そのような変異は、任意に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いた治療に対するＲＥＴキナーゼを有する癌細胞または腫瘍の感受性を低下させない（例えば、特定のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含まない癌細胞または腫瘍と比較して）。そのような実施形態において、ＲＥＴ阻害剤耐性変異は、野生型ＲＥＴキナーゼまたは同じ第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の存在下で同じ変異を有しないＲＥＴキナーゼと比較して、第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤の存在下であるときに、V_{max}の増加、ＡＴＰのK_mの減少、および第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤のK_Dの増加のうちの１つ以上を有するＲＥＴキナーゼをもたらし得る。

【０６５６】

他の実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、野生型ＲＥＴキナーゼと比較して、１つ以上のアミノ酸の置換を有するＲＥＴキナーゼの生成をもたらし、野生型ＲＥＴキナーゼまたは同じ変異を含まないＲＥＴキナーゼと比較して、式Ｉの同じ化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ遺伝子における少なくとも１つの点突然変異を含む。そのような実施形態において、ＲＥＴ阻害剤耐性変異は、野生型ＲＥＴキナーゼまたは式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下でその変異を有しないＲＥＴキナーゼと比較して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の存在下で、V_{max}の増加、K_mの減少、およびK_Dの減少のうちの１つ以上を有するＲＥＴキナーゼをもたらし得る。

【０６５７】

ＲＥＴ阻害剤耐性変異の例は、例えば、ゲートキーパー残基、Ｐ－ループ残基、ＤＦＧモチーフ内およびその近傍の残基、およびＡＴＰクレフト溶媒前部アミノ酸残基が挙げられるが、これらに限定しない、ＲＥＴキナーゼの三次構造におけるＡＴＰ結合部位内およびその近傍の点突然変異、挿入、または欠失を含み得る。これらのタイプの変異のさらなる例は、活性化ループ中の残基、活性化ループの近傍もしくはそれと相互作用する残基、活性もしくは不活性酵素立体配座に寄与する残基を含むが、これらに限定されない、酵素活性および／もしくは薬物結合に影響を及ぼし得る残基の変化、Ｃヘリックスを進行するループ内およびＣヘリックス内の変異、欠失、および挿入を含む変化を含む。変更され得る（ＲＥＴ阻害剤耐性変異である）特定の残基または残基領域は、ヒト野生型ＲＥＴタンパク質配列（例えば、配列番号１）に基づいて表３に列挙されるものを含むが、これらに限定されない。ＲＥＴ阻害剤耐性突然変異位置のさらなる例を表４に示す。これらの残基に対する変化は、単一または複数のアミノ酸変化、配列内または配列に隣接する挿入、および配列内または配列に隣接する欠失を含み得る。

【０６５８】

成熟ヒトＲＥＴタンパク質の例示的な配列（配列番号１）

ＭＡＫＡＴＳＧＡＡＧ ＬＲＬＬＬＬＬＬＬＰ ＬＬＧＫＶＡＬＧＬＹ ＦＳＲＤＡＹＷ
ＥＫＬ ＹＶＤＱＡＡＧＴＰＬ ＬＹＶＨＡＬＲＤＡＰ ＥＥＶＰＳＦＲＬＧＱ ＨＬＹ
ＧＴＹＲＴＲＬ ＨＥＮＮＷＩＣＩＱＥ ＤＴＧＬＬＹＬＮＲＳ ＬＤＨＳＳＷＥＫＬＳ
ＶＲＮＲＧＦＰＬＬＴ ＶＹＬＫＶＦＬＳＰＴ ＳＬＲＥＧＥＣＱＷＰ ＧＣＡＲＶＹ
ＦＳＦＦ ＮＴＳＦＰＡＣＳＳＬ ＫＰＲＥＬＣＦＰＥＴ ＲＰＳＦＲＩＲＥＮＲ ＰＰ
ＧＴＦＨＱＦＲＬ ＬＰＶＱＦＬＣＰＮＩ ＳＶＡＹＲＬＬＥＧＥ ＧＬＰＦＲＣＡＰＤ
Ｓ ＬＥＶＳＴＲＷＡＬＤ ＲＥＱＲＥＫＹＥＬＶ ＡＶＣＴＶＨＡＧＡＲ ＥＥＶＶＭ
ＶＰＦＰＶ ＴＶＹＤＥＤＤＳＡＰ ＴＦＰＡＧＶＤＴＡＳ ＡＶＶＥＦＫＲＫＥＤ Ｔ
ＶＶＡＴＬＲＶＦＤ ＡＤＶＶＰＡＳＧＥＬ ＶＲＲＹＴＳＴＬＬＰ ＧＤＴＷＡＱＱＴ
ＦＲ ＶＥＨＷＰＮＥＴＳＶ ＱＡＮＧＳＦＶＲＡＴ

ＶＨＤＹＲＬＶＬＮＲ　ＮＬＳＩＳＥＮＲＴＭ　ＱＬＡＶＬＶＮＤＳＤ　ＦＱＧＰＧＡＧ
ＶＬＬ　ＬＨＦＮＶＳＶＬＰＶ　ＳＬＨＬＰＳＴＹＳＬ　ＳＶＳＲＲＡＲＲＦＡ　ＱＩＧ
ＫＶＣＶＥＮＣ　ＱＡＦＳＧＩＮＶＱＹ　ＫＬＨＳＳＧＡＮＣＳ　ＴＬＧＶＶＴＳＡＥＤ
　ＴＳＧＩＬＦＶＮＤＴ　ＫＡＬＲＲＰＫＣＡＥ　ＬＨＹＭＶＶＡＴＤＱ　ＱＴＳＲＱＡ
ＱＡＱＬ　ＬＶＴＶＥＧＳＹＶＡ　ＥＥＡＧＣＰＬＳＣＡ　ＶＳＫＲＲＬＥＣＥＥ　ＣＧ
ＧＬＧＳＰＴＧＲ　ＣＥＷＲＱＧＤＧＫＧ　ＩＴＲＮＦＳＴＣＳＰ　ＳＴＫＴＣＰＤＧＨ
Ｃ　ＤＶＶＥＴＱＤＩＮＩ　ＣＰＱＤＣＬＲＧＳＩ　ＶＧＧＨＥＰＧＥＰＲ　ＧＩＫＡＧ
ＹＧＴＣＮ　ＣＦＰＥＥＥＫＣＦＣ　ＥＰＥＤＩＱＤＰＬＣ　ＤＥＬＣＲＴＶＩＡＡ　Ａ
ＶＬＦＳＦＩＶＳＶ　ＬＬＳＡＦＣＩＨＣＹ　ＨＫＦＡＨＫＰＰＩＳ　ＳＡＥＭＴＦＲＲ
ＰＡ　ＱＡＦＰＶＳＹＳＳＳ　ＧＡＲＲＰＳＬＤＳＭ
ＥＮＱＶＳＶＤＡＦＫ　ＩＬＥＤＰＫＷＥＦＰ　ＲＫＮＬＶＬＧＫＴＬ　ＧＥＧＥＦＧＫ
ＶＶＫ　ＡＴＡＦＨＬＫＧＲＡ　ＧＹＴＴＶＡＶＫＭＬ　ＫＥＮＡＳＰＳＥＬＲ　ＤＬＬ
ＳＥＦＮＶＬＫ　ＱＶＮＨＰＨＶＩＫＬ　ＹＧＡＣＳＱＤＧＰＬ　ＬＬＩＶＥＹＡＫＹＧ
　ＳＬＲＧＦＬＲＥＳＲ　ＫＶＧＰＧＹＬＧＳＧ　ＧＳＲＮＳＳＳＬＤＨ　ＰＤＥＲＡＬ
ＴＭＧＤ　ＬＩＳＦＡＷＱＩＳＱ　ＧＭＱＹＬＡＥＭＫＬ　ＶＨＲＤＬＡＡＲＮＩ　ＬＶ
ＡＥＧＲＫＭＫＩ　ＳＤＦＧＬＳＲＤＶＹ　ＥＥＤＳＹＶＫＲＳＱ　ＧＲＩＰＶＫＷＭＡ
Ｉ　ＥＳＬＦＤＨＩＹＴＴ　ＱＳＤＶＷＳＦＧＶＬ　ＬＷＥＩＶＴＬＧＧＮ　ＰＹＰＧＩ
ＰＰＥＲＬ　ＦＮＬＬＫＴＧＨＲＭ　ＥＲＰＤＮＣＳＥＥＭ　ＹＲＬＭＬＱＣＷＫＱ　Ｅ
ＰＤＫＲＰＶＦＡＤ　ＩＳＫＤＬＥＫＭＭＶ　ＫＲＲＤＹＬＤＬＡＡ　ＳＴＰＳＤＳＬＩ
ＹＤ　ＤＧＬＳＥＥＥＴＰＬ　ＶＤＣＮＮＡＰＬＰＲ
ＡＬＰＳＴＷＩＥＮＫ　ＬＹＧＭＳＤＰＮＷＰ　ＧＥＳＰＶＰＬＴＲＡ　ＤＧＴＮＴＧＦ
ＰＲＹ　ＰＮＤＳＶＹＡＮＷＭ　ＬＳＰＳＡＡＫＬＭＤ　ＴＦＤＳ

【０６５９】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物ならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物は、組み合わせて投与することによって、または既存の薬物治療（例えば、他のＲＥＴキナーゼ阻害剤、例えば、第１および／もしくは第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）に対する追跡療法としてのいずれかで、ＲＥＴ阻害剤耐性変異（例えば、第１のＲＥＴ阻害剤に対する耐性の増大、例えばアミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅでの置換、ならびに／または表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異をもたらす）を有する癌を発症する患者の治療に有用である。例示的な第１および第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態において、第１または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択することができる。

【０６６０】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、（例えば、第１および第２のＲＥＴ阻害剤に対する耐性の増大、例えばアミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、もしくはＶ８０４Ｅでの置換をもたらす）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有すると同定された癌を治療するのに有用である。ＲＥＴ阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表３および４に列挙されている。

【表４】

表３．ＲＥＴ阻害剤耐性変異

例示的なRET耐性変異
アミノ酸位置732（例えば、E732K）[7]
アミノ酸位置788（例えば、I788N）[8]
アミノ酸位置804（例えば、V804M[1、2]、V804L[1、2]、V804E[6]）
アミノ酸位置804／805（例えば、V804M／E805K）[3]
アミノ酸位置806（例えば、Y806C[4、6]、Y806E[4、6]、Y806S[6]、Y806H[6]、Y806N[6]）
アミノ酸位置810（例えば、G810A[5]、G810R[6]、G810S[6]）
アミノ酸位置865（例えば、L865V[6]）
アミノ酸位置870（例えば、L870F[6]）

[1]Yoon et al.，J. Med. Chem. 59（1）：358－73，2016。
[2]米国特許第8，629，135号。
[3]Cranston，et al.，Cancer Res. 66（20）：10179－87，2006。
[4]Carlomagno，et al.，Endocr. Rel. Cancer 16（1）：233－41，2009。
[5]Huang et al.，Mol. Cancer Ther.，2016 Aug 5. pii： molcanther. 0258. 2016。［Epub ahead of print］。
[6]PCT特許出願公開WO2016／127074。
[7]Nadezda et al.，Summer Undergraduate Research Programs（SURP）Student Abstracts，University of Oklahoma Health Sciences Center，2016。
[8]Plenker et al.，Sci. Transl. Med.，9（394），doi： 10. 1126／scitranslmed. aah6144，2017。

【表５】

表４ＲＥＴ阻害剤耐性変異のさらなる例示的なアミノ酸位置

RETアミノ酸および位置	例示的な変異	機械的抵抗の論理的根拠
L730	P	立体障害および／または活性立体配座効果
G731	V	立体障害および／または活性立体配座効果
E732	K	立体障害および／または活性立体配座効果
G733	V	立体障害および／または活性立体配座効果
E734	K	立体障害および／または活性立体配座効果
L760	M	活性立体配座効果
K761	E	活性立体配座効果
E762	K	活性立体配座効果
N763	D	活性立体配座効果
A764	V	活性立体配座効果
S765	N	活性立体配座効果
P766	A	活性立体配座効果
S767	C	活性立体配座効果
E768	K	活性立体配座効果
L779	M	立体障害および／または活性立体配座効果
I788	M	立体障害および／または活性立体配座効果
M868	R	立体障害および／または活性立体配座効果
K869	E	立体障害および／または活性立体配座効果
L870	Q	立体障害および／または活性立体配座効果
V871	M	立体障害および／または活性立体配座効果
H872	R	立体障害および／または活性立体配座効果
R873	P	立体障害および／または活性立体配座効果
D874	Y	立体障害および／または活性立体配座効果
L881	R	立体障害および／または活性立体配座効果
L895	M	活性立体配座効果
S896	N	活性立体配座効果
R897	C	活性立体配座効果
D898	Y	活性立体配座効果
V899	G	活性立体配座効果
Y900	D	活性立体配座効果
E901	K	活性立体配座効果
E902	K	活性立体配座効果
D903	Y	活性立体配座効果
S904	C	活性立体配座効果
Y905	D	活性立体配座効果
V906	M	活性立体配座効果
K907	E	活性立体配座効果
R908	P	活性立体配座効果
S909	C	活性立体配座効果
Q910	R	活性立体配座効果
G911	C	活性立体配座効果
R912	P	活性立体配座効果

【０６６１】

ＲＥＴの発癌性の役割は、初めに、甲状腺濾胞細胞から生じ、最も一般的な甲状腺悪性

腫瘍である甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）において記載された（Ｇｒｉｅｃｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１９９０，６０，５５７－６３）。約２０～３０％のＰＴＣは、プロモーターと、ＲＥＴチロシンキナーゼドメイン（Ｇｒｅｃｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｑ．Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．Ｍｏｌ．Ｉｍａｇｉｎｇ，２００９，５３，４４０－５４）に無関係の遺伝子である構成的に発現された５’部分とを連結する体細胞染色体再配列（転座または反転）を有し、したがって、甲状腺細胞におけるその異所性発現を促進する。そのような再配列によって生成された融合タンパク質は、「ＲＥＴ／ＰＴＣ」タンパク質と称される。例えば、ＲＥＴ／ＰＴＣ１は、甲状腺乳頭癌によく見られる、ＣＣＤＤ６とＲＥＴとの融合である。同様に、ＲＥＴ／ＰＴＣ３およびＲＥＴ／ＰＴＣ４の両方は、甲状腺乳頭癌によく見られる、ＥＬＥ１とＲＥＴとの融合であるが、ＲＥＴ／ＰＴＣ３およびＲＥＴ／ＰＴＣ４をもたらす融合事象は、異なる分子量を有する異なるタンパク質をもたらす（例えば、Ｆｕｇａｚｚｏｌａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１３（５）：１０９３－７，１９９６を参照のこと）。ＰＴＣに関連するいくつかのＲＥＴ融合物は、「ＲＥＴ／ＰＴＣ」とは称されないが、代わりにそれ自体が融合タンパク質と称される。例えば、ＲＥＴとＥＬＫＳおよびＰＣＭ１の両方との間の融合は、ＰＴＣに見られるが、融合タンパク質は、ＥＬＫＳ－ＲＥＴおよびＰＣＭ１－ＲＥＴと称される（例えば、Ｒｏｍｅｉ　ａｎｄ　Ｅｌｉｓｅｉ，Ｆｒｏｎｔ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．（Ｌａｕｓａｎｎｅ），３：５４，ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｅｎｄｏ．２０１２．００００５４，２０１２を参照のこと）。ＰＴＣの病因におけるＲＥＴ－ＰＴＣ再配列の役割は、トランスジェニックマウスにおいて確認されている（Ｓａｎｔｏｒｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１９９６，１２，１８２１－６）。今日までに、様々な融合パートナーがＰＴＣおよび他の癌の種類から同定されており、すべて、リガンド非依存性のＲＥＴ二量体化および構成的キナーゼ活性（例えば表１を参照のこと）を誘導するタンパク質／タンパク質相互作用ドメインを提供する。最近、ＲＥＴ遺伝子がマッピングされている１０番染色体の１０．６Ｍｂのペリセントリックインバージョンが、肺腺癌患者の約２％で確認され、キメラ遺伝子ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの異なるバリアントを生じる（Ｊｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．，２０１２，２２，４３６－４５、Ｋｏｈｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．，１８，３７５－７、Ｔａｋｅｕｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．，２０１２，１８，３７８－８１、Ｌｉｐｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２０１２，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．，１８，３８２－４）。融合転写物は、高度に発現され、得られたキメラタンパク質のすべては、ホモ二量体化を媒介するＫＩＦ５Ｂのコイルドコイル領域のＮ末端部分、および全ＲＥＴキナーゼドメインを含む。ＲＥＴ陽性患者のいずれも、他の既知の発癌性変化（ＥＧＦＲまたはＫ－Ｒａｓ変異、ＡＬＫ転座など）を持たず、これは、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合が肺腺癌のドライバー変異であり得る可能性を示唆している。ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴの発癌性能力は、培養細胞株に融合遺伝子をトランスフェクトすることによって確認されており、ＲＥＴ－ＰＴＣ融合タンパク質で確認されているものと同様に、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴは、構造的にリン酸化され、ＮＩＨ－３Ｔ３の形質転換およびＩＬ－３のＢＡ－Ｆ３細胞の独立した増殖を誘導する。しかしながら、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合タンパク質などの他のＲＥＴ融合タンパク質が肺腺癌患者において同定されており、それはヒト肺腺癌細胞株ＬＣ－２／ａｄの増殖において重要な役割を果たすことが見出されている（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｈｏｒａｃｉｃ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２０１２，７（１２）：１８７２－１８７６）。ＲＥＴ阻害剤は、ＲＥＴ再配置を含む肺癌の治療に有用であることが示されている（Ｄｒｉｌｏｎ，Ａ．Ｅ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　３３，２０１５（ｓｕｐｐｌ；ａｂｓｔｒ　８００７））。ＲＥＴ融合タンパク質はまた、結腸直腸癌を有する患者において同定されている（Ｓｏｎｇ　Ｅｕｎ－Ｋｅｅ，ｅｔ　ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１５，１３６：１９６７－１９７５）。

【０６６２】

ＲＥＴ配列の再配列に加えて、傍濾胞性カルシトニン産生細胞から生じる甲状腺髄様癌（ＭＴＣ）に示されるように、ＲＥＴ癌原遺伝子の機能獲得型点突然変異も、発癌性事象

を推進する（ｄｅ Ｇｒｏｏｔ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｒｅｖ．，２００６，２７，５３５－６０、Ｗｅｌｌｓ ａｎｄ Ｓａｎｔｏｒｏ，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００９，１５，７１１９－７１２２）。ＭＴＣの約２５％が、ＲＥＴの点突然変異を活性化する生殖細胞系列によって引き起こされる、神経内分泌臓器を冒す遺伝性癌症候群の一群である多発性内分泌腫瘍２型（ＭＥＮ２）と関連している。ＭＥＮ２サブタイプ（ＭＥＮ２Ａ、ＭＥＮ２Ｂ、および家族性ＭＴＣ／ＦＭＴＣ）において、ＲＥＴ遺伝子変異は、異なるＭＴＣ攻撃性および疾患の臨床兆候を規定する強い表現型－遺伝子型相関関係を有する。ＭＥＮ２Ａ症候群において、変異は、システインリッチな細胞外領域に位置する６つのシステイン残基の１つ（主としてＣ６３４）を含み、リガンド非依存性ホモ二量体化および構成的なＲＥＴ活性化を引き起こす。患者は若い年齢（５～２５歳で発症）でＭＴＣを発症し、褐色細胞腫（５０％）および副甲状腺機能亢進症も発症する可能性がある。ＭＥＮ２Ｂは、主として、キナーゼドメイン内に位置するＭ９１８Ｔ変異によって引き起こされる。この変異は、その単量体状態でＲＥＴを構成的に活性化し、キナーゼによる基質認識を変化させる。ＭＥＮ２Ｂ症候群は、早期発症（１年未満）ならびにＭＴＣ、褐色細胞腫（患者の５０％）および神経節細胞腫の非常に攻撃的な形態により特徴付けられる。ＦＭＴＣにおいて、唯一の疾患の兆候は、通常成人年齢で生じるＭＴＣである。多くの異なる変異がＲＥＴ遺伝子全体にわたって検出されている。ＭＴＣの症例の残りの７５％は散発性であり、それらの約５０％はＲＥＴ体細胞突然変異を持っており、最も頻繁な変異は、ＭＥＮ２Ｂと同様に最も攻撃的な表現型に関連しているＭ９１８Ｔである。ＲＥＴの体細胞点突然変異はまた、結腸直腸癌（Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００７，３１８，１１０８－１３）および小細胞肺癌（Ｊｐｎ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９５，８６，１１２７－３０）のような他の腫瘍においても記載されている。

【０６６３】

ＲＥＴシグナル伝達要素は、原発性乳房腫瘍において発現され、乳房腫瘍細胞株においてエストロゲン受容体－ｃｃ経路と機能的に相互作用することが見出されているが（Ｂｏｕｌａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００８，６８，３７４３－５１、Ｐｌａｚａ－Ｍｅｎａｃｈｏ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１０，２９，４６４８－５７）、ＧＤＮＦファミリーリガンドによってＲＥＴ発現および活性化は、異なる種類の癌細胞によって神経周囲浸潤において重要な役割を果たし得る（Ｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ，２００５，１３８，７８８－９４、Ｇｉｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．，２０１０，１０２，１０７－１８、Ｉｗａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００２，９４，１６７－７４）。

【０６６４】

ＲＥＴはまた、浸潤性乳癌の３０～７０％において発現され、その発現はエストロゲン受容体陽性腫瘍において比較的より頻繁である（Ｐｌａｚａ－Ｍｅｎａｃｈｏ，Ｉ．，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１０，２９，４６４８－４６５７、Ｅｓｓｅｇｈｉｒ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２００７，６７，１１７３２－１１７４１、Ｍｏｒａｎｄｉ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，２０１３，７３，３７８３－３７９５、Ｇａｔｔｅｌｌｉ，Ａ．，ＥＭＢＯ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，２０１３，５，１３３５－１３５０）。

【０６６５】

ＲＥＴ再配列の同定は、結腸直腸癌から確立された（患者由来異種移植片）ＰＤＸのサブセットにおいて報告されている。結腸直腸癌患者におけるこのような事象の頻度は依然として明らかにされていないが、これらのデータは、この適応における標的としてのＲＥＴの役割を示唆している（Ｇｏｚｇｉｔ ｅｔ ａｌ．，ＡＡＣＲ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ２０１４）。研究は、ＲＥＴプロモーターが結腸直腸癌では頻繁にメチル化され、ＲＥＴ発現を減少させると予測されるヘテロ接合ミスセンス変異が５～１０％の症例で同定されていることを示しており、これにより、ＲＥＴが散発性結腸癌において腫瘍抑制遺伝子のいくつかの特性を有し得ることを示唆している（Ｌｕｏ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ

．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２０１３，３２，２０３７－２０４７、Ｓｊｏｂｌｏｍ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００６，２６８－２７４、Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｏｍｅ Ａｔｌａｓ Ｎｅｔｗｏｒｋ，Ｎａｔｕｒｅ，２０１２，４８７，３３０－３３７）。

【０６６６】

ますます多くの腫瘍型が現在、腫瘍の進行および広がりに影響を及ぼし得る相当なレベルの野生型ＲＥＴキナーゼを発現することが示されている。ＲＥＴは、５０～６５％の膵管癌において発現され、発現は、転移性およびより高悪性度の腫瘍においてより頻繁である（Ｉｔｏ，Ｙ，ｅｔ ａｌ．，Ｓｕｒｇｅｒｙ，２００５，１３８，７８８－７９４、Ｚｅｎｇ，Ｑ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｔ．Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．２００８，３６，６５６－６６４）。

【０６６７】

造血系統の新生物では、ＲＥＴは、単球分化を伴う急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ならびにＣＭＭＬにおいて発現されている（Ｇａｔｔｅｉ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，１９９７，８９，２９２５－２９３７、Ｇａｔｔｅｉ，Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｈｅｍａｔｏｌ，１９９８，７７，２０７－２１０、Ｃａｍｏｓ，Ｍ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００６，６６，６９４７－６９５４）。最近の研究では、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）を有する患者におけるＲＥＴを含む、まれな染色体再配置が同定されている。ＣＭＭＬは、しばしば、いくつかのチロシンキナーゼの再配列と関連しており、それがＲＡＳ経路の活性化をもたらすキメラ細胞質癌タンパク質の発現をもたらす（Ｋｏｈｌｍａｎｎ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２０１０，２８，２８５８－２８６５）。ＲＥＴの場合、ＲＥＴをＢＣＲと結合する遺伝子融合（ＢＣＲ－ＲＥＴ）または線維芽細胞増殖因子受容体１癌遺伝子パートナーと結合する遺伝子融合（ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ）は、初期の造血前駆細胞において形質転換しており、これらの細胞の成熟を単球経路に向かって、恐らく、ＲＥＴ媒介性ＲＡＳシグナル伝達の開始によって移行させ得る（Ｂａｌｌｅｒｉｎｉ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２０１２，２６，２３８４－２３８９）。

【０６６８】

ＲＥＴ発現はまた、前立腺癌、小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、および頭頸部腫瘍を含む、いくつかの他の腫瘍型において生じることも示されている（Ｎａｒｉｔａ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００９，２８，３０５８－３０６８、Ｍｕｌｌｉｇａｎ，Ｌ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｃｈｒｏｍｏｓｏｍｅｓ Ｃａｎｃｅｒ，１９９８，２１，３２６－３３２、Ｆｌａｖｉｎ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｕｒｏｌ．Ｏｎｃｏｌ．，２０１２，３０，９００－９０５、Ｄａｗｓｏｎ，Ｄ．Ｍ．，Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ，１９９８，９０，５１９－５２３）。

【０６６９】

神経芽細胞腫では、ＧＦＬによるＲＥＴ発現および活性化は、他の神経栄養因子受容体と潜在的に共同してＮ－Ｍｙｃを下方制御する、腫瘍細胞の分化に役割を果たし、その発現は予後不良のマーカーである（Ｈｏｆｓｔｒａ，Ｒ．Ｍ．，Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．１９９６，９７，３６２－３６４、Ｐｅｔｅｒｓｅｎ，Ｓ．ａｎｄ Ｂｏｇｅｎｍａｎｎ，Ｅ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００４，２３，２１３－２２５、Ｂｒｏｄｅｕｒ，Ｇ．Ｍ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｆ．Ｃａｎｃｅｒ，２００３，３，２０３－２１６）。

【０６７０】

ＲＥＴと交差反応する多標的阻害剤が知られている（Ｂｏｒｒｅｌｌｏ，Ｍ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ，２０１３，１７（４），４０３－４１９、国際特許公開ＷＯ２０１４／１４１１８７、ＷＯ２０１４／１８４０６９、およびＷＯ２０１５／０７９２５１）。

【０６７１】

したがって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩も

しくは溶媒和物を投与することを含む、癌であると診断される（またはそれを有すると同定される）患者を治療するための方法が、本明細書に提供される。患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または医薬組成物を投与することを含む、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断される患者を治療するための方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、患者またはその患者からの生検試料における、または本明細書に記載されるアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、試験またはアッセイを用いてＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断されている患者。いくつかの実施形態において、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌である。例えば、ＲＥＴ関連癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む癌であり得る。

【０６７２】

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、（ａ）患者における癌が、ＲＥＴ関連癌であるかどかを判定することと、（ｂ）癌が、ＲＥＴ遺伝子であると判定された場合、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することと、を含む、方法もまた、提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤でこれまでに治療されたか、または別の抗癌治療、例えば腫瘍の切除もしくは放射線療法でこれまでに治療された。いくつかの実施形態において、患者は、患者またはその患者からの生検試料における、または本明細書に記載されるアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、試験またはアッセイを用いてＲＥＴ関連癌を有すると判定される。いくつかの実施形態において、試験またはアッセイは、キットとして提供される。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌である。例えば、ＲＥＴ関連癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む癌であり得る。

【０６７３】

患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得た試料に対してアッセイを実施することと、治療有効量の、式Ｉの化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはそれらの医薬組成物を、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定される患者に投与すること（例えば、特異的または選択的に投与すること）と、を含む、患者を治療する方法もまた、提供される。これらの方法のいくつかの実施形態は、対象に別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。これらの方法のいくつかの実施形態において、対象は、第１のＲＥＴ阻害剤でこれまでに治療されたか、または別の抗癌治療、例えば腫瘍の切除もしくは放射線療法でこれまでに治療された。いくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ関連癌を有することが疑われる患者、ＲＥＴ関連癌の１つ以上の症状を呈する患者、またはＲＥＴ関連癌を発症するリスクが高い患者である。いくつかの実施形態において、アッセイは、次世代シークエンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認されたアッセイ、例えばＦＤＡ承認されたキットである。これらの方法において使用され得るさらなる非限定的アッセイは、本明細書に記載されている。さらなるアッセイもまた、当該技術分野において既知である。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。

【０６７４】
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の存在は、患者がＲＥＴ関連癌を有すると同定する場合、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイ（例えばインビトロアッセイ）を実施するステップを通じてＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断される患者におけるＲＥＴ関連癌の治療で用いる、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはそれらの医薬組成物もまた、提供される。ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常の存在は、患者がＲＥＴ関連癌を有すると同定する場合、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを実施するステップを通じてＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断される患者におけるＲＥＴ関連癌を治療するための医薬品の製造のための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定されたことを患者の臨床記録（例えばコンピュータ可読媒体）に記録することをさらに含み、アッセイの実施を通して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与されるべきである。いくつかの実施形態において、アッセイは、次世代シークエンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用する。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認されたアッセイ、例えばＦＤＡ承認されたキットである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。

【０６７５】
治療を必要とする患者、またはＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者における癌の治療に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もまた、提供される。ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者において癌を治療するための医薬品の製造ための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌、例えば１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌である。いくつかの実施形態において、患者は、患者またはその試料からの生検試料における、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、キットを用いてＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断されている。本明細書に提供されるように、ＲＥＴ関連癌は、本明細書中に記載され、当該技術分野で公知のものを含む。

【０６７６】
本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌を有すると同定または診断されている。本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍を有する。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍（複数可）を有する患者であり得る。本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、腫瘍がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する患者であり得る。本明細書に記載

の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ関連癌（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌）を有することが疑われる。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする患者においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、ａ）ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、または患者からの試料中のそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出すること、ｂ）治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上の融合タンパク質を含む。ＲＥＴ遺伝子融合タンパク質の非限定的な例は、表１に記載されている。いくつかの実施形態において、融合タンパク質は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失を含む。ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失の非限定的な例は、表２に記載されている。いくつかの実施形態において、ＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失は、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４Ｌ、およびＶ８０４Ｍからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。ＲＥＴ阻害剤耐性変異の非限定的な例は、表３および４に記載されている。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ阻害剤耐性変異は、Ｖ８０４Ｍである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、アッセイまたはキットを用いて決定される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍は、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、アッセイまたはキットを用いて決定される。

【０６７７】

本明細書に記載の方法または使用のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、患者は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する腫瘍）を有することを示す臨床記録を有する。いくつかの実施形態において、臨床記録は、患者が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に提供される組成物のうちの１つ以上で治療されるべきであることを示す。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌である。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌は、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、アッセイまたはキットを用いて決定される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常について陽性である腫瘍は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異について陽性である腫瘍である。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する腫瘍は、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、アッセイまたはキットを用いて決定される。

【０６７８】

患者を治療する方法であって、治療有効量の、式Ｉの化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、患者が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す臨床記録を有

する患者に投与することを含む、方法もまた、提供される。患者が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す臨床記録を有する患者におけるＲＥＴ関連癌を治療するための医薬の製造のために、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用もまた、提供される。これらの方法および使用のいくつかの実施形態は、患者から得られた試料に対して実行して、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現または活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するステップ、および患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると同定されたという患者の臨床ファイル（例えばコンピューター読み取り可能媒体）における情報を記録するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態において、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、ＦＤＡ承認されたキットである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。

【０６７９】

対象を治療する方法もまた、本明細書で提供される。該方法は、対象から得られた試料に対してアッセイを実行して、対象がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定することを含む。この方法はまた、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された対象に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することも含む。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらの発現もしくは活性の調節異常は、ＲＥＴ融合タンパク質（例えば、本明細書に記載の任意のＲＥＴ融合タンパク質のいずれか）の発現をもたらす遺伝子または染色体転座である。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ融合体は、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ融合体およびＣＣＤＣ６－ＲＥＴ融合体から選択することができる。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異（例えば、本明細書に記載の点突然変異のうちの１つ以上のいずれか）である。ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異は、例えば、アミノ酸置換：Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｃ６３４Ｗ、Ｖ８０４ＬおよびＶ８０４Ｍのうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらし得る。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異（例えば、本明細書に記載される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異の任意の組み合わせ）である。これらの方法のいくつかの実施形態において、対象に、別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することをさらに含む。

【０６８０】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、脳および／または中枢神経系（ＣＮＳ）の浸透を示す。そのような化合物は、血液脳関門を通過し、脳内のＲＥＴキナーゼおよび／または他のＣＮＳ構造を阻害することができる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、治療上有効な量で血液脳関門を通過することができる。例えば、癌（例えば、ＲＥＴ関連脳またはＣＮＳ癌などのＲＥＴ関連癌）を有する患者の治療は、患者への化合物の投与（例えば、経口投与）を含み得る。いくつかのそのような実施形態において、本明細書に提供される化合物は、原発性脳腫瘍または転移性脳腫瘍を治療するのに有用である。例えば、化合物は、グリア芽腫（多形性膠芽腫としても知られる）、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、および混合神経膠腫、髄膜腫、髄芽腫、神経節膠腫、神経鞘腫（神経鞘腫）などの神経膠腫のうちの１つ以上、ならびに頭蓋

咽頭腫の治療に使用することができる（例えば、Ｌｏｕｉｓ，Ｄ．Ｎ．ｅｔ　ａｌ．Ａｃｔａ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ　１３１（６），８０３－８２０（Ｊｕｎｅ　２０１６）に記載されている腫瘍を参照のこと）。いくつかの実施形態において、脳腫瘍は、原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態において、患者は、別の抗癌剤、例えば別のＲＥＴ阻害剤（例えば一般式Ｉの化合物ではない化合物）またはマルチキナーゼ阻害剤でこれまでに治療されたことがある。いくつかの実施形態において、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態において、患者は、別の抗癌剤、例えば別のＲＥＴ阻害剤（例えば一般式Ｉの化合物ではない化合物）またはマルチキナーゼ阻害剤でこれまでに治療されたことがある。

【０６８１】

ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に対する治療を選択する方法（例えば、インビトロ方法）も提供される。いくつかの実施形態は、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に選択された治療を施すことをさらに含み得る。例えば、選択された治療は、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含み得る。いくつかの実施形態は、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを実行するステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者をＲＥＴ関連癌を有すると同定および診断するステップと、をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌である。いくつかの実施形態において、患者は、患者またはその患者からの生検試料における、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのうちのいずれかのレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、キットを用いてＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断されている。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ関連癌は、本明細書に記載されているかまたは当技術分野において公知の癌である。いくつかの実施形態において、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、ＦＤＡ承認されたキットである。

【０６８２】

患者に対する治療を選択する方法であって、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常（例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異）を有するかどうかを判定するために、患者から得られた試料に対してアッセイを実行するステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者をＲＥＴ関連癌を有すると同定および診断するステップと、を含む、方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態は、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に選択された治療を施すことをさらに含む。例えば、選択された治療は、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、ＦＤＡ承認されたキットである。

【０６８３】

治療のために患者を選択する方法であって、ＲＥＴ関連癌を有する患者を選択、同定、または診断することと、治療有効量の、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のために患者を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、患者をＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断することは、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために、患者から得

られた試料に対してアッセイを実行するステップと、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有すると判定された患者をＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断するステップと、を含み得る。いくつかの実施形態において、治療を選択する方法は、ＲＥＴ関連癌の様々な治療の投与を含む臨床試験の一部として使用することができる。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ関連癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌である。いくつかの実施形態において、アッセイは、インビトロアッセイである。例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学、または分解ＦＩＳＨ分析を利用するアッセイ。いくつかの実施形態において、アッセイは、規制当局によって承認された、例えば、ＦＤＡ承認されたキットである。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。

【０６８４】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態において、患者からの試料を用いて、患者がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有するかどうかを判定するために使用されるアッセイは、例えば、次世代シークエンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、分解ＦＩＳＨ分析、サザンブロッティング、ウエスタンブロッティング、ＦＡＣＳ分析、ノーザンブロッティング、およびＰＣＲに基づく増幅（例えば、ＲＴ－ＰＣＲおよび定量的リアルタイムＲＴ－ＰＣＲ）を含み得る。当該技術分野において周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば少なくとも１つの標識核酸プローブまたは少なくとも１つの標識抗体もしくはその抗原結合断片を用いて行われる。アッセイは、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常（例えば、本明細書に引用される参考文献を参照のこと）を検出するための当該技術分野において公知の他の検出方法を利用することができる。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。いくつかの実施形態において、試料は、患者からの生物学的試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試料）である。いくつかの実施形態において、患者は、ＲＥＴ関連癌を有することが疑われる患者、ＲＥＴ関連癌の１つ以上の症状を有する患者、および／またはＲＥＴ関連癌を発症するリスクが高い患者）である。

【０６８５】

医療腫瘍学の分野では、癌を有する各患者を治療するために異なる形態の治療の組み合わせを用いることが通常行われている。医学腫瘍学において、本明細書に提供される組成物に加えて、そのような共同治療または療法の他の要素（複数可）は、例えば、外科手術、放射線療法、ならびにキナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、および／またはモノクローナル抗体などの化学療法剤であり得る。したがって、式Ｉの化合物はまた、癌治療に対するアジュバントとしても有用であり得る、すなわち、それらは、１つ以上のさらなる療法または治療薬、例えば同じまたは異なる作用機序によって作用する化学療法薬と組み合わせて使用され得る。

【０６８６】

本明細書に記載の任意に方法のいくつかの実施形態において、式Ｉの化合物（またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、治療有効量の、１つ以上のさらなる療法または治療（例えば化学療法）薬から選択される少なくとも１つの治療薬と組み合わせて投与される。

【０６８７】

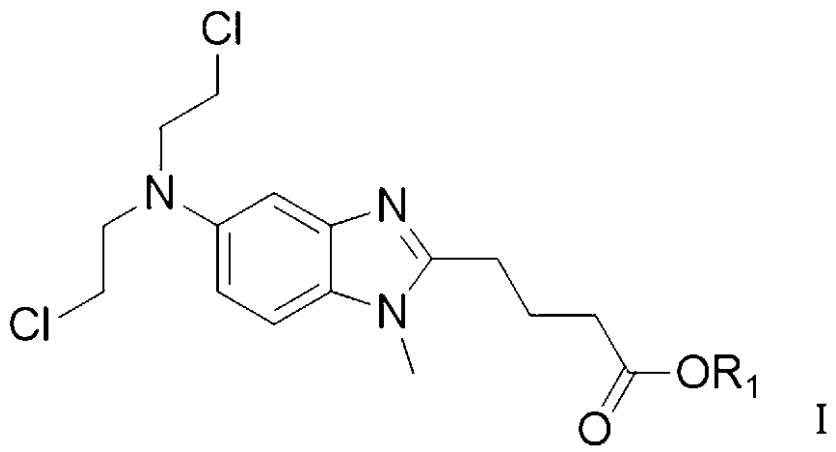
追加の治療薬の非限定的な例には、他のＲＥＴ標的治療薬（すなわち、第１または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）、受容体チロシンキナーゼ標的治療剤、シグナル伝達経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、アポトーシス経路のモジュレーター（例えばオバタクラックス）、細胞傷害性化学療法、血管新生標的療法、免疫療法を含む免疫標的薬、および放射線療法が含まれる。

【０６８８】
いくつかの実施形態において、他のＲＥＴ標的治療薬は、ＲＥＴ阻害活性を示すマルチキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、他のＲＥＴ標的治療阻害剤は、ＲＥＴキナーゼに対して選択的である。例示的なＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載のアッセイで測定した場合、約１０００ｎＭ未満、約５００ｎＭ未満、約２００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約５０ｎＭ未満、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（IC_{50}）を示し得る。いくつかの実施形態において、ＲＥＴキナーゼ阻害剤は、本明細書に提供されるアッセイで測定した場合、約２５ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約５ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のＲＥＴキナーゼに対する阻害活性（IC_{50}）を示し得る。

【０６８９】
ＲＥＴ標的治療薬の非限定的な例には、アレクチニブ、アパチニブ、カボザンチニブ（ＸＬ－１８４）、ドビチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、レゴラニブ、シトラバチニブ（ＭＧＣＤ５１６）、スニチニブ、ソラフェニブ、バタニブ、バンデタニブ、ＡＵＹ－９２２（５－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピル－フェニル）－Ｎ－エチル－４－［４－（モルホリノメチル）フェニル］イソオキサゾール－３－カルボキサミド）、ＢＬＵ６８６４、ＢＬＵ－６６７、ＤＣＣ－２１５７、ＧＳＫ３１７９１０６、ＮＶＰ－ＡＳＴ４８７（１－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－３－［４－［６－（メチルアミノ）ピリミジン－４－イル］オキシフェニル］尿素）、ＰＺ－１、ＲＰＩ－１（１，３－ジヒドロ－５，６－ジメトキシ－３－［（４－ヒドロキシフェニル）メチレン］－Ｈ－インドール－２－オン）、ＲＸＤＸ－１０５（１－（３－（（６，７－ジメトキシキナゾリン－４－イル）オキシ）フェニル）－３－（５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）イソオキサゾール－３－イル）尿素）、ＳＰＰ８６（１－イソプロピル－３－（フェニルエチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、およびＴＧ１０１２０９（Ｎ－（１，１－ジメチルエチル）－３－［［５－メチル－２］）－［［４－（４－メチル－１－ピペラジニル）フェニル］アミノ］－４－ピリミジニル］アミノ］－ベンゼンスルホンアミド）が含まれる。

【０６９０】
他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例には、米国特許第９，１５０，５１７号および第９，１４９，４６４号、ならびに国際公開ＷＯ２０１４０７５０３５に記載されているものが含まれ、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態において、他のＲＥＴ阻害剤は、式Ｉの化合物であって、

【化２０１】



Ｉ

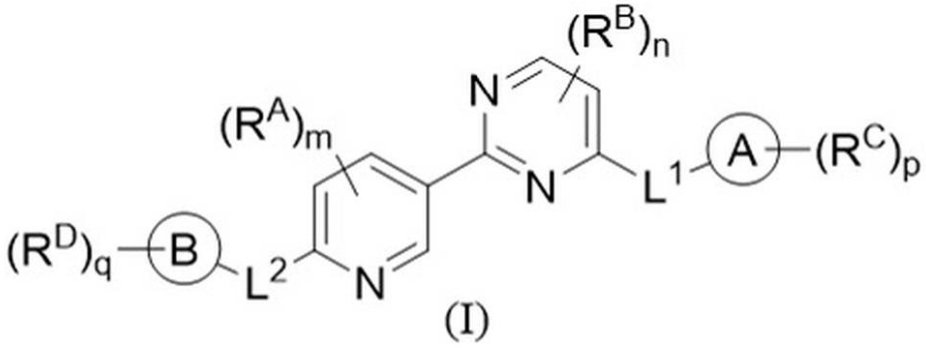
式中、R_1は、C_6－C_{24}アルキルまたはポリエチレングリコールである、化合物か、またはその薬学的に許容される塩形態である。いくつかの実施形態において、他のＲＥＴ阻害剤は、４－｛５－［ビス－（クロロエチル）－アミノ］－１－メチル－１Ｈ－ベンズ

イミダゾール－２－イル｝酪酸ドデシルエステルである。

【０６９１】

他のＲＥＴキナーゼ阻害剤のさらなる例には、国際公開ＷＯ２０１６１２７０７４に記載されているものが含まれ、これは、参照により本明細書に組み込まれる。例えば、いくつかの実施形態において、他のＲＥＴ阻害剤は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【化２０２】



(I)

式中、環Ａおよび環Ｂは、それぞれ独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択され、

各Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、独立して、結合、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ２－Ｃ６アルケニレン）－、－（Ｃ２－Ｃ６アルキニレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{1}）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{1}）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{1}）－、－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－、および－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{1}）－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－から選択され、式中、各アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ハロアルキレン、およびヘテロアルキレンは、独立して、０～５つのＲ’の存在で置換されており、

各Ｒ^{A}およびＲ^{B}は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、および－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）から選択され、式中、各アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびヒドロキシアルキルは、独立して、０～５つのＲａの存在で置換されており、

各Ｒ^{C}およびＲ^{D}は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ニトロ、シアノ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1}、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン））－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}、－ＳＲ^{1}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ））$_{2}$Ｒ^{1}、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）、－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}、－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{1}、－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{1}）－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}、－Ｎ（Ｒ^{1}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{1}、および－Ｐ（Ｏ）（Ｒ^{1}）（Ｒ^{1}）から選択され、式中、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アラルキ

ル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、０～５つのＲ^{a}で置換されているか、または２つのＲ^{C}または２つのＲ^{D}は、それらが結合している炭素原子（複数可）と一緒になって、０～５つのＲ^{a}の存在で独立して置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、

各Ｒ^{1}は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、チオール、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６チオアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、式中、アルキル、チオアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルの各々は、独立して、０～５つのＲ^{b}の存在、または２つのＲ^{1}は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、０～５つのＲ^{b}の存在で独立して置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、

各Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはシアノであり、式中、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、およびヘテロシクリルの各々は、独立して、０～５つのＲ’の存在で置換されており、

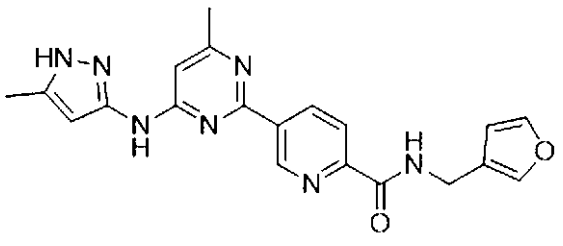
各Ｒ’は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはシアノであるか、または２つのＲ’は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、

ｍは、０、１、２、または３であり、

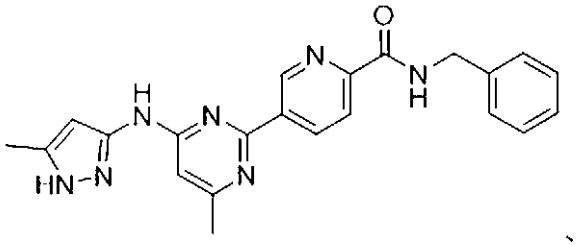
ｎは、１または２であり、

ｐおよびｑは、それぞれ独立して、０、１、２、３、または４である。例えば、ＲＥＴ阻害剤は、

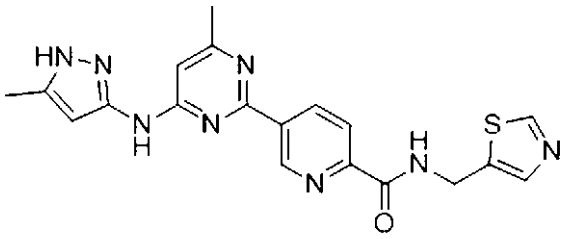
【化２０３－１】



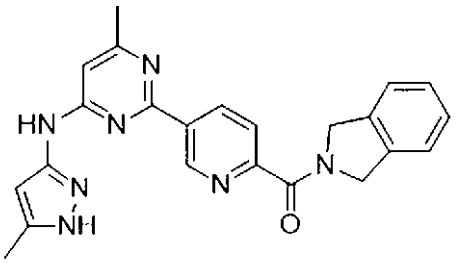
、



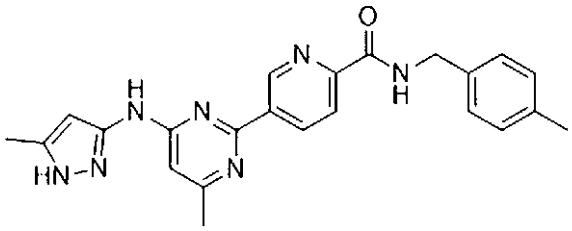
、



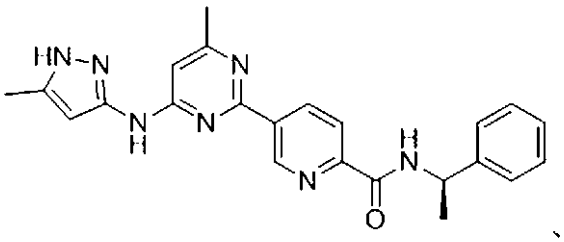
、



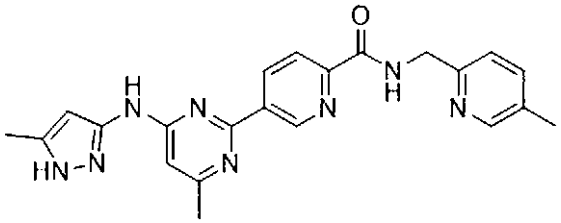
、



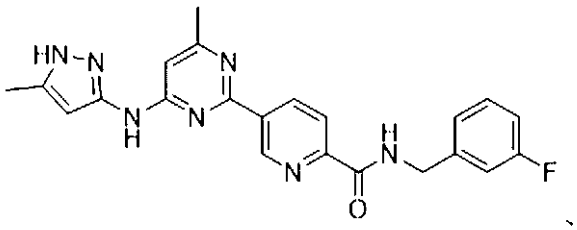
、



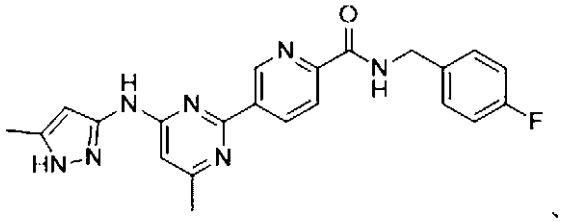
、



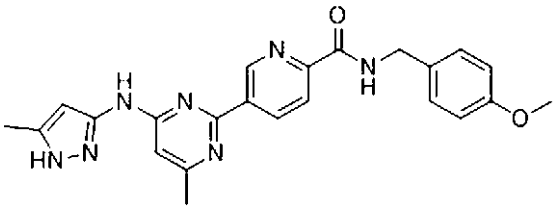
、



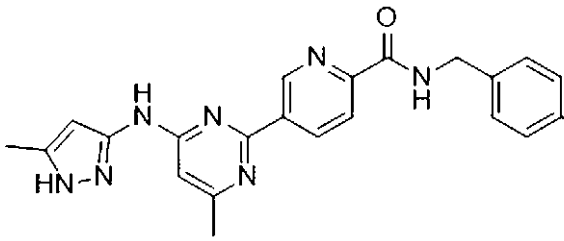
、



、



、



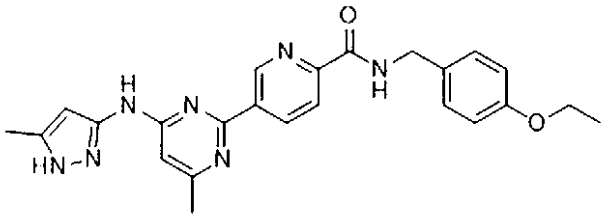
、



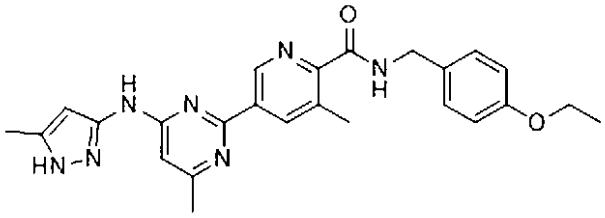
、

、

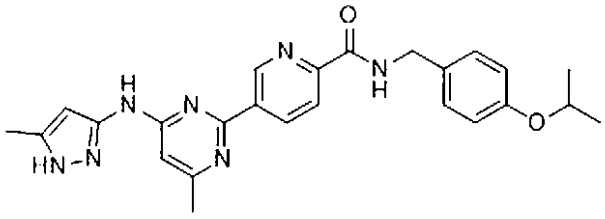
【化２０３－２】



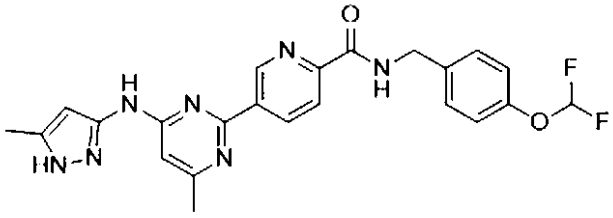
、



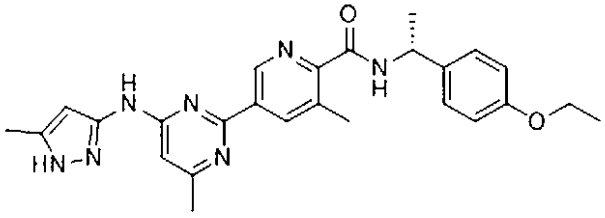
、



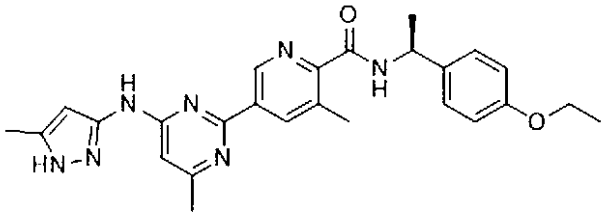
、



、

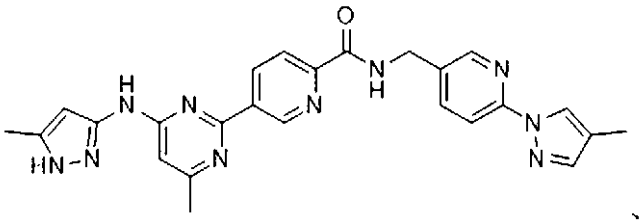


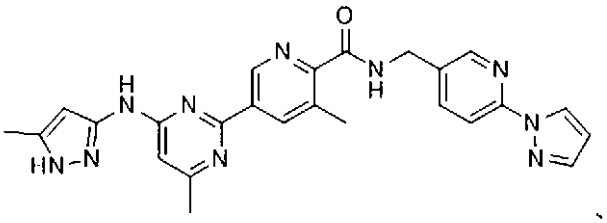
、

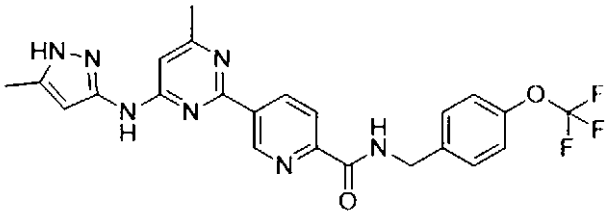


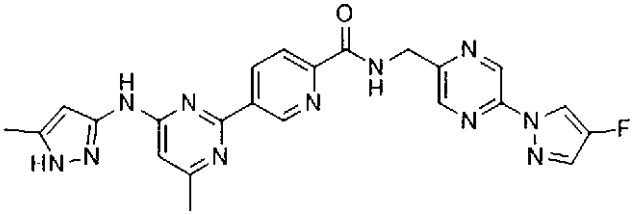
、

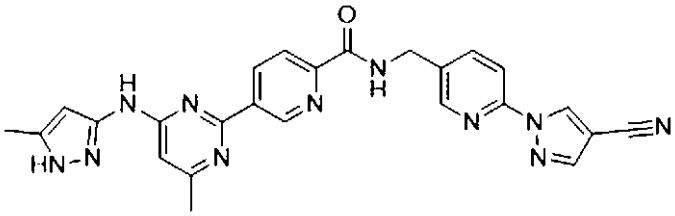
【化２０３－３】

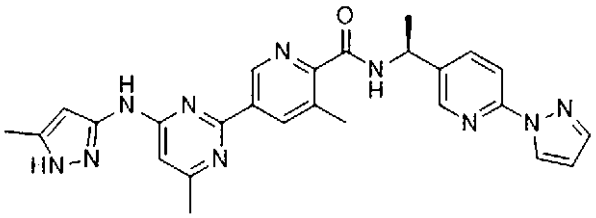




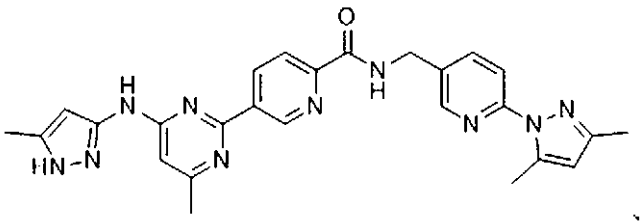


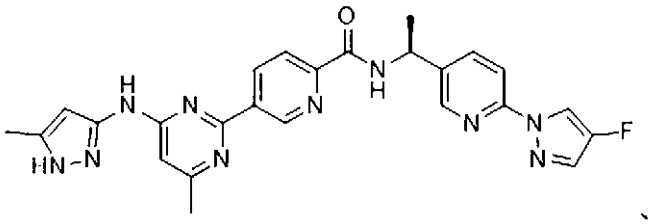


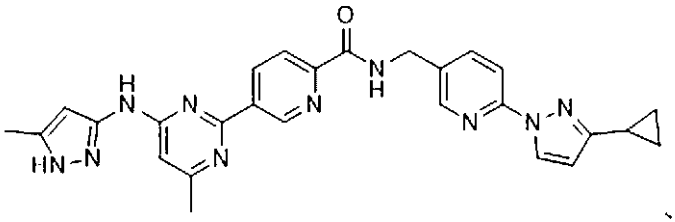


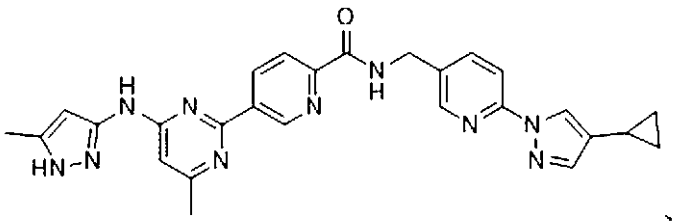


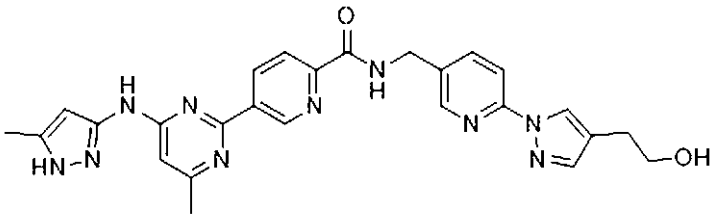
【化２０３－４】

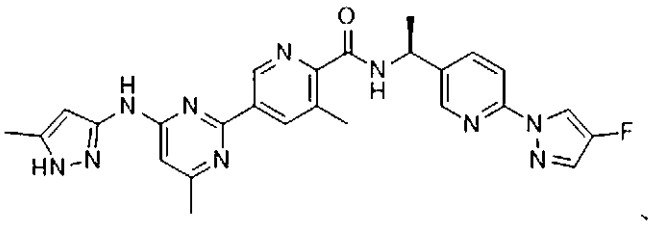




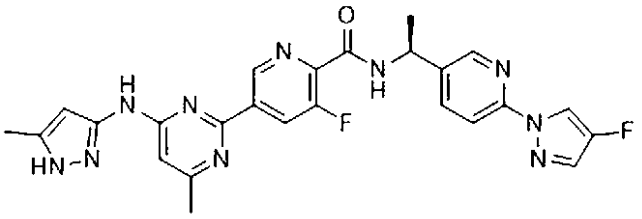


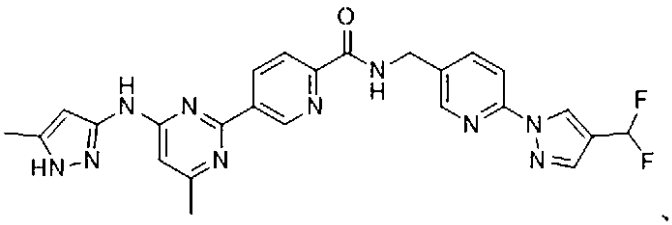


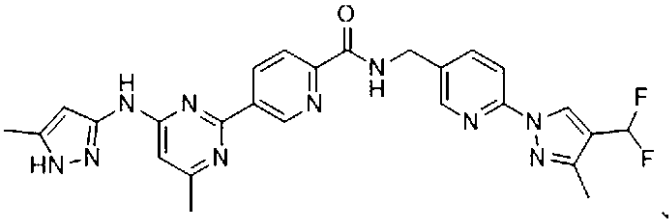


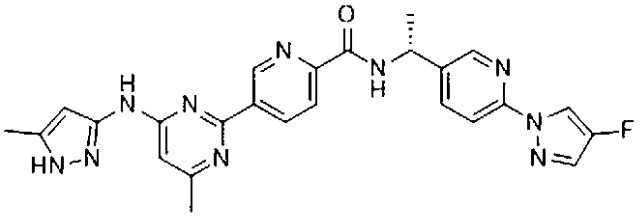


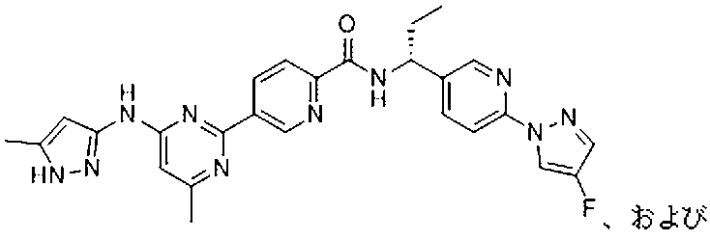
【化２０３－５】

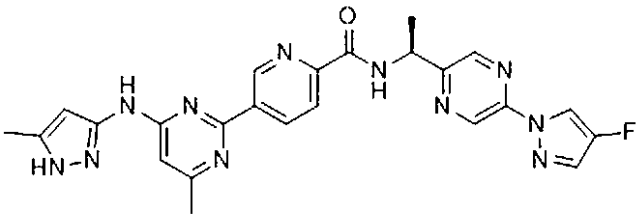

、


、


、


、


、および

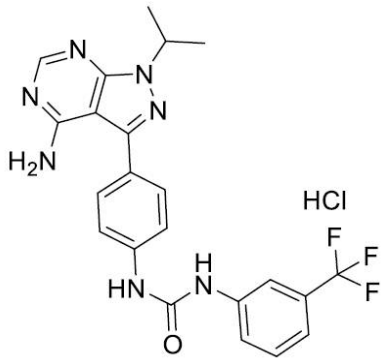

、

からなる群から選択することができるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０６９２】

いくつかの実施形態において、ＲＥＴ阻害剤は、ＡＢＴ－３４８（Ｎ－［４－［４－アミノ－７－［１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－３－イル］フェニル］－Ｎ’－（３－フルオロフェニル）尿素）、以下の構造を有する、ＡＤ－５７

【化２０４】



、ＡＤ－８０（１－（４－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）フェニル）－３－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル））尿素）、ＡＬＷ－ＩＩ－４１－２７（Ｎ－（５－（（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）カルバモイル）－２－メチルフェニル）－５－（チオフェン－２－イル）ニコチンアミド）、アムバチニブ（ＭＰ４７０）（Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－４－（ベンゾフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボチオアミド）、ＢＰＲ１Ｊ３７３（５－フェニルチアゾール－２－イルアミン－ピリミドの誘導体）、ＣＬＭ３、ドラマピモド（ＢＩＲＢ－７９６）（１－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（ｐ－トリル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－（４－（２－モルホリノエトキシ）ナフタレン－１－イル）尿素）、ＤＳ－５０１０、ファミチニブ（５－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－２－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－３－メチル－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン－４－オン）、フェドラチニブ（ＳＡＲ　３０２５０３、ＴＧ１０１３４８）（Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（（５－メチル－２－（（４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド）、ＧＳＫ３１７９１０６、ＧＳＫ３３５２５８９、ＨＧ－６－６３－０１（（Ｅ）－３－（２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ビニル）－Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチルベンズアミド）、ＮＶＰ－ＢＢＴ５９４（５－（（６－アセトアミドピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）インドリン－１－カルボキサミド））、ＰＰ２（４－アミノ－５－（４－クロロフェニル）－７－（ジメチルエチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン）、ＰＰ２４２（２－（４－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－オール）、キザルチニブ（ＡＣ２２０）（１－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－３－（４－（７－（２－モルホリノエトキシ））ベンゾ［ｄ］イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾール－２）－イル）フェニル）尿素）、セマキサニブ（ＳＵ５４１６、ＶＥＧＦＲ２キナーゼ阻害剤ＩＩＩ）（（Ｚ）－３－（（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチレン）インドリン－２－オン）、ＳＵ４９８４（３－［４－（１－ホルミルピペラジン－４－イル）ベンジリデニル］－２－インドリノン）、ウィザフェリンＡ（（４β、５β、６β、２２Ｒ）－４，２７－ジヒドロキシ－５，６：２２，２６－ジエポキシエルゴスタ－２，２４－ジエン－１，２６－ジオン）、ＸＬ－９９９（（Ｚ）－５－（（１－エチルピペリジン－４－イル）アミノ）－３－（（３－フルオロフェニル）（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチレン）インドリン－２－オン）、ＸＭＤ１５－４４（Ｎ－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メチル－３－（ピリジン－３－イルエチニル）ベンズアミド）、Ｙ０７８－ＤＭ１（細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体薬物コンジュゲート）、およびＹ０７８－Ｄ

Ｍ１（細胞傷害剤メイタンシンの誘導体に結合したＲＥＴ抗体（Ｙ０７８）からなる抗体薬物コンジュゲート）、からなる群から選択される。

【０６９３】

ＲＥＴ阻害剤のさらなる例には、Ｎ－（２－フルオロ－５－トリフルオロメチルフェニル）－Ｎ’－｛４’－［（２’’－ベンズアミド）ピリジン－４’’－イルアミノ］フェニル｝尿素、１－イソプロピル－３－（フェニルエチニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン、３－（（６，７－ジメトキシキナゾリン－４－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－メチルフェノール、Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）フェニル）アセトアミド、Ｎ－（５－（ｔｅｒｔ－ブチル）イソオキサゾール－３－イル）－２－（３－（イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルオキシ）フェニル）アセトアミド、２－アミノ－６－｛［２－（４－クロロフェニル）－２－オキソエチル］スルファニル｝－４－（３－チエニル）ピリジン－３，５－ジカルボニトリル、および３－アリールウレイドベンジリデン－インドリン－２－オンが含まれる。

【０６９４】

さらなる他の治療剤には、例えば、米国特許第７，５０４，５０９号、同第８，２９９，０５７号、同第８，３９９，４４２号、同第８，０６７，４３４号、同第８，９３７，０７１号、同第９，００６，２５６号、および同第９，０３５，０６３号、米国特許公開第２０１４／０１２１２３９号、同第２０１６０１７６８６５号、同第２０１１／００５３９３４号、同第２０１１／０３０１１５７号、同第２０１０／０３２４０６５号、同第２００９／０２２７５５６号、同第２００９／０１３０２２９号、同第２００９／００９９１６７号、同第２００５／０２０９１９５号、国際公開ＷＯ２０１６／０３７５７８、ＷＯ２０１６／０３８５１９、ＷＯ２０１６／０３８５５２、ＷＯ２０１４／１８４０６９、ＷＯ２０１４／０７２２２０、ＷＯ２０１２／０５３６０６、ＷＯ２００９／０１７８３８、ＷＯ２００８／０３１５５１、ＷＯ２００７／１３６１０３、ＷＯ２００７／０８７２４５、ＷＯ２００７／０５７３９９、ＷＯ２００５／０５１３６６、ＷＯ２００５／０６２７９５、およびＷＯ２００５／０４４８３５、ならびにＪ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１２，５５（１０），４８７２－４８７６に記載されているものなどのＲＥＴ阻害剤が含まれ、これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０６９５】

受容体チロシンキナーゼ（例えば、Ｔｒｋ）標的治療剤の非限定的な例には、アファチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、エントレクチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、スニチニブ、トラスツズマブ、１－（（３Ｓ、４Ｒ）－４－（３－フルオロフェニル）－１－（２－メトキシエチル）ピロリジン－３－イル）－３－（４－メチル－３－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）尿素、ＡＧ　８７９、ＡＲ－７７２、ＡＲ－７８６、ＡＲ－２５６、ＡＲ－６１８、ＡＺ－２３、ＡＺ６２３、ＤＳ－６０５１、Ｇｏ　６９７６、ＧＮＦ－５８３７、ＧＴｘ－１８６、ＧＷ４４１７５６、ＬＯＸＯ－１０１、ＭＧＣＤ５１６、ＰＬＸ７４８６、ＲＸＤＸ１０１、ＴＰＸ－０００５、およびＴＳＲ－０１１が含まれる。追加のＴｒｋ標的治療剤には、米国特許第８，４５０，３２２号、同第８，５１３，２６３号、同第８，９３３，０８４号、同第８，７９１，１２３号、同第８，９４６，２２６号、同第８，４５０，３２２号、同第８，２９９，０５７号、および同第８，９１２，１９４号、米国特許公開第２０１６／０１３７６５４号、同第２０１５／０１６６５６４号、同第２０１５／００５１２２２号、同第２０１５／０２８３１３２号、および同第２０１５／０３０６０８６号、国際公開ＷＯ２０１０／０３３９４１、ＷＯ２０１０／０４８３１４、ＷＯ２０１６／０７７８４１、ＷＯ２０１２／１５８４１３、ＷＯ２０１４０７８４５４、ＷＯ２０１４０７８４１７、ＷＯ２０１４０７８４０８、ＷＯ２０１４０７８３７８、ＷＯ２０１４０７８３７２、ＷＯ２０１４０７８３３１、ＷＯ２０１４０７８３２８、ＷＯ２０１４０７８３２５、ＷＯ２０１４０７８３２３、ＷＯ２

０１４０７８３２２、ＷＯ２０１５１７５７８８、ＷＯ２００９／０１３１２６、ＷＯ２０１３／１７４８７６、ＷＯ２０１５／１２４６９７、ＷＯ２０１０／０５８００６、ＷＯ２０１５／０１７５３３、ＷＯ２０１５／１１２８０６、ＷＯ２０１３／１８３５７８に記載されるものが含まれ、これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０６９６】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例は、米国特許第８，６３７，５１６号、国際公開ＷＯ２０１２／０３４０９１、米国特許第９，１０２，６７１号、国際公開ＷＯ２０１２／１１６２１７、米国特許公開第２０１０／０２９７１１５号、国際公開ＷＯ２００９／０５３４４２、米国特許第８，６４２，０３５号、国際公開ＷＯ２００９０９２０４９、米国特許第８，６９１，２２１号、国際公開ＷＯ２００６１３１９５２に見出され得、これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。例示的なＴｒｋ阻害剤には、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７５（１）：１３１－１４１，２０１５に記載されるＧＮＦ－４２５６、およびＡＣＳ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．３（２）：１４０－１４５，２０１２に記載される、ＧＮＦ－５８３７（Ｎ－［３－［［２，３－ジヒドロ－２－オキソ－３－（１Ｈ－ピロール－２－イルメチレン）－１Ｈ－インドール－６－イル］アミノ］－４－メチルフェニル）－Ｎ’－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］－尿素）が含まれ、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０６９７】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例としては、米国特許公開第２０１０／０１５２２１９号、米国特許第８，１１４，９８９号、および国際公開ＷＯ２００６／１２３１１３に開示されているものが含まれ、これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。例示的なＴｒｋ阻害剤には、Ｃａｎｃｅｒ １１７（６）：１３２１－１３９１，２０１１に記載されるＡＺ６２３、Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６（３）：４７７－４８３，２０１５に記載される、ＡＺＤ６９１８、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７０：４７７－４８６，２０１２に記載される、ＡＺ６４、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．８：１８１８－１８２７，２００９に記載される、ＡＺ－２３（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン）、およびＡＺＤ７４５１が含まれ、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０６９８】

Ｔｒｋ阻害剤は、米国特許第７，６１５，３８３号、同第７，３８４，６３２号、同第６，１５３，１８９号、同第６，０２７，９２７号、同第６，０２５，１６６号、同第５，９１０，５７４号、同第５，８７７，０１６号、および同第５，８４４，０９２号に記載されているものを含み得、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０６９９】

Ｔｒｋ阻害剤のさらなる例には、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ７２：６７２－６７９，１９９７に記載されるＣＥＰ－７５１、Ａｃｔａ Ｄｅｒｍ．Ｖｅｎｅｒｅｏｌ．９５：５４２－５４８，２０１５に記載されるＣＴ３２７、国際公開２０１２／０３４０９５号に記載される化合物、米国特許第８，６７３，３４７号および国際公開第２００７／０２２９９９号に記載される化合物、米国特許第８，３３８，４１７号に記載される化合物、国際公開ＷＯ２０１６／０２７７５４に記載される化合物、米国特許第９，２４２，９７７号に記載される化合物、米国特許公開第２０１６／０００７８３号に記載される化合物、ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ９：ｅ９５６２８，２０１４に記載されるスニチニブ（Ｎ－（２－ジエチルアミノエチル）－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド）、国際公開ＷＯ２０１１／１３３６３７に記載される化合物、米国特許第８，６３７

，２５６号に記載される化合物、Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．２４（７）：７３１－７４４，２０１４に記載される化合物、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔ．１９（３）：３０５－３１９，２００９に記載される化合物、（Ｒ）－２－フェニルピロリジン置換イミダゾピリダジン、例えば、ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．６（５）：５６２－５６７，２０１５に記載される、ＧＮＦ－８６２５、（Ｒ）－１－（６－（６－（２－（３－フルオロフェニル）ピロリジン－１－イル）イミダゾ）［１，２－ｂ］ピリダジン－３－イル）－［２，４’－ビピリジン］－２’－イル）ピペリジン－４－オール、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　８（１２）：ｅ８３３８０，２０１３に記載される、ＧＴｘ－１８６およびその他、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．３３９（１－２）：２０１－２１３，２０１０に記載される、Ｋ２５２ａ（（９Ｓ－（９α、１０β、１２α））－２，３，９，１０，１１，１２－ヘキサヒドロ－１０－ヒドロキシ－１０－（メトキシカルボニル）－９－メチル－９，１２－エポキシ－１Ｈ－ジインドロ［１，２，３－ｆｇ：３’，２’，１’－ｋｌ］ピロロ［３，４－ｉ］［１，６］ベンゾジアゾシン－１－オン）、４－アミノピラゾリルピリミジン、例えば、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５１（１５）：４６７２－４６８４，２００８に記載される、ＡＺ－２３（（（Ｓ）－５－クロロ－Ｎ２－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）エチル）－Ｎ４－（５－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン））、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．６：３１５８，２００７に記載される、ＰＨＡ－７３９３５８（ダヌサチブ）、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．７２：９１９－９２４，１９９９に記載される、Ｇｏ　６９７６（５，６，７，１３－テトラヒドロ－１３－メチル－５－オキソ－１２Ｈ－インドロ［２，３－ａ］ピロロ［３，４－ｃ］カルバゾール－１２－プロパンニトリル）、ＩＪＡＥ　１１５：１１７，２０１０に記載される、ＧＷ４４１７５６（（３Ｚ）－３－［（１－メチルインドール－３－イル）メチリデン］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン）、Ｊ．Ｃａｒｃｉｎｏｇ．１２：２２，２０１３に記載される、ミルシクリブ（ＰＨＡ－８４８１２５ＡＣ）、ＡＧ－８７９（（２Ｅ）－３－［３，５－ビス（１，１－ジメチルエチル）－４－ヒドロキシフェニル］－２－シアノ－２－プロペンチオアミド）、アルチラチニブ（Ｎ－（４－（（２－（シクロプロパンカルボキサミド）ピリジン－４－イル）オキシ）－２，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、カボザンチニブ（Ｎ－（４－（（６，７－ジメトキシキノリン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキサミド）、レスタウルチニブ（（５Ｓ，６Ｓ，８Ｒ）－６－ヒドロキシ－６－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－７，８，１４，１５－テトラヒドロ－５Ｈ－１６－オキサ－４ｂ，８ａ，１４－トリアザ－５，８－メタノジベンゾ［ｂ，ｈ］シクロオクタ［ｊｋｌ］シクロペンタ［ｅ］－ａｓ－インダセン－１３（６Ｈ）－オン）、ドバチニブ（４－アミノ－５－フルオロ－３－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル］キノリン－２（１Ｈ）－オンモノ－２－ヒドロキシプロパノエート水和物）、シトラバチニブ（Ｎ－（３－フルオロ－４－（（２－（５－（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）ピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｂ］ピリジン－７－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－（４－フルオロフェニル）シクロプロパン－１，１－ジカルボキシアミド）、ＯＮＯ－５３９０５５６、レゴラフェニブ（４－［４－（｛［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝アミノ）－３－フルオロフェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド水和物）、およびＶＳＲ－９０２Ａが含まれ、上記の参考文献のすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０７００】

Ｔｒｋ阻害剤のＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、および／またはＴｒｋＣ阻害剤として作用する能力は、米国特許第８，５１３，２６３号の実施例ＡおよびＢに記載されるアッセイを用いて試験することができ、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【０７０１】

いくつかの実施形態において、シグナル伝達経路阻害剤には、Ｒａｓ－Ｒａｆ－ＭＥＫ

－ＥＲＫ経路阻害剤（例えば、ビニメチニブ、セルメチニブ、エンコラフィニブ、ソラフェニブ、トラメチニブ、およびベムラフェニブ）、ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲ－Ｓ６Ｋ経路阻害剤（例えば、エベロリムス、ラパマイシン、ペリホシン、テムシロリムス）、ならびに他のキナーゼ阻害剤、例えば、バリシチニブ、ブリガチニブ、カプマチニブ、ダヌセルチブ、イブルチニブ、ミルシクリブ、ケルセチン、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、セマキサニブ、ＡＰ３２７８８、ＢＬＵ２８５、ＢＬＵ５５４、ＩＮＣＢ３９１１０、ＩＮＣＢ４００９３、ＩＮＣＢ５０４６５、ＩＮＣＢ５２７９３、ＩＮＣＢ５４８２８、ＭＧＣＤ２６５、ＮＭＳ－０８８、ＮＭＳ－１２８６９３７、ＰＦ　４７７７３６（（Ｒ）－アミノ－Ｎ－［５，６－ジヒドロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－オキソ－１Ｈ－ピロロ［４，３，２－ｅｆ］［２，３］ベンゾジアゼピン－８－イル］－シクロヘキサンアセトアミド）、ＰＬＸ３３９７、ＰＬＸ７４８６、ＰＬＸ８３９４、ＰＬＸ９４８６、ＰＲＮ１００８、ＰＲＮ１３７１、ＲＸＤＸ１０３、ＲＸＤＸ１０６、ＲＸＤＸ１０８、およびＴＧ１０１２０９（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（５－メチル－２－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド）が含まれる。

【０７０２】

チェックポイント阻害剤の非限定的な例には、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、ＭＰＤＬ３２０８Ａ、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＢＭＳ－９５６５５９、ＢＭＳ－９３５５５９（ＭＤＸ－１１０５）、ＡＭＰ－２２４、およびペンブロリズマブが含まれる。

【０７０３】

いくつかの実施形態において、細胞傷害性化学療法剤は、三酸化ヒ素、ブレオマイシン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、ロムスチン、メトトレキセート、マイトマイシンＣ、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テモゾロミド、およびビンクリスチンから選択される。

【０７０４】

血管新生標的治療の非限定的な例には、アフリベルセプトおよびベバシズマブが含まれる。

【０７０５】

「免疫療法」という用語は、免疫系を調節する薬剤を指す。いくつかの実施形態において、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を増大させることができる。いくつかの実施形態において、免疫療法は、免疫系の調節因子の発現および／または活性を減少させることができる。いくつかの実施形態において、免疫療法は、免疫細胞の活性を補充および／または増強することができる。

【０７０６】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、細胞性免疫療法（例えば、養子Ｔ細胞療法、樹状細胞療法、ナチュラルキラー細胞療法）である。いくつかの実施形態において、細胞性免疫療法は、ｓｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ（ＡＰＣ８０１５、Ｐｒｏｖｅｎｇｅ（商標）、Ｐｌｏｓｋｅｒ（２０１１）Ｄｒｕｇｓ　７１（１）：１０１－１０８）である。いくつかの実施形態において、細胞性免疫療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を発現する細胞を含む。いくつかの実施形態において、細胞性免疫療法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法である。いくつかの実施形態において、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、ｔｉｓａｇｅｎｌｅｃｌｅｕｃｅｌ（Ｋｙｍｒｉａｈ（商標））である。

【０７０７】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、抗体療法（例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲート抗体）である。いくつかの実施形態において、抗体療法は、ベバシズマブ（Ｍｖａｓｔｉ（登録商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、リツキ

シマブ（ＭａｂＴｅｒａ（商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、エドレコロマブ（Ｐａｎｏｒｅｘ）、ダラツムアブ（Ｄａｒｚａｌｅｘ（登録商標））、オララツマブ（Ｌａｒｔｒｕｖｏ（商標））、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ（登録商標））、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、オレボボマブ、ペンブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））、ジヌチキシマブ（Ｕｎｉｔｕｘｉｎ（登録商標））、オビヌツズマブ（Ｇａｚｙｖａ（登録商標））、トレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）、ラムシルマブ（Ｃｙｒａｍｚａ（登録商標））、ウブリツキシマブ（ＴＧ－１１０１）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（登録商標））、エロツズマブ（Ｅｍｐｌｉｃｉｔｉ（商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、ネシツムマブ（Ｐｏｒｔｒａｚｚａ（商標））、シルムツズマブ（ＵＣ－９６１）、イブリツマブ（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、イサツキシマブ（ＳＡＲ６５０９８４）、ニモツズマブ、フレゾリムマブ（ＧＣ１００８）、リリルマブ（ＩＮＮ）、モガムリズマブ（Ｐｏｔｅｌｉｇｅｏ（登録商標））、フィクラツズマブ（ＡＶ－２９９）、デノスマブ（Ｘｇｅｖａ（登録商標））、ガニツマブ、ウレルマブ、ピディリズマブ、またはアミダキシマブである。

【０７０８】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、抗体－薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態において、抗体－薬物コンジュゲートは、ゲムツズマブオゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（商標））、イノツズマブオゾガマイシン（Ｂｅｓｐｏｎｓａ（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標））、アドートラスツズマブエムタンシン（ＴＤＭ－１）、ミルベツキシマブソラブタンシン（ＩＭＧＮ８５３）、またはアネツマブラブタンシンである。

【０７０９】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、ブリナツモマブ（ＡＭＧ１０３、Ｂｌｉｎｃｙｔｏ（登録商標））またはミドスタウリン（Ｒｙｄａｐｔ）を含む。

【０７１０】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、毒素を含む。いくつかの実施形態において、免疫療法は、デニロイキンディフティトックス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））である。

【０７１１】

【０７１２】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、サイトカイン療法である。いくつかの実施形態において、サイトカイン療法は、インターロイキン２（ＩＬ－２）療法、インターフェロンアルファ（ＩＦＮα）療法、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）療法、インターロイキン１２（ＩＬ－１２）療法、インターロイキン１５（ＩＬ－１５）療法、インターロイキン７（ＩＬ－７）療法、またはエリスロポエチン－アルファ（ＥＰＯ）療法である。いくつかの実施形態において、ＩＬ－２療法は、アルデスロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態において、ＩＦＮα療法は、ＩｎｔｒｏｎＡ（登録商標）（Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ（登録商標））である。いくつかの実施形態において、Ｇ－ＣＳＦ療法は、フィルグラスチム（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ（登録商標））である。

【０７１３】

いくつかの実施形態において、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫療法は、１つ以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、またはＰＤ－Ｌ１阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＣＴＬＡ－４阻害剤は、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ（登録商標））またはトレメリムマブ（ＣＰ－６７５，２０６）である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１阻害剤は、ペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ（登録商標））またはニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ（登録商標））である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標））、アベルマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ（登録商標））、またはデュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ（商標））である。

【０７１４】
いくつかの実施形態において、免疫療法は、ｍＲＮＡに基づく免疫療法である。いくつかの実施形態において、ｍＲＮＡに基づく免疫療法は、ＣＶ９１０４（例えば、Ｒａｕｓｃｈ　ｅｔ　ａｌ．（２０１４）Ｈｕｍａｎ　Ｖａｃｃｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　１０（１１）：３１４６－５２、およびＫｕｂｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２０１５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　Ｃａｎｃｅｒ　３：２６を参照のこと）である。
【０７１５】
いくつかの実施形態において、免疫療法は、カルメットゲラン桿菌（ＢＣＧ）療法である。
【０７１６】
いくつかの実施形態において、免疫療法は、腫瘍溶解性ウイルス療法である。いくつかの実施形態において、腫瘍溶解性ウイルス療法は、タリモジーンアルヘルパレプベック（Ｔ－ＶＥＣ、Ｉｍｍｙｇｉｃ（登録商標））である。
【０７１７】
いくつかの実施形態において、免疫療法は、癌ワクチンである。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態において、ＨＰＶワクチンは、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）、Ｇａｒｄａｓｉｌ（登録商標）９、またはＣｅｒｖａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ワクチンである。いくつかの実施形態において、ＨＢＶワクチンは、Ｅｎｇｅｒｉｘ－Ｂ（登録商標）、Ｒｅｃｏｍｂｉｖａｘ　ＨＢ（登録商標）、またはＧＩ－１３０２０（Ｔａｒｍｏｇｅｎ（登録商標））である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、Ｔｗｉｎｒｉｘ（登録商標）またはＰｅｄｉａｒｉｘ（登録商標）である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、ＢｉｏｖａｘＩＤ（登録商標）、Ｏｎｃｏｐｈａｇｅ（登録商標）、ＧＶＡＸ、ＡＤＸＳ１１－００１、ＡＬＶＡＣ－ＣＥＡ、ＰＲＯＳＴＶＡＣ（登録商標）、Ｒｉｎｄｏｐｅｐｉｍｕｔ（登録商標）、ＣｉｍａＶａｘ－ＥＧＦ、ｌａｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ（ＡＰＣ８０２４、Ｎｅｕｖｅｎｇｅ（商標））、ＧＲＮＶＡＣ１、ＧＲＮＶＡＣ２、ＧＲＮ－１２０１、ｈｅｐｃｏｒｔｅｓｐｅｎｌｉｓｉｍｕｔ－Ｌ（Ｈｅｐｋｏ－Ｖ５）、ＤＣＶＡＸ（登録商標）、ＳＣＩＢ１、ＢＭＴ　ＣＴＮ　１４０１、ＰｒＣａ　ＶＢＩＲ、ＰＡＮＶＡＣ、ＰｒｏｓｔＡｔａｋ（登録商標）、ＤＰＸ－Ｓｕｒｖｉｖａｃ、またはｖｉａｇｅｎｐｕｍａｔｕｃｅｌ－Ｌ（ＨＳ－１１０）である。
【０７１８】
いくつかの実施形態において、免疫療法は、ペプチドワクチンである。いくつかの実施形態において、ペプチドワクチンは、ｎｅｌｉｐｅｐｉｍｕｔ－Ｓ（Ｅ７５）（ＮｅｕＶａｘ（商標））、ＩＭＡ９０１、またはＳｕｒＶａｘＭ（ＳＶＮ５３－６７）である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、免疫原性パーソナルネオ抗原ワクチン（例えば、Ｏｔｔ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ　５４７：２１７－２２１、Ｓａｈｉｎ　ｅｔ　ａｌ．（２０１７）Ｎａｔｕｒｅ　５４７：２２２－２２６を参照のこと）である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、ＲＧＳＨ４ＫまたはＮＥＯ－ＰＶ－０１である。いくつかの実施形態において、癌ワクチンは、ＤＮＡベースワクチンである。いくつかの実施形態において、ＤＮＡベースワクチンは、マンマグロビン－Ａ　ＤＮＡワクチン（例えば、Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．（２０１６）ＯｎｃｏＩｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　５（２）：ｅ１０６９９４０を参照のこと）である。
【０７１９】
いくつかの実施形態において、免疫標的薬は、アルデスロイキン、インターフェロンアルファ－２ｂ、イピリムマブ、ランブロリズマブ、ニボルマブ、プレドニゾン、およびｓｉｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔから選択される。
【０７２０】
放射線療法の非限定的な例には、放射性ヨウ素療法、体外照射、およびラジウム２２３療法が含まれる。

【０７２１】
さらなるキナーゼ阻害剤には、例えば、米国特許第７，５１４，４４６号、同第７，８６３，２８９号、同第８，０２６，２４７号、同第８，５０１，７５６号、同第８，５５２，００２号、同第８，８１５，９０１号、同第８，９１２，２０４号、同第９，２６０，４３７号、同第９，２７３，０５１号、米国公開ＵＳ２０１５／００１８３３６、国際公開ＷＯ２００７／００２３２５、ＷＯ２００７／００２４３３、ＷＯ２００８／０８０００１、ＷＯ２００８／０７９９０６、ＷＯ２００８／０７９９０３、ＷＯ２００８／０７９９０９、ＷＯ２００８／０８００１５、ＷＯ２００９／００７７４８、ＷＯ２００９／０１２２８３、ＷＯ２００９／１４３０１８、ＷＯ２００９／１４３０２４、ＷＯ ＷＯ２００９／０１４６３７、２００９／１５２０８３、ＷＯ２０１０／１１１５２７、ＷＯ２０１２／１０９０７５、ＷＯ２０１４／１９４１２７、ＷＯ２０１５／１１２８０６、ＷＯ２００７／１１０３４４、ＷＯ２００９／０７１４８０、ＷＯ２００９／１１８４１１、ＷＯ２０１０／０３１８１６、ＷＯ２０１０／１４５９９８、ＷＯ２０１１／０９２１２０、ＷＯ２０１２／１０１０３２、ＷＯ２０１２／１３９９３０、ＷＯ２０１２／１４３２４８、ＷＯ２０１２／１５２７６３、ＷＯ２０１３／０１４０３９、ＷＯ２０１３／１０２０５９、ＷＯ２０１３／０５０４４８、ＷＯ２０１３／０５０４４６、ＷＯ２０１４／０１９９０８、ＷＯ２０１４／０７２２２０、ＷＯ２０１４／１８４０６９、およびＷＯ２０１６／０７５２２４に記載されているものが含まれ、これらのすべては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０７２２】
キナーゼ阻害剤のさらなる例には、例えば、ＷＯ２０１６／０８１４５０、ＷＯ２０１６／０２２５６９、ＷＯ２０１６／０１１１４１、ＷＯ２０１６／０１１１４４、ＷＯ２０１６／０１１１４７、ＷＯ２０１５／１９１６６７、ＷＯ２０１２／１０１０２９、ＷＯ２０１２／１１３７７４、ＷＯ２０１５／１９１６６６、ＷＯ２０１５／１６１２７７、ＷＯ２０１５／１６１２７４、ＷＯ２０１５／１０８９９２、ＷＯ２０１５／０６１５７２、ＷＯ２０１５／０５８１２９、ＷＯ２０１５／０５７８７３、ＷＯ２０１５／０１７５２８、ＷＯ／２０１５／０１７５３３、ＷＯ２０１４／１６０５２１、およびＷＯ２０１４／０１１９００に記載されるものが含まれ、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【０７２３】
したがって、癌を治療する方法であって、癌の治療を必要とする患者に、癌の治療のための同時、個別、または逐次の使用のための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）さらなる治療薬、ならびに（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む、癌を治療するための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬の量は、一緒に、癌を治療するのに有効である。

【０７２４】
いくつかの実施形態において、さらなる治療薬（複数可）は、癌がＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌における標準治療である上記の療法または治療薬のいずれか１つを含む。

【０７２５】
これらのさらなる治療薬は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物のうちの１つ以上の投与量で、または当業者に既知の標準的な薬学的プラクティスに従い、同じまたは異なる投与経路により、および／または同じもしくは異なる投与スケジュールで、同じもしくは異なる剤形の一部として投与することができる。

【０７２６】
（ｉ）癌の治療のための同時、個別、または逐次の使用のための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）少なくとも１つのさらなる治療

薬（例えば、本明細書に記載されるまたは当該技術分野において既知である例示的なさらなる治療薬のいずれか）、および（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む、癌の治療を必要とする患者において、癌を治療するための薬学的組み合わせであって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は、一緒に、癌を治療するのに有効である、薬学的組み合わせ、（ｉｉ）そのような組み合わせを含む医薬組成物、（ｉｉｉ）癌の治療用の医薬品を調製するためのそのような組み合わせの使用、ならびに（ｉｖ）同時、個別、または逐次の使用のための組み合わせ製剤としてそのような組み合わせを含む市販の包装もしくは製品、ならびに癌の治療を必要とする患者における癌の治療方法もまた、本明細書に提供される。一の実施形態において、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌である。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌。

【０７２７】

本明細書で使用される、「薬学的組み合わせ」という用語は、１つを超える活性成分の混合または組み合わせから生じる薬学的療法を指し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、化学療法薬）が共に、単一の組成物または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されない組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、化学療法薬）が、別個の組成物または投与量として製剤化され、そのため、それを必要とする患者に、様々な時間制限なしで同時に、同時発生的に、または逐次的に投与することができ、そのような投与が、患者の体内に２つ以上の化合物の有効レベルを提供することを意味する。これらはまた、カクテル療法、例えば３つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【０７２８】

したがって、癌を治療する方法であって、癌の治療を必要とする患者に、癌の治療のための同時、個別、または逐次の使用のための、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）さらなる治療薬、ならびに（ｃ）任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む、癌を治療するための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬の量は、一緒に、癌を治療するのに有効である。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の用量として同時に投与される。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、共同で治療的に有効な量で、例えば、毎日または断続的用量で、任意の順序で逐次的に別個の用量として投与される。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、組み合わせための用量として同時に投与される。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌である。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌。

【０７２９】

そのような治療を必要とする患者におけるＲＥＴによって媒介される疾患または障害を治療する方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、ＲＥＴによって媒介される疾患または障害は、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常である。例えば、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を含む。ＲＥＴによって媒介される疾患または障害は、過剰発現および／または異常な活性レベルを含む、ＲＥＴの発現または活性に直接的または間接的に関与する任意の疾患、障害、または状態を含み得る。一実施形態において、疾患は、癌（例えば、ＲＥＴ関

連癌）である。一実施形態において、癌は、本明細書に記載の癌またはＲＥＴ関連癌のいずれかである。

【０７３０】

腫瘍形成の遺伝的基礎は、異なる癌タイプの間で変化し得るが、転移に必要な細胞および分子機構は、すべての固形腫瘍タイプについて類似であるように見える。転移カスケードの間に、癌細胞は、増殖阻害応答を失い、接着性の変化を受け、細胞外マトリックス成分を分解し得る酵素を産生する。これは、元の腫瘍からの腫瘍細胞の剥離、新たに形成された血管系を介した循環への浸潤、それらがコロニーを形成し得る好ましい遠位部位での腫瘍細胞の移動および溢出をもたらす。多くの遺伝子が転移のプロモーターまたはサプレッサーとして同定されている。例えば、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）およびそのＲＥＴ受容体チロシンキナーゼの過剰発現は、癌の増殖および転移と相関している。例えば、Ｚｅｎｇ，Ｑ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｎｔ．Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．（２００８）３６（４）：６５６－６４を参照のこと。

【０７３１】

したがって、それを必要とする患者において癌の転移の症状を阻害、予防、予防を補助、または軽減するための方法であって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供される。そのような方法は、本明細書に記載の癌のうちの１つ以上の治療に使用することができる。例えば、米国特許公開第２０１３／００２９９２５号、国際公開ＷＯ２０１４／０８３５６７、および米国特許第８，５６８，９９８号を参照のこと。いくつかの実施形態において、癌は、ＲＥＴ関連癌である。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、追加の療法またはキナーゼ阻害剤などの化学療法薬を含む別の治療薬と組み合わせて使用される。例えば、第１または第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤。

【０７３２】

「転移」という用語は、当該技術分野で公知の用語であり、対象または患者の原発性腫瘍から離れた部位にさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）が形成されることを意味し、さらなる腫瘍には、原発性腫瘍として同じまたは類似の癌細胞が含まれる。

【０７３３】

ＲＥＴ関連癌を有する患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクを減少させる方法であって、ＲＥＴ関連癌を有すると選択、同定、または診断された患者を選択、同定、または診断することと、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物または医薬組成物を、ＲＥＴ関連癌を有すると選択、同定、または診断された患者に投与することと、を含む、方法もまた、提供される。ＲＥＴ関連癌を有する患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクを減少させる方法であって、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒を、ＲＥＴ関連癌を有する患者に投与することを含む、方法もまた、提供される。ＲＥＴ関連癌を有する患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクの減少は、治療前の患者における転移またはさらなる転移を発症するリスクと比較することができるか、または治療を受けていないまたは異なる治療を受けている類似または同じＲＥＴ関連癌を有する患者または患者の集団と比較することができる。いくつかの実施形態において、ＲＥＴ関連癌は、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するＲＥＴ関連癌である。

【０７３４】

「転移を発症するリスク」という語句は、原発性腫瘍を有する対象または患者が、設定期間にわたって対象または患者の原発性腫瘍から離れた部位にさらなる腫瘍（例えば、固形腫瘍）を発症するであろうリスクを意味し、さらなる腫瘍には、原発性腫瘍と同じまたは類似の癌細胞が含まれる。癌を有する対象または患者において転移を発症するリスクを低減するための方法が本明細書に記載されている。

【０７３５】

「さらなる転移を発症するリスク」という語句は、原発性腫瘍および原発性腫瘍から離れ

た部位での１つ以上のさらなる腫瘍（１つ以上のさらなる腫瘍には、原発性腫瘍と同じまたは類似の癌細胞が含まれる）を有する対象または患者が、原発性腫瘍から離れた部位に１つ以上のさらなる腫瘍を発症するであろうリスクを意味し、さらなる腫瘍には、原発腫瘍と同じまたは類似の癌細胞が含まれる。さらなる転移を発症するリスクを低減するための方法が本明細書に記載されている。

【０７３６】

本明細書で使用される、「第１のＲＥＴキナーゼ阻害剤」または「第１のＲＥＴ阻害剤」は、本明細書に定義されるＲＥＴキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。本明細書で使用される、「第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤」または「第２のＲＥＴ阻害剤」は、本明細書に定義されるＲＥＴキナーゼ阻害剤であるが、本明細書に定義される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない。第１および第２のＲＥＴ阻害剤の両方が本明細書に提供される方法に存在するとき、第１および第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤は異なる。

【０７３７】

いくつかの実施形態において、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍が第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性となるようにする。ＲＥＴ阻害剤耐性変異が腫瘍を第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対してより耐性にさせるときに有用な方法を以下に記載する。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、癌を有する対象を治療する方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して癌細胞または腫瘍に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０７３８】

例えば、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出すること、（ｂ）対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供され、第１のＲＥＴ阻害剤は、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤を投与すること、を含む、方法が、本明細

書に提供され、第１のＲＥＴ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の、表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供され、第１のＲＥＴ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が表３または４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の、融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の第１のＲＥＴ阻害剤を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供され、第１のＲＥＴ阻害剤は、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から

選択される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞がＲＥＴ阻害剤耐性変異Ｖ８０４Ｍを有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、または式Ｉの化合物からなる群から選択されるその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。

【０７３９】

別の例として、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なく

とも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の、表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が表３または４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有さない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞がＲＥＴ阻害剤耐性変異Ｖ８０４Ｍを有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレチニブ、ソラフェニブ

、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、またはまたは（ｅ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性突然変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。

【０７４０】

また、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）または抗癌療法（例えば、外科手術もしくは放射線療法）と組み合わせて、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）または抗癌療法（例えば、外科手術もしくは放射線療法）と組み合わせて、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の、表１の１つ以上の融合タンパク質および／または表２の１つ以上のＲＥＴキナーゼタンパク質の点突然変異／挿入／欠失を検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、式Ｉの化合物、またはｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１

～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物からなる群から選択されるその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞が表３または４の少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）または抗癌療法（例えば、外科手術もしくは放射線療法）と組み合わせて、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。いくつかの実施形態において、そのような治療を必要とする対象においてＲＥＴ関連癌を治療するための方法であって、（ａ）対象からの試料中の融合タンパク質ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴを検出することと、（ｂ）対象に、治療有効量の、ｉ）実施例１～２０、ｉｉ）実施例２１～４０、ｉｉｉ）実施例４１～６０、ｉｖ）実施例６１～８０、ｖ）実施例８１～１００、ｖｉ）実施例１０１～１２０、ｖｉｉ）実施例１２１～１４０、ｖｉｉｉ）実施例１４１～１６０、ｉｘ）実施例１６１～１８０、ｘ）実施例１８１～２００、ｘｉ）実施例２０１～２２０、ｘｉｉ）実施例２２１～２４０、ｘｉｉｉ）実施例２４１～２６０、ｘｉｖ）実施例２６１～２８０、ｘｖ）実施例２８１～３００、ｘｖｉ）実施例３０１～３２０、ｘｖｉｉ）実施例３２１～３４０、ｘｖｉｉｉ）実施例３４１～３６０、ｘｉｘ）実施例３６１～３８０、ｘｘ）実施例番号３８１～４００、ｘｘｉ）実施例４０１～４２０、ｘｘｉｉ）実施例番号４２１～４４０、ｘｘｉｉｉ）実施例４４１～４６０、ｘｘｉｉｉ）実施例４６１～４８０、ｘｘｉｖ）実施例４８１～５００、ｘｘｖ）実施例５０１～５２０、ｘｘｖｉ）実施例５２１～５４０、もしくはｘｘｖｉｉ）実施例５４１～５６１、から選択される式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、方法は、（（ｂ）の後）（ｃ）対象から得られた試料中の癌細胞がＲＥＴ阻害剤耐性変異Ｖ８０４Ｍを有するかどうかを判定すること、（ｄ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤、式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）または抗癌療法（例えば、外科手術もしくは放射線療法）と組み合わせて、ステップ（ｂ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を対象に投与すること、をさらに含む。いくつかの実施形態において、カボザンチニブ、バンデタニブ、アレクチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、ポナチニブ、ドビチニブ、スニチニブ、フォレチニブ、ＢＬＵ６６７、およびＢＬＵ６８６４からなる群から選択される第２のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ｄ）で投与される。

【０７４１】

１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することと、を含む、癌を有する対象のための治療を選択する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、第１のＲＥＴ

阻害剤と組み合わせて投与される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定される対象のための式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療を選択することを含む、癌を有する対象のための治療を選択する方法もまた、提供される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む治療のための同定された対象を選択することと、を含む、単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤を含まない治療のために癌を有する対象を選択する方法もまた、提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与を含む治療のための１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を選択することを含む、単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤を含まない治療のために癌を有する対象を選択する方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０７４２】

癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）を有する対象が、単剤療法としての第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して陽性応答を有するであろう可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して陽性応答を有する可能性が低い（すなわち、陰性応答を有する可能性が高い）と判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）を有する対象が、単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して陽性応答を有するであろう可能性を決定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象と比較して、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有しない対象が、単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対して陽性応答を有する可能性が低いと判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、単剤療法としての第１のＲＥＴ阻害剤による治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法として第１のＲＥＴ阻害剤による治療の有効性を予測する方法であって、単剤療法としての第１のＲＥＴ阻害剤による治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０７４３】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（（ａ）の後）対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に

投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象にステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与する場合、対象はまた、別の抗癌剤（例えば、第２のＲＥＴ阻害剤または式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与され得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態において、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０７４４】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象に投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象にステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与する場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与され得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。

【０７４５】

癌（例えば、ＲＥＴ関連癌）を有する対象を治療する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象に以前に投与されたことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象が対象に以前に投与したことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）を投与することもできる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば

、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（ｂ）のいくつかの実施形態において、別の抗癌剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７４６】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象に以前に投与されたことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象が、対象に以前に投与したことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を投与される場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与され得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。（ｂ）のいくつかの実施形態において、別の抗癌剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７４７】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象のために、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量が対象のために選択されるとき、方法は、対象のために別の抗癌剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態において、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７４８】

癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）対象に、第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中の癌細胞が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、単

剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を選択すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象のために、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、ステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量が対象のために選択されるとき、方法は、対象のために別の抗癌剤の用量を選択することをさらに含み得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７４９】

癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象のために、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象に以前に投与されたことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象に以前に投与したことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象のために選択される場合、方法は、対象のために、別の抗癌剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。ステップ（ｃ）のいくつかの実施形態において、別のＲＥＴ阻害剤は、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７５０】

癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ第１のＲＥＴ阻害剤の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）対象が少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象のために、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象に以前に投与されたことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象に以前に投与したことがある第１のＲＥＴ阻害剤のさらなる用量を対象のために選択される場合、方法は、対象のために、別の抗癌剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または免疫療法）の用量を選択することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻

害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される第１のＲＥＴ阻害剤であり得る。

【０７５１】

第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高い、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を同定することと、を含む、方法もまた、提供される。第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高い、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する対象を同定することを含む、方法もまた、提供される。第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を有することを同定することと、を含む、方法もまた、提供される。対象における第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、第１のＲＥＴ阻害剤に対していくつかの耐性を有する癌を有することを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性を増加させる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異には、表３および４に列挙される１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異が含まれる。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換を含み得る。

【０７５２】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態において、癌細胞または腫瘍に対して、第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異は、表３または４に列挙されるＲＥＴ阻害剤耐性変異（アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｍ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換）のうちのいずれかであり得る。

【０７５３】

いくつかの実施形態において、腫瘍における１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異の存在は、腫瘍が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対してより耐性になるようにする。ＲＥＴ阻害剤耐性変異が腫瘍を式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物での治療に対してより耐性にさせる場合に有用な方法を以下に記載する。例えば、癌を有する対象を治療する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象に、単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を施すことと、を含む、方法が、本明細書に提供される。１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定された対象を治療する方法であって、対象に、単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を施すことと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以

上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。

【０７５４】

癌細胞を有する対象のために治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、同定された対象のために、単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定される対象のために、単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療を選択することを含む、方法もまた、提供される。単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のために、癌を有する対象を選択する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象を同定することと、単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のための同定された対象を選択することと、を含む、方法もまた、提供される。単剤療法（例えば、第２のＲＥＴキナーゼ阻害剤）として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のために、癌を有する対象を選択する方法であって、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含まない治療のための１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると同定される対象を選択することとを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。

【０７５５】

癌を有する対象が、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有するであろう可能性を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有する可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象が、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有するであろう可能性を判定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対して陽性応答を有する可能性が低いことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。癌を有する対象における単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療の有効性を予測する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、単剤療法として式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する対象から得られた試料中の癌細胞を有する対象において有効である可能性が低いことを判定することを含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による

治療に対する耐性の増加をもたらす。

【０７５６】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中の癌細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤または式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｄ）ＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する対象に、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象にステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を投与する場合、対象はまた、別の抗癌剤または式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することもできる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０７５７】

癌を有する対象を治療する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤または式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、または（ｃ）ＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する対象にこれまで投与したことがある、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を投与すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、対象にステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を投与する場合、対象はまた、別の抗癌剤を投与することもできる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０７５８】

癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１つ以上の用量を一定期間投与すること、（ｂ）（ａ）の後、対象から得られた試料中の癌細胞が１以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象のために、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤または式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、または（ｄ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象のために、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実

施形態において、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量が対象に対して選択される場合、方法はまた、別の抗癌剤をさらに選択することを含み得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０７５９】

癌を有する対象のための治療を選択する方法であって、（ａ）癌を有し、かつ式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の１つ以上の用量を以前に投与したことがある対象から得られた試料中の癌細胞が１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、（ｂ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、対象のために、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤または式Ｉの第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を選択すること、または（ｃ）対象がＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、対象に以前に投与したことがある式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量を選択すること、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、ステップ（ａ）の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のさらなる用量が対象に対して選択される場合、方法はまた、別の抗癌剤をさらに選択することを含み得る。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、当該技術分野で公知の任意の抗癌剤である。例えば、さらなる抗癌剤は、別のＲＥＴ阻害剤（例えば第２のＲＥＴ阻害剤）である。いくつかの実施形態において、さらなる抗癌剤は、免疫療法である。いくつかの実施形態において、別のＲＥＴは、ステップ（ａ）で投与される式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり得る。

【０７６０】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を発症する対象のリスクを判定する方法であって、対象から得られた試料中の細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高い、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する細胞を有する場合、対象を同定することと、を含む、方法もまた、提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を発症するリスクを判定する方法であって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を発症する可能性が高い、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌を有する対象を同定することを含む、方法もまた、提供される。式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、対象から得られた試料中の癌細胞が、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定することと、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を有することを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。対象における式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌の存在を判定する方法であって、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する対象が、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に対していくつかの耐性を有する癌を有する

ことを判定することと、を含む、方法もまた、提供される。いくつかの実施形態において、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異は、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす。

【０７６１】

本明細書に記載される方法のいずれかのいくつかの実施形態において、癌細胞または腫瘍に対して、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異は、表３または４に列挙されるＲＥＴ阻害剤耐性変異のうちのいずれかであり得る。

【０７６２】

ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で公知のＲＥＴ阻害剤のいずれか）に対する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルを判定する方法は、当該技術分野で公知の方法を用いて決定することができる。例えば、ＲＥＴ阻害剤に対する癌細胞の耐性のレベルは、癌細胞の生存率に対するＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のまたは当該技術分野で公知のＲＥＴ阻害剤のいずれか）のＩＣ$_{50}$を判定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対する癌細胞の耐性のレベルは、ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ阻害剤のいずれか）の存在下での癌細胞の増殖速度を判定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対する腫瘍の耐性のレベルは、ＲＥＴ阻害剤（例えば、本明細書に記載のＲＥＴ阻害剤のいずれか）による治療中に経時的に対象における１つ以上の腫瘍の質量または大きさを判定することによって評価され得る。他の例では、ＲＥＴ阻害剤に対する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性変異のうちの１つ以上を含むＲＥＴキナーゼ（すなわち、対象における癌細胞または腫瘍に発現される同じＲＥＴキナーゼ）の活性を判定することによって間接的に評価され得る。ＲＥＴ阻害剤に対する１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞または腫瘍の耐性のレベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞または腫瘍（例えば、同じＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞もしくは腫瘍、いかなるＲＥＴ阻害剤耐性変異も有しない癌細胞もしくは腫瘍、または野生型ＲＥＴタンパク質を発現する癌細胞もしくは腫瘍）における耐性のレベルと比較する。例えば、１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞または腫瘍の耐性の判定されたレベルは、ＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞または腫瘍（例えば、同じＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞もしくは腫瘍、いかなるＲＥＴ阻害剤耐性変異も有しない癌細胞もしくは腫瘍、または野生型ＲＥＴタンパク質を発現する癌細胞もしくは腫瘍）における耐性のレベルの約１％超、約２％超、約３％超、約４％超、約５％超、約６％超、約７％超、約８％超、約９％超、約１０％超、約１１％超、約１２％超、約１０％超、約１４％超、約１５％超、約２０％超、約２５％超、約３０％超、約３５％超、約４０％超、約４５％超、約５０％超、約６０％超、約７０％超、約８０％超、約９０％超、約１００％超、約１１０％超、約１２０％超、最大約１３０％超、約１４０％超、約１５０％超、約１６０％超、約１７０％超、約１８０％超、約１９０％超約２００％超、約２１０％超、約２２０％超、約２３０％超、約２４０％超、約２５０％超、約２６０％超、約２７０％超、約２８０％超、約２９０％超、または約３００％超であり得る。

【０７６３】

ＲＥＴは、皮膚や腸内の求心性侵害受容器の開発および生存に重要な役割を果たすと考えられている。ＲＥＴキナーゼノックアウトマウスは、腸ニューロンを欠き、機能的ＲＥＴキナーゼタンパク質産物が発生中に必要であることを示唆する他の神経系異常を有する（Ｔａｒａｖｉｒａｓ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，１９９９，１２６：２７８５－２７９７）。さらに、正常な結腸神経支配の欠如による結腸閉塞を特徴とするヒルシュスプルング病患者の集団研究は、機能性ＲＥＴ変異の家族性および散発性の両方の喪失の割合が高い（Ｂｕｔｌｅｒ　Ｔｊａｄｅｎ　Ｎ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｒａｎｓｌ．Ｒｅｓ．，２０１３，１６２：１－１５）。過敏性腸症候群（ＩＢＳ）は、先進国における個人の１０～２０％が罹患している一般的な病気であり、異常な腸習慣、鼓脹、および内臓過敏症を特徴とする（Ｃａｍｉｌｌｅｒｉ，Ｍ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，

２０１２，３６７：１６２６－１６３５）。ＩＢＳの病因は知られていないが、それは、脳と胃腸管との間の障害、腸内微生物叢の乱れ、または炎症の増加のいずれかから生じると考えられている。結果として生じる胃腸の変化は、正常な腸管通過に影響を及ぼし、下痢または便秘のいずれかを引き起こす。さらに、多くのＩＢＳ患者において、末梢神経系の感作は、内臓過敏症または異痛症をもたらす（Ｋｅｓｚｔｈｅｌｙｉ，Ｄ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐａｉｎ，２０１２，１６：１４４４－１４５４）。例えば、米国特許公開第２０１５／００９９７６２号を参照のこと。

【０７６４】

したがって、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、下痢型、便秘型、または交互性の便パターン、機能性鼓腸、機能性便秘、機能性下痢、不特定機能性腸疾患、機能性腹痛症候群、慢性特発性便秘、機能性食道障害、機能性胃十二指腸障害、機能性肛門直腸疼痛、および炎症性腸疾患癌を含む、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）と診断される（または有すると同定される）患者を治療するための方法が、本明細書に提供される。

【０７６５】

患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、ＲＥＴ関連過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を有すると同定または診断された患者（例えば、患者またはその患者からの生検試料における、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性若しくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、キットを用いてＲＥＴ関連過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を有すると同定または診断されている患者）を治療するための方法もまた、本明細書に提供される。

【０７６６】

患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、ＩＢＳに伴う疼痛を治療するための方法もまた、本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、ＩＢＳの１つ以上の症状を治療するのに有用な別の治療薬と組み合わせて投与される。

【０７６７】

治療を必要とする患者において過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療するための方法であって、（ａ）患者における過敏性腸症候群（ＩＢＳ）がＲＥＴ関連ＩＢＳ（例えば、患者またはその患者からの生検試料における、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を同定するための、規制当局により承認された、例えばＦＤＡ承認された、キットを用いて、または本明細書に記載のアッセイの非言敵的な例のいずれかを実施することによって）であるかどうかを判定することと、（ｂ）ＩＢＳが、ＲＥＴ関連ＩＢＳであると判定される場合、患者に、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することと、を含む、方法もまた、提供される。

【０７６８】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、同じまたは異なる作用機序によって作用する過敏性腸症候群を治療するのに有効な１つ以上のさらなる治療薬または療法と組み合わせて過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療するのに有用である。少なくとも１つのさらなる治療薬は、同じまたは異なる投与経路により、および同じまたは異なる投与スケジュールで、当業者に既知の標準的薬務に従って、同じまたは異なる剤形の一部として、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で投与することができる。

【０７６９】

過敏性腸症候群（ＩＢＳ）の治療のためのさらなる治療薬の非限定的な例には、プロバイオティクス、繊維補助剤（例えば、オオバコ、メチルセルロース）、抗下痢薬（例えば、ロペラミド）、胆汁酸結合剤（例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレセベラム）、抗コリン薬および鎮痙薬（例えば、ヒヨスチアミン、ジシクロミン）、抗うつ薬（

例えば、イミプラミンもしくはノトリプチリンなどの三環系抗うつ薬、またはフルオキセチンもしくはパロキセチンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ））、抗生物質（例えば、リファキシミン）、アロセトロン、およびルビプロストンが含まれる。

【０７７０】

したがって、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）さらなる治療薬、ならびに（ｃ）ＩＢＳの治療のための同時、個別、または逐次の使用のための任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む、ＩＢＳを治療するための薬学的組み合わせを投与することを含む、方法もまた、本明細書に提供され、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬の量は、一緒に、ＩＢＳを治療するのに有効である。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、別々の用量として同時に投与される。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、およびさらなる治療薬は、共同で治療的に有効な量で、例えば、毎日または断続的用量で、任意の順序で逐次的に別個の用量として投与される。一実施形態において、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、およびさらなる治療薬は、組み合わせの用量として同時に投与される。

【０７７１】

（ｉ）（ａ）式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、（ｂ）少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、過敏性腸症候群を治療するための本明細書に記載の、または当該技術分野で公知の例示的なさらなる治療薬のいずれか）、および（ｃ）過敏性腸症候群の治療のための同時、個別、または逐次の使用のための任意に少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体を含む、治療を必要とする患者における過敏性腸症候群を治療するための薬学的組み合わせであって、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物およびさらなる治療薬の量は、一緒に、過敏性腸症候群を治療するのに有効である、薬学的組み合わせ、（ｉｉ）そのような組み合わせを含む医薬組成物、（ｉｉｉ）過敏性腸症候群の治療用の医薬品を調製するためのそのような組み合わせの使用、ならびに（ｉｖ）同時、個別、または逐次の使用のための組み合わせ製剤としてそのような組み合わせを含む市販の包装もしくは製品、ならびに治療を必要とする患者における過敏性腸症候群の治療方法もまた、本明細書に提供される。一実施形態において、患者は、ヒトである。

【０７７２】

本明細書で使用される、「薬学的組み合わせ」という用語は、１つを超える活性成分の混合または組み合わせから生じる薬学的療法を指し、活性成分の固定されたおよび固定されない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、過敏性腸症候群を治療するのに有効な薬剤）が共に、単一の組成物または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されない組み合わせ」という用語は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも１つのさらなる治療薬（例えば、過敏性腸症候群を治療するのに有効な薬剤）が、別個の組成物または投与量として製剤化され、そのため、それを必要とする患者に、様々な時間制限なしで同時に、同時発生的に、または逐次的に投与することができ、そのような投与が、患者の体内に２つ以上の化合物の有効レベルを提供することを意味する。一実施形態において、式Ｉの化合物およびさらなる治療薬は、別々の単位剤形として製剤化され、別々の剤形は、連続投与または同時投与のいずれかに適している。これらはまた、カクテル療法、例えば３つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【０７７３】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、癌治療を受けている患者のための支持療法のための薬剤として使用することができる。例えば、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、下痢もしくは便秘合併症および／また

は腹痛などの１つ以上の癌療法による治療に関連する１つ以上の症状を軽減するのに有用であり得る。例えば、米国特許公開第２０１５／００９９７６２号およびＨｏｆｆｍａｎ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ（２０１２）１４２：８４４－８５４を参照のこと。したがって、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩または組成物は、癌治療に関連する１つ以上の合併症（例えば、下痢、便秘、または腹痛などの胃腸合併症）に対処するために患者に投与され得る。

【０７７４】

いくつかの実施形態において、治療有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、癌治療を受けている患者（例えば、免疫関連の有害事象などの癌治療に関連する有害事象、または下痢、便秘、および腹痛を含む胃腸合併症を経験する患者）に投与され得る。例えば、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、チェックポイント阻害剤の投与に関連する大腸炎またはＩＢＳの治療に使用することができ、例えば、Ｐｏｓｔｏｗ，Ｍ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２０１５）３３：１９７４－１９８２を参照のこと。いくつかのそのような実施形態において、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩は、低い生物学的利用能を示すように製剤化され、および／または胃腸管での送達を標的化され得る。例えば、米国特許第６，５３１，１５２号を参照のこと。

【０７７５】

細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、細胞中のＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法もまた、提供される。一実施形態において、接触は、インビトロである。一実施形態において、接触は、インビボである。一実施形態において、接触は、インビボであり、方法は、ＲＥＴキナーゼ活性を有する細胞を有する対象に、有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、細胞は、癌細胞である。一実施形態において、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。いくつかの実施形態において、癌細胞は、ＲＥＴ関連癌細胞である。いくつかの実施形態において、細胞は、胃腸細胞である。

【０７７６】

細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む、哺乳動物細胞におけるＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法もまた、提供される。一実施形態において、接触は、インビトロである。一実施形態において、接触は、インビボである。一実施形態において、接触は、インビボであり、方法は、ＲＥＴキナーゼ活性を有する細胞を有する哺乳動物に、有効量の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、哺乳動物細胞は、哺乳動物癌細胞である。一実施形態において、哺乳動物癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。いくつかの実施形態において、哺乳動物癌細胞は、ＲＥＴ関連癌細胞である。いくつかの実施形態において、哺乳動物細胞は、胃腸細胞である。

【０７７７】

本明細書で使用される、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を一緒にすることを指す。例えば、ＲＥＴキナーゼを本明細書で提供される化合物と「接触させる」ことは、ＲＥＴキナーゼを有する個人または患者、例えばヒトへの本明細書で提供される化合物の投与、ならびに例えば、ＲＥＴキナーゼを含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料への本明細書で提供される化合物の導入を含む。

【０７７８】

インビトロまたはインビボで、細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に定義される、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物またはその医薬組成物と接触させることを含む、方法もまた、本明細書に提供される。

【０７７９】

「有効量」は、そのような治療を必要とする患者に投与したときに、化合物の量は、（ｉ）ＲＥＴキナーゼ関連疾患もしくは障害を治療する、（ｉｉ）特定の疾患、状態、もしく

は障害の１つ以上の症状を軽減、改善、もしくは除去する、または（ｉｉｉ）本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害の１つ以上の症状の発症を遅らせるのに十分である。そのような量に対応するであろう式Ｉの化合物の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、治療を必要とする患者の特性（例えば、体重）などの要因に応じて変動するが、それでもなお当業者により日常的に決定され得る。

【０７８０】

医薬品として使用される場合、式Ｉの化合物は、医薬組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野で周知の方法で調製することができ、局所的または全身的治療が望まれるかどうかおよび治療されるべき領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所的（経皮、表皮、眼、ならびに経鼻、膣内、および直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器を含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送、気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。経口投与は、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）投与用に製剤化された剤形を含み得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内筋肉内、または注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内投与もしくは脳室内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与用の医薬組成物および製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、滴剤、坐剤、スプレー、液体、および粉末を含み得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤などが、必要または望ましくてもよい。

【０７８１】

活性成分として、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、１つ以上の薬学的に許容可能な担体（賦形剤）と組み合わせて含む医薬組成物もまた、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、局所投与に適している。本明細書で提供される組成物を作製する際に、活性成分は、典型的には賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、例えばカプセル、サシェ、紙、または他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能するとき、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体媒体中）、例えば、最大１０重量％の活性化合物を含有する軟膏、ソフトおよびハードゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。一実施形態において、組成物は、経口投与用に製剤化される。一実施形態において、組成物は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。

【０７８２】

式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各用量は、約５～約１，０００ｍｇ（１ｇ）、より一般的には約１００ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の患者に対する単一用量として適切な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料（すなわち、本明細書で提供される式Ｉの化合物）を含有する。

【０７８３】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物は、約５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含有する。当業者は、これが、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１５ｍｇ、約１５ｍｇ～約２０ｍｇ、約２０ｍｇ～約２５ｍｇ、約２５ｍｇ～約３０ｍｇ、約３０ｍｇ～約３５ｍｇ、約３５ｍｇ～約４０ｍｇ、約４０ｍｇ～約４５ｍｇ、または約４５ｍｇ～約５０ｍｇの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであろう。

【０７８４】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物は、約５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含有する。当業者は、これが、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約１００ｍ

ｇ～約１５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３００ｍｇ、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇ、または約４５０ｍｇ～約５００ｍｇの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであろう。

【０７８５】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される組成物は、約５００ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含有する。当業者は、これが、約５００ｍｇ～約５５０ｍｇ、約５５０ｍｇ～約６００ｍｇ、約６００ｍｇ～約６５０ｍｇ、約６５０ｍｇ～約７００ｍｇ、約７００ｍｇ～約７５０ｍｇ、約７５０ｍｇ～約８００ｍｇ、約８００ｍｇ～約８５０ｍｇ、約８５０ｍｇ～約９００ｍｇ、約９００ｍｇ～約９５０ｍｇ、または約９５０ｍｇ～約１，０００ｍｇの活性成分を含有する化合物または組成物を例示することを理解するであろう。

【０７８６】

活性化合物は、広い用量範囲にわたって有効であり得、一般に、薬学的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個別の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重篤度などを含む、関連状況に従って、医師によって判断されることが理解されよう。

【０７８７】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの範囲の量で投与することができる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、約１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ～約６０ｍｇ／ｋｇ、または約４０ｍｇ／ｋｇ～約７０ｍｇ／ｋｇの量で投与することができる。例えば、約５ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約３５ｍｇ／ｋｇ、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇ、約８０ｍｇ／ｋｇ、約８５ｍｇ／ｋｇ、約９０ｍｇ／ｋｇ、約９５ｍｇ／ｋｇ、または約１００ｍｇ／ｋｇ。いくつかの実施形態において、そのような投与は、１日１回または１日２回（ＢＩＤ）投与であり得る。

【０７８８】

例えば、癌または過敏性腸症候群（ＩＢＳ）などのＲＥＴ関連疾患または障害の治療に有用な薬学的キットであって、それは治療有効量の本明細書で提供される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、キットが、本明細書で提供される。当業者には容易に理解されるように、そのようなキットは、必要に応じて、例えば、１つ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、様々な従来の薬学的キット構成要素のうちの１つ以上をさらに含み得る。投与される成分の量、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を示す説明書は、挿入物またはラベルのいずれかとして、キットに含めることもできる。

【０７８９】

当業者であれば、好適な、既知の、一般に認められている細胞および／または動物モデルを用いたインビボおよびインビトロ試験の両方が、試験化合物が所与の障害を治療または予防する能力を予測することを認識するであろう。

【０７９０】

当業者は、健康な患者および／または所与の障害に罹患している患者を対象とした、ヒト初回投与、用量範囲、および有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床および医療分野で周知の方法に従って完了し得ることをさらに認識するであろう。

【実施例】

【０７９１】

以下の実施例は本発明を例示する。

生物学的実施例
実施例Ａ
ＲＥＴ酵素アッセイ
【０７９２】
ＣｉｓＢｉｏのＨＴＲＦ（登録商標）ＫｉｎＥＡＳＥ（商標）－ＴＫアッセイ技術を用いて、式Ｉの化合物を野生型およびＶ８０４Ｍ変異型ＲＥＴキナーゼを阻害するそれらの能力についてスクリーニングした。簡単に説明すると、ＥｕｒｏｆｉｎｓからのＮ末端ＧＳＴタグ付き組換えヒトＲＥＴ細胞質ドメイン（ａａ６５８－末端）（０．２５ｎＭ ＲＥＴ；カタログ番号１４－５７０Ｍ）またはＭｉｌｌｉｐｏｒｅからのＮ末端ＧＳＴタグ付き組換えヒトＶ８０４Ｍ変異型ＲＥＴ細胞質ドメイン（ａａ６５８－末端）（０．２５ｎＭ酵素；カタログ番号１４－７６０）を、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（８μＬの体積中、ｐＨ７．４、１０ｍＭの$MgCl_2$、０．１％のトリトンＸ－１００、および２％のＤＭＳＯ）からなる緩衝液中で試験化合物と共に、２５０ｎＭのＴＫ基質ビオチン（ＣｉｓＢｉｏ、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）および１ｍＭのＡＴＰと共にインキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。２２℃で３０分間インキュベートした後、ＨＴＲＦ検出緩衝液中３１．２５ｎＭのＳａ－ＸＬ６６５および１倍のＴＫ－ａｂ－クリプテートを含む８μＬのクエンチ溶液（全てＣｉｓＢｉｏから、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）を添加することによって反応物をクエンチした。２２℃で１時間のインキュベーション後、ＨＴＲＦ二重波長検出によるＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを用いて反応の程度を測定し、比率発光係数を用いて対照に対するパーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、予備クエンチ対照反応を用いて０ＰＯＣを測定した。ＰＯＣ値は、４パラメータロジスティック曲線に適合し、IC_{50}は、ＰＯＣが適合曲線の５０に等しい阻害剤の濃度として定義される。このアッセイで試験した化合物についてのIC_{50}値を表５に提供する。
【０７９３】
実施例Ｂ
【０７９４】
ＲＥＴ細胞アッセイ
【０７９５】
ＲＥＴキナーゼを阻害する化合物の細胞効力を、Ｋｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞において測定した。簡単に説明すると、Ｋｉｆ５ｂ－ＲＥＴ融合タンパク質を発現するＨＥＫ－２９３細胞を、アッセイの前日に９６ウェルポリ－Ｄ－リジン被覆プレートに５０Ｋ細胞／ウェルで播種した。細胞を、０．５％の最終ＤＭＳＯ濃度でＤＭＥＭ（ダルベッコ改変イーグル培地）中の試験化合物と共に１時間インキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。１時間後、培地を除去し、細胞を３．８％のホルムアルデヒドで２０分間固定し、ＰＢＳで洗浄し、１００％のメタノールで１０分間透過処理した。次いで、プレートをＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、ＬＩ－ＣＯＲブロッキング溶液（ＬＩ－ＣＯＲカタログ番号９２７－４０００）で１時間ブロッキングした。プレートを、ＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、次いで、抗ホスホＲＥＴ（Ｔｙｒ１０６２）（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚカタロ番号ｓｃ－２０２５２－Ｒ）抗体および抗ＧＡＰＤＨ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号ＭＡＢ３７４）抗体と共に２時間インキュベートした。プレートを、ＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、抗ウサギ６８０（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓカタログ番号Ａ２１１０９）および抗マウス８００（ＬＩ－ＣＯＲカタログ番号９２６－３２２１０）二次抗体と共に１時間インキュベートした。すべての抗体を、０．０５％Ｔｗｅｅｎを含むＬＩ－ＣＯＲ Ｂｌｏｃｋで希釈した。プレートを、ＰＢＳ－０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０で洗浄し、１００μＬのＰＢＳを各ウェルに添加し、プレートをＬＩ－ＣＯＲ Ａｅｒｉｕｓ蛍光プレートリーダーで読み取った。ホスホＲＥＴシグナルをＧＡＰＤＨシグナルに対して正常化した。試験化合物を

使用せずに１００ＰＯＣ（対照に対するパーセント）を測定し、１μＭの対照阻害剤を用いて０ＰＯＣを測定した。ＰＯＣ値は４パラメータロジスティック曲線に適合した。IC_{50}値は、曲線が５０ＰＯＣを横切る点である。このアッセイで試験した化合物についてのIC_{50}値を表５に提供する。

【０７９６】

実施例Ｃ

【０７９７】

ＲＥＴ　Ｇ８１０Ｒ変異体アッセイ

【０７９８】

Ｇ８１０Ｒ変異体ＲＥＴキナーゼを阻害する化合物の効力を、ＣｉｓＢｉｏのＨＴＲＦ　Ｋｉｎｅａｓｅ－ＴＫアッセイ技術を用いて測定した。アッセイは、Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ，Ｉｎｃで製造されたＧ８１０Ｒ変異体ＲＥＴ（１ｎＭ酵素－ｐ１９８２ロット番号１６０７１３を含んだ。キナーゼを、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（８μＬの体積中、ｐＨ７．４、１０ｍＭの$MgCl_2$、０．０１％のトリトンＸ－１００、および２％のＤＭＳＯ）からなる緩衝液中で試験化合物と共に、２５０ｎＭのＴＫ基質ビオチン（ＣｉｓＢｉｏ、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）および１ｍＭのＡＴＰと共にインキュベートした。化合物を、典型的には、ＤＭＳＯ中の３倍連続希釈で調製し、アッセイに添加して適切な最終濃度を得た。２２℃で６０分間インキュベートした後、ＨＴＲＦ検出緩衝液中３１．２５ｎＭのＳａ－ＸＬ６６５および１倍のＴＫ－ａｂ－クリプテートを含む８μＬのクエンチ溶液（すべてＣｉｓＢｉｏから、カタログ番号６２ＴＫ０ＰＥＣの一部）を添加することによって反応物をクエンチした。２２℃で１時間インキュベートした後、ＨＴＲＦ二重波長検出によるＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎマルチモードプレートリーダーを用いて反応の程度を測定し、比率発光係数を用いて対照に対するパーセント（ＰＯＣ）を計算した。試験化合物を使用せずに１００ＰＯＣを測定し、予備クエンチ対照反応を用いて０ＰＯＣを測定した。４パラメーターロジスティック曲線は化合物の濃度の関数としてＰＯＣ値に適合し、IC_{50}値は最良適合曲線が５０　ＰＯＣを横切った点であった。

【０７９９】

【表６－１】

表５実施例Ａ、Ｂ、およびＣのアッセイで試験した化合物のＩＣ$_{50}$値

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（Ｖ８０４Ｍ）IC_{50}（nM）	KIF５Ｂ－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（Ｇ８１０Ｒ）IC_{50}（nM）
1	24.0	145.2	1074.2	該当なし
2	32.1	176.2	70.3	202.3
3	16.1	90.2	37.8	該当なし
4	92.1	10000.0	437.2	該当なし
5	15.4	66.9	30.8	該当なし
6	16.8	61.8	22.4	該当なし
7	25.2	141.4	23.3	該当なし
8	66.2	315.7	95.2	該当なし
9	14.9	95.8	32.6	該当なし
10	110.1	492.8	該当なし	該当なし
11	42.5	143.1	89.7	該当なし
12	9.5	46.6	24.0	該当なし
13	19.2	95.6	38.6	該当なし
14	165.4	1135.1	該当なし	該当なし
15	264.0	1839.1	該当なし	該当なし
16	14.1	45.0	133.9	該当なし
17	18.1	62.8	11.8	該当なし
18	11.7	116.4	37.4	該当なし
19	11.4	40.0	40.6	該当なし
20	30.9	127.7	39.4	該当なし
21	20.2	94.2	14.5	255.1
22	50.3	239.1	100.2	該当なし
23	39.9	463.1	111.5	該当なし
24	31.0	241.5	99.7	611.3
25	258.8	1693.0	該当なし	該当なし
26	4048.1	5174.2	該当なし	該当なし
27	3545.8	10000.0	該当なし	該当なし
28	1314.8	10000.0	該当なし	該当なし
29	345.1	2124.0	該当なし	該当なし
30	433.8	4733.4	該当なし	該当なし
31	13.5	88.2	26.5	該当なし
32	69.6	409.7	85.6	該当なし
33	9.9	88.1	21.1	該当なし
34	19.7	138.2	19.9	該当なし
35	209.8	1263.8	該当なし	該当なし
36	62.4	534.0	120.0	該当なし
37	80.4	963.4	160.5	該当なし
38	353.4	3915.7	該当なし	該当なし
39	15.1	97.2	23.5	該当なし
40	63.2	802.4	193.7	該当なし
41	25.2	208.7	54.1	該当なし

【表６－２】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B−RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
42	33.0	188.5	107.8	該当なし
43	25.9	59.1	1991.1	該当なし
44	54.5	396.5	175.0	該当なし
45	138.2	901.3	該当なし	該当なし
46	60.8	735.8	88.6	該当なし
47	29.5	239.7	50.5	該当なし
48	22.1	44.3	5.4	182.4
49	12.5	101.3	24.1	該当なし
50	12.6	60.7	18.9	該当なし
51	14.0	62.0	46.6	該当なし
52	15.4	80.6	59.8	該当なし
53	15.6	181.0	54.8	該当なし
54	16.6	84.4	40.8	該当なし
55	17.2	89.1	202.1	該当なし
56	20.3	222.0	99.6	該当なし
57	22.3	131.0	92.1	該当なし
58	23.2	225.2	68.0	該当なし
59	24.3	147.6	95.0	該当なし
60	32.4	220.9	125.1	該当なし
61	34.6	254.8	129.3	該当なし
62	38.1	253.9	133.7	該当なし
63	18.5	67.1	12.9	550.1
64	73.1	644.9	241.3	該当なし
65	208.7	1451.6	該当なし	該当なし
66	54.6	250.1	157.2	該当なし
67	6588.9	10000.0	該当なし	該当なし
68	166.2	1329.1	該当なし	該当なし
69	222.7	678.9	該当なし	該当なし
70	469.9	3978.2	該当なし	該当なし
71	56.4	341.5	165.7	該当なし
72	36.3	271.3	89.0	該当なし
73	107.8	601.8	該当なし	該当なし
74	76.3	492.4	287.0	該当なし
75	128.2	768.6	該当なし	該当なし
76	133.0	656.6	該当なし	該当なし
77	277.0	1133.2	該当なし	該当なし
78	180.1	920.8	該当なし	該当なし
79	241.6	968.2	該当なし	該当なし
80	1212.3	5647.2	該当なし	該当なし
81	728.9	4512.1	該当なし	該当なし
82	2656.5	8939.1	該当なし	該当なし
83	72.7	410.3	382.8	該当なし
84	124.1	748.4	該当なし	該当なし

【表６－３】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B−RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
85	209.6	1003.6	該当なし	該当なし
86	120.8	696.6	該当なし	該当なし
87	215.6	1075.5	該当なし	該当なし
88	34.3	151.2	30.0	該当なし
89	261.7	1190.6	該当なし	該当なし
90	454.6	1712.2	該当なし	該当なし
91	163.3	764.6	該当なし	該当なし
92	32.2	152.5	35.9	該当なし
93	157.5	771.8	該当なし	該当なし
94	88.1	702.5	370.6	該当なし
95	136.6	952.6	該当なし	該当なし
96	62.8	593.9	271.5	該当なし
97	39.1	255.9	90.1	487.0
98	21.4	152.1	269.8	該当なし
99	20.0	125.2	20.7	該当なし
100	14.1	91.3	43.4	該当なし
101	60.4	465.3	346.3	該当なし
102	69.0	535.9	149.7	該当なし
103	95.2	786.8	224.0	該当なし
104	476.6	3574.3	該当なし	該当なし
105	45.4	237.2	138.3	該当なし
106	33.3	360.8	58.5	該当なし
107	47.2	457.7	67.4	該当なし
108	54.6	543.1	102.95	該当なし
108	25.2	該当なし	91.7	該当なし
110	8.1	18.5	4.5	90.0
111	16.4	74.9	10.5	該当なし
112	25.7	162.9	40.4	該当なし
113	614.9	4754.7	該当なし	該当なし
114	109.9	843.6	該当なし	該当なし
115	15.0	70.5	16.6	54.3
116	103.8	1255.1	221.8	該当なし
117	51.6	322.0	135.9	該当なし
118	19.2	103.8	32.8	該当なし
119	32.1	147.9	48.3	該当なし
120	37.3	275.1	72.3	該当なし
121	34.3	181.8	20.3	該当なし
122	80.4	790.4	213.8	該当なし
123	36.8	276.9	50.0	該当なし
124	152.6	1075.5	294.6	該当なし
125	27.5	310.4	69.2	該当なし
126	91.5	708.9	181.3	該当なし
127	41.9	228.5	201.5	該当なし
128	10.2	24.0	2.5	575.7

【表６－４】

実施例番号	RET酵素(野生型) IC_{50}(nM)	RET酵素(V804M) IC_{50}(nM)	KIF5B-RET pTYR1062 細胞 IC_{50}(nM)	RET酵素(G810R) IC_{50}(nM)
129	21.6	179.2	24.1	該当なし
130	30.9	183.7	20.1	該当なし
131	41.5	422.5	113.5	該当なし
132	256.3	1332.2	593.3	該当なし
133	124.4	914.8	該当なし	該当なし
134	33.1	398.3	109.7	該当なし
135	77.0	756.1	173.9	該当なし
136	13.1	26.1	3.9	386.6
137	43.7	252.0	27.1	該当なし
138	41.9	360.9	87.7	該当なし
139	237.5	1733.1	該当なし	該当なし
140	23.5	219.7	96.2	該当なし
141	85.5	651.3	159.0	該当なし
142	51.0	319.0	59.1	該当なし
143	36.3	276.0	46.5	該当なし
144	39.3	220.6	37.4	該当なし
145	55.1	560.5	115.5	該当なし
146	113.7	712.2	該当なし	該当なし
147	84.2	867.7	256.2	該当なし
148	144.5	1206.0	該当なし	該当なし
149	49.4	328.1	100.8	該当なし
150	432.5	5390.5	該当なし	該当なし
151	490.4	5556.6	該当なし	該当なし
152	122.8	1986.9	該当なし	該当なし
153	36.7	283.5	69.7	該当なし
154	26.2	180.3	26.8	該当なし
155	28.0	146.1	45.0	該当なし
156	31.9	157.6	20.5	該当なし
157	35.0	346.0	72.3	該当なし
158	100.6	703.4	130.9	該当なし
159	270.8	1356.1	該当なし	該当なし
160	34.8	397.3	86.6	該当なし
161	86.3	634.0	119.6	該当なし
162	67.0	562.6	246.7	該当なし
163	14.0	24.1	4.2	530.7
164	18.6	154.0	22.1	該当なし
165	25.3	123.1	21.6	該当なし
166	29.3	84.2	22.6	該当なし
167	35.3	320.9	89.5	該当なし
168	50.4	212.9	50.8	該当なし
169	63.0	299.4	109.3	該当なし
170	68.6	426.2	146.2	該当なし
171	144.4	912.1	該当なし	該当なし

【表６－５】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
172	268.6	1788.4	該当なし	該当なし
173	46.9	244.2	44.8	該当なし
174	13.3	52.2	6.8	847.2
175	19.9	37.9	2.9	該当なし
176	24.5	74.5	10.1	該当なし
177	134.4	839.7	該当なし	該当なし
178	28.4	79.8	12.2	該当なし
179	32.1	110.8	25.4	該当なし
180	23.2	63.2	15.7	該当なし
181	91.0	674.8	165.4	該当なし
182	634.3	3688.8	該当なし	該当なし
183	15.1	34.1	6.4	472.6
184	21.6	82.5	17.0	3097.4
185	27.0	185.2	36.6	該当なし
186	20.2	149.0	36.9	該当なし
187	56.2	499.6	254.5	該当なし
188	69.2	692.5	160.5	該当なし
189	82.7	789.6	211.3	該当なし
190	443.6	5301.9	該当なし	該当なし
191	37.3	207.3	111.6	該当なし
192	12.3	282.3	44.7	該当なし
193	38.3	372.5	38.6	該当なし
194	57.8	610.2	106.8	該当なし
195	30.5	178.1	73.6	該当なし
196	78.1	567.2	238.3	該当なし
197	149.4	1533.8	該当なし	該当なし
198	59.1	356.1	193.0	該当なし
199	50.3	449.9	91.5	該当なし
200	461.7	5324.1	該当なし	該当なし
201	59.0	273.6	90.0	該当なし
202	278.2	2284.8	該当なし	該当なし
203	253.6	3034.5	該当なし	該当なし
204	103.7	581.8	131.7	該当なし
205	18.2	89.0	11.7	該当なし
206	61.3	519.1	78.0	該当なし
207	27.4	123.0	18.8	該当なし
208	33.3	234.5	40.4	該当なし
209	41.3	288.1	39.7	該当なし
210	34.5	196.7	57.2	786.7
211	113.5	901.6	該当なし	該当なし
212	222.7	2022.5	該当なし	該当なし
213	25.2	253.7	78.3	該当なし
214	54.4	338.0	148.8	該当なし
215	108.5	753.1	該当なし	該当なし

【表６－６】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
216	29.1	211.8	73.3	該当なし
217	27.0	189.9	68.4	該当なし
218	85.6	499.9	194.1	該当なし
219	77.8	423.7	92.3	該当なし
220	101.8	661.0	181.7	該当なし
221	54.9	293.0	55.0	該当なし
222	40.8	273.9	40.9	該当なし
223	57.1	438.6	62.1	該当なし
224	125.7	1033.3	該当なし	該当なし
225	56.7	447.9	101.7	該当なし
226	36.3	382.8	95.6	該当なし
227	49.8	379.7	76.3	該当なし
228	45.3	388.9	76.4	該当なし
229	100.0	946.3	124.3	該当なし
230	908.8	9120.4	該当なし	該当なし
231	398.9	2999.9	該当なし	該当なし
232	41.9	223.7	60.0	該当なし
233	194.3	1040.2	該当なし	該当なし
234	533.5	4156.4	該当なし	該当なし
235	306.4	3651.1	該当なし	該当なし
236	348.3	3801.2	該当なし	該当なし
237	37.7	213.2	28.7	該当なし
238	42.4	347.8	87.5	該当なし
239	48.9	498.9	125.6	該当なし
240	62.4	566.0	137.0	該当なし
241	69.6	560.0	142.1	該当なし
242	30.5	161.4	21.3	該当なし
243	46.3	150.4	70.2	該当なし
244	107.4	476.9	該当なし	該当なし
245	543.5	10000.0	該当なし	該当なし
246	413.8	7839.8	該当なし	該当なし
247	49.6	324.3	33.8	該当なし
248	21.8	42.0	7.3	該当なし
249	10.6	37.3	8.1	該当なし
250	19.8	62.6	10.5	該当なし
251	35.0	222.7	22.1	1828.5
252	29.9	59.0	10.9	3738.7
253	51.3	1141.8	85.5	該当なし
254	14.8	85.7	36.8	104.5
255	14.4	128.3	22.2	80.1
256	39.3	512.3	445.1	該当なし
257	483.3	6165.2	該当なし	該当なし
258	660.5	1914.1	該当なし	該当なし
259	74.9	930.5	251.5	該当なし

【表６－７】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B−RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
260	240.5	3455.9	該当なし	該当なし
261	30.7	61.4	10.7	58.7
262	92.8	549.5	58.9	872.3
263	93.2	1133.3	173.0	該当なし
264	117.2	1326.1	該当なし	938.2
265	156.5	1451.0	該当なし	該当なし
266	643.9	3333.3	該当なし	該当なし
267	121.7	1293.1	該当なし	該当なし
268	2835.2	8899.5	該当なし	該当なし
269	3789.0	10000.0	該当なし	該当なし
270	271.5	2977.8	1667.0	該当なし
271	514.0	4965.8	該当なし	該当なし
272	69.8	982.3	673.4	該当なし
273	109.4	1109.1	該当なし	該当なし
274	223.4	1756.1	該当なし	該当なし
275	965.2	9236.5	該当なし	該当なし
276	63.2	274.7	64.3	該当なし
277	9.7	80.8	76.6	該当なし
278	35.6	237.8	47.3	該当なし
279	64.9	704.7	136.8	該当なし
280	10.2	90.4	9.0	該当なし
281	9.4	19.3	5.4	該当なし
282	20.0	49.1	8.1	該当なし
283	31.9	107.5	8.1	該当なし
284	13.8	55.5	13.3	該当なし
285	13.1	84.9	24.1	該当なし
286	28.9	150.9	27.7	該当なし
287	17.9	121.9	30.1	該当なし
288	26.5	215.5	47.3	該当なし
289	36.8	209.1	54.8	該当なし
290	52.2	393.1	84.6	該当なし
291	43.4	547.9	86.2	該当なし
292	43.8	177.8	99.8	該当なし
293	47.7	487.0	129.3	該当なし
294	59.3	430.5	134.2	該当なし
295	53.4	181.3	195.8	該当なし
296	83.7	448.4	300.8	該当なし
297	102.3	1091.2	787.6	該当なし
298	33.9	234.8	31.4	該当なし
299	33.5	302.0	29.5	該当なし
300	31.0	257.6	50.2	該当なし
301	24.0	181.0	113.1	該当なし
302	65.1	504.4	158.5	該当なし

【表６－８】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
303	75.0	605.4	264.1	該当なし
304	100.2	652.5	383.3	該当なし
305	108.1	680.5	該当なし	該当なし
306	125.4	881.5	該当なし	該当なし
307	229.0	1552.5	該当なし	該当なし
308	255.8	2199.0	該当なし	該当なし
309	140.5	1056.1	該当なし	該当なし
310	319.2	3631.3	該当なし	該当なし
311	117.4	215.0	該当なし	該当なし
312	20.8	287.9	26.1	該当なし
313	13.7	132.1	9.2	該当なし
314	28.9	308.4	36.1	該当なし
315	9.6	23.2	4.9	該当なし
316	31.9	221.4	38.2	該当なし
317	20.7	196.6	44.3	該当なし
318	69.5	345.6	142.7	該当なし
319	53.5	674.9	166.2	該当なし
320	88.8	701.8	1667.0	該当なし
321	94.7	757.0	1667.0	該当なし
322	223.4	1490.6	該当なし	該当なし
323	9.9	21.6	4.0	該当なし
324	11.4	15.5	10.9	該当なし
325	24.2	103.6	27.8	該当なし
326	41.1	368.2	78.8	該当なし
327	94.7	517.6	314.1	該当なし
328	82.4	586.8	444.5	該当なし
329	106.7	337.0	該当なし	該当なし
330	45.4	372.1	93.2	該当なし
331	9.4	30.8	10.3	該当なし
332	14.6	75.5	24.4	該当なし
333	29.4	218.1	33.2	該当なし
334	38.5	251.0	46.0	該当なし
335	39.4	218.5	47.1	該当なし
336	45.3	334.8	164.0	該当なし
337	12.6	30.0	4.6	該当なし
338	33.6	568.2	70.4	該当なし
339	51.7	756.7	236.9	該当なし
340	65.1	582.7	769.3	該当なし
341	79.2	397.2	1667.0	該当なし
342	63.8	309.7	1667.0	該当なし
343	55.3	329.9	970.1	該当なし
344	65.6	552.2	175.1	該当なし
345	26.8	140.5	37.5	該当なし

【表６－９】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B−RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
346	35.2	172.7	45.9	該当なし
347	77.9	832.3	161.1	該当なし
348	183.9	1196.6	該当なし	該当なし
349	55.7	348.7	260.8	該当なし
350	77.2	225.7	96.1	該当なし
351	313.9	2730.6	該当なし	該当なし
352	2379.9	10000.0	該当なし	該当なし
353	89.3	570.5	128.6	該当なし
354	3347.1	10000.0	該当なし	該当なし
355	405.4	5472.6	該当なし	該当なし
356	242.1	2291.9	該当なし	該当なし
357	154.1	2082.0	該当なし	該当なし
358	50.3	710.0	150.6	該当なし
359	60.7	1477.2	100.2	該当なし
360	190.6	2393.4	該当なし	該当なし
361	62.5	288.0	102.7	該当なし
362	170.0	732.6	該当なし	該当なし
363	31.7	88.9	24.8	該当なし
364	257.3	1895.7	該当なし	該当なし
365	47.8	187.1	61.0	該当なし
366	22.3	47.5	19.3	該当なし
367	109.1	1098.7	該当なし	該当なし
368	19.8	47.2	30.3	該当なし
369	16.2	36.9	12.1	該当なし
370	19.4	56.5	13.5	該当なし
371	28.9	147.3	35.7	該当なし
372	33.9	78.7	35.7	該当なし
373	277.5	2974.6	該当なし	該当なし
374	581.6	6256.9	該当なし	該当なし
375	113.1	1561.6	該当なし	該当なし
376	164.8	2788.1	該当なし	該当なし
377	69.9	977.2	149.0	該当なし
378	110.3	1374.6	該当なし	該当なし
379	474.9	4809.7	該当なし	該当なし
380	127.5	1994.2	該当なし	該当なし
381	147.5	1714.8	該当なし	該当なし
382	31.2	134.0	28.9	該当なし
383	32.8	257.8	55.3	該当なし
384	77.4	598.8	381.7	該当なし
385	59.5	401.8	112.0	該当なし
386	193.8	2911.9	該当なし	該当なし
387	355.0	4202.6	該当なし	該当なし
388	72.6	551.6	223.5	該当なし

【表６－１０】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
389	44.3	236.7	50.2	該当なし
390	69.2	621.2	231.1	該当なし
391	459.9	5367.8	該当なし	該当なし
392	170.9	3419.8	該当なし	該当なし
393	706.7	7376.4	該当なし	該当なし
394	111.6	887.1	該当なし	該当なし
395	365.2	2494.9	該当なし	該当なし
396	110.9	1859.9	該当なし	該当なし
397	75.6	668.0	51.9	該当なし
398	197.0	3411.4	該当なし	該当なし
399	86.8	1309.2	129.2	該当なし
400	110.0	1427.0	該当なし	該当なし
401	94.9	1249.8	261.5	該当なし
402	114.1	1349.6	該当なし	該当なし
403	50.3	738.7	105.0	該当なし
404	293.8	6841.7	該当なし	該当なし
405	48.2	331.7	70.0	該当なし
406	46.5	299.7	46.2	該当なし
408	159.2	3136.0	該当なし	該当なし
409	502.1	5012.6	該当なし	該当なし
410	69.6	1038.4	1667.0	該当なし
411	264.3	2912.5	1667.0	該当なし
412	184.1	2524.7	該当なし	該当なし
413	388.6	3712.7	該当なし	該当なし
414	298.0	3136.0	990.0	該当なし
415	61.6	767.8	146.5	該当なし
416	14.1	48.3	9.3	該当なし
417	109.3	974.6	該当なし	該当なし
418	340.4	3890.4	該当なし	該当なし
419	402.4	5308.7	該当なし	該当なし
420	280.2	4516.5	該当なし	該当なし
421	135.3	685.8	該当なし	該当なし
422	27.4	101.6	256.9	該当なし
423	15.0	82.9	13.7	該当なし
424	102.3	736.4	該当なし	該当なし
425	21.2	162.0	49.7	3238.7
426	24.5	157.0	23.5	1489.0
427	38.7	448.8	51.1	3764.4
428	24.1	135.4	33.4	1742.5
429	38.5	452.6	34.2	5466.1
430	45.1	333.2	25.1	4137.1
431	4.5	12.3	2.4	該当なし
432	29.5	155.5	20.8	該当なし
433	14.2	28.4	3.3	246.8

【表６－１１】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
434	9.3	18.1	2.8	該当なし
435	9.5	25.0	6.5	該当なし
436	34.3	117.9	11.5	351.1
437	19.0	138.8	11.1	278.0
438	10.4	53.4	5.2	104.8
439	22.6	47.0	5.7	128.1
440	13.2	32.6	36.4	該当なし
441	45.3	433.6	63.2	該当なし
442	13.8	21.5	2.0	100.6
443	6.5	11.9	0.8	該当なし
444	7.8	16.1	3.6	68.5
445	8.2	24.0	2.5	該当なし
446	9.5	44.7	10.0	119.7
447	18.2	32.1	2.7	213.4
448	9.6	20.4	94.5	該当なし
449	11.9	28.7	2.9	400.8
450	11.4	31.3	12.6	112.7
451	8.3	14.7	7.6	52.4
452	12.4	28.4	2.9	281.7
453	9.2	29.3	227.2	該当なし
454	16.3	47.9	8.2	1938.2
455	23.2	53.3	5.5	904.7
456	14.7	30.0	6.7	該当なし
457	22.4	35.4	2.8	521.9
458	59.0	210.4	29.7	4116.7
459	10.6	56.1	15.5	123.0
460	12.9	27.4	2.3	207.5
461	5.6	16.4	90.8	該当なし
462	9.0	11.9	17.5	84.8
463	22.8	158.5	256.1	該当なし
464	38.8	252.8	61.3	該当なし
465	48.5	289.1	103.2	該当なし
466	9.7	46.4	19.3	該当なし
467	13.5	31.8	10.2	該当なし
468	4.8	10.2	6.0	該当なし
469	12.0	27.3	17.6	該当なし
470	5.5	10.4	4.0	41.0
471	18.3	29.5	10.6	175.3
472	14.5	77.0	30.1	該当なし
473	17.4	58.4	8.2	642.2
474	33.7	88.3	22.1	該当なし
475	20.0	50.0	3.4	252.5
476	20.0	55.1	21.3	該当なし
477	35.4	95.0	28.9	該当なし
478	18.3	39.9	3.2	208.3
479	12.6	51.4	10.4	242.0

【表６－１２】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
480	7.4	29.3	8.3	該当なし
481	28.4	65.4	18.8	該当なし
482	9.1	22.9	25.9	該当なし
483	19.4	28.3	6.8	159.2
484	38.2	75.2	14.4	814.4
485	289.6	4217.1	該当なし	該当なし
486	21.7	162.4	101.8	該当なし
487	64.7	632.9	134.6	該当なし
488	80.7	321.9	144.4	該当なし
489	12.5	35.9	2.7	614.5
490	28.2	67.5	13.2	該当なし
491	19.7	75.5	38.0	該当なし
492	86.1	518.8	122.8	該当なし
493	15.3	74.6	35.2	該当なし
494	76.8	269.4	195.4	該当なし
495	20.6	139.9	37.5	該当なし
496	30.1	114.1	34.8	該当なし
497	23.5	115.9	29.3	該当なし
498	41.4	48.9	57.3	該当なし
499	42.5	70.2	49.5	該当なし
500	170.3	325.4	該当なし	該当なし
501	102.4	298.9	100.7	該当なし
502	487.6	931.3	該当なし	該当なし
503	692.5	6084.2	該当なし	該当なし
504	25	140	88	＞10000
505	256	4286	ＮＡ	2662
506	213	638	ＮＡ	3427
507	10	77	15	79
508	28	117	64	143
509	14	91	ＮＡ	147
510	18	111	ＮＡ	192
511	61	514	ＮＡ	841
512	38	224	ＮＡ	380
513	276	2250	ＮＡ	3009
514	572	2430	ＮＡ	2231
515	108	1122	ＮＡ	1990
516	93	885	ＮＡ	1117
517	295	1766	ＮＡ	2474
518	28	579	192	476
519	235	2386	ＮＡ	1487
520	730	5111	ＮＡ	6810
521	78	695	170	1329
522	81	695	ＮＡ	1290
523	51	483	96	473

【表６－１３】

実施例番号	RET酵素（野生型）IC_{50}（nM）	RET酵素（V８０４M）IC_{50}（nM）	KIF５B－RET pTYR１０６２細胞 IC_{50}（nM）	RET酵素（G８１０R）IC_{50}（nM）
524	314	2114	ＮＡ	2780
525	1415	3518	ＮＡ	3633
526	90	817	ＮＡ	997
527	292	4765	ＮＡ	2041
528	148	1541	ＮＡ	1392
529	66	584	73	839
530	70	698	94	941
531	58	1322	176	2327
532	301	5330	ＮＡ	8885
533	124	767	ＮＡ	876
534	104	625	ＮＡ	1051
535	18	54	16	1534
536	43	256	18	1761
537	371	5945	ＮＡ	ＮＡ
538	172	1489	ＮＡ	ＮＡ
539	35	250	127	ＮＡ
540	72	559	210	ＮＡ
541	170	1253	ＮＡ	ＮＡ
542	12	150	18	229
543	7	31	9	102
544	4	28	8	65
545	12	74	51	1136
546	23	77	28	284
547	5	16	5	39
548	17	153	35	374
549	10	144	13	535
550	12	62	17	433
551	3	11	7	323
552	1	7	15	101
553	2	11	39	153
554	19	207	28	727
555	19	114	33	868
556	4	91	162	153
557	2529	1372	ＮＡ	3679
558	230	585	ＮＡ	3621
559	10	88	23．8	301．8
560	43．5	334．7	105．35	1462．9
561	165．3	972．7	292．65	2461．5

Ｎ／Ａ＝該当なし

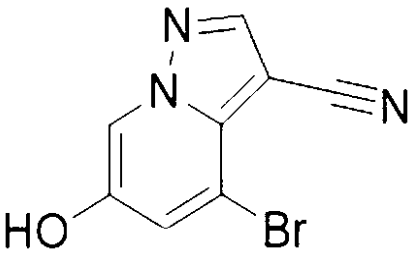
【０８００】

合成例

合成中間体の合成

中間体Ｐ１

【化２０５】



【０８０１】

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

【０８０２】

パートＡ：Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミンの調製

【０８０３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（メシチルスルホニル）オキシカルバメートの調製。ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）中の２，４，６－トリメチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（１０．０ｇ、４５．７２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルヒドロキシカルバメート（６．０８８ｇ、４５．７２ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、ＴＥＡ（１４．４６ｍＬ、４８．０１ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら滴加した。得られた懸濁液を、０℃でさらに３０分間撹拌し、次いで、周囲温度に温めた。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌ$_{(aq)}$でｐＨ４に調整した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、標題化合物を最初は黄色がかった油状物として得、これを一晩高真空下で乾燥させる

と白色固体（１２．８９ｇ、収率８９％）になった。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），２．６７（ｓ，６Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）。

【０８０４】

ステップ２：Ｏ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミンの調製。０℃のＴＦＡ（１１７ｍＬ、１５２１ｍｍｏｌ）に２５分かけてｔｅｒｔ－ブチル（メシチルスルホニル）オキシカルバメート（３９．０ｇ、１２４ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌し、次いで、砕いた氷と水を順次加えてクエンチした。得られた濃厚懸濁液を、周囲温度で５分間激しく撹拌した。濾過ケーキを乾燥させずに、固体を注意深く真空濾過することによって収集し、続いて濾液がｐＨ６に達するまで水（４Ｌ）ですすいだ（注意：周囲温度で乾燥化合物には爆発の危険がある）。湿った濾過ケーキをＤＣＭ（１５０ｍＬ）に溶解し、得られた二相溶液を分離した。ＤＣＭ層を$MgSO_4$で３０分間乾燥させ、次いで、濾過し、ＤＣＭ（４２０ｍＬ）ですすぎ、ＤＣＭ中の０．２２Ｍの溶液として標題化合物を得た。

【０８０５】

パートＢ：４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製

【０８０６】

ステップ１：１－アミノ－３－ブロモ－５－メトキシピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネートの調製。０℃に冷却したＤＣＭ（５７０ｍＬ）中のＯ－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン（パートＡ、２６．６ｇ、１１７ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ブロモ－５－メトキシピリジン（２２．１ｇ、１１７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、追加の３－ブロモ－５－メトキシピリジン（２５０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物をEt_2O（６００ｍＬ）で希釈し、０℃で１０分間撹拌し、次いで、真空濾過し、Et_2O（３×２５０ｍＬ）ですすいだ。体積が約１／３減少すると、濾液は追加の沈殿物を産出し、それを濾過によって収集した。両方の濾過ケーキを真空中で乾燥させて、標題化合物（３９．３ｇ、収率８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ９．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９９（ｍ，１Ｈ），８．７４（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，６Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）。

【０８０７】

ステップ２：エチル６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシレートおよびエチル４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシレートの調製。周囲温度でＤＭＦ（８２ｍＬ）中の１－アミノ－３－ブロモ－５－メトキシピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（３３．２４ｇ、８２．４２ｍｍｏｌ）の磁気的に撹拌した白色懸濁液に、ＴＥＡ（２２．９８ｍＬ、１６４．８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてエチルプロピオレート（１６．７１ｍＬ、１６４．８ｍｍｏｌ）を滴加した。２日間激しく撹拌した後、急速に撹拌している氷水（８２０ｍＬ）に少しずつ添加することによって反応物をゆっくりクエンチした。混合物を周囲温度で１０分間撹拌し、次いで、真空濾過した。収集した固体を水ですすぎ、風乾させて、主異性体（２１ｇ）として６－Ｂｒ異性体を含む約４：１（^{1}Ｈ　ＮＭＲによる）の異性体比でオレンジ色の固体として標題化合物を得た。湿った固体異性体混合物（約７５％ｗ／ｗ）をさらに精製することなくステップ３で直接使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９８．９、３００．９（Ｍ＋Ｈ）。位置異性体比は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．９８（６－Ｂｒ異性体）対３．８３（４－Ｂｒ異性体）におけるＭｅＯ化学シフトによって決定した。

【０８０８】

ステップ３：６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（Ｐ１）および４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。ステップ２からの

エチル６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシレートおよびエチル４－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシレートの異性体混合物（１５ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら４８％のＨＢｒ（１１４ｍＬ）に添加し、次いで、８０℃で９０分間加熱し、続いて周囲温度で一晩撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、水ですすいだ。水溶性濾液および濾過ケーキを別々に処理した。濾過ケーキをＭＴＢＥに溶解し、真空濾過して、不溶性不純物を除去した。ＭＴＢＥ濾液を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（約９８：２の６－／４－Ｂｒ、５．０８ｇ）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２６．９、２２８．９（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２６（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），６．６１（ｍ，１Ｈ），６．４３（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）。独立して、最初の水溶性反応混合物の濾液をＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、次いで、濾過して不溶性固体を除去した。真空下でのＤＣＭ濾液の濃縮、続いてシリカクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により、白色固体（上部R_fスポット、２．０６ｇ）として６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ１）の第２のバッチ、ならびに少量の異性体の標題化合物４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ２）もまた白色固体（より低いR_fスポット、１．３２ｇ）として得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２６．９、２２８．９（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄ，１Ｈ），６．５５（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）。

【０８０９】

ステップ４：４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドの調製：ＤＭＦ（２２０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（５．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却し、次いで、$POCl_3$（６．２ｍＬ、６６ｍｍｏｌ）でゆっくり処理した。反応物を周囲温度に温め、一晩撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水（２２０ｍＬ）でクエンチし、６Ｍの$NaOH_{(aq)}$でｐＨ９～１０に塩基性化した。反応混合物を１時間撹拌し、次いで、真空濾過した。固体を水（３×５０ｍＬ）およびＭＴＢＥ（３×５０ｍＬ）で逐次的にすすいだ。収集した固体をＤＣＭ（５００ｍＬ）に懸濁し、超音波浴中で３０分間撹拌し、次いで、真空濾過した。濾過ケーキを水（３００ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで抽出しながら、濾液を保持した。有機抽出物を、保持したＤＣＭ濾液と共に組み合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４．８４ｇ、収率８６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ），ｍ／ｚ＝２５６．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１０】

ステップ５：４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシムの調製。周囲温度でＥｔＯＨ（２５３ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（４．８４ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水（１２７ｍＬ）および塩酸ヒドロキシルアミン（１．９８ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を水（１５０ｍＬ）に懸濁し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$（３０ｍＬ）でゆっくりクエンチした。周囲温度で１時間撹拌した後、懸濁液を真空濾過し、濾過ケーキをH_2O（５００ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１００ｍＬ）で逐次的にすすいで、標題化合物（５．１３ｇ、定量的収率）を２：１のＥ／Ｚ混合物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２７１．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１１】

ステップ６：４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。無水酢酸（１７２．９ｍＬ、１８３３ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－６－

メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒドオキシム（４．９５ｇ、１８．３３ｍｍｏｌ）のＥ／Ｚ混合物を、１４０℃で２５時間撹拌し、次いで、周囲温度に冷却した。得られた懸濁液を氷浴中で１５分間さらに冷却し、次いで、真空濾過し、水（２００ｍＬ）およびＭＴＢＥ（３００ｍＬ）で逐次的にすすいで、標題化合物（３．７４ｇ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）。

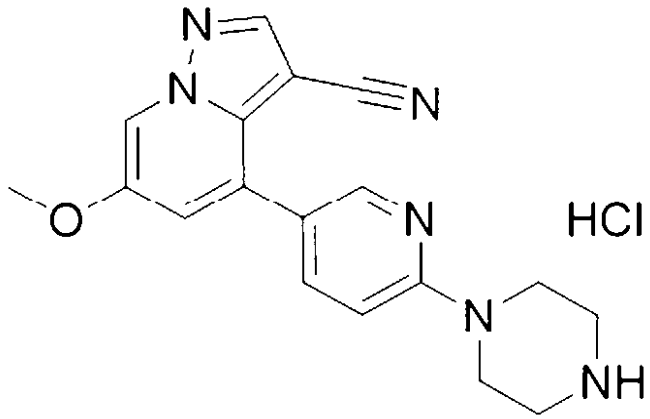
【０８１２】

ステップ７：４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製：ＤＣＥ（５００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（５０．０ｇ、１９８．４ｍｍｏｌ）のスラリーを、$AlCl_3$（７９．３４ｇ、５９５．１ｍｍｏｌ）で処理した。$N_{2(g)}$雰囲気下で、得られた混合物を、室温に冷却する前に７６℃で１９時間撹拌した。すすぎ溶媒としてＴＨＦ（１７５０ｍＬ）を使用して、反応混合物をＴＨＦ（１０００ｍＬ）中の硫酸ナトリウム十水和物（１０当量、６３９ｇ）の機械的に撹拌された懸濁液に注ぎ入れた。周囲温度で一晩撹拌した後、得られた懸濁液を濾過し、固体を追加のＴＨＦ（２×２５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、得られた固体を高真空下で３日間乾燥させ、その後の使用に十分な純度で標題化合物（４６．１８ｇ、収率９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ^{6}－ＤＭＳＯ）δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ），７．６４（３，１Ｈ）。

【０８１３】

中間体Ｐ２

【化２０６】



【０８１４】

６－メトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０８１５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ジオキサン（３３．７ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１、パートＢのステップ６、４２５ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９８５ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）および２Ｍの$K_2CO_{3(aq)}$（１．６９ｍＬ、３．３７ｍｍｏｌ）で処理した。$N_{2(g)}$で５分間パージした後、混合物をＸ－ｐｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（７７．２ｍｇ、０．０８４３ｍｍｏｌ）で処理し、$N_{2(g)}$でさらに５分間再度パージした。得られた反応混合物を８０℃で一晩撹拌し、次いで周囲温度に冷却し、水で希釈した。二相混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥

させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～５０％２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物（８４２ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。

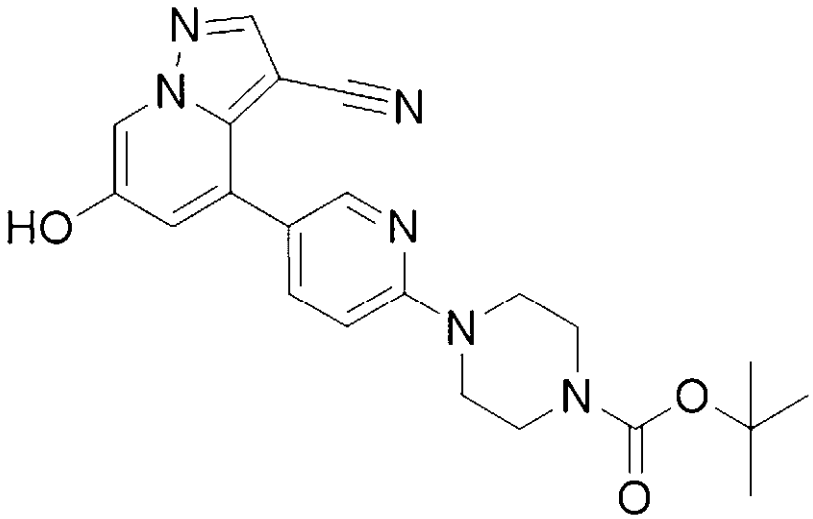
【０８１６】

ステップ２：６－メトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の４－（５－（３－シアノ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８４２ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（５ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）中の５～６ＮのＨＣｌで処理した。周囲温度で６時間撹拌した後、懸濁液を真空濾過した。濾過ケーキを水で洗浄して、塩酸塩として標題化合物（４５９ｍｇ、収率７１％）をきれいに得た。

【０８１７】

中間体Ｐ３

【化２０７】



【０８１８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

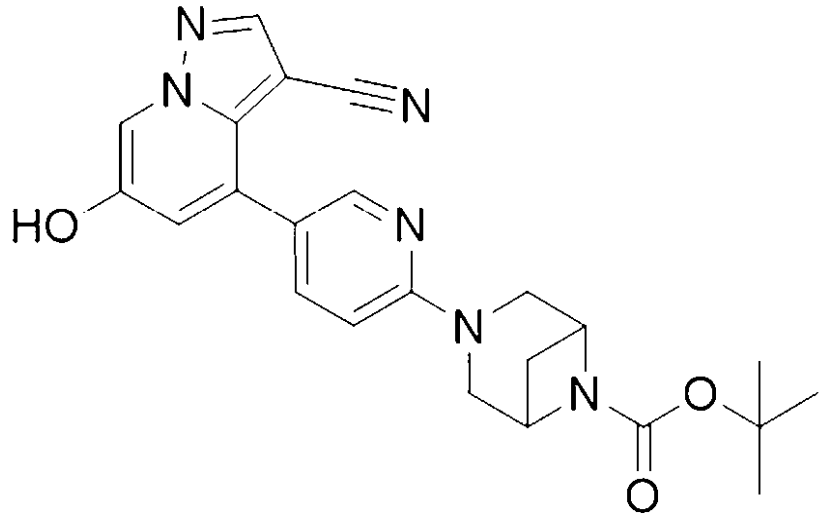
【０８１９】

２ＭのＮａ$_2$ＣＯ$_{3(aq)}$およびジオキサン（２ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１、１．２０ｇ、５．０４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．３６ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、Ｎ$_{2(g)}$で５分間スパージした。混合物を、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２１ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）で処理し、さらにＮ$_{2(g)}$で５分間スパージした。得られた混合物をＮ$_{2(g)}$雰囲気下、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、水（１００ｍＬ）で処理した。得られた二相混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって精製した。精製されたが黄色がかった残渣をＤＣＭに溶解し、次いで活性炭で処理した。木炭混合物を、セライト（登録商標）を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮する前に追加のＤＣＭですすいで、表題化合物（１．５５ｇ、収率７３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２０】

中間体Ｐ４

【化２０８】



【０８２１】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

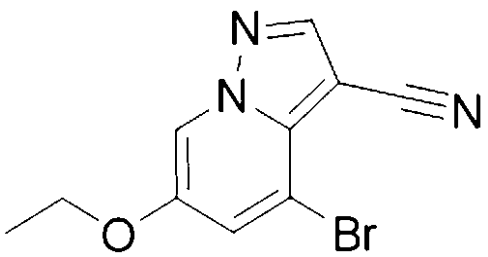
【０８２２】

圧力容器内で、ジオキサン（７．６１ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；１８１ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）の溶液を（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体Ｒ４；２４３ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４４．０ｍｇ、０．０３８１ｍｍｏｌ）および２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_{3（ａｑ）}$（３８１μＬ、０．７６１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物をＡｒ$_{（ｇ）}$でスパージし、次いで、容器を密閉し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。続いて、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中２５～１００％のＥｔＯＡｃ）で精製して、表題化合物（７２ｍｇ、収率２２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２３】

中間体Ｐ５

【化２０９】



【０８２４】

４－ブロモ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８２５】

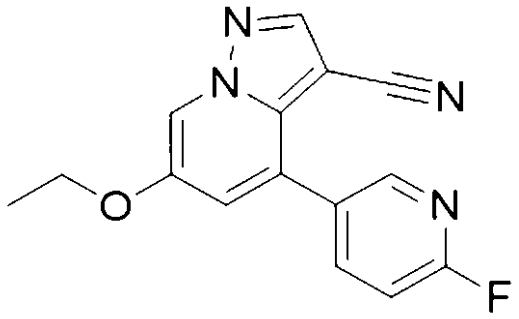
ＤＭＡ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；４．０ｇ、１６．８０ｍｍｏｌ）の溶液をＫ$_2$Ｃ

$O_{3(s)}$（７．０ｇ、５１ｍｍｏｌ）およびヨードエタン（２．０ｍＬ、２５ｍｍｏｌ））で処理し、次いで、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで１：１のNH_4OH／水でクエンチした。得られた懸濁液を濾過し、固体を単離して、その後の使用に十分な純度の表題化合物（４．３５ｇ、収率９７％）を得た。

【０８２６】

中間体Ｐ６

【化２１０】



【０８２７】

６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

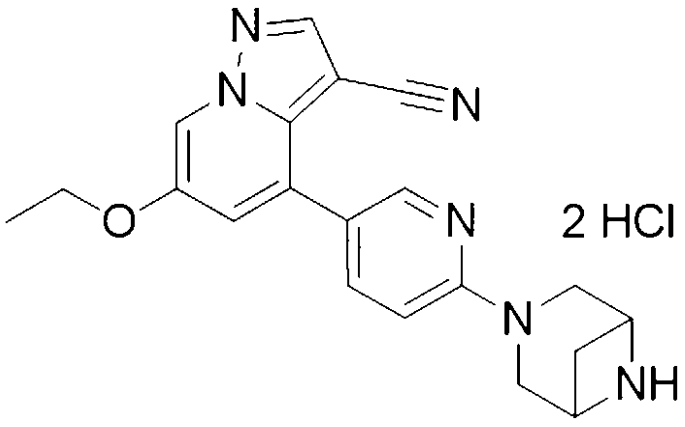
【０８２８】

圧力容器内で、ジオキサン（９．４０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５；５００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液を２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６２９ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（２１７ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）、および２Ｍ $Na_2CO_{3(aq)}$（４．７０ｍＬ、９．４０）で逐次的に処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でスパージし、次いで、容器を密封した。混合物を９０℃で８時間、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中２５～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物（５００ｍｇ、収率９４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２８３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２９】

中間体Ｐ７

【化２１１】



【０８３０】

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

３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０８３１】

２つの方法（以下に示すように、方法Ａおよび方法Ｂ）を使用して、この中間体を調製した。

【０８３２】

方法Ａ：

【０８３３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（６．１５ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；３４７ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（３６５．６ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（１．６９９ｇ、１２．２９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３日間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物（４３４．５ｍｇ、収率７７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３４】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（４４ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（２ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌した後、ジオキサン中に追加の４Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を導入した。周囲温度でさらに１時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（３４ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．１（Ｍ＋Ｈ）。

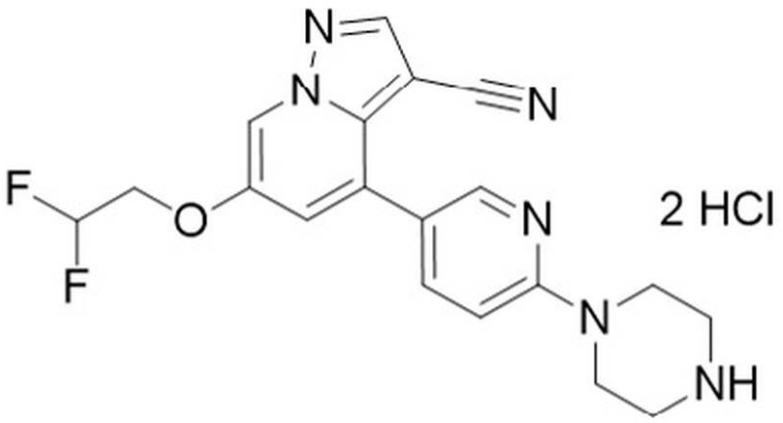
【０８３５】

方法Ｂ：

【０８３６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。圧力容器中で、ジオキサン（１．４ｍＬ）中の４－ブロモ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５；３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体Ｒ４；５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（８．２ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）および２Ｍ　$Na_2CO_{3(aq)}$（０．７ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でスパージし、次いで、容器を密封した。混合物を９０℃で８時間、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中２５～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物（４４ｍｇ、収率６７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３７】
ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。上記の方法Ａのステップ２と同じである。
【０８３８】
中間体Ｐ８
【化２１２】



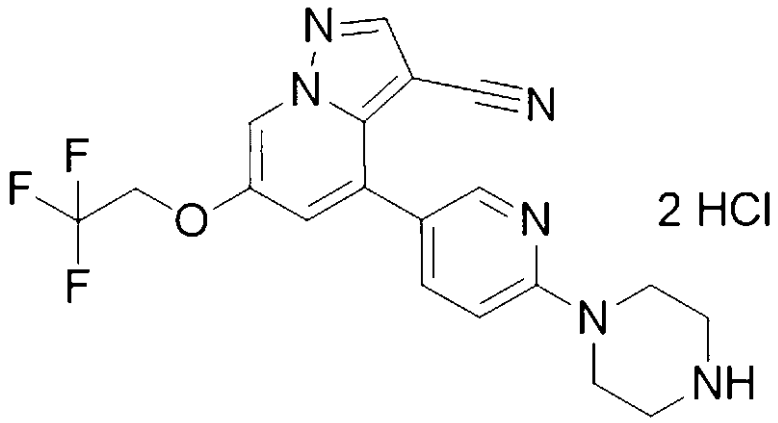
【０８３９】
６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩
【０８４０】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロアセテートの調製。ＤＭＦ（２．０９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；８８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－１，１－ジフルオロエタン（３６．４ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（８６．７８ｍｇ、０．６２７９ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で２４時間撹拌した。続いて、追加の２－ブロモ－１，１－ジフルオロエタン（３６．４０ｍｇ、０．２５１２ｍｍｏｌ）を導入し、得られた混合物を５０℃でさらに６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（３０ｍｇ、収率２６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８５．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０８４１】
ステップ２：６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロアセテート（３０ｍｇ、０．０６１９ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（１ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌで滴下処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、ジオキサン（１ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中に追加の４Ｍ　ＨＣｌを導入した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、完了時にEt_2O（３×１０ｍＬ）と共沸させながら真空濃縮し、二塩酸塩として表題化合物（２３．８ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／

ｚ＝３８５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４２】

中間体Ｐ９

【化２１３】



【０８４３】

４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０８４４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．１９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１００ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＥＡ（１２４．６μＬ、０．７１３５ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（５１．４０μＬ、０．３５６７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で４時間撹拌した後、水でクエンチした。反応混合物を、ＥｔＯＡｃと、水およびブラインとに分配した。得られた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（３０ｍｇ、収率２５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

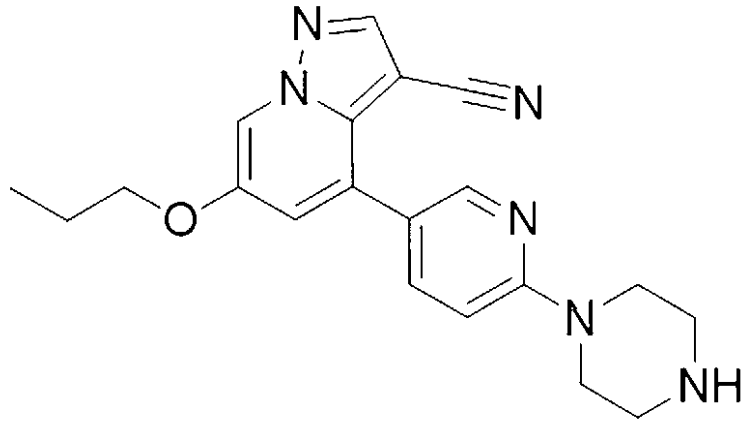
【０８４５】

ステップ２：４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（１ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌで滴下処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、ジオキサン（１ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）中に追加の４Ｍ　ＨＣｌを導入した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、完了時にEt_2O（３×１０ｍＬ）と共沸させながら真空濃縮し、二塩酸塩として表題化合物（２４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４６】

中間体Ｐ１０

【化２１４】



【０８４７】

４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８４８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．２１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１０１．３ｍｇ）および$K_2CO_{3(s)}$（６６．５９ｍｇ、０．４８１８ｍｍｏｌ）の撹拌混合物を１－ブロモプロパン（２４．１μＬ、０．２６５ｍｍｏｌ）でゆっくり処理した。得られた混合物を、８０℃で３時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～６％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（１００ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４９】

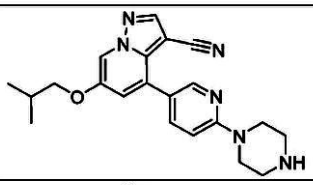
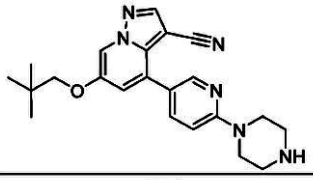
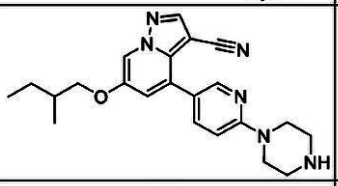
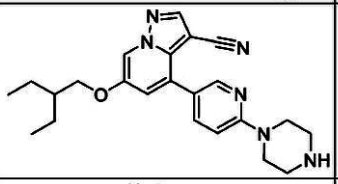
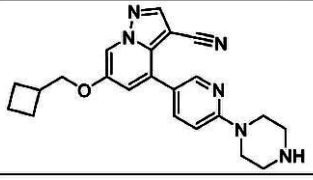
ステップ２：４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１．０８ｍＬ）中の４－（５－（３－シアノ－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１．０８ｍＬ、０．２１６２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（７８ｍｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５０】

表ＡＡ中のすべての中間体化合物およびそれらのＢｏｃ保護ピペラジン前駆体を、中間体Ｐ１０の合成について記載したものと同様の方法を使用して調製および精製した。各場合において、１－ブロモプロパンを適切なハロゲン化アルキルで置き換え、適切な勾配溶離液を各ｔ－ブチルカルバメート前駆体のクロマトグラフィー精製に使用した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。

【表７】

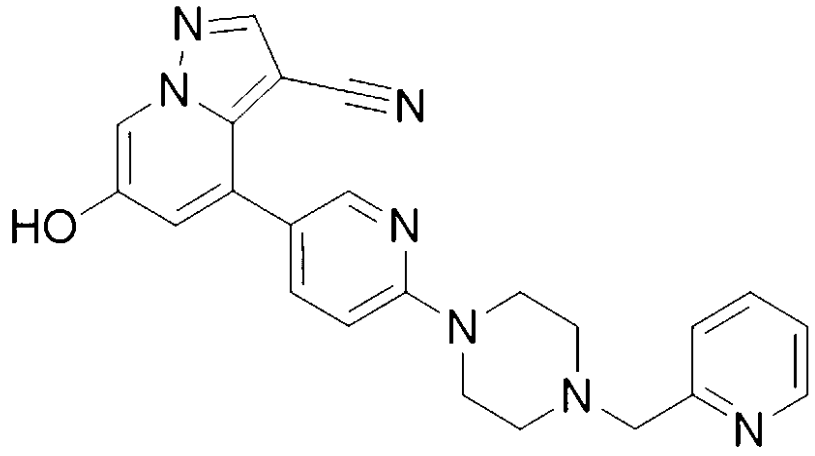
表ＡＡ

中間体#	構造	化学名	MS(apci)m/z
P11		６－イソブトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	377.2(M+H)
P12		６－（ネオペンチルオキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	391.2(M+H)
P13		６－（２－メチルブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	391.2(M+H)
P14		６－（２－エチルブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	405.2(M+H)
P15		６－（シクロブチルメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	389.2(M+H)

【０８５１】

中間体Ｐ１６

【化２１５】



【０８５２】

６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８５３】

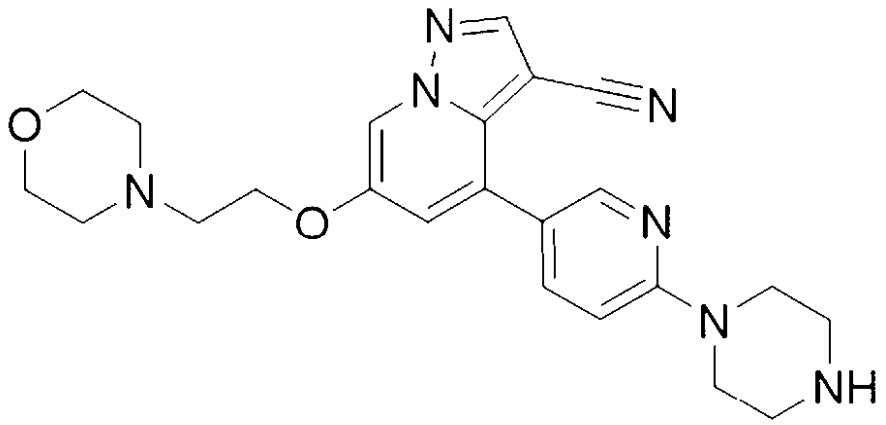
圧力容器中で、ジオキサン（４ｍＬ）および２Ｍ $Na_2CO_{3(aq)}$（１．０５ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；１００ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）および１－（

ピリジン－２－イルメチル）－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（中間体Ｒ９；１９２ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）の混合物を$N_{2(g)}$で５分間スパージした。混合物を$Pd(PPh_3)_4$（４８．５ｍｇ、０．０４２０ｍｍｏｌ）で処理し、$N_{2(g)}$でさらに５分間スパージした。容器を密封し、混合物を８０℃で１５時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水（５ｍＬ）で希釈し、２Ｍ $HCl_{(aq)}$（０．９ｍＬ）で処理した。得られた二相混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって精製して、表題化合物（３４ｍｇ、収率２０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５４】

中間体Ｐ１７

【化２１６】



【０８５５】

６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８５６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中のPPh_3（４４４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液をＤＩＡＤ（３３３μＬ、１．６９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃の混合物を、１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；３５６ｍｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）および２－モルホリノエタン－１－オール（２０７μＬ、１．６９ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中５～３０％のＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（３０３ｍｇ、収率６７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５７】

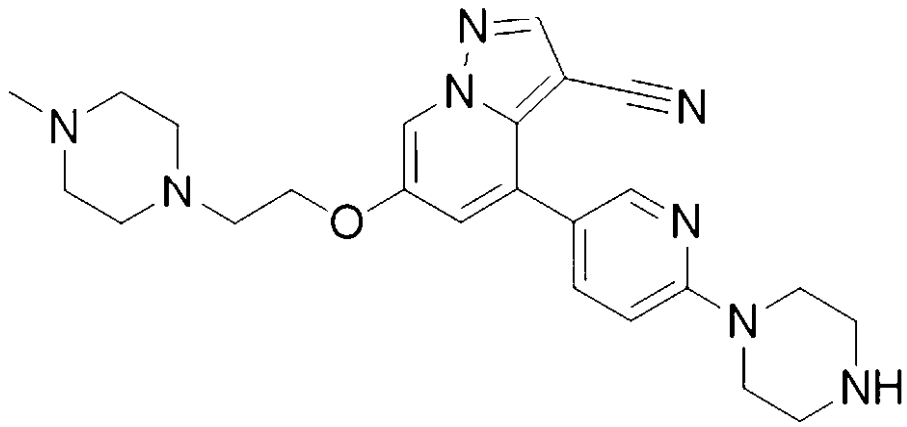
ステップ２：６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製ＤＣＭ（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０３ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）溶液をＴＦＡ（２．０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）に

よって精製して、ＴＦＡ塩として表題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）とに分配した。合わせた有機抽出物を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１００ｍｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５８】

中間体Ｐ１８

【化２１７】



【０８５９】

６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８６０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（６．０ｍＬ）中のＰＰｈ$_{3}$（２３３．９ｍｇ、０．８９１９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液をＤＩＡＤ（１７５．６μＬ、０．８９１９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃の混合物を、１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（１２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２５０．０ｍｇ、０．５９４６ｍｍｏｌ）および１－（Ｎ－ヒドロキシエチル）－４－メチルピペラジン（１０２．９ｍｇ、０．７１３５ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＮＨ$_{4}$ＯＨを含む１～３０％のＤＣＭ－ＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（３０３ｍｇ、収率６７％）を得、ステップ２に直ちに進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６１】

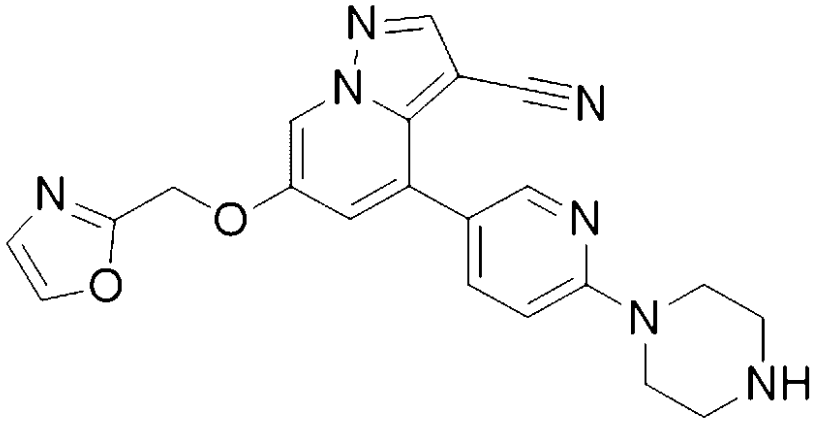
ステップ２：６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（６．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）とに分配した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（１４６．４ｍｇ、５５

％収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６２】

中間体Ｐ１９

【化２１８】



【０８６３】

６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８６４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．８４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；７７．５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（５０．９ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）を２－（クロロメチル）オキサゾール（４３．３μＬ、０．３６９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を８０℃で１時間撹拌し、次いで、追加の２－（クロロメチル）オキサゾール（１０μＬ、０．０８５２ｍｍｏｌ）を添加した。８０℃で３日間撹拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中１０～９０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（４４ｍｇ、収率４８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．８（Ｍ＋Ｈ）。

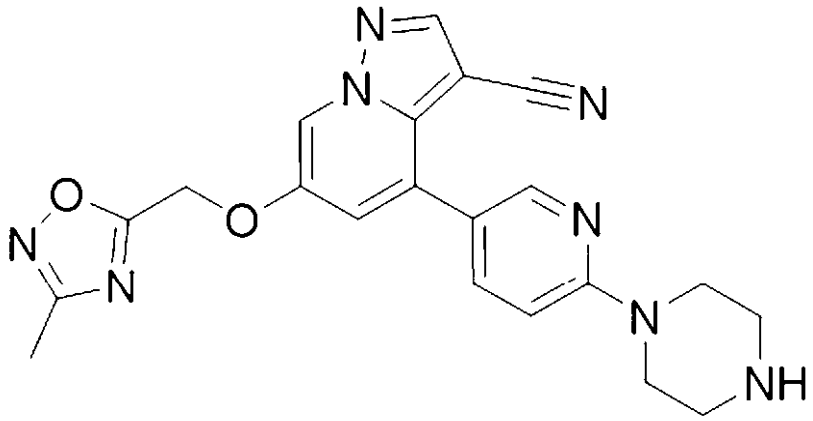
【０８６５】

ステップ２：６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（８８０μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４４ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（８８０μＬ、０．０８８ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$で中和した。二相混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（３０ｍｇ、収率８５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０１．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６６】

中間体Ｐ２０

【化２１９】



【０８６７】

６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８６８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．９７ｍＬ）中の４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；８３ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（５４．６ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）の室温混合物を、５－（クロロメチル）－３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール（４０．５μＬ、０．３９５ｍｍｏｌ）で処理し、８０℃で３．５時間撹拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中１０～９０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物（７０．９ｍｇ、収率７０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．８（Ｍ＋Ｈ）。

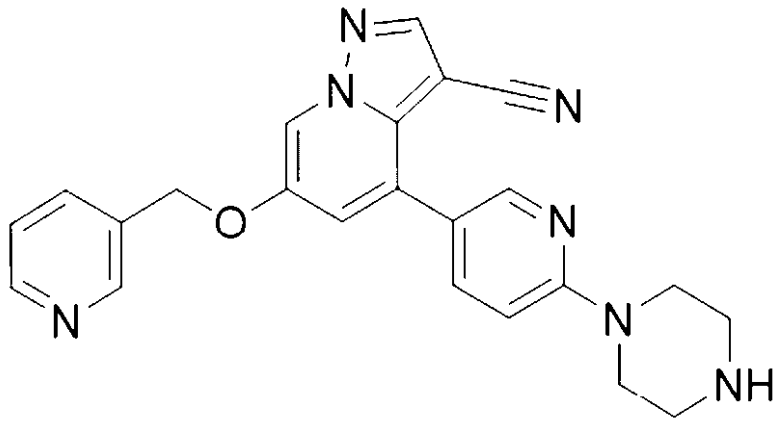
【０８６９】

ステップ２：６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１、５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１．３７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０．９ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１．３７ｍＬ、０．１３７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$で中和した。二相混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２１ｍｇ、収率３７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１６．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７０】

中間体Ｐ２１

【化２２０】



【０８７１】

４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８７２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＴＨＦ（１．１９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；０．１００２ｇ、０．２３８３ｍｍｏｌ）およびピリジン－３－イルメタノール（２５．４５μＬ、０．２６２１ｍｍｏｌ）の混合物をPPh_3（１２５．０ｍｇ、０．４７６６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$で３分間スパージした後、ＤＩＡＤ（９２．６７μＬ、０．４７６６ｍｍｏｌ）を導入した。$Ar_{(g)}$でさらに１分間スパージした後、反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで逐次的に抽出し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中１～６％のＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（１０７ｍｇ、収率８８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１２．２［（Ｍ－Ｂｏｃ）＋Ｈ］。

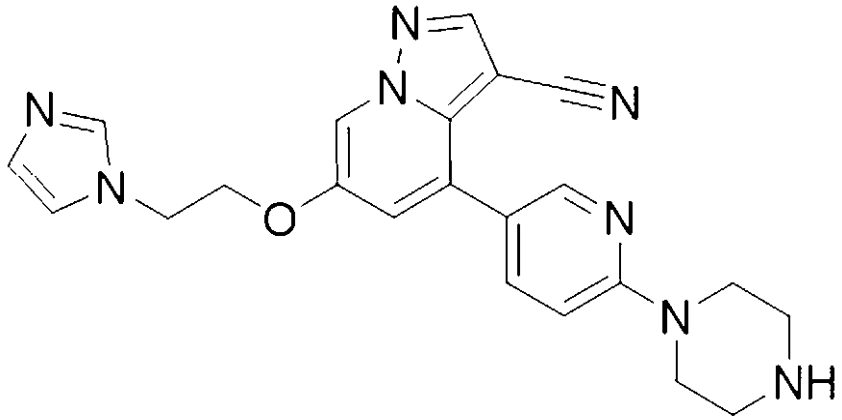
【０８７３】

ステップ２：４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１．０５ｍＬ）中の４－（５－（３－シアノ－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０７ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（４８．３μＬ、０．６２７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$で中和した。二相混合物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（８６ｍｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７４】

中間体Ｐ２２

【化２２１】



【０８７５】

６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８７６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＴＨＦ（１．１９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；０．１００２ｇ、０．２３８３ｍｍｏｌ）および２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エタン－１－オール（２３．０４μＬ、０．２３８３ｍｍｏｌ）の混合物をPPh_3（７８．１３ｍｇ、０．２９７９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$で３分間スパージした後、ＤＩＡＤ（５７．９２μＬ、０．２９７９ｍｍｏｌ）を導入した。$Ar_{(g)}$でさらに２分間スパージした後、反応混合物を周囲温度で１５時間撹拌した。反応混合物を追加の２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エタン－１－オール（２３．０４μＬ、０．２３８３ｍｍｏｌ）、PPh_3（６２．５０ｍｇ、０．２３８３ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（４６．３４μＬ、０．２３８３ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で４時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中１～９％のＭｅＯＨ）によって精製して、表題化合物（２４ｍｇ、収率２０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１５．２（Ｍ＋Ｈ）。

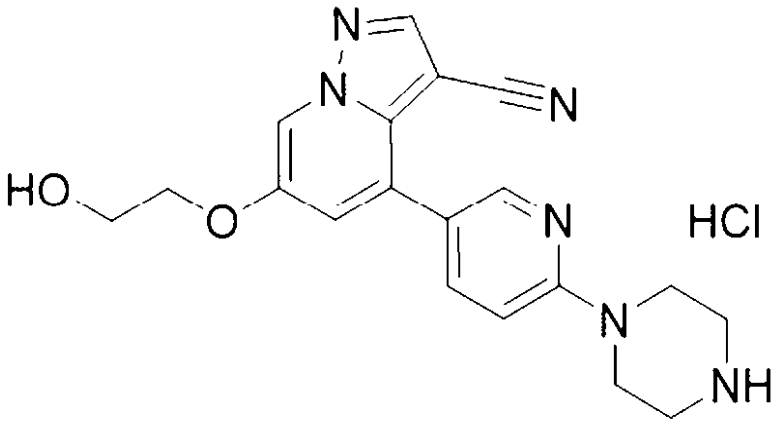
【０８７７】

ステップ２：６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（９３３μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２４ｍｇ、０．０４６６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（９３３μＬ、０．０４６６ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭで希釈し、溶液からのガスの発生が止むまで$Na_2CO_{3(aq)}$で滴下処理した。二相混合物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１９．４ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７８】

中間体Ｐ２３

【化２２２】



【０８７９】

６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０８８０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２．９７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２５０ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１２８μＬ、０．７４３ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（２４７ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配溶離液）によって直接精製して、標題化合物（３０ｍｇ、収率２６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７９．８（Ｍ＋Ｈ）。

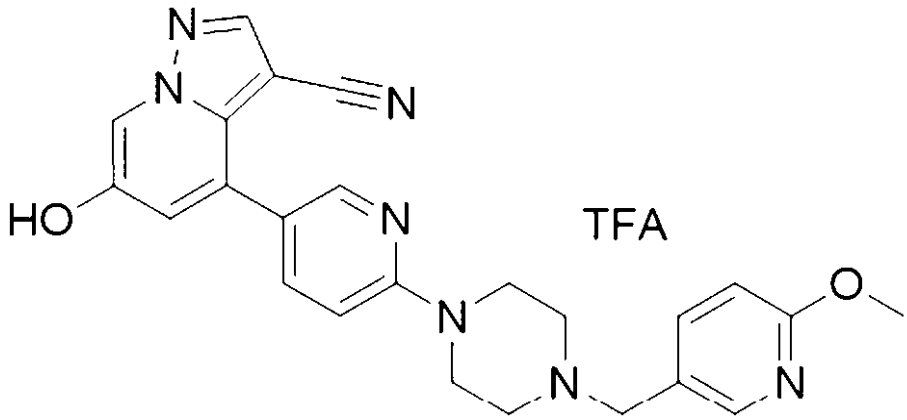
【０８８１】

ステップ２：６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２．８１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２５ｍｇ、０．５６２ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（２．８１ｍＬ、１１．２ｍｍｏｌ）中の４Ｍ　ＨＣｌで滴下処理した。得られた混合物を、周囲温度で１時間撹拌した。得られた白色沈殿物を、真空中で濃縮して、塩酸塩として表題化合物（２２５ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６４．９（Ｍ＋Ｈ）

【０８８２】

中間体Ｐ２４

【化２２３】



【０８８３】

６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２　２，２－トリフルオロ酢酸塩

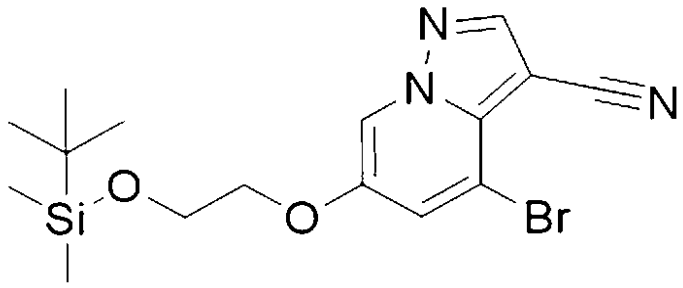
【０８８４】

４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；１００ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）、１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（中間体Ｒ１０；２０７ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９．４ｍｇ、０．０１６８ｍｍｏｌ）、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（ａｑ）（６３０μＬ、１．２６ｍｍｏｌ）、および１，４－ジオキサン（２．８０ｍＬ）の混合物をＮ$_2$（ｇ）でスパージし、次いで、Ｎ$_2$（ｇ）の雰囲気下で８５℃で一晩撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、シリンジフィルターで濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として表題化合物（１４５ｍｇ、収率６２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８８５】

中間体Ｐ２５

【化２２４】



【０８８６】

４－ブロモ－６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０８８７】

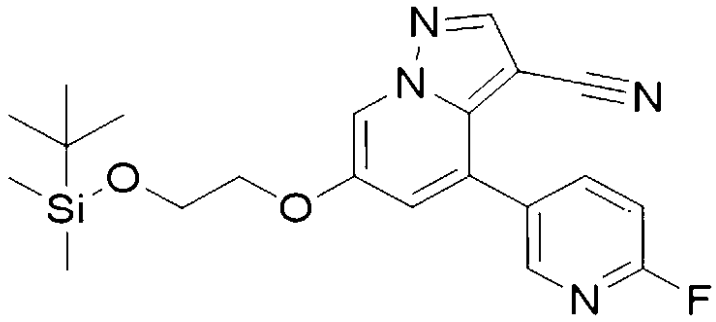
ＤＭＦ（１０．５ｍＬ）中の（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（４５１μＬ、２．１０ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（ｓ）（８７１ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１日間撹

拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。得られた有機抽出物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（４２０ｍｇ、収率４９％）をきれいに得た。

【０８８８】

中間体Ｐ２６

【化２２５】



【０８８９】

６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

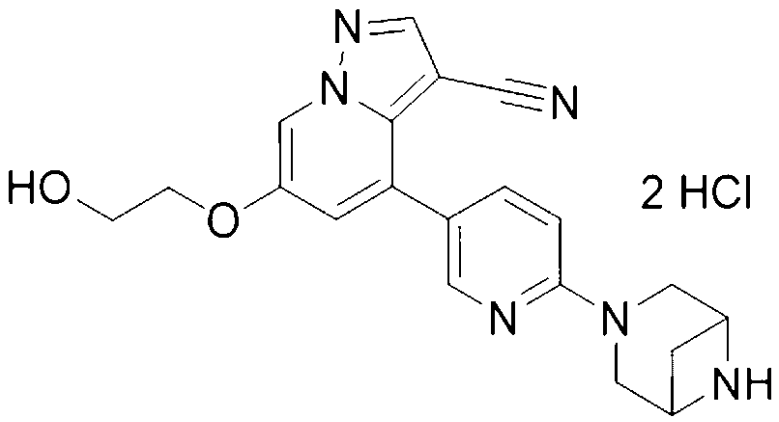
【０８９０】

圧力容器中で、ジオキサン（１０．６ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２５；４２０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３５５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６１．２ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）、および２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_{3(aq)}$（２．６５ｍＬ、５．３０で逐次的に処理した。得られた混合物をＡｒ$_{(g)}$でスパージし、容器を密封した。混合物を９０℃で８時間、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、不純な表題化合物を得た。不純な物質をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）に再度供して、表題化合物（３５１ｍｇ、収率８０％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$－）δ：８．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），８．２５（ｔｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，２．７Ｈｚ），７．４７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ），４．２１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．３Ｈｚ），３．９７（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。

【０８９１】

中間体Ｐ２７

【化２２６】



【０８９２】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中の６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２６；１１０ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）、３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５９ｍｇ、０．８００ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水で希釈し、得られた懸濁液を濾過した。固体をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）で単離および精製して、標題化合物（２２ｍｇ、収率１７％）をきれいに得、それをステップ２に進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

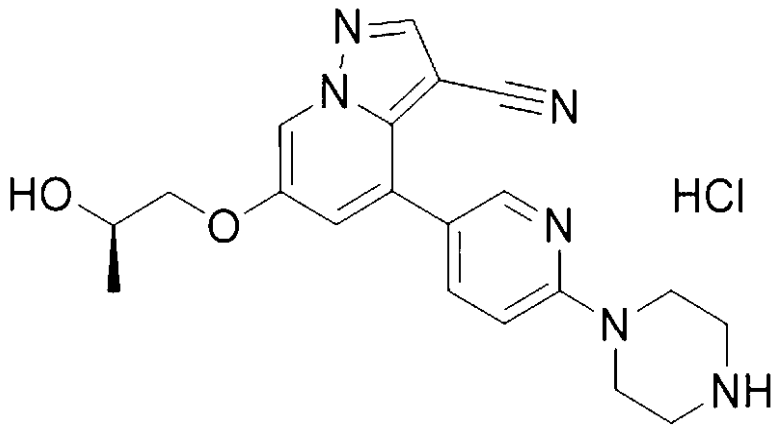
【０８９３】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（２２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（３ｍＬ、０．０４６ｍｍｏｌ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、真空中で濃縮して、二塩酸塩として表題化合物（１７ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７７．２（Ｍ＋Ｈ）。

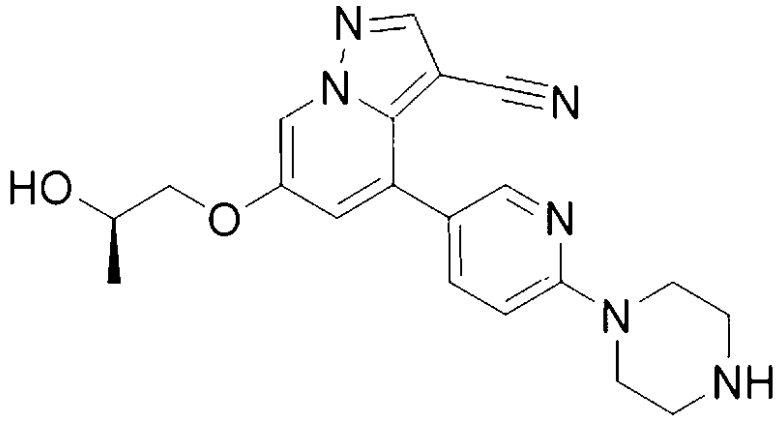
【０８９４】

中間体Ｐ２８

【化２２７】



【０８９５】
（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩
【０８９６】
ＤＣＭ（７１４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１１６；６８．３ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１１０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１日間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮して、表題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をｉＰｒＯＨ中の６Ｎ　ＨＣｌに溶解し、次いで、混合物を真空中で濃縮することによってＨＣｌ塩に変換し、塩酸塩として標題化合物（５９．２ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０８９７】
中間体Ｐ２９
【化２２８】



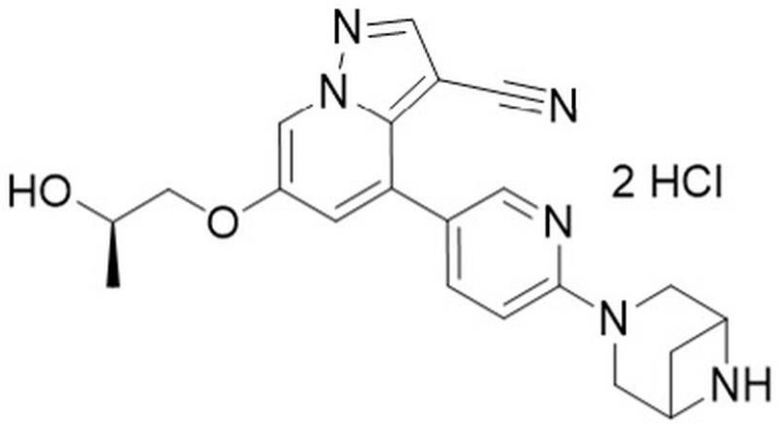
【０８９８】
（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０８９９】
ＤＣＭ（４１８μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１１６；４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（６４μＬ、０．８４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１

日間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭ¥と２Ｍ　$K_2CO_{3(aq)}$とに分配した。水相をＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮して、標題化合物（７．２ｍｇ、収率２３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９００】

中間体Ｐ３０

【化２２９】



【０９０１】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０９０２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（４６２μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ４；４０ｍｇ、０．０９２５ｍｍｏｌ）の懸濁液を$K_2CO_{3(s)}$（３２８．７ｍｇ、２．３７８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物をＤＭＦ（４６２μＬ）中の（Ｒ）－２－メチルオキシラン（３２．４μＬ、０．４６２ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を周囲温度で４時間撹拌し、次いで、５０℃で一晩撹拌した後に、追加の（Ｒ）－２－メチルオキシラン（１３０μＬ、１．８５ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を５０℃で一晩撹拌し、周囲温度に冷却した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％酢酸エチル）によって直接精製して、標題化合物（１６ｍｇ、収率２８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

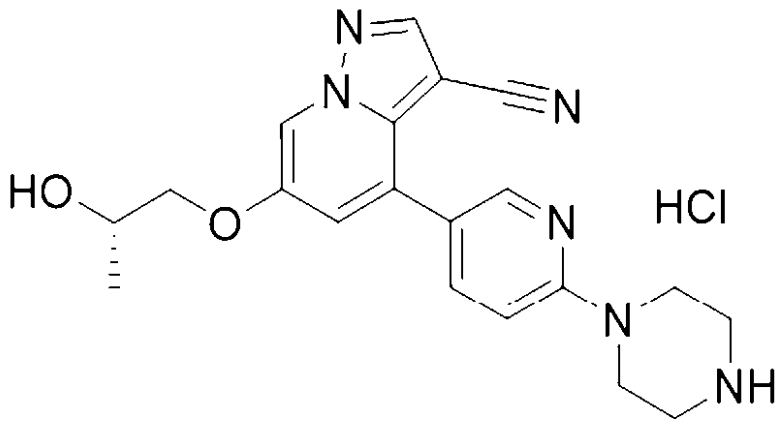
【０９０３】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；１６ｍｇ、０．０２５４ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（２ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、二塩酸塩として表題化合物（１１．８ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９０４】

中間体Ｐ３１

【化２３０】



【０９０５】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０９０６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２．３８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の懸濁液を$K_2CO_{3(s)}$（３２９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－メチルオキシラン（１３８ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を５０℃で１日間撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いて２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１７６ｍｇ、７７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．９（Ｍ＋Ｈ）。

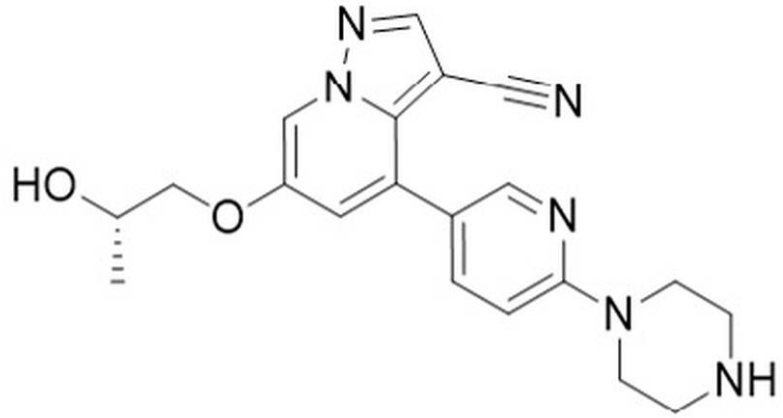
【０９０７】

ステップ２：（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン１－カルボキシレート（ステップ１）の溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をｉＰｒＯＨ（２ｍＬ）中の６Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１５３ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７８．９（Ｍ＋Ｈ）。

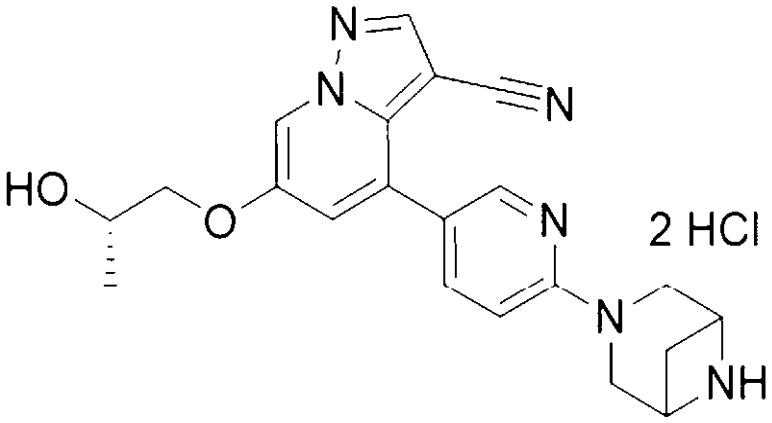
【０９０８】

中間体Ｐ３２

【化２３１】



【０９０９】
（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０９１０】
ＤＣＭ（１７８μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体３１、ステップ１；１７ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２７μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭと２Ｍ $K_2CO_{3(aq)}$ とに分配した。水相をＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮して、表題化合物（１３ｍｇ、収率９７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０９１１】
中間体Ｐ３３
【化２３２】



【０９１２】
４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩
【０９１３】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（４６２μＬ）中の懸濁液ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシク

ロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ４；４０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を$K_2CO_{3(s)}$（６３．９ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物をＤＭＦ（４６２μＬ）中の（Ｓ）－２－メチルオキシラン（３２．４μＬ、０．４６２ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を周囲温度で４時間撹拌し、次いで、５０℃で一晩撹拌した後に、追加の（Ｓ）－２－メチルオキシラン（９７．２μＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を導入した。反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、次いで、周囲温度に冷却した。得られた混合物をＥｔＯＡｃと水に分配し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって直接精製して、標題化合物（１５ｍｇ、収率２８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

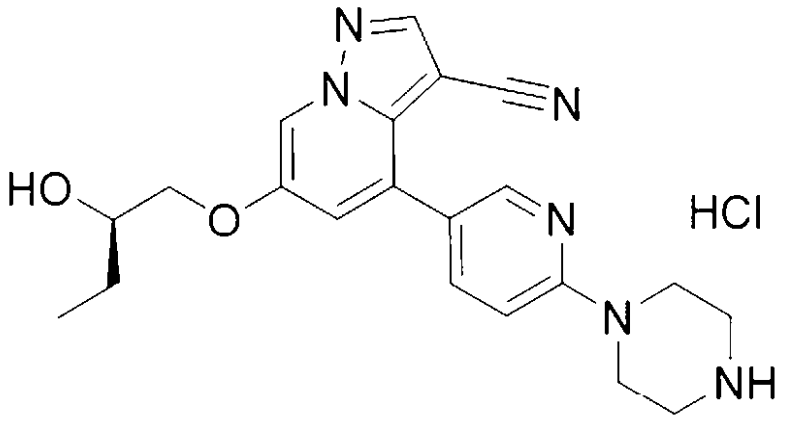
【０９１４】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（１２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９１５】

中間体Ｐ３４

【化２３３】



【０９１６】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０９１７】

ステップ１：ｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２．３８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の溶液を$K_2CO_{3(s)}$（３２９．０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｒ）－２－エチルオキシラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液でゆっくり処理した。反応混合物

を５０℃で１日間撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いて２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１９０ｍｇ、８１．４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．９（Ｍ＋Ｈ）。

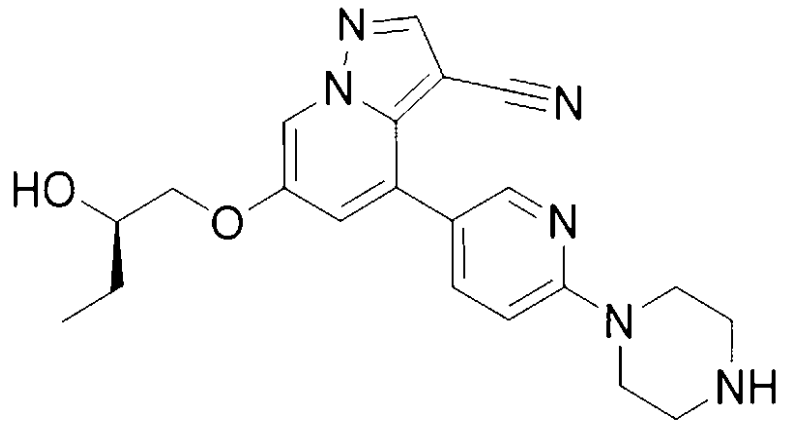
【０９１８】

ステップ２：（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ（３ｍＬ）中の３Ｎ　ＨＣｌに溶解し、次いで、直ちに真空中で濃縮して、塩酸塩として標題化合物（１６６ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９１９】

中間体Ｐ３５

【化２３４】



【０９２０】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

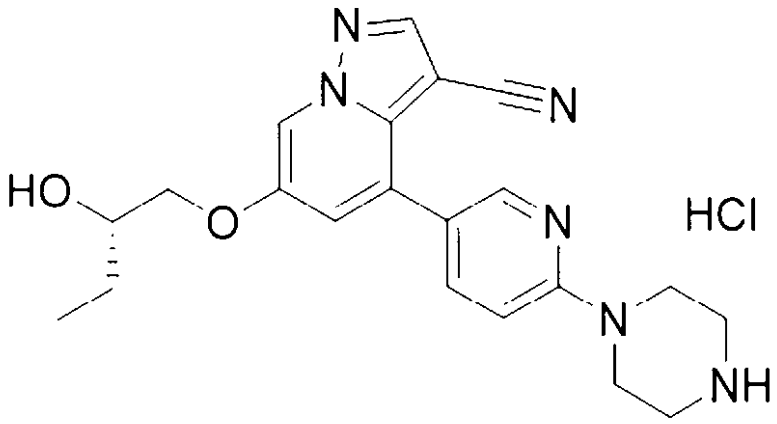
【０９２１】

ＤＣＭ（１．０７ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３４、ステップ１；５２．５ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１．０７ｍＬ、０．１０７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で５日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（４１．９ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９２２】

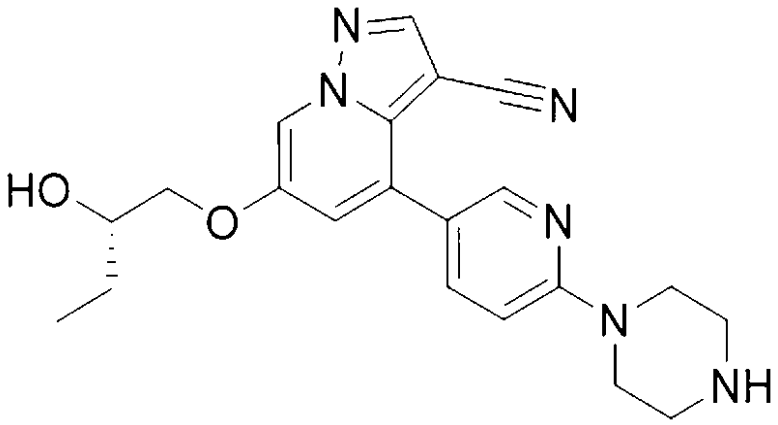
中間体Ｐ３６

【化２３５】

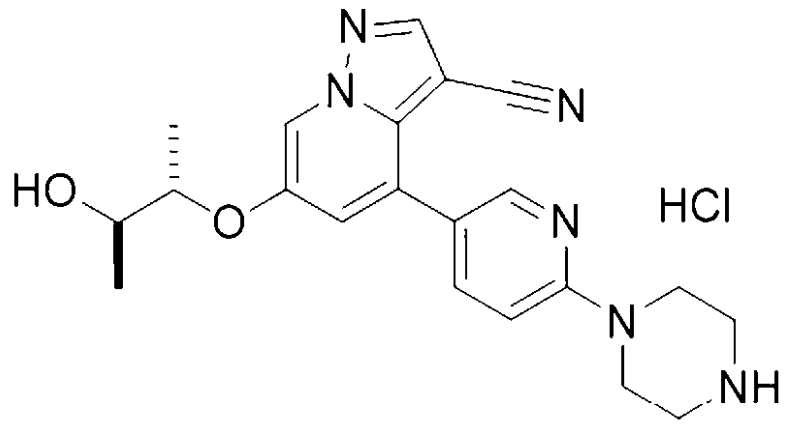


【０９２３】
（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩
【０９２４】
ステップ１：ｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２．３８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の溶液を$K_2CO_{3(s)}$（３２９．０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－エチルオキシラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液でゆっくり処理した。５０℃で１日間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いて２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１７５ｍｇ、収率７５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．８（Ｍ＋Ｈ）。
【０９２５】
ステップ２：（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ（３ｍＬ）中の６Ｎ　ＨＣｌに溶解し、次いで、直ちに真空中で濃縮して、塩酸塩として標題化合物（１５３ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．８（Ｍ＋Ｈ）。
【０９２６】
中間体Ｐ３７

【化２３６】



【０９２７】
（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０９２８】
ＤＣＭ（１．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３６、ステップ１；８６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１．２ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で５日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和Na_2CO_3（ａｑ）およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（３０ｍｇ、収率４４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．９（Ｍ＋Ｈ）。
【０９２９】
中間体Ｐ３８
【化２３７】



【０９３０】
６－（（（２Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩
【０９３１】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（（２Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体

Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の懸濁液を$K_2CO_{3(s)}$（３２９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（２Ｒ＊，３Ｒ＊）－２，３－ジメチルオキシラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を周囲温度で２日間撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いて２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（２２３ｍｇ、９５．６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．８（Ｍ＋Ｈ）。

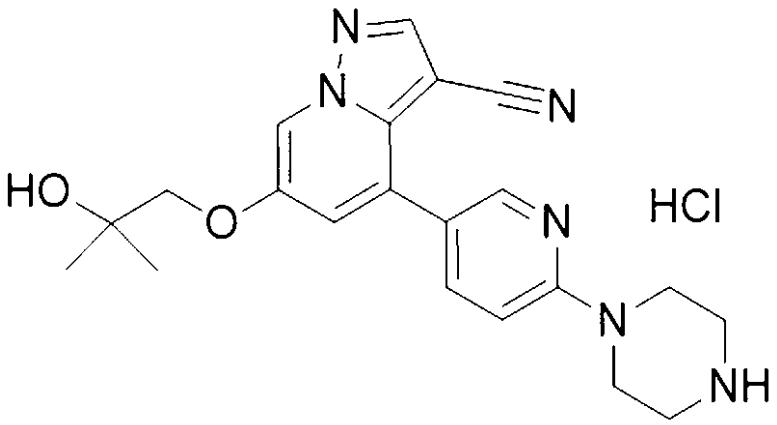
【０９３２】

ステップ２：６－（（（２Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ（３ｍＬ）中の３Ｎ　ＨＣｌで処理し、次いで、直ちに真空中で濃縮して、塩酸塩として標題化合物（１９５ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９２．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９３３】

中間体Ｐ３９

【化２３８】



【０９３４】

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

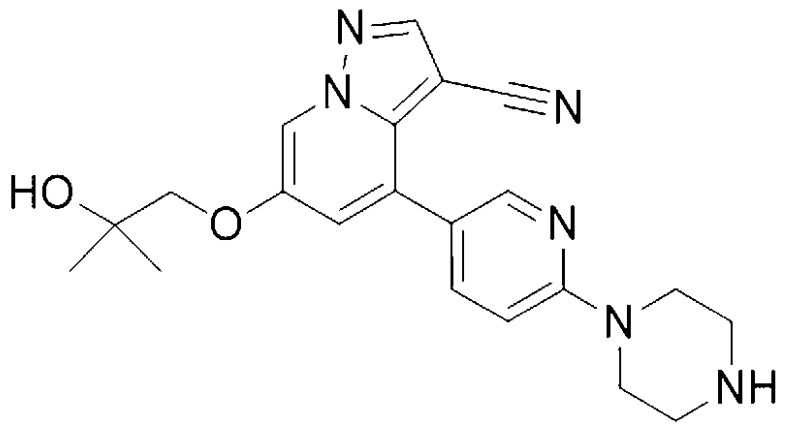
【０９３５】

１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１５２；２３４ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ（３ｍＬ）中の３Ｎ　ＨＣｌで処理し、次いで、直ちに真空中で濃縮して、塩酸塩として表題化合物（１８７ｍｇ、収率９２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９３６】

中間体Ｐ４０

【化２３９】



【０９３７】

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

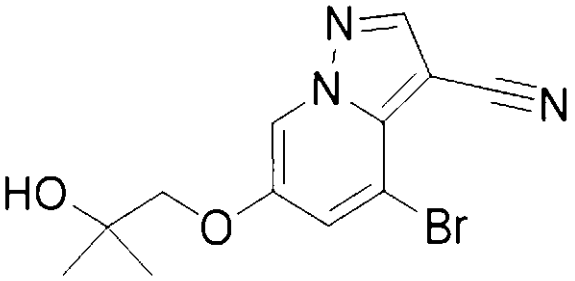
【０９３８】

ＤＣＭ（１７３μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１５２；１７ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２７μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１日間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）と２Ｍ $K_2CO_{3(aq)}$（５ｍＬ）とに分配した。水相をＤＣＭで抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮して、表題化合物（１４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９３９】

中間体Ｐ４１

【化２４０】



【０９４０】

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

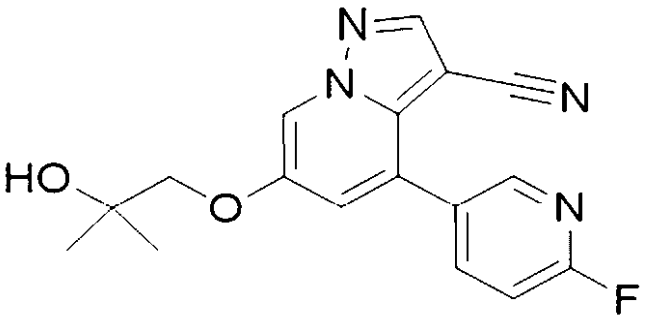
【０９４１】

圧力容器中で、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；１０．０ｇ、４２．０ｍｍｏｌ）および $K_2CO_{3(s)}$（１７．４ｇ、１２６ｍｍｏｌ）の混合物を２，２－ジメチルオキシラン（３６．９ｍＬ、４２０ｍｍｏｌ）で処理した。容器を密封した後、反応混合物を６０℃で１２時間撹拌し、次いで、８５℃で１２時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却した。室温混合物を水（４００ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、濾過ケーキを水ですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥して、表題化合物（１１ｇ、収率８４％）をきれいに得た。

【０９４２】

中間体Ｐ４２

【化２４１】



【０９４３】

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

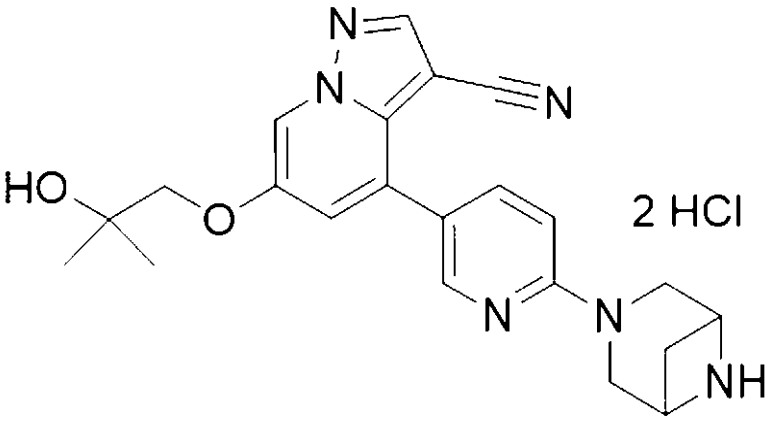
【０９４４】

ジオキサン（２００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；１０．０ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１０．８ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．１２ｇ、０．９６７ｍｍｏｌ）の混合物を、２Ｍ Ｎａ$_2$ＣＯ$_{3(aq)}$（６４．５ｍＬ、１２９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物をＡｒ$_{(g)}$でスパージし、次いで、Ｎ$_{2(g)}$の雰囲気下で、８５℃で１２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を冷水（１．５Ｌ）に注ぎ入れた。混合物のｐＨを約ｐＨ６に調整して、１０％クエン酸を添加した。周囲温度で１時間撹拌した後、得られた懸濁液を真空濾過した。固体を収集し、真空中で乾燥して、表題化合物（１０ｇ、収率９５％）をきれいに得た。

【０９４５】

中間体Ｐ４３

【化２４２】



【０９４６】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０９４７】

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

２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；１．７０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．７０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（７．８８ｇ、５７．０ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１２時間撹拌した。得られた濃厚スラリーを追加のＤＭＳＯ（２ｍＬ）で希釈し、９０℃で１２時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。水性混合物をＤＣＭで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液系として３０～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物（２．８７ｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０５．２（Ｍ＋Ｈ）。

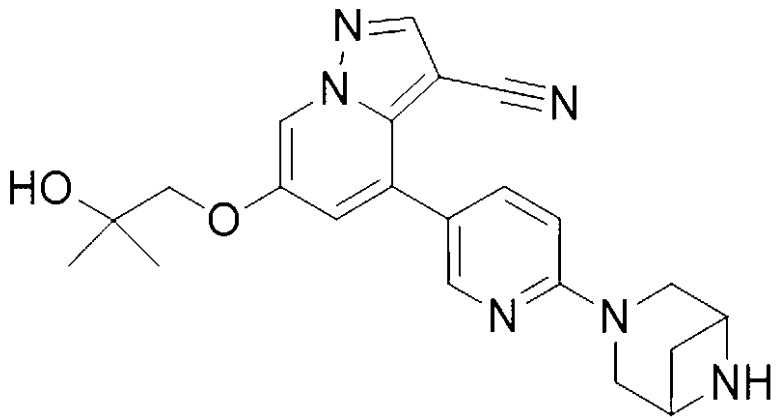
【０９４８】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；３．０５ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（１５．１ｍＬ、６０．４ｍｍｏｌ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で１２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＤＣＭおよびトルエンで希釈し、次いで、超音波処理した後、真空中で濃縮して、二塩酸塩として表題化合物（２．４４ｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４９】

中間体Ｐ４４

【化２４３】



【０９５０】

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

【０９５１】

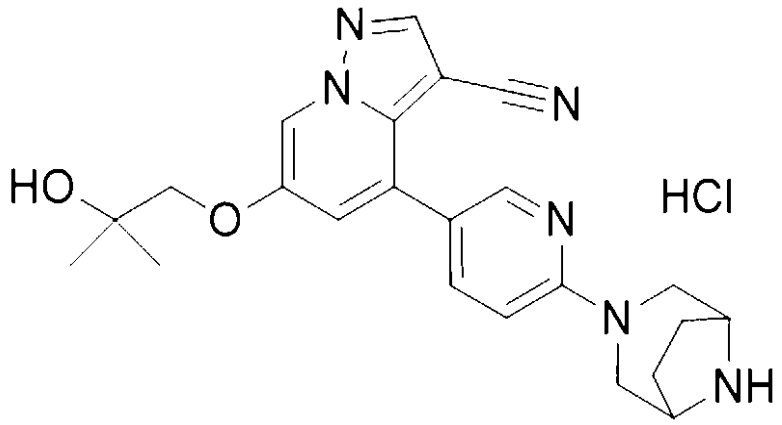
ＤＣＭ（４２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ４３、ステップ２；２．０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）の溶液を１Ｎ　$NaOH_{(aq)}$で洗浄した。合わせた水性抽出物をＤＣＭで逆抽出した。次いで、全ての有機抽出物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、次いで、ＰＳフリットに通し、真空中で濃縮して、標題化合物（２４４ｍｇ）を得た。かなりの量の所望の生成物が水性抽出物中に残ったので、合

わせた水性抽出物を、最初にＤＣＭ中２０％のｉＰｒＯＨ（３×５０ｍＬ）を用いて一連の抽出に供した。次いで、水性抽出物をＮａＣｌで処理し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の２０％のｉＰｒＯＨと共に3時間撹拌した。水性抽出物を分離し、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、抽出順序からの有機抽出物を全て合わせて、真空中で濃縮して、無機塩で汚染された１．７５ｇの表題化合物の全回収率を得た。汚染物質をＤＣＭで粉砕し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（１．２６ｇ、収率７４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９５２】

中間体Ｐ４５

【化２４４】



【０９５３】

４－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０９５４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製。

２Ｍ $Na_2CO_{3(aq)}$（３６３μＬ、０．７２５ｍｍｏｌ）およびジオキサン（７２５μＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；４５ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）、（６－（８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体Ｒ１１；５３．２ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（１６．８ｍｇ、０．０１４５ｍｍｏｌ）の混合物を$N_{2(g)}$でスパージし、次いで、$N_{2(g)}$の雰囲気下で、１００℃で3時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、粗表題化合物（６４ｍｇ）を得て、それを次のステップに直接使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９５５】

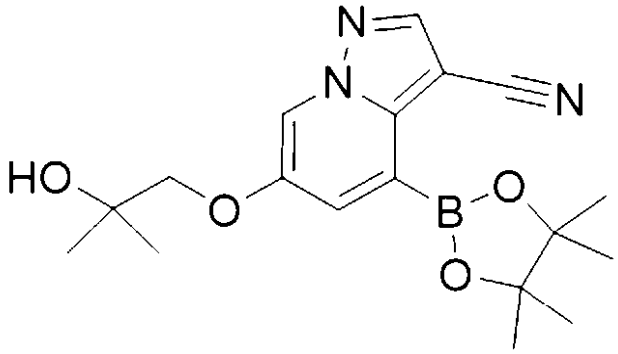
ステップ２：４－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。　１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（６４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩をｉ

ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中の６Ｎ　ＨＣｌで処理し、次いで、直ちに真空中で濃縮して、塩酸塩として標題化合物（２４ｍｇ、全収率４３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９５６】

中間体Ｐ４８

【化２４５】



【０９５７】

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

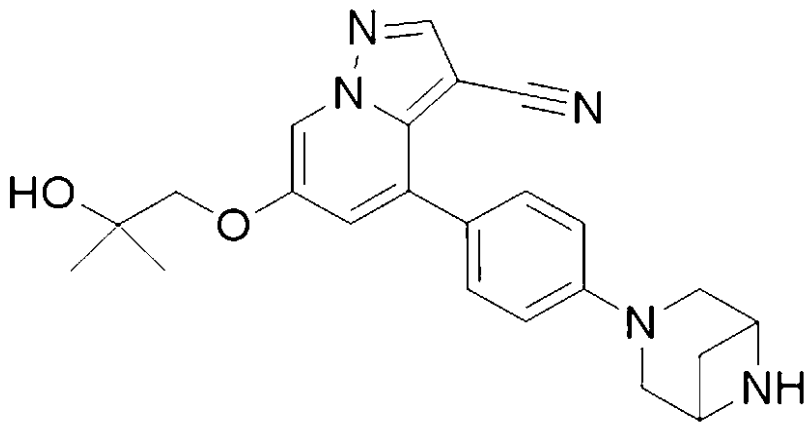
【０９５８】

圧力容器中で、ジオキサン（１５ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；２．０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．５ｇ、９．７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（０．５３ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（１．９ｇ、１９ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージした。容器を密閉し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中２５％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（２．２ｇ、収率９１％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），１．４１（ｓ，１２Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ）。

【０９５９】

中間体Ｐ４９

【化２４６】



【０９６０】

４－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）

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

【０９６１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。圧力容器内で、ジオキサン（１．０ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４８；０．１００ｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ１４；９８．９ｍｇ、０．２８０ｍｍｏ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２６．７ｍｇ、０．０５６０ｍｍｏｌ）、および$Pd_2(dba)_3$（１２．８ｍｇ、０．０１４０ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で１分間スパージした。混合物を２Ｍ $K_3PO_{4(aq)}$（４２０μＬ、０．８４０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、容器を密閉する前に、$Ar_{(g)}$でさらに３分間スパージした。得られた反応混合物を８５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ中１０％のアセトン）によって直接精製して、標題化合物（８６ｍｇ、収率４３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０４．２（ｄｅｓ－Ｂｏｃ Ｍ＋Ｈ）。

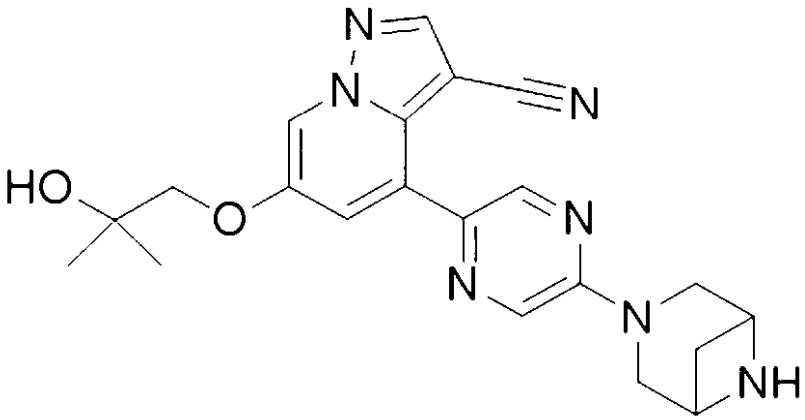
【０９６２】

ステップ２：４－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）フェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（８６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２６μＬ、３．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を１Ｍ $NaOH_{(aq)}$（ｐＨ１４）に懸濁した。得られた水性混合物を$NaCl_{(s)}$で塩析し、$CHCl_3$で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（６２ｍｇ、収率９０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９６３】

中間体Ｐ５０

【化２４７】



【０９６４】

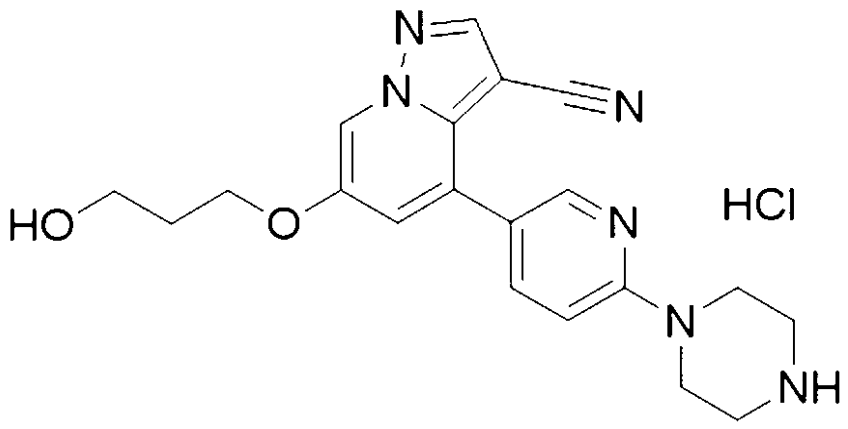
４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【０９６５】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。圧力容器内で、ジオキサン（１．０ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４８；０．１００ｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ１５；９１．４ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（２６．７ｍｇ、０．０５６０ｍｍｏｌ）、および$Pd_2(dba)_3$（１２．８ｍｇ、０．０１４０ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で１分間スパージした。混合物を２Ｍ $K_3PO_{4(aq)}$（４２０μＬ、０．８４０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、容器を密閉する前に、$Ar_{(g)}$でさらに３分間スパージした。得られた反応混合物を８５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ中２０％のアセトン）によって直接精製して、表題化合物（６２ｍｇ、収率３７％）を得た。

【０９６６】
ステップ２：４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（６８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２１μＬ、２．７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌した後、真空中で混合物を濃縮した。残渣を１Ｍ $NaOH_{(aq)}$（ｐＨ１４）に懸濁した。得られた水性混合物を$NaCl_{(s)}$で塩析し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（３９ｍｇ、収率６４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９６７】
中間体Ｐ５１

【化２４８】



【０９６８】
６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

【０９６９】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル

）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２．９７ｍＬ）中の４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２５０ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）、（３－ブロモプロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１３６μＬ、０．７４３ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（２４７ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）の溶液を５０℃で１日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって直接精製して、標題化合物（３３４ｍｇ、収率９５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９３．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０９７０】

ステップ２：６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。

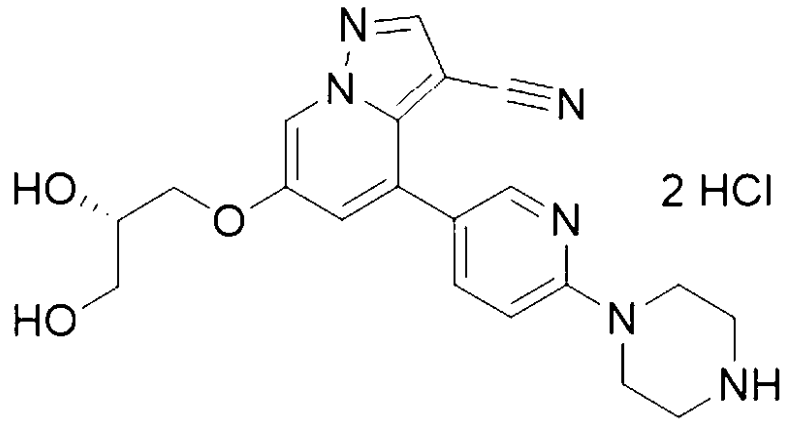
【０９７１】

ＤＣＭ（２．８２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３３４ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の溶液を、ジオキサン（２．８２ｍＬ、１１．３ｍｍｏｌ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を濃縮して、塩酸塩として標題化合物（２３４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７８．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０９７２】

中間体Ｐ５２

【化２４９】



【０９７３】

（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０９７４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（３．５７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１５０ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ、（Ｓ）－４－（クロロメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン（５３．４μＬ、０．３９２ｍｍｏｌ）、および$Cs_2CO_{3(s)}$（３８９ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた

有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中３０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（７１ｍｇ、収率３７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３５．３（Ｍ＋Ｈ）。

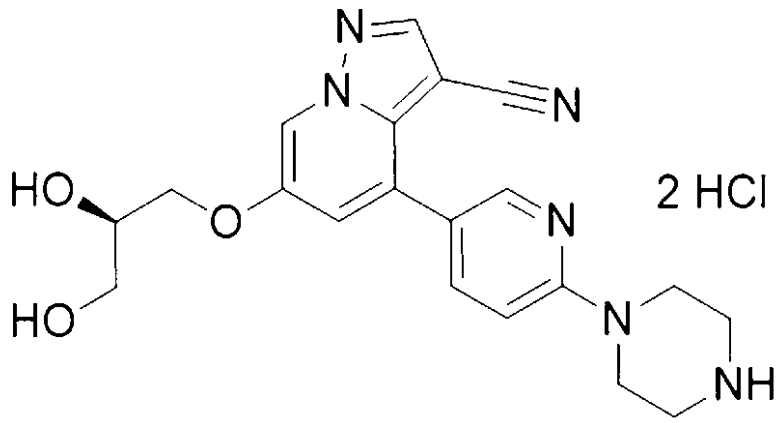
【０９７５】

ステップ２：（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７１ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｎ ＨＣｌで処理し、次いで、周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、塩酸塩として表題化合物（４１．９ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９７６】

中間体Ｐ５３

【化２５０】



【０９７７】

（Ｒ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０９７８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（３．０９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（クロロメチル）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン（４６．６μＬ、０．３４０ｍｍｏｌ）、および$Cs_2CO_{3(s)}$（３３７ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中３０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（４０ｍｇ、収率２４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０９７９】

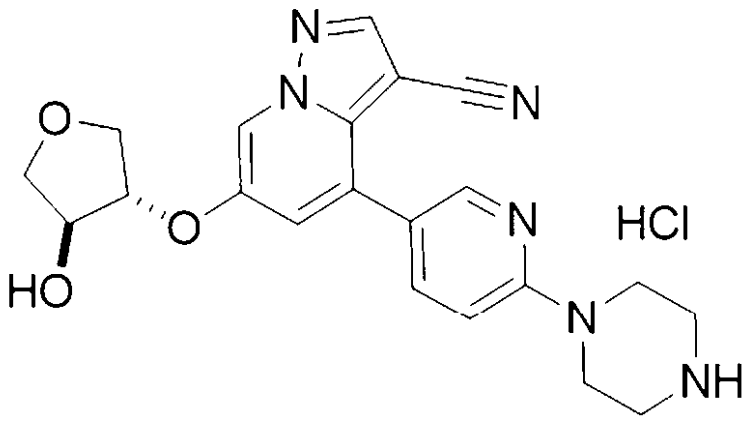
ステップ２：（Ｒ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニ

トリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ステップ１；４０ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（２ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理し、次いで、周囲温度で６時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、塩酸塩として表題化合物（３０ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０９８０】

中間体Ｐ５４

【化２５１】



【０９８１】

６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩

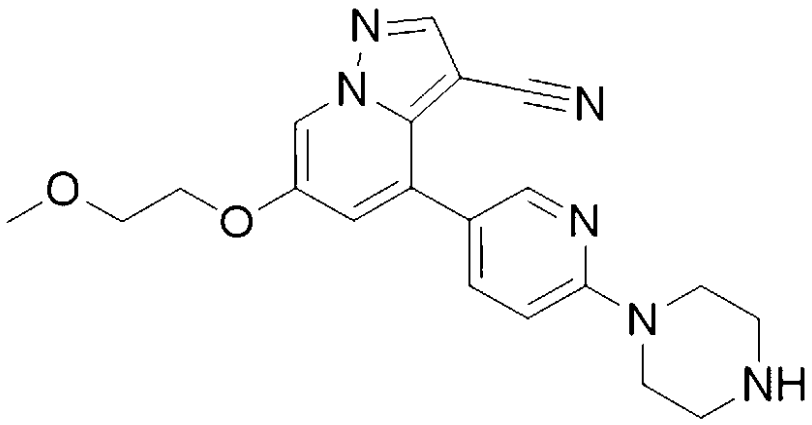
【０９８２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．３７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１１５ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、$K_2CO_{3(s)}$（１８９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１５分間撹拌した後、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液として（１Ｒ，５Ｓ）－３，６－ジオキサビシクロ［３．１．０］ヘキサン（１１８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で１日間撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いて２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０８．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０９８３】

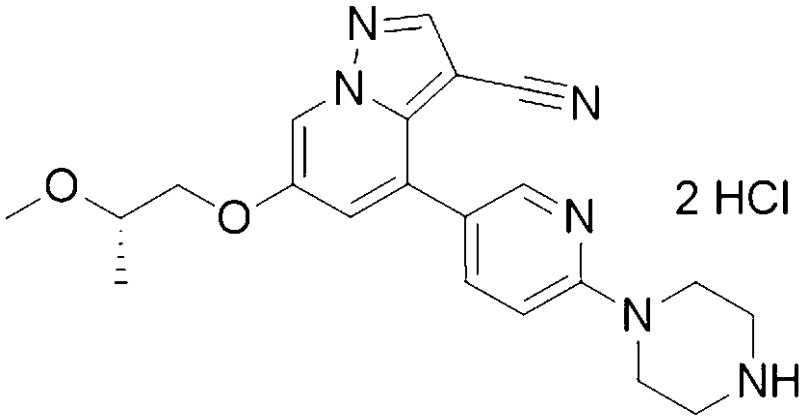
ステップ２：６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の調製。（１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を、周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ（２ｍＬ）中の６Ｎ　ＨＣｌに溶解し、続いて、真空中で濃縮して、塩酸塩として標題化合物（８３ｍｇ、総収率６９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０６．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０９８４】
中間体Ｐ５５
【化２５２】



【０９８５】
６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０９８６】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のPPh_3（３７７．９ｍｇ、１．４４１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（２８３．７μＬ、１．４４１ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃の混合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；４０３．９ｍｇ、０．９６０６ｍｍｏｌ）および２－メトキシエタノール（９０．９０μＬ、１．１５３ｍｍｏｌ）の１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液で処理した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、シリカ（勾配溶離液として５０～１００％のヘキサン－ＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物を得て、それを直ちにステップ２に進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０９８７】
ステップ２：６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。　１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液を、室温で１５分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（１９６．１ｍｇ、収率５４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０９８８】
中間体Ｐ５６

【化２５３】



【０９８９】

（Ｓ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【０９９０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（４ｍＬ）中のPPh_3（２１０ｍｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（１５５μＬ、０．７９９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃の混合物を、（Ｓ）－２－メトキシプロパン－１－オール（７２．０ｍｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１６８ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）の１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（４．０ｍＬ）懸濁液で処理した。得られた混合物を室温で１７時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカ（勾配溶離液として０～１００％のアセトン－ヘキサン）によって精製して、表題化合物（２４２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

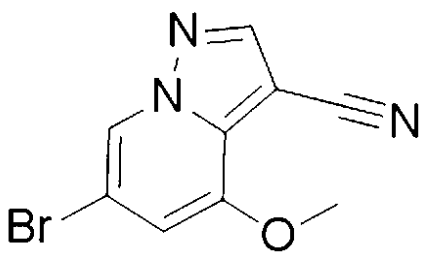
【０９９１】

ステップ２：（Ｓ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。　ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１９７ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６Ｍ　ＨＣｌで処理し、周囲温度で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、Et_2O（５ｍＬ）と共沸させて、二塩酸塩として標題化合物（２３３ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

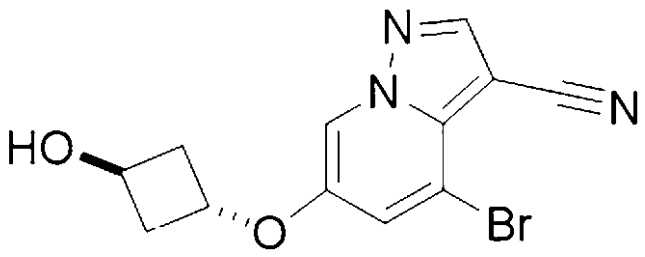
【０９９２】

中間体Ｐ５７

【化２５４】

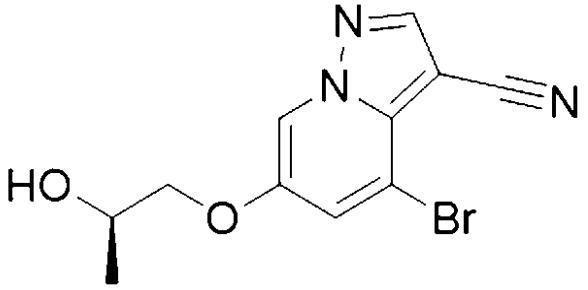


【０９９３】
６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０９９４】
アセトニトリル（３．２Ｌ）中の１－アミノ－３－ブロモ－５－メトキシピリジン－１－イウム２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（中間体Ｐ１、パートＢ、ステップ１、４００ｇ、０．９９ｍｏｌ）の溶液に、２－クロロアクリロニトリル（１３０ｇ、１．４９ｍｏｌ）を添加した。反応物を氷水浴中で０℃付近まで冷却した後、ＤＢＵ（５５９ｇ、３．６７ｍｏｌ）を滴加した。室温に温め、１６時間撹拌した後、反応混合物を水（９．６Ｌ）に注ぎ入れ、濾過した。単離した湿った固体をＤＣＭに溶解し、水相を除去した。有機層をシリカパッド（８００ｇ）を通して濾過し、ＤＣＭで洗浄した。有機濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをＭＴＢＥ（４５０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、真空下で乾燥させて、オフホワイト色粉末として表題化合物（７５ｇ、収率３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ）。
【０９９５】
中間体Ｐ５８
【化２５５】



【０９９６】
４－ブロモ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【０９９７】
不活性雰囲気（Ｎ$_{2}$（ｇ））下で、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；０．２５０ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（ｓ）（０．４３５ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の混合物を周囲温度で１０分間撹拌した。混合物を、（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル４－メチルベンゼンスルホネート（中間体Ｒ１８；０．２５４ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）で処理した。反応容器を密封し、混合物を５０℃で２日間撹拌し、次いで、６５℃で２日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を１：１のブライン／水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で希釈し、２０分間激しく撹拌した。二相懸濁液を真空濾過し、固体を収集し、濾液をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_{4}$（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。濾液からの残渣を濾過からの固体と合わせ、シリカクロマトグラフィー（溶離液として１：１のＥｔＯＡｃ：ヘキサンを使用する）によって精製して、標題化合物（１００ｍｇ、収率２６％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），４．８２（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｍ，４Ｈ）。
【０９９８】
中間体Ｐ５９

【化２５６】



【０９９９】

（Ｒ）－４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

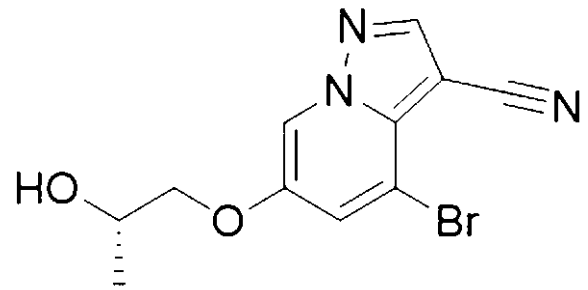
【１０００】

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、$K_2CO_{3(s)}$（１．４５１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－２－メチルオキシラン（２．２１ｍＬ、３１．５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を、密封容器中で５０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ：水を使用する）によって直接精製して、標題化合物（３６５ｍｇ、収率５９％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，１Ｈ），１．３３（ｄ，３Ｈ）。

【１００１】

中間体Ｐ６０

【化２５７】



【１００２】

（Ｓ）－４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１００３】

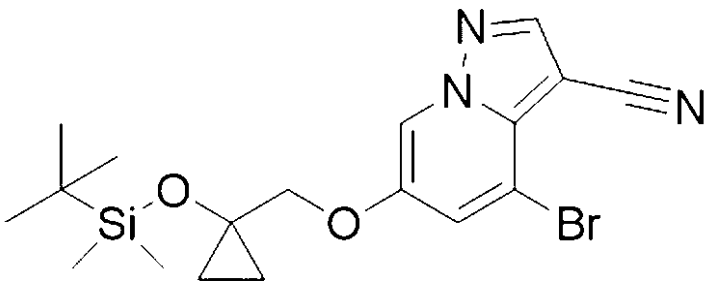
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の混合物を、$K_2CO_{3(s)}$（１４５１ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－メチルオキシラン（１８３０ｍｇ、３１．５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を、密封容器中で５０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた乳剤を粗ガラスフリットを通して濾過し、二相濾液を分離した。有機抽出物をブライン（５０ｍＬ）で再度洗浄し、次いで、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～９０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用する）によって精製して、標題化合物（３５７ｍｇ、収率５７％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．２１（ｓ，１

Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，１Ｈ），１．３３（ｄ，３Ｈ）。

【１００４】

中間体Ｐ６１

【化２５８】



【１００５】

４－ブロモ－６－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

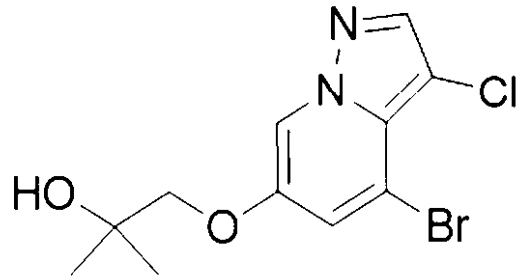
【１００６】

１：１のＴＨＦ：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（８８５．９ｍｇ、３．３７８ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（６６５．０μＬ、３．３７８ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、０℃で１５分間撹拌した。得られた混合物を、１：１のＴＨＦ：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５３６．０ｍｇ、２．２５２ｍｍｏｌ）および（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メタノール（中間体Ｒ１９；５４６．８ｍｇ、２．７０２ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５～７５％のヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（４０４．２ｍｇ、収率４２％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０７（ｄ，１Ｈ），７．４９－７．４８（ｄ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），０．９４－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．７６－０．７３（ｍ，２Ｈ），０．１４（ｓ，６Ｈ）。

【１００７】

中間体Ｐ６２

【化２５９】



【１００８】

１－（（４－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール

【１００９】

ステップ１：４－ブロモ－３－クロロ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジンの調製。ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ１、パートＢ、ステップ３；１５ｇ、６６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＮＣＳ（８．８２１ｇ、６６．０６ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を５分間超音波処理した。得

られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、追加のＮＣＳ（１．２５ｇ）を導入した。反応混合物をさらに６時間撹拌し、次いで、Et_2O（１００ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌し、周囲温度で２分間超音波処理した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体をEt_2O（２×１００ｍＬ）ですすいだ。濾液を追加のEt_2O（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、超音波処理し、真空濾過した。両方の濾過からの固体を合わせて、表題化合物（１８．６９ｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６０．９、２６３．０（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１０】

ステップ２：４－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－オールの調製。$N_{2(g)}$の雰囲気下で、（４－ブロモ－３－クロロ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（７．５９ｇ、２９．０ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（２９０ｍＬ）に懸濁し、次いで、$AlCl_3$（１１．６ｇ、８７．１ｍｍｏｌ）でゆっくり（５ｍＬ）処理した。得られた混合物を７６℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＭＡ（７５ｍＬ）で希釈して、わずかな発熱を引き起こした。ＤＣＥを真空中で除去し、残渣物質を水（１２５ｍＬ）で希釈した。水性懸濁液を０℃で３０分間撹拌し、次いで、真空下で冷濾過した。固体を冷（０℃）水（５０ｍＬ）ですすぎ、真空中で乾燥させて、表題化合物（７．００ｇ、収率９８％）を得た。粗物質を無水ＤＭＡ（１５０ｍＬ）に溶解し、シリカプラグを通して濾過し、プラグを追加の無水ＤＭＡ（７×５０ｍＬ）ですすいだ。濾液の一部（３００ｍＬ）をステップ３に進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２４６．９、２４８．９（Ｍ＋Ｈ）。

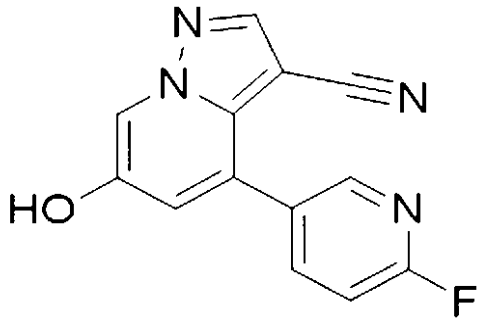
【１０１１】

ステップ３：１－（（４－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オールの調製。ＤＭＡ（３００ｍＬ、１７．０ｍｍｏｌ中の４－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－オールの０．０６Ｍ溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（２３．５ｇ、１７０ｍｍｏｌ）および２，２－ジメチルオキシラン（７．４５ｍＬ、８４．９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を５５℃で３時間撹拌した後、追加の２，２－ジメチルオキシラン（７．４５ｍＬ、８４．９ｍｍｏｌ）を導入した。緩慢な反応物を５５℃で一晩撹拌した後、第２のアリコートの$K_2CO_{3(s)}$（１０ｇ、７２．３ｍｍｏｌ）および追加の２，２－ジメチルオキシラン（７．４５ｍＬ、８４．９ｍｍｏｌ）を導入した。反応を完了させるために、反応物を８５℃で２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、１：１の飽和$NH_4Cl_{(aq)}$：水（２００ｍＬ）を加えて反応混合物をクエンチした。クエンチした反応混合物をＥｔＯＡｃ（５回）で洗浄し、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で粉砕し、固体を真空濾過により収集して、標題化合物（２．６２ｇ、収率３４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１９．０、３２１．０（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１２】

中間体Ｐ６３

【化２６０】



【１０１３】

４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピ

リジン－３－カルボニトリル
【１０１４】
ステップ１：６－ブロモ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。不活性雰囲気（$N_{2(g)}$）下で、ＤＭＡ（２４９４ｍＬ）中の６－ブロモ－４－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５７；２００ｇ、８７３ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃で撹拌し、２Ｍ $NaOH_{(aq)}$（１０５ｍＬ、１７４６ｍｍｏｌ）で滴下処理し（３滴／秒）、次いで、水（５ｍＬ；添加漏斗をすすぐために）で滴下処理した（３滴／秒）。ドデシルメルカプタン（４１８ｍＬ、１７４６ｍｍｏｌ）を滴加した（３滴／秒）。得られた反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を冷（約１０℃）水（８Ｌ）に注ぎ入れ、１０％のクエン酸水溶液を添加することによってｐＨを約５に調整した。クエンチした反応混合物を周囲温度で４時間撹拌し、次いで、周囲温度で１２時間静置して、さらに沈殿物を形成させた。次いで、混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、それを真空濾過し、水（１．５　Ｌ）ですすいだ。濾過ケーキを真空中で２時間乾燥させ、次いで、ヘプタン（２Ｌ）で粉砕し、濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物（１８１ｇ、収率８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^{6}－ＤＭＳＯ）δ１１．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，１Ｈ）。
【１０１５】
ステップ２：６－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネートの調製。不活性雰囲気下（$N_{2(g)}$）で、ＤＭＡ（２１００ｍＬ）中の６－ブロモ－４－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの冷（４℃）懸濁液（ステップ１；１００ｇ、４２０．１ｍｍｏｌ）を、ＤＩＥＡ（１４６．７ｍＬ、８４０．２ｍｍｏｌ）でゆっくり（１０分間）処理した。冷溶液（２℃）を、ＤＭＡ（８０ｍＬ）中の１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（１５７．６ｇ、４４１．１ｍｍｏｌ）の溶液で滴下処理した（３滴／秒）。反応混合物を低温（０～１３℃）で４時間撹拌した。反応混合物を氷水（８Ｌ）にゆっくりと（１５分）注いだ。クエンチした反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を布濾紙を通して真空濾過し、濾過ケーキをスパチュラで圧縮し、冷水（３Ｌ）ですすいだ。得られた濾過ケーキを、真空中で３日間乾燥させて、表題化合物（１４８．５ｇ、収率９６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^{6}－ＤＭＳＯ）δ９．６０（ｄ，１Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ）。
【１０１６】
ステップ３：６－ブロモ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ジオキサン（２Ｌ）中の６－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（ステップ２；９８．５ｇ、２５３ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（５６．４ｇ、２５３ｍｍｏｌ））の冷（０℃）混合物を $Ar_{(g)}$ で５分間スパージした。冷混合物を $PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（８．２６ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴン$_{(g)}$で５分間再度スパージした。得られた混合物を０℃で撹拌しながら、水（５００ｍＬ）中のＫＯＡｃ（４９．６ｇ、５０６ｍｍｏｌ）の溶液を不活性雰囲気下（$N_{2(g)}$）で混合物に添加した。混合物を $N_{2(g)}$ の陽圧下、周囲温度で一晩機械的に撹拌した。反応混合物を水（７Ｌ）に注ぎ入れ、周囲温度で５時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、ＭＴＢＥ（１Ｌ）ですすいだ。得られた濾過ケーキを真空乾燥して、表題化合物（７５ｇ、収率９４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d^{6}－ＤＭＳＯ）δ９．４９（ｄ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ）。
【１０１７】
ステップ４：４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テト

ラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＳＯ（４３０ｍＬ）中の６－ブロモ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ３；５５．１ｇ、１７４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４６．３ｇ、１８２ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（５１．２ｇ、５２１ｍｍｏｌ）の懸濁液を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージした。反応混合物を、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（１．４２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴン$_{(g)}$でさらに１０分間スパージした。得られた混合物を、$N_{2(g)}$の陽圧下、７０℃で１６時間機械的に撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を１：１のＥｔＯＡｃ：水（４．０Ｌ）で希釈し、１時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過した。固体を水（５００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で逐次的にすすぎ、二相濾液を分離した。有機層を一時的に取りおいたが、水層をＥｔＯＡｃ（２×１Ｌ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、水（２×１Ｌ）およびブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過した。濾液をＳｉ－チオール樹脂（２ｇ；残留Ｐｄを除去するため）で処理し、周囲温度で１６時間撹拌した。懸濁液を濾過し、樹脂をＥｔＯＡｃですすぎ、濾液を真空中で濃縮した。粗物質をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５～６０％のヘキサン－アセトンを使用する）に供した。所望の化合物を含有する画分を合わせて、真空中で濃縮して、半純粋物質を得た。半純粋物質を６０℃でアセトン（１２０ｍＬ）中に物質の一部（１２．３ｇ）を溶解することによってバッチで再結晶化した。熱い溶液をヘキサン（１２０ｍＬ）で処理し、次いで、周囲温度に冷却した後、－１８℃の冷凍庫に２時間入れた。冷懸濁液を真空濾過し、純粋な固体を周囲温度のヘキサンですすいだ。残りの粗物質についてこの再結晶化プロセスを繰り返すことにより、標題化合物（４６．２ｇ、７３％）をきれいに単離した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．９９－８．９８（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５６（ｄ，１Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ）。

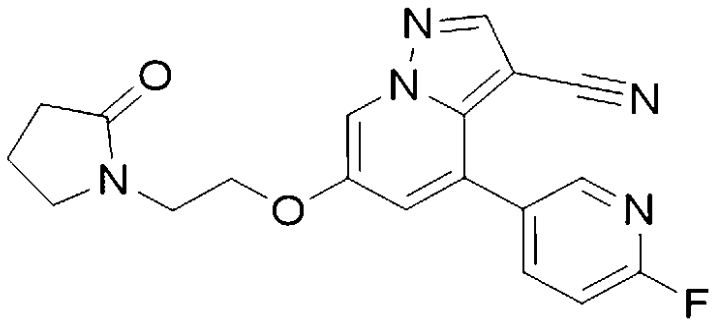
【１０１８】

ステップ５：４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＴＨＦ（３１５ｍＬ、０．２Ｍ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ４；２２．９６ｇ、５７．０６ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、２Ｍ$NaOH_{(aq)}$（１４２．６ｍＬ、２８５．３ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、３５重量％の$H_2O_{2(aq)}$（２９．９７ｍＬ、３４２．３ｍｍｏｌ）を滴加した。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した後、０℃で３Ｍ$Na_2S_2O_{3(aq)}$（１１４．１ｍＬ、３４２．３ｍｍｏｌ）でクエンチした。クエンチした混合物を周囲温度で１６時間撹拌した後、混合物をＭＴＢＥ（１Ｌ）と水（２００ｍＬ）とに分配した。二相混合物を１５分間撹拌し、次いで、濾過し、追加の水ですすいだ。得られた二相濾液を分離し、濾液からの有機抽出物を０．１Ｍ　$NaOH_{(aq)}$（２００ｍＬ）で洗浄した。水性抽出物を組み合わせ、ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）で洗浄し、次いで、固体クエン酸を用いてｐＨ約５に酸性化した。得られた水性懸濁液を追加の水（２５０ｍＬ）で希釈し、３０分間撹拌し、次いで、濾過した。固体を水ですすぎ、真空中で乾燥させて、表題化合物（１１．３ｇ、収率６６％）を得た。ＭＳ（ＡＰＣＩ　Ｎｅｇ）、ｍ／ｚ＝２５３．０（Ｍ－Ｈ）。

【１０１９】

中間体Ｐ６４

【化２６１】



【１０２０】

４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

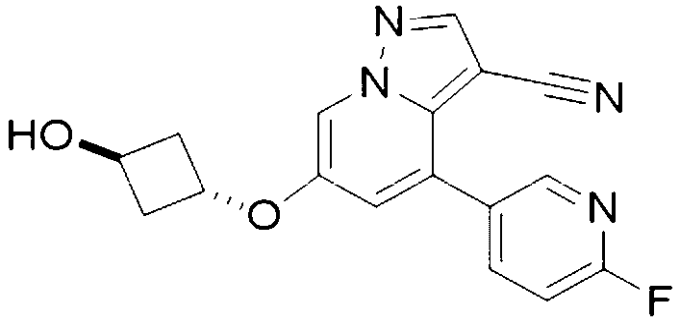
【１０２１】

ＤＭＡ（６ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６３；２００ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）の溶液を、Cs_2CO_3（７６９ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）および１－（２－クロロエチル）ピロリジン－２－オン（１３９ｍｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を密閉容器中で１００℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水とＤＣＭとに分配し、次いで、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１回）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、表題化合物（１１５ｍｇ、収率３４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）、ｍ／ｚ＝３６６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２２】

中間体Ｐ６５

【化２６２】



【１０２３】

４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１０２４】

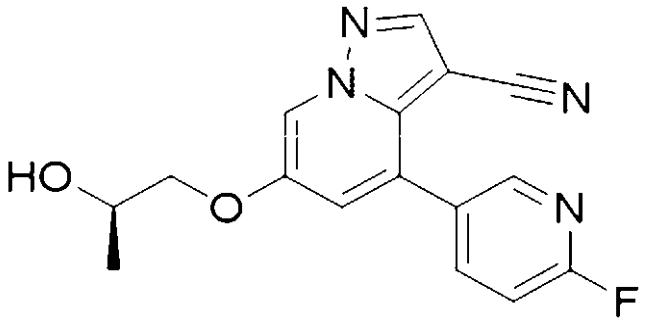
ジオキサン（１ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５８；０．１００ｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（６２９ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（２１７ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）の混合物を、$Ar_{(g)}$で１分間スパージし、次いで２Ｍ $K_2CO_{3(aq)}$（０．４７０ｍＬ、０．９７４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$で３分間スパージした後、反応容器を密閉した。混合物を９０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中４０％のＥｔＯＡｃを使用する）に

よって直接精製して、標題化合物（９６ｍｇ、収率９１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２５】

中間体Ｐ６６

【化２６３】



【１０２６】

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

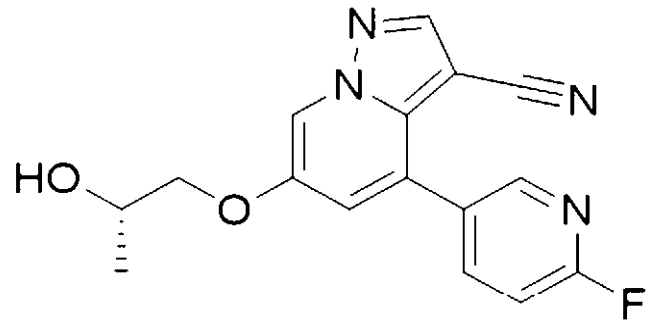
【１０２７】

圧力管内で、ジオキサン（６ｍＬ）中の（Ｒ）－４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５９；３６５ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３３０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）および２Ｍ　$Na_2CO_{3(aq)}$（１８４９μＬ、３．７０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、$N_{2(g)}$で５分間スパージした。得られた混合物を$Pd(PPh_3)_4$（３５．６ｍｇ、０．０３０８ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、$N_{2(g)}$で５分間再びスパージした後、この容器を密封した。反応混合物を８０℃で２２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を収集して、表題化合物（２２９ｍｇ、収率６０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０２８】

中間体Ｐ６７

【化２６４】



【１０２９】

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

【１０３０】

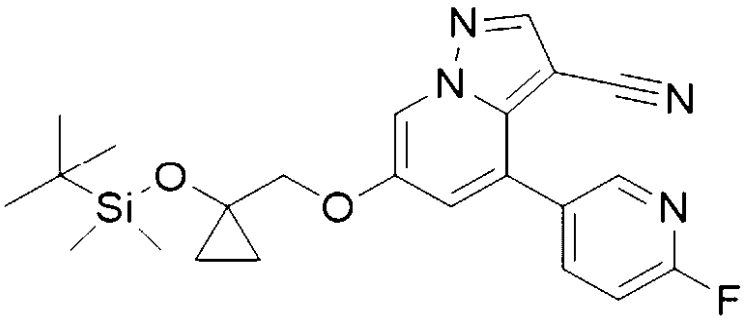
圧力管内で、ジオキサン（６ｍＬ）中の（Ｓ）－４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６０；３５７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液を２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３２３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）で処理し、２Ｍ　$Na_2CO_{3(aq)}$（１８０８μＬ、３．６２ｍｍｏｌ）をN_2

$_{(g)}$で５分間スパージした。得られた混合物を$Pd(PPh_3)_4$（３４．８ｍｇ、０．０３０１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、$N_{2(g)}$で５分間再びスパージした後、この容器を密封した。反応混合物を８０℃で２２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を収集して、表題化合物（１９１ｍｇ、収率５１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３１】

中間体Ｐ６８

【化２６５】



【１０３２】

６－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メトキシ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

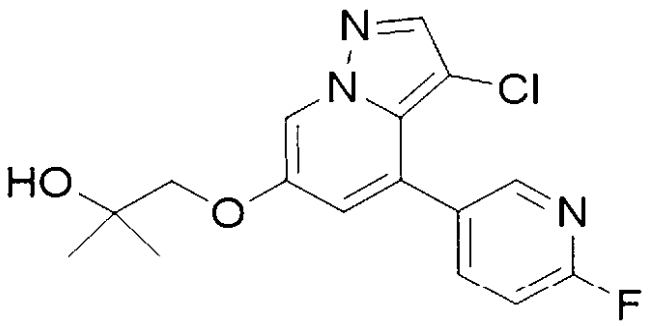
【１０３３】

４：１のジオキサン：水（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６１；４０４．２ｍｇ、０．９５６９ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２３４．８ｍｇ、１．０５３ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１１０．６ｍｇ、０．０９５６９ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（３９６．８ｍｇ、２．８７１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でパージした後、反応容器を密閉した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水（１回）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５～７５％のヘキサン－ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（２９２．６ｍｇ、収率７０％）をきれいに得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．４０－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１７（ｄ，１Ｈ），８．０４－８．００（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１９（ｄ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），０．９５－０．９２（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．８０－０．７５（ｍ，２Ｈ），０．１４（ｓ，６Ｈ）。

【１０３４】

中間体Ｐ６９

【化２６６】



【１０３５】

１－（（３－クロロ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール

【１０３６】

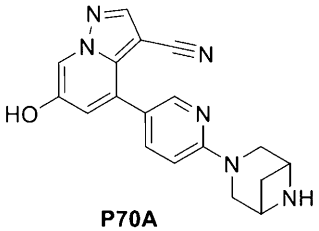
圧力容器中で、ジオキサン（５０ｍＬ）中の１－（（４－ブロモ－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（中間体Ｐ６１；１．４４ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１．５１ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２６０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）の混合物を、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（ａｑ）（１５ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物をＮ$_2$（ｇ）で１０分間スパージした後、容器を密閉した。反応混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水（７５ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（３×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用する）によって精製して、表題化合物（３７０ｍｇ、収率２５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０３７】

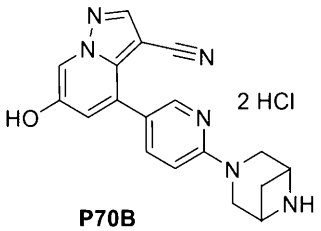
中間体Ｐ７０Ａ：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルおよび中間体Ｐ７０Ｂ：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【１０３８】

【化２６７】



P70A



P70B

【１０３９】

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６３；１．２５６ｇ、４．９４１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（１．３７１ｇ、６．９１７ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＥＡ（１．７２１ｍＬ、９．８８１ｍｍｏｌ）で処理した。反応容器を密封し、混合物を６０℃で２４時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－

ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（０．５８６ｇ）を導入し、反応混合物を６０℃で７２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた懸濁液を真空濾過した。固体を収集し、次いで、ＥｔＯＡｃに溶解し、無水$Na_2SO_{4(s)}$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。別に、水性濾液を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（４回）で逆抽出し、合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。濾過からの粗残渣および固体を両方ともシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～９５％のＤＣＭ：アセトンを使用する）によって精製して、標題化合物（１．０ｇ、収率４９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）、ｍ／ｚ＝４３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

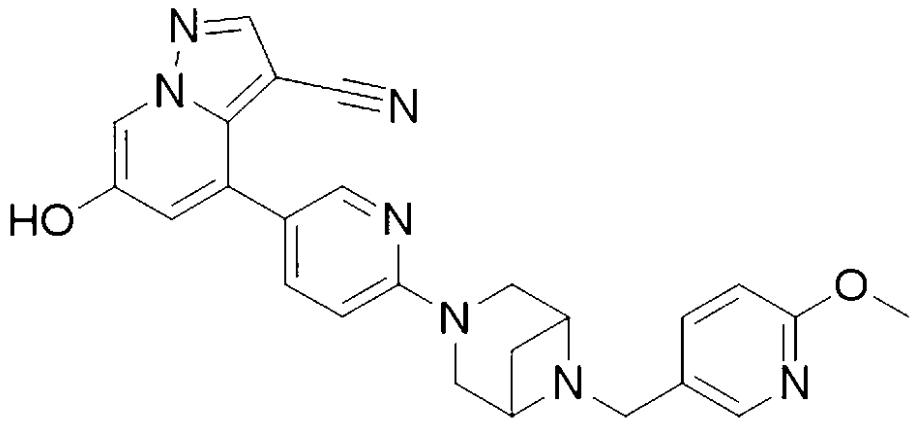
【１０４０】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルおよび４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（１．０ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）の溶液を１：１のＴＦＡ：ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、周囲温度で４５分間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。二相混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（３回）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体Ｐ７０Ａ：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３２２．９ｍｇ、収率４０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）、ｍ／ｚ＝３３３．１（Ｍ＋Ｈ）。別に、$NaHCO_{3(aq)}$抽出物を真空中で濃縮し、残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解した。懸濁液を真空濾過し、濾液を無水$Na_2SO_{4(s)}$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣をＭｅＯＨに溶解し、濃ＨＣｌ（１０ｍＬ）で処理した。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮してＭｅＯＨを除去した後、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびＭＴＢＥ（４０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を数分間超音波処理した後、濾過した。固体をＭＴＢＥですすぎ、真空中で乾燥させて、中間体Ｐ７０Ｂ：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１、５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（４５０．７ｍｇ、収率４６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）、ｍ／ｚ＝３３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４１】

中間体Ｐ７１

【化２６８】



【１０４２】

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

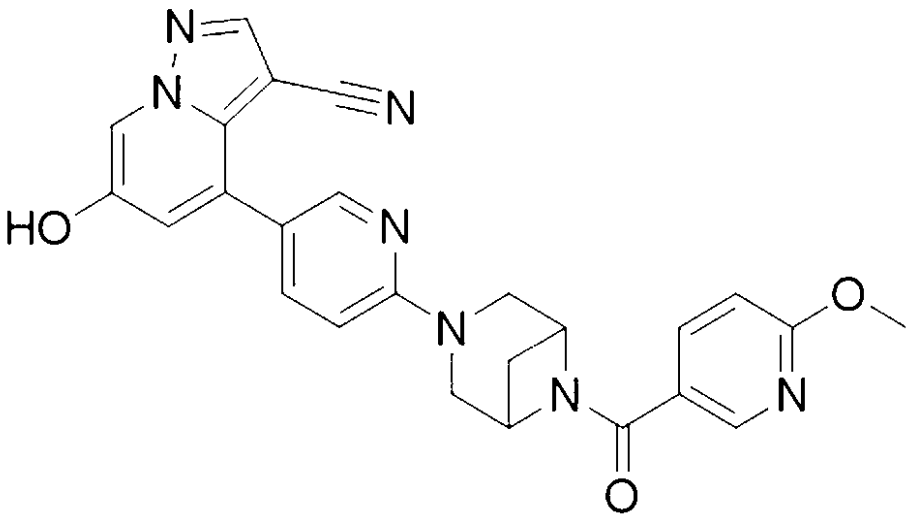
【１０４３】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７０Ｂ；３２２．９ｍｇ、０．９７１５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（１３７．１ｍｇ、１．９４３ｍｍｏｌ）および２滴の氷酢酸で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで、$NaBH(AcO)_3$（５１４．８ｍｇ、２．４２９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、追加の６－メトキシニコチンアルデヒド（３４ｍｇ）および$NaBH(AcO)_3$（１０３ｍｇ）を導入した。ＬＣＭＳが出発物質の消費を示すまで、得られた混合物を撹拌した後、混合物を濃縮した。残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、水（２回）で抽出した。合わせた水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（３回）で逆抽出した。有機抽出物を組み合わせ、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（３回）で洗浄し、次いで、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２７．４ｍｇ、収率６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４４】

中間体Ｐ７２

【化２６９】



【１０４５】

６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１０４６】

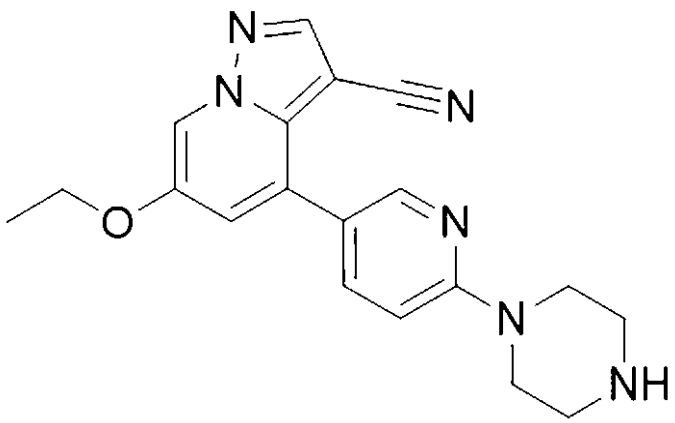
ＤＣＭ（１１．３ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７０Ｂ；１８７．７ｍｇ、０．５６４７ｍｍｏｌ）の溶液を、２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（８６．４８ｍｇ、０．５６４７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５７．７ｍｇ、０．６７７６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３９３．

５μＬ、２．２５９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間であった後、追加の２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（４３．２３ｍｇ、０．２８２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１９９μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を逐次的に導入した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$で洗浄した。有機抽出物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用する）によって直接精製して、表題化合物（６８．６ｍｇ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０４７】

中間体Ｐ７３

【化２７０】



【１０４８】

６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

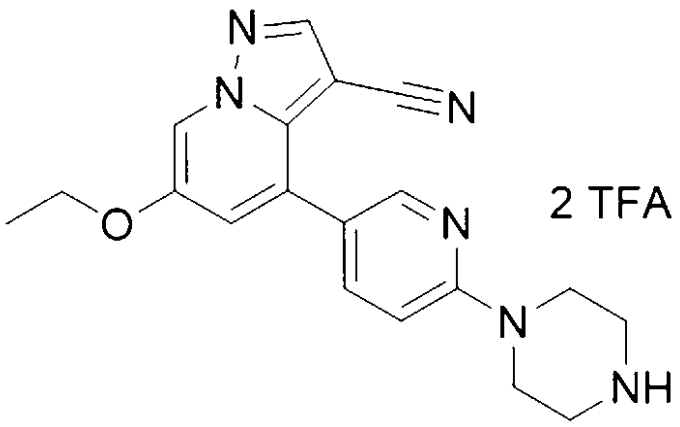
【１０４９】

ＤＭＳＯ（３．６ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；２５５．７ｍｇ、０．９０５８ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（３３７．４ｍｇ、１．８１２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３１５．６μＬ、１．８１２ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、９０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で逐次的に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（５．０ｍＬ）に溶解した。周囲温度で３０分間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２６１．９ｍｇ、収率８３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５０】

中間体Ｐ７４

【化２７１】



【１０５１】

６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

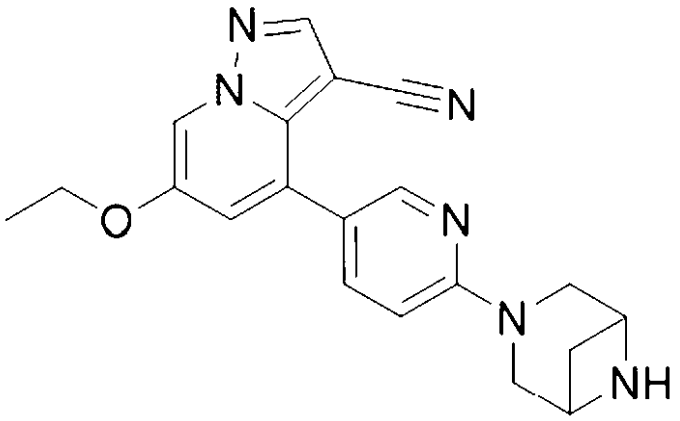
【１０５２】

ＤＣＭ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２９；４１３ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５３】

中間体Ｐ７５

【化２７２】



【１０５４】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１０５５】

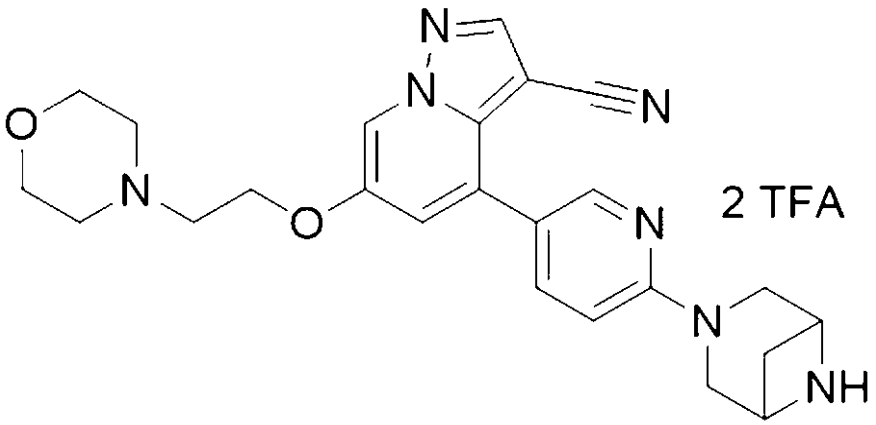
ＤＭＳＯ（０．８ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；３４７ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（１７６．６ｍｇ、０．８９０８ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（２２１．７μＬ、１．２７３ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を、密閉容器中で６０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で抽出した。次いで、有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、ｔｅｒｔ－

ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートをきれいに得た。この物質をＤＣＭ（１．０ｍＬ）に懸濁し、１：１のＴＦＡ：ＤＣＭ（０．２５ｍＬ）で処理した。周囲温度で７時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６７．１ｍｇ、収率２９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５６】

中間体Ｐ７６

【化２７３】



【１０５７】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【１０５８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（４０４６μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ４；３５０ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（３３６ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）および４－（２－クロロエチル）モルホリン（２１８μＬ、１．６２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を密閉容器中で５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を水（２×１０ｍＬ）ですすぎ、次にEt_2O（２×１０ｍＬ）ですすいだ。固体を真空中で乾燥させて、表題化合物（３８０ｍｇ、収率８６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１０５９】

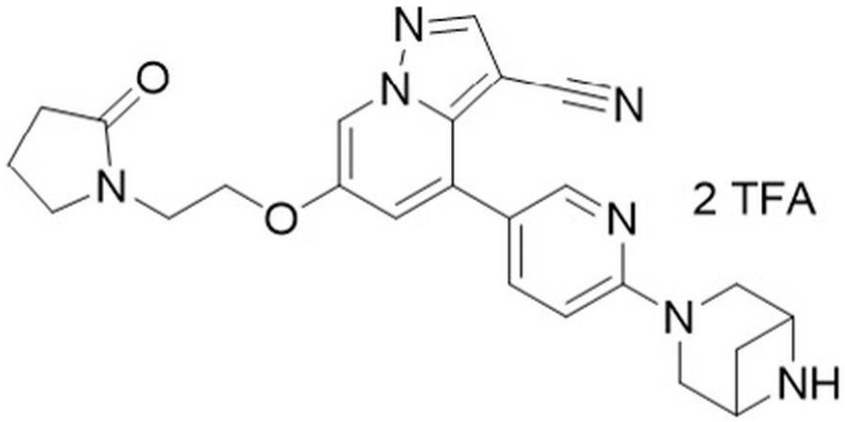
ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；３８０ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１０分間撹拌した後、真空中で濃縮して、標題化合物（４００ｍｇ、定量的収率）をきれ

いに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６０】

中間体Ｐ７７

【化２７４】



【１０６１】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【１０６２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（６３０μＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６４；１１５ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（９３．６ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（２１８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水とＤＣＭとに分配し、次いで、ＤＣＭ（５回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１回）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、表題化合物（８５ｍｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

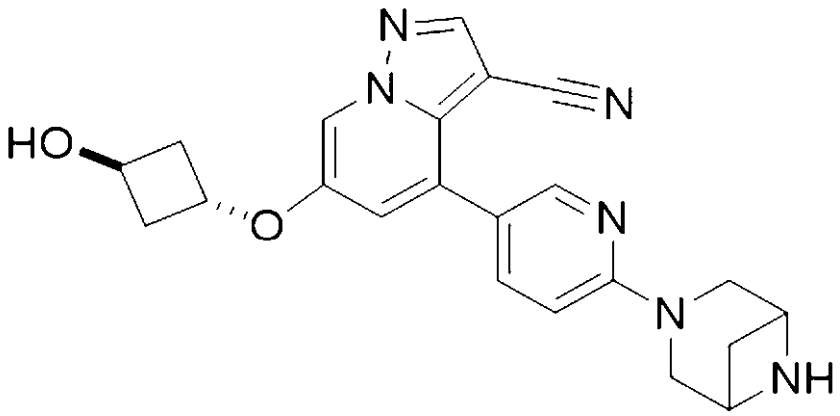
【１０６３】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；８５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（６３ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０６４】

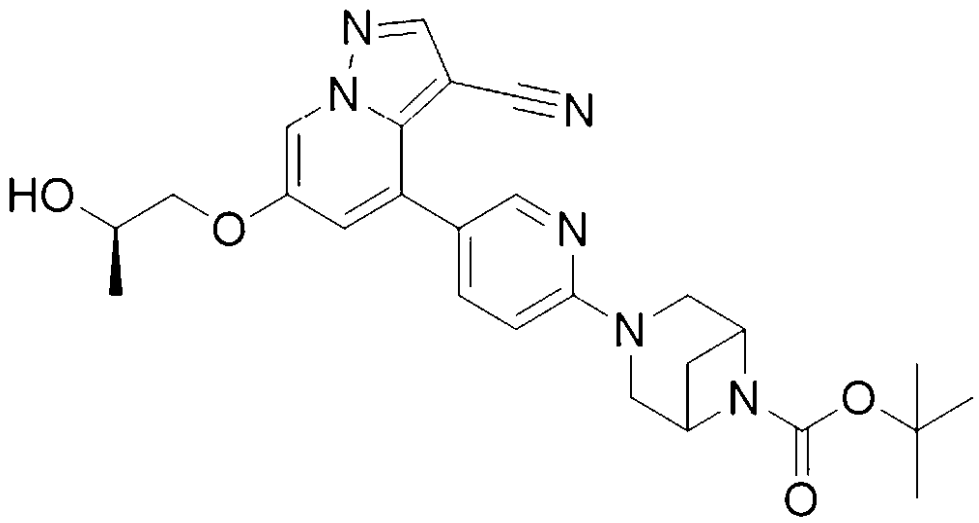
中間体Ｐ７８

【化２７５】



【１０６５】
４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１０６６】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（０．２５ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６５；５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（０．０４６ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（０．１１ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水（１ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３ｍＬ）で抽出した。有機抽出物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．０５％のNH_4OHを含むＤＣＭ中１０％のアセトンを使用する）によって精製して、表題化合物（５６ｍｇ、収率６１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０６７】
ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；５６ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（０．１１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で４時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣のｐＨを、１Ｍ　ＮａＯＨを添加して、ｐＨ１４に調整した。水性混合物を固体ＮａＣｌで塩析し、次いで、$CHCl_3$（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（５５ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０６８】
中間体Ｐ７９

【化２７６】



【１０６９】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

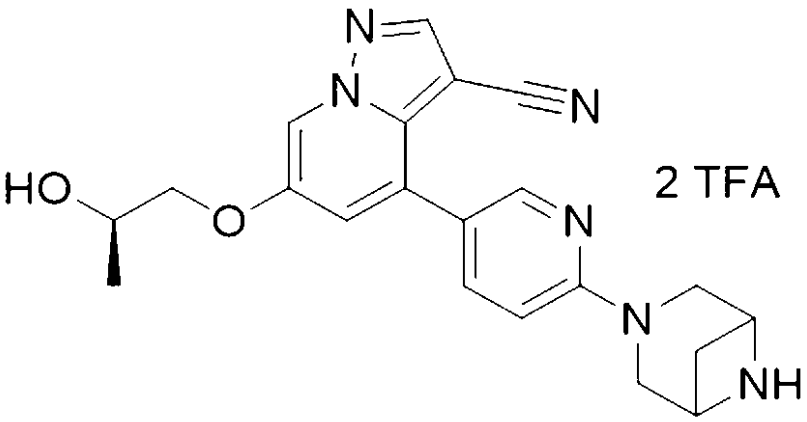
【１０７０】

ＤＭＳＯ（１６０１μＬ）中の（Ｒ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６６；１００ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９５．２ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４４３ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３日間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（９７ｍｇ、収率６２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７１】

中間体Ｐ８０

【化２７７】



【１０７２】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジ

ン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）。

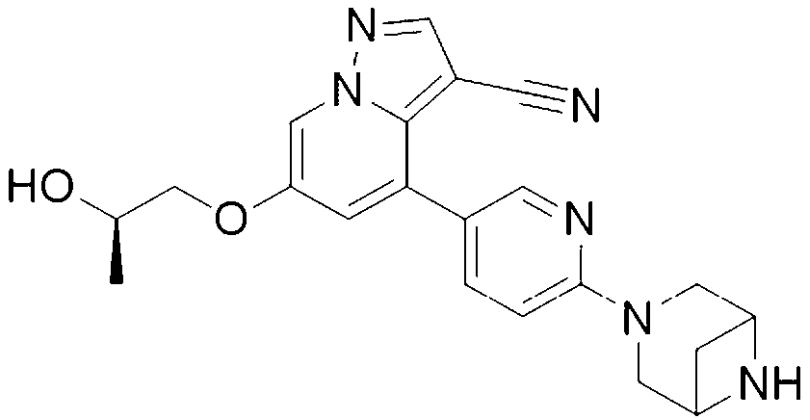
【１０７３】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ７９；９７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、真空中で濃縮して、表題化合物（１２２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９１．１５（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７４】

中間体Ｐ８１

【化２７８】



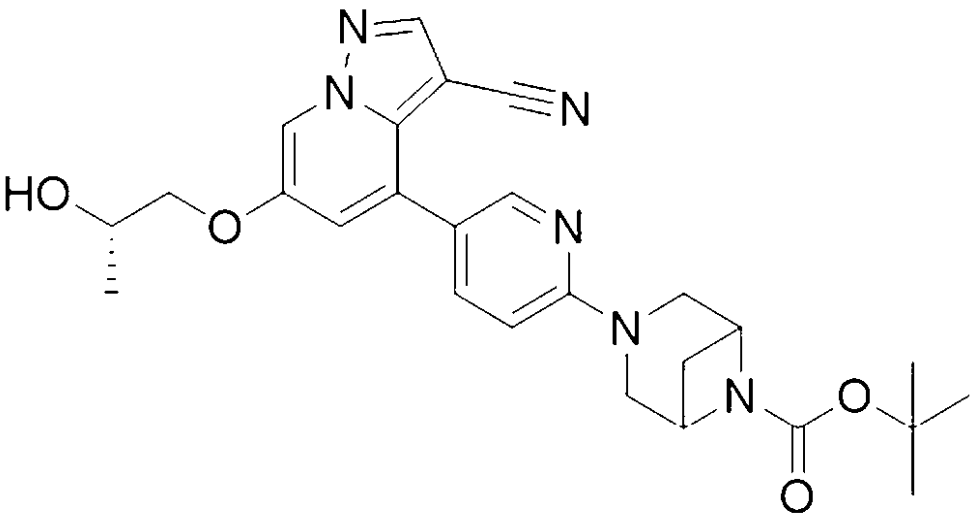
【１０７５】

４－（６－（６３，－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ７９；１３１ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製して、標題化合物（７５ｍｇ、収率７２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９１．２０（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７６】

中間体Ｐ８２

【化２７９】



【１０７７】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

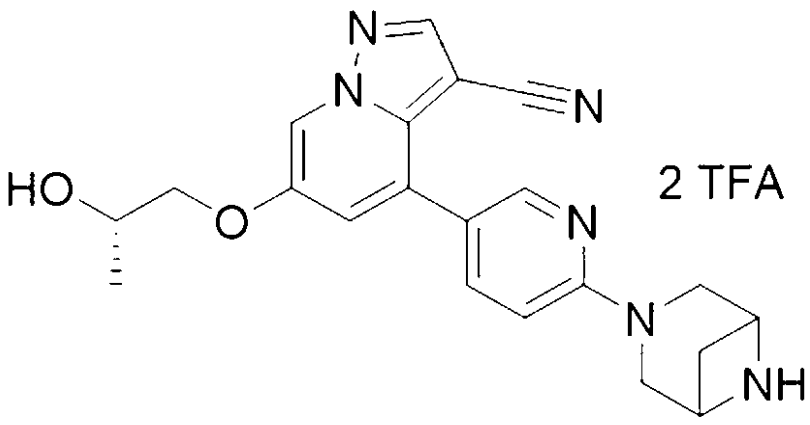
【１０７８】

ＤＭＳＯ（１６０１μＬ）中の（Ｓ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６７；１００ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（９５．２ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４４３ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（９２ｍｇ、収率５９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７９】

中間体Ｐ８３

【化２８０】



【１０８０】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジ

ン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

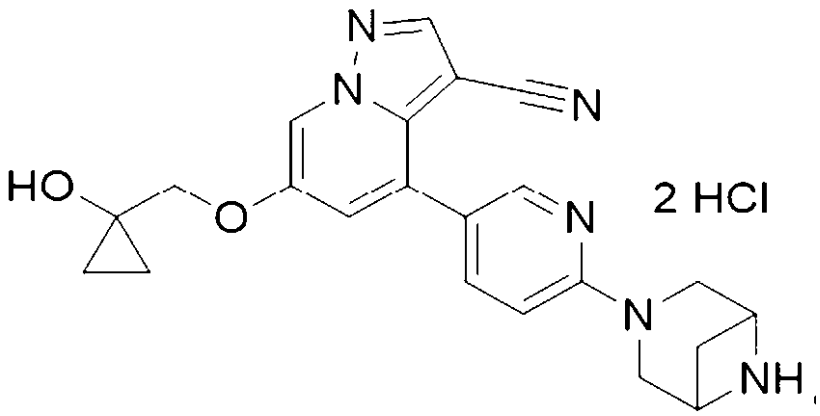
【１０８１】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ８２；９２ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１１６ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９１．２０（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８２】

中間体Ｐ８４

【化２８１】



【１０８３】

４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【１０８４】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（１．３ｍＬ）中の６－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メトキシ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６８；２９２．６ｍｇ、０．６６７２ｍｍｏｌ）の溶液を、３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１５８．７ｍｇ、０．８００６ｍｍｏｌ）で処理し、$K_2CO_{3(s)}$（９２２．０ｍｇ、６．６７２ｍｍｏｌ）を９０℃で１４日間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（３回）およびブライン（１回）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９５％のＤＣＭ－アセトンを使用する）によって精製して、標題化合物をきれいに得、それを直ちにステップ２に進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８５】

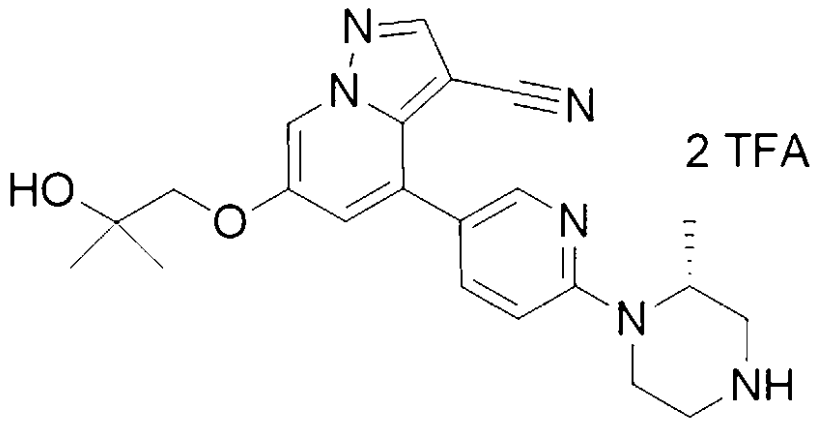
ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステッ

プ１；０．６６７２ｍｍｏｌと仮定する）の溶液を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をｉＰｒＯＨ中の６Ｍ　ＨＣｌ（４４４８μＬ、２６．６９ｍｍｏｌ）に溶解し、数分間超音波処理し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（１２１ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０８６】

中間体Ｐ８５

【化２８２】



【１０８７】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（２－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【１０８８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２）－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（４０９μＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；１．７０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２３ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（２１２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で５日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（１０ｍｇ、収率６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０７．３（Ｍ＋Ｈ）。

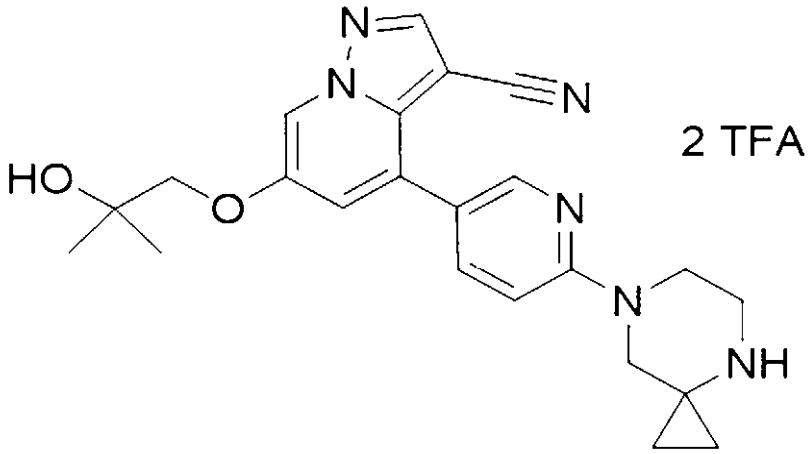
【１０８９】

ステップ２：（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（２－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（ステップ１；１０ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（０．５ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１３ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９０】

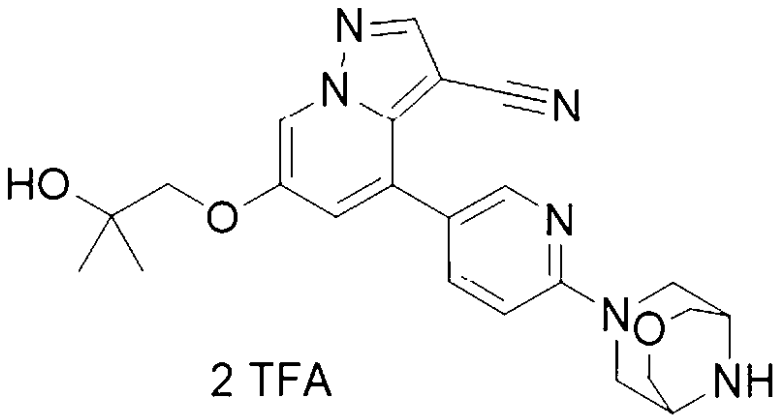
中間体Ｐ８６

【化２８３】



【１０９１】
４－（６－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）
【１０９２】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（７６６μＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（６５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（ｓ）（２１２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で２３時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（６９ｍｇ、収率８７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０９３】
ステップ２：４－（６－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－４－カルボキシレート（ステップ１；６９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（８６ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１０９４】
中間体Ｐ８７

【化２８４】



【１０９５】

４－（６－（３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

【１０９６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（４０９μＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；１００ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（１０５ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（１２７ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で４８時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を収集し、表題化合物（１６０ｍｇ、収率９８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３５．３（Ｍ＋Ｈ）。

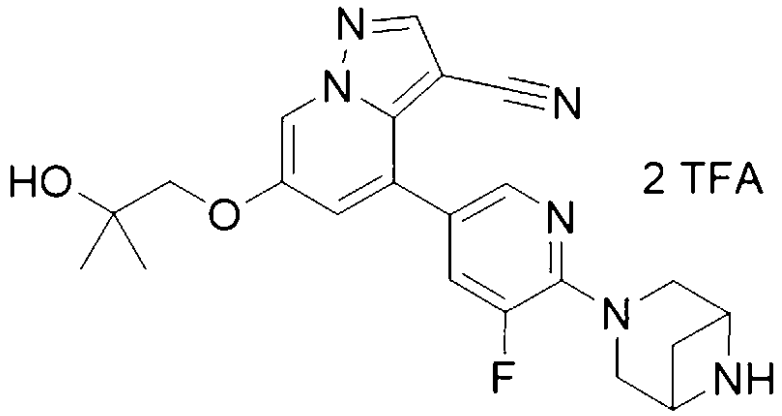
【１０９７】

ステップ２：４－（６－（３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキシレート（ステップ１；１６０ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１９８ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１０９８】

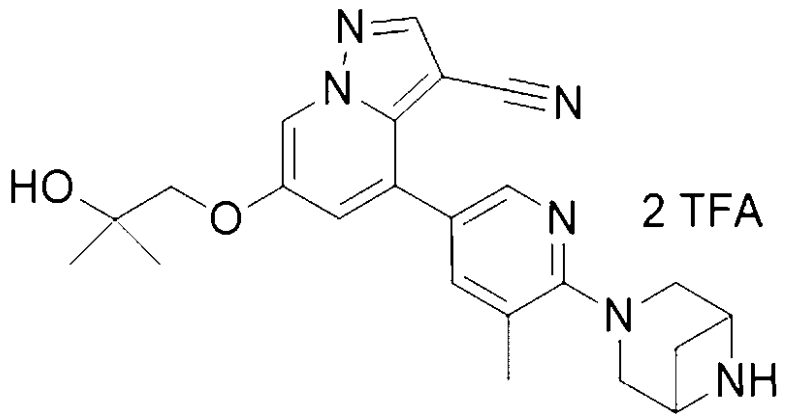
中間体Ｐ８８

【化２８５】



【１０９９】
４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）
【１１００】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ジオキサン（２５０μＬ）および水（２００μＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；１５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）、（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体Ｒ；２０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、$K_2CO_{3(s)}$（６８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、および$Pd(PPh_3)_4$（５．７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$でスパージした。得られた混合物を８５℃で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１４ｍｇ、収率５４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６７．１５（Ｍ＋Ｈ）。
【１１０１】
ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；１４ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１７ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２３．１０（Ｍ＋Ｈ）。
【１１０２】
中間体Ｐ８９

【化２８６】



【１１０３】

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

【１１０４】

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

【１１０５】

圧力容器内で、ジオキサン（２００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；１５０ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロ－３－メチルピリジン－５－ボロン酸（１１２ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（５５．９ｍｇ、０．０４８４ｍｍｏｌ）、および2Ｍ $Na_2CO_{3(aq)}$（１２０９μＬ、２．４２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でスパージし、容器を密封し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた懸濁液をＤＣＭ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（６０ｍｇ、収率３６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－メチルピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（８８１μＬ）中の４－（６－フルオロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ１；６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（２４４ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で２３時間撹拌した。得られた懸濁液をＤＣＭ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（８．４ｍｇ、収率９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

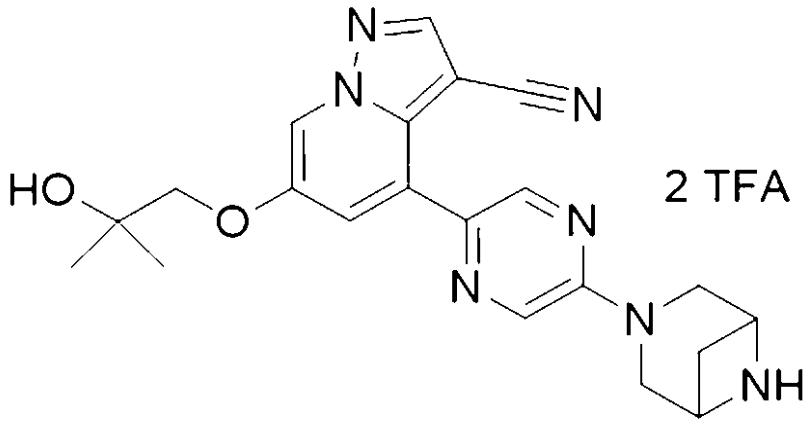
【１１０７】

ステップ３：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）－３－メチルピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ２；８．４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（１０ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１０８】

中間体Ｐ９０

【化２８７】



【１１０９】

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

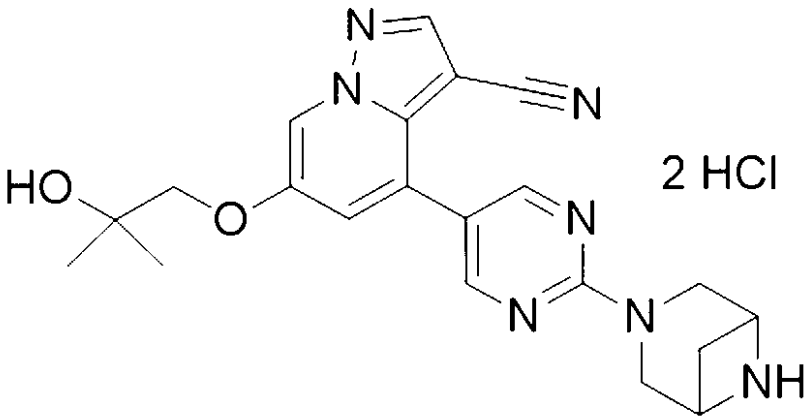
【１１１０】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ５０、ステップ１；２０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、表題化合物（２５ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０６．１５（Ｍ＋Ｈ）。

【１１１１】

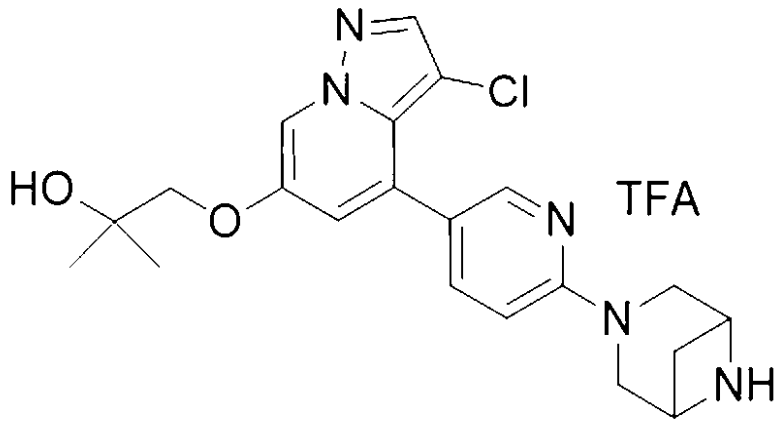
中間体Ｐ９１

【化２８８】



【１１１２】
４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩
【１１１３】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。圧力容器内で、ジオキサン（７３０μＬ）中の４－ブロモ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４１；６８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ　２１；８８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）の混合物をＡｒ$_{(g)}$で３０秒間スパージした後、２Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_{3(aq)}$（４２０μＬ、０．８４０ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物をＡｒ$_{(g)}$でさらに２分間スパージした後、容器を密封した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ中１５％のアセトンを使用する）によって直接精製して、標題化合物（５３ｍｇ、収率４４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５０．２（Ｍ＋Ｈ）、４０６．２（ｄｅｓ－Ｂｏｃ　Ｍ）。
【１１１４】
ステップ２：４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１．５［ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；５３ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の溶液を、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（５２４μＬ、２．１０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液をＭｅＯＨ（２５０μＬ）で希釈し、この溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（５４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０６．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１１１５】
中間体Ｐ９２

【化２８９】



【１１１６】

１－（（４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１１１７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－クロロ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中の１－（（３－クロロ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（中間体Ｐ６９；２５８ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（２２９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４２５ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の混合物を、密封容器中で９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を追加のｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（４０ｍｇ）および$K_2CO_{3(s)}$（１００ｍｇ）で処理し、１０５℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、ＤＣＭ／水で希釈した。二相混合物をＤＣＭ（３回）で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用する）によって精製して、表題化合物（３３０ｍｇ、収率８４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

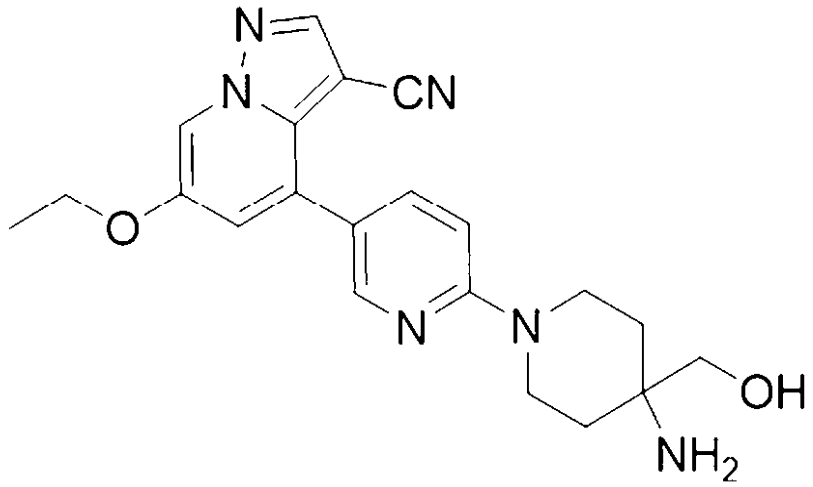
【１１１８】

ステップ２：１－（（４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－）６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－クロロ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；３３０ｍｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１．５ｍＬ）で処理した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（３９２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１１９】

中間体Ｐ９３

【化２９０】



【１１２０】

４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１１２１】

ステップ１：メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（２１．５０ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；３０３．４ｍｇ、１．０７５ｍｍｏｌ）の溶液に、４－Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ－ピペリジン－４－カルボン酸メチルエステル（４１６．５ｍｇ、１．６１２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２９７．１ｍｇ、２．１５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃で７２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、ステップ２に十分な純度の表題化合物（７６．７ｍｇ、収率１３．７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１２２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメートの調製。ＴＨＦ（０．９１２ｍＬ）中の水素化ホウ素リチウム（０．０１２０ｍＬ、０．３６５ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキシレート（４７．５ｍｇ、０．０９１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物（６５．９ｍｇ）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１２３】

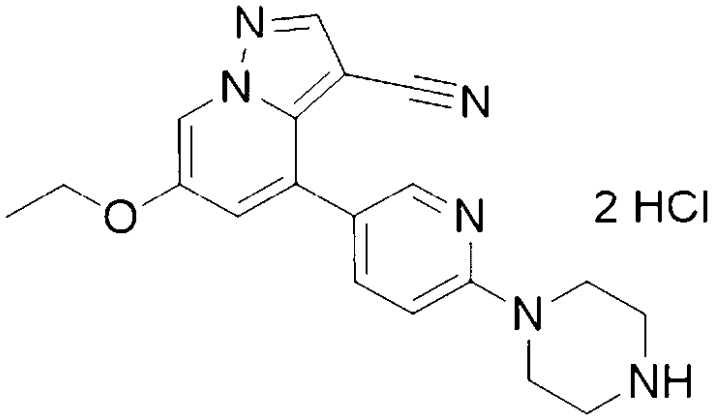
ステップ３：４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６５．９ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（０．２ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室

温で３０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭに取り込み、飽和Na_2CO_3で洗浄した。水性画分をＤＣＭで抽出し、合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物（３５．６ｍｇ、収率６８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１２４】

中間体Ｐ９４

【化２９１】



【１１２５】

６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【１１２６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製ＤＭＦ（３．９６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；５００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（３２９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）およびヨードエタン（１４３μＬ、１．７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１８時間撹拌した。反応混合物を水（３２ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れた。得られた懸濁液を１５分間撹拌した。スラリーを濾過し、固体を水（３×１０ｍＬ）ですすいだ。風乾した後、固体を集めて収集して、表題化合物（５３０ｍｇ、収率９９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

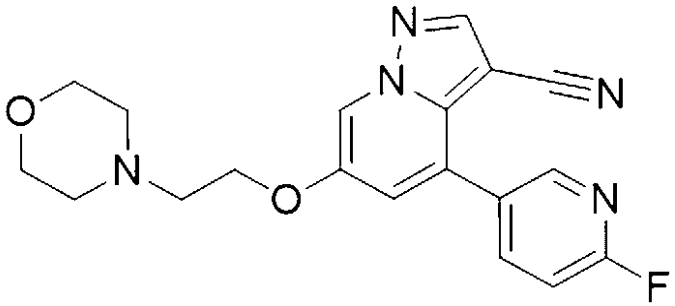
【１１２７】

ステップ２：６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＭｅＯＨ（５．９１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（ステップ１；５３０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のスラリーを、ｉＰｒＯＨ（４．７３ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）中の５～６ＮのＨＣｌで滴下処理した。得られた混合物を周囲温度で3時間撹拌し、次いで、さらにｉＰｒＯＨ（４．７３ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）中の５～６ＮのＨＣｌを導入した。周囲温度でさらに２４時間撹拌した後、反応混合物を真空濾過し、固体をＭｅＯＨ（３×１ｍＬ）およびＭＴＢＥ（３×１０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。固体を真空乾燥し、収集して、表題化合物（４４５ｍｇ、８９％収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１２８】

中間体Ｐ９５

【化２９２】



【１１２９】

４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１１３０】

方法Ａ．

【１１３１】

ステップ１：４－ブロモ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＡ（２１．００５Ｌ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１、１０００ｍｇ、４．２０１ｍｍｏｌ）の溶液を、炭酸カリウム（１７４２ｍｇ、１２．６０ｍｍｏｌ）および４－（２－クロロエチル）モルホリン（１．１３２ｍＬ、８．４０２ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を５０℃で７２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を飽和ＮａＣｌ$_{(aq)}$でクエンチした。得られた沈殿物を濾過により単離して、ステップ２に十分な純度の表題化合物（１４７５ｍｇ、４．２００ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５１（M^+）。

【１１３２】

ステップ２：４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１，４－ジオキサン（１０００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（０．８３ｇ、１．３９４ｍｍｏｌ）の溶液を、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３７３．２１８１ｍｇ、１．６７３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３２．２２５７７ｍｇ、０．０２７９ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム水溶液（２．０９２ｍＬ、４．１８３ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物にアルゴンでスパージし、９０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＭＴＢＥで希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨで洗浄した。水性画分をＭＴＢＥで抽出し、次いで、４Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４に調整した。飽和ＮａＣｌ$_{(aq)}$を添加し、水性混合物を４：１のＤＣＭ／ＩＰＡで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（０．３４１ｇ、０．９２８ｍｍｏｌ、収率６６．６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１３３】

方法Ｂ．

【１１３４】

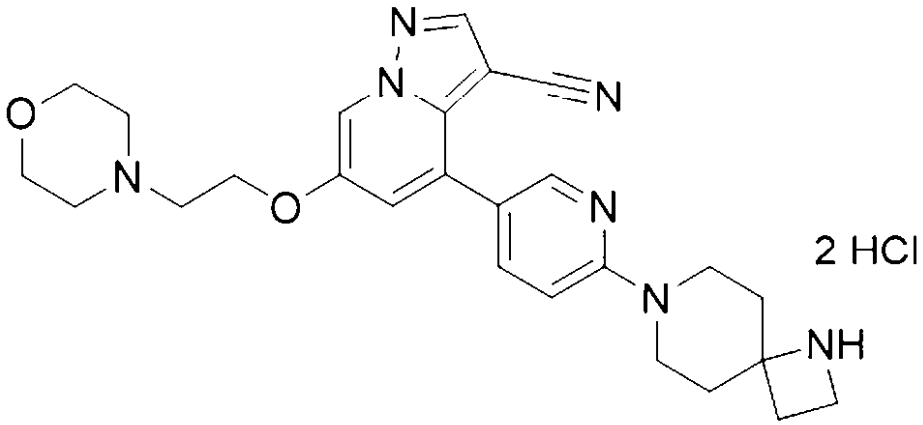
ＤＭＡ（８ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６３；１．００ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、K_2CO_3（１．６３ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）および４－（２－クロロエチル）モルホリン（８８３ｍｇ、５．９０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を５５℃で１９時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５～１００％のアセトン

／ヘキサンを使用する）によって精製して、標題化合物（８７０ｍｇ、収率６０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１３５】

中間体Ｐ９６

【化２９３】



【１１３６】

４－（６－（１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

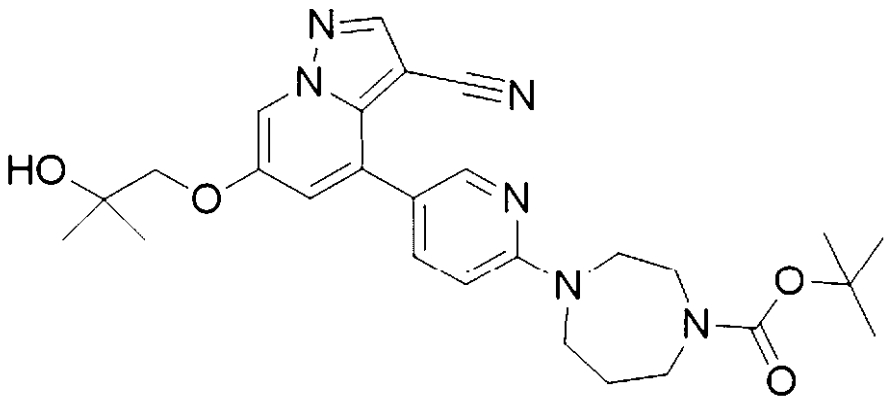
【１１３７】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート（実施例５３５；６２５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液をｉＰｒＯＨ（３．０５ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで処理し、周囲温度で３時間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）で希釈し、周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、単離した固体をEt_2O（５×１ｍＬ）ですすいだ。濾液を再濾過し、単離した固体を合わせ、高真空下で乾燥して、表題化合物（５３２．３ｍｇ、収率８９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１３８】

中間体Ｐ９７

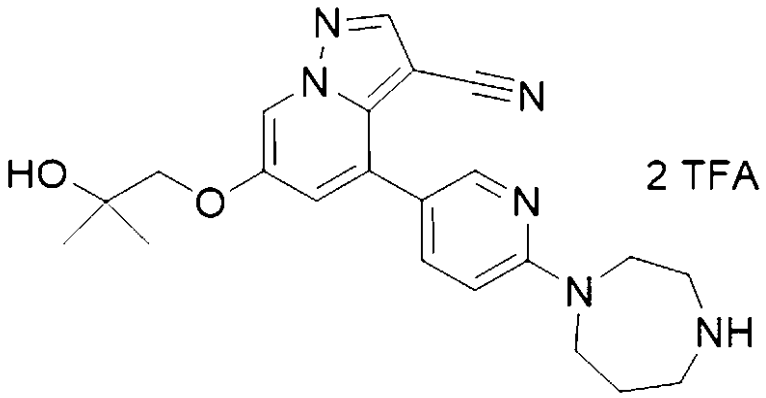
【化２９４】



【１１３９】

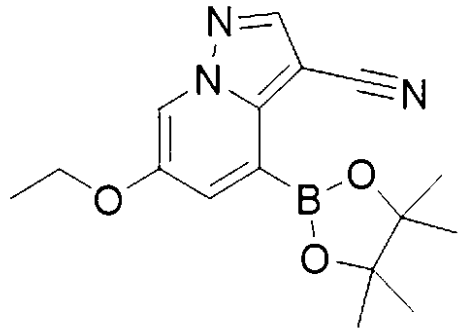
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－１，４－ジ

アゼパン－１－カルボキシレート
【１１４０】
密閉した圧力管中で、ＤＭＳＯ（１．８ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；３００ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（５５２ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．０３ｍＬ、７．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、９５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。相分離後、水性抽出物を追加のＤＣＭ（３回）で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用する）によって精製して、標題化合物（４００ｍｇ、収率８６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０７．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１１４１】
中間体Ｐ９８
【化２９５】



【１１４２】
４－（６－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）
【１１４３】
ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ９７；４００ｍｇ、０．７９０ｍｍｏｌ）の懸濁液をＴＦＡ（１．２９ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で４時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（５０１ｍｇ、収率１００％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０７．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１１４４】
中間体Ｐ９９

【化２９６】



【１１４５】

６－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

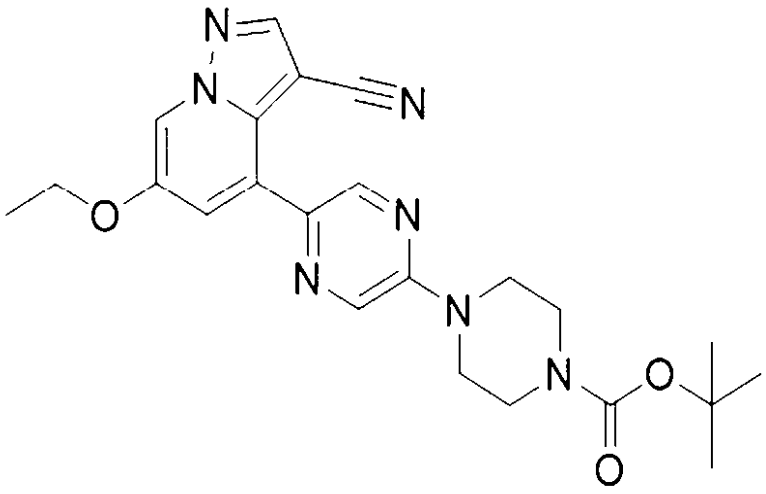
【１１４６】

圧力容器内で、ジオキサン（２１．４ｍＬ）中の４－ブロモ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５；５７０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（５．４４ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（１７４ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（１．０５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴン（ｇ）で１０分間スパージした。容器を密封し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、ＧＦ／Ｆ紙を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～１００％のＭｅＯＨ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～１００％のヘキサンを使用する）で２回精製して、さらなる使用に十分な純度の表題化合物（７７２ｍｇ、約５５％純度に基づいた収率約６３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１１４７】

中間体Ｐ１００

【化２９７】



【１１４８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【１１４９】

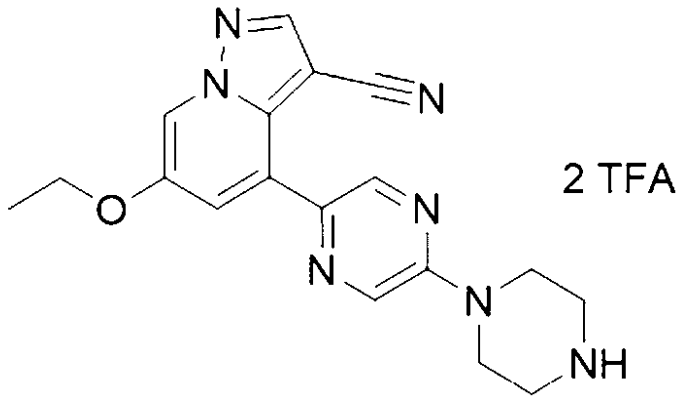
ジオキサン（６３９μＬ）中の６－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９９；４０ｍｇ、０．１３）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ

ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｒ２３；３８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、２Ｍ K_3PO_4（ａｑ）（１９２μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１２ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）およびPd_2（ｄｂａ）$_3$（５．８ｍｇ、０．００６４ｍｍｏｌ）の混合物をＡｒ（ｇ）で３分間スパージし、次いで、容器を密封した。。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を水（２回）およびブライン（１回）で逐次的に洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（４９ｍｇ、収率８５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１５０】

中間体Ｐ１０１

【化２９８】



【１１５１】

６－エトキシ－４－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

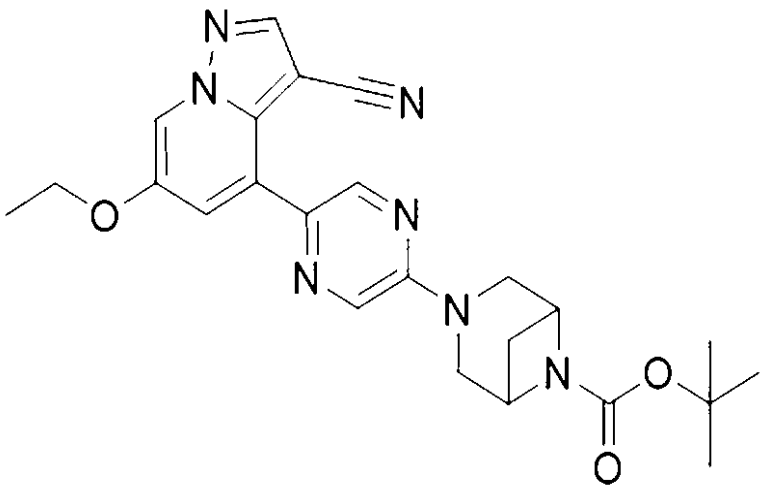
【１１５２】

ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１００；２７ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の懸濁液をＴＦＡ（２ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（３５ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１５３】

中間体Ｐ１０２

【化２９９】



【１１５４】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

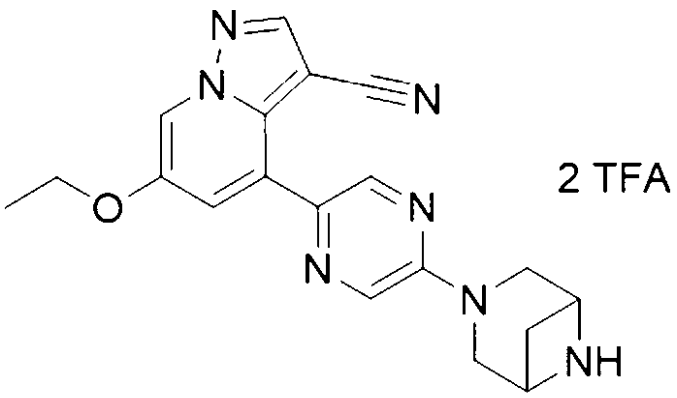
【１１５５】

ジオキサン（２．４０ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９９；１５０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ１５；１４９ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）、２Ｍ $K_3PO_{4(aq)}$（７１８μＬ、１．４４ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（４５．７ｍｇ、０．０９５８ｍｍｏｌ）、および$Pd_2(dba)_3$（２１．９ｍｇ、０．０２３９ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で３分間スパージし、次いで、容器を密閉した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（９５ｍｇ、収率４３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１５６】

中間体Ｐ１０３

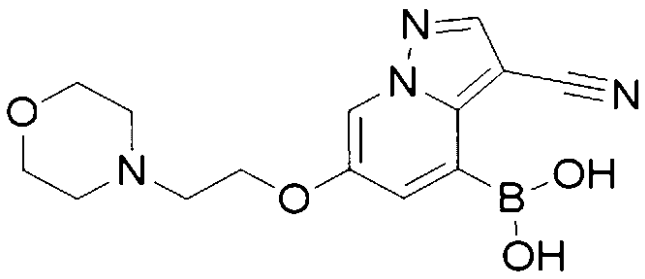
【化３００】



【１１５７】

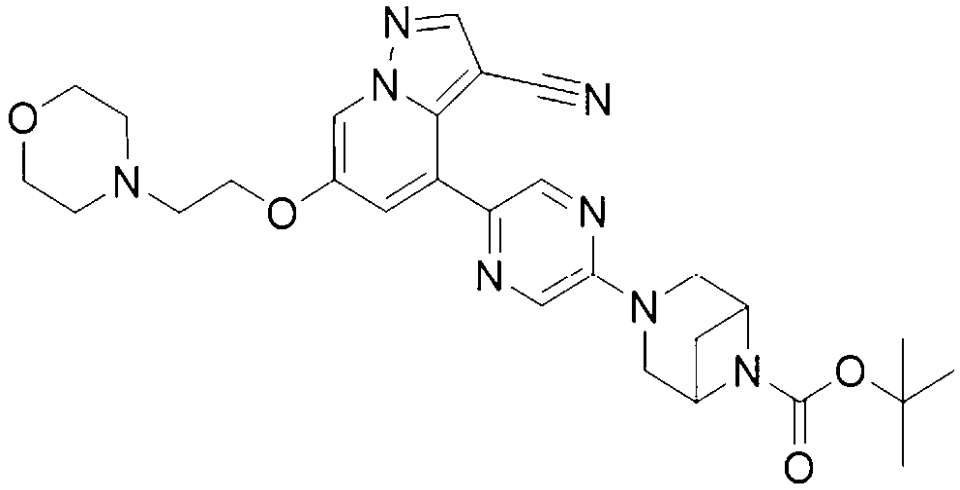
４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（

２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）
【１１５８】
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ１０２；９５ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）の懸濁液をＴＦＡ（１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物をEt_2O（２０ｍＬ）で希釈した。生じた沈殿物を収集し、真空中で乾燥させて、表題化合物（１００ｍｇ、収率８２．４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６２．１（Ｍ＋Ｈ）。
【１１５９】
中間体Ｐ１０４
【化３０１】



【１１６０】
（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ボロン酸
【１１６１】
圧力容器中で、ジオキサン（３．３６ｍＬ）中の４－ブロモ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９５；方法Ａ、ステップ１；２００ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．４４６ｇ、５．６９４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（４６．４ｍｇ、０．０５７０ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（１６７．７ｍｇ、１．７０９ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージした。容器を密封し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、ＧＦ／Ｆ紙を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として、２％のNH_4OHを含む段階的勾配０～２０％のＭｅＯＨ、続いて、２％のNH_4OHを含む９８％のＭｅＯＨを使用する）によって精製した。精製残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、Et_2O（５ｍＬ）で粉砕した。得られた懸濁液を濾過し、固体を単離して、表題化合物（６０ｍｇ、収率５６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１７．１（Ｍ＋Ｈ）。
【１１６２】
中間体Ｐ１０５

【化３０２】

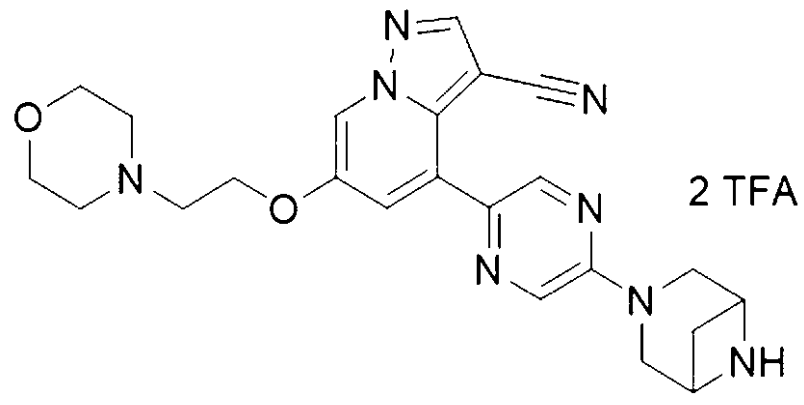


【１１６３】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

【１１６４】
ジオキサン（９４９μＬ）中の（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ボロン酸（中間体Ｐ１０４；６０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ１５；６１．９ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（１８．１ｍｇ、０．０３８０ｍｍｏｌ）、および$Pd_2(dba)_3$（８．６９ｍｇ、０．００９４９ｍｍｏｌ）の混合物を２Ｍ $K_3PO_4(aq)$（２８５μＬ、０．５６９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でスパージし、次いで、容器を密封した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＧＦ／Ｆ紙を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、表題化合物（１８ｍｇ、収率１７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１１６５】
中間体Ｐ１０６

【化３０３】



【１１６６】
４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－

２－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

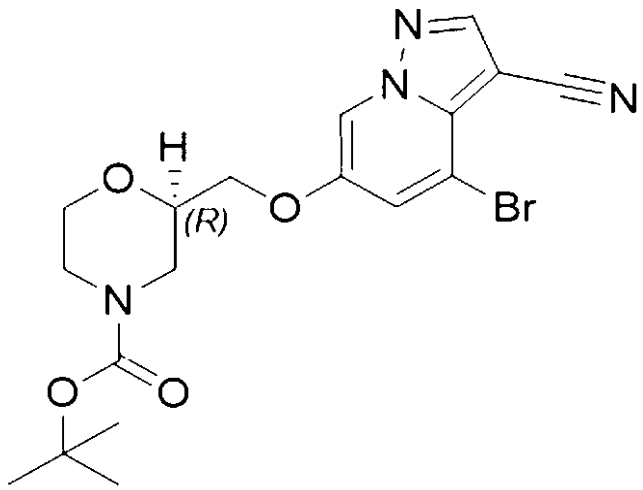
【１１６７】

ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ１０５；１８ｍｇ、０．０３２９ｍｍｏｌ）の懸濁液をＴＦＡ（１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をEt_2O（３×５ｍＬ）と共沸させて、表題化合物（２２．２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１１６８】

中間体Ｐ１０７

【化３０４】



【１１６９】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

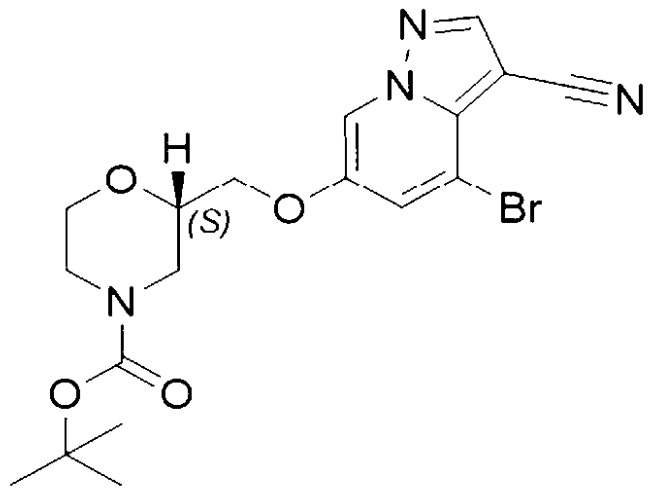
【１１７０】

ＤＭＡ（２．１４ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；２５５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物を$Cs_2CO_{3(s)}$（１．０５ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をＤＣＭで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で逐次的に洗浄した。有機抽出物を真空中で濃縮して、表題化合物（４６８ｍｇ、定量的収率）を得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．１２（ｓ，１Ｈ，），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２４，３．９０－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１２Ｈ）。

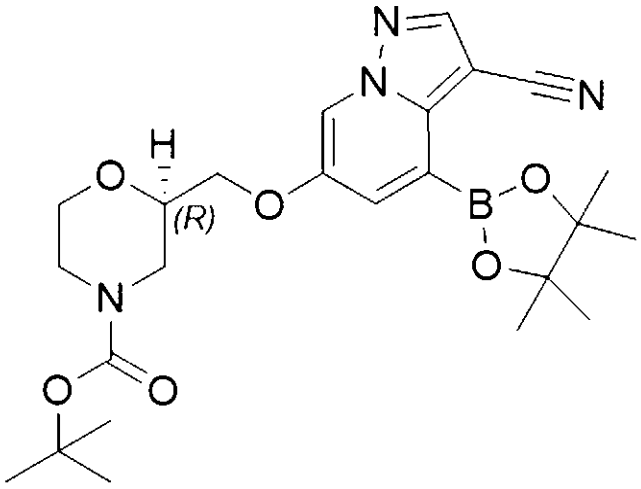
【１１７１】

中間体Ｐ１０８

【化３０５】



【１１７２】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート
【１１７３】
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレートと置き換えて、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０７）の合成について記載されるものと同様の手順を用いて、標題化合物（４６８ｍｇ、定量的収率）を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１２（ｓ，１Ｈ，），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ）３．９０－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５５（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１２Ｈ）。
【１１７４】
中間体Ｐ１０９
【化３０６】

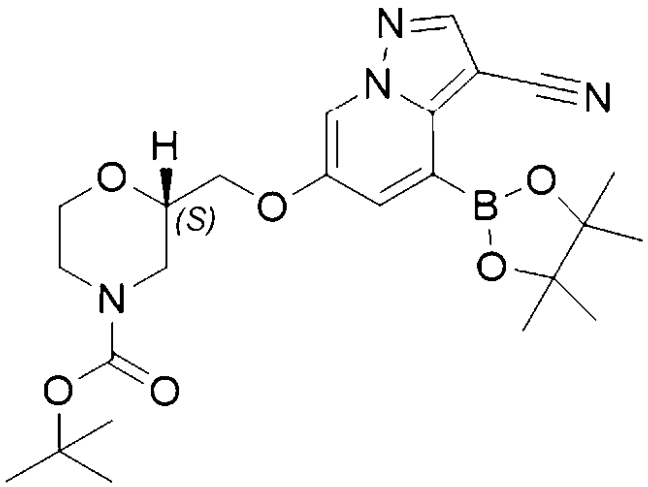


【１１７５】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン）－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

【１１７６】
圧力容器中で、ジオキサン（７．４９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０７、４６８ｍｇ、０．７４９ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．９０ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（６１．０ｍｇ、０．０７４９ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（３６８ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージした。容器を密封し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、ＧＦ／Ｆ紙を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をペンタンで粉砕した。ペンタン懸濁液を濾過し、固体を単離して、表題化合物（２００ｍｇ、収率８０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），３．９９－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，１２Ｈ）。

【１１７７】
中間体Ｐ１１０

【化３０７】

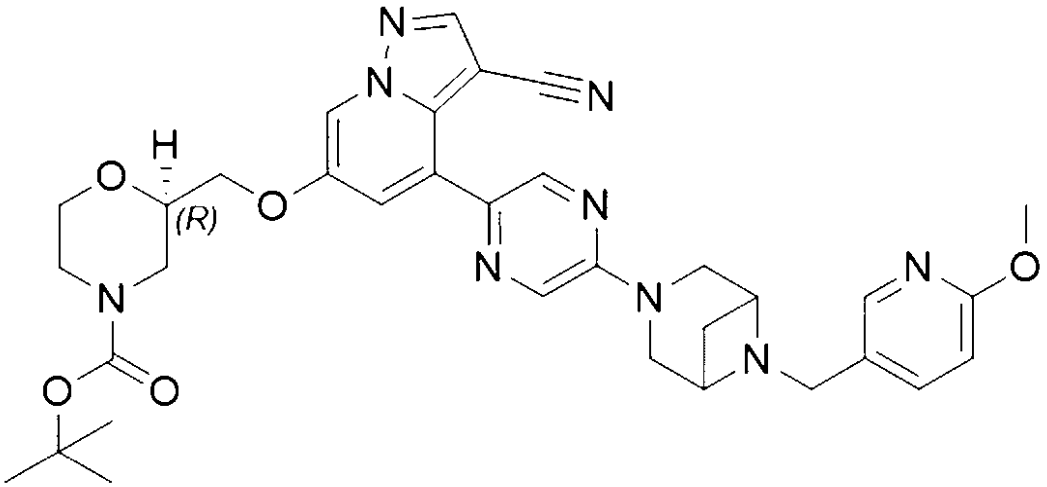


【１１７８】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン）－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

【１１７９】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０７）をｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０８）と置き換えて、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０９）の合成について記載されるものと同様の手順を用いて、標題化合物（１９１ｍｇ、収率４０％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），３．９９－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，１２Ｈ）。

【１１８０】
中間体Ｐ１１１

【化３０８】

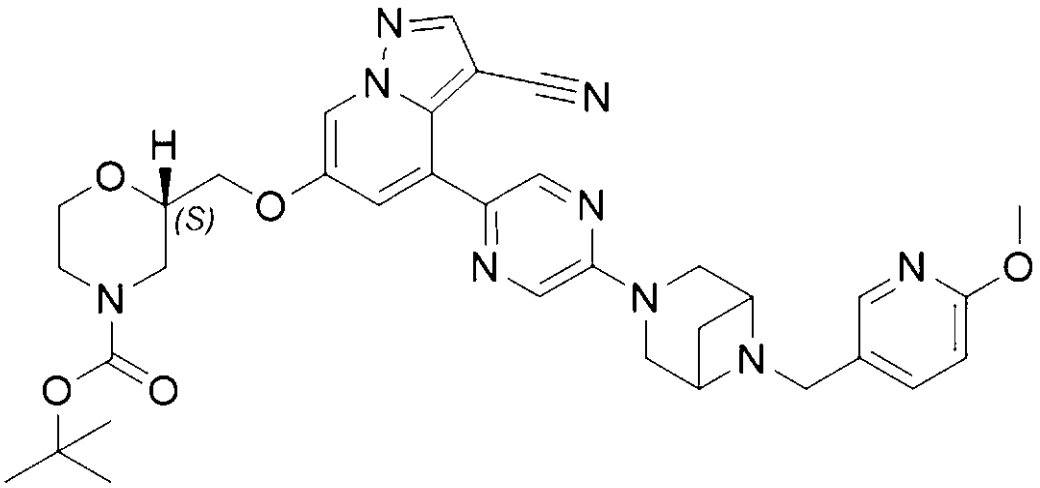


【１１８１】
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

【１１８２】
ジオキサン（８４４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０９；１１７ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）、３－（５－クロロピラジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２５；５６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を２Ｍ $K_3PO_{4(aq)}$（２５３μＬ、０．５０６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、およびPd_2（ｄｂａ）$_3$（２０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージし、次いで、容器を密封した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で逐次的に洗浄した。有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中１％のNH_4OHを加える９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨの０～１００％の混合溶媒を使用する）によって精製して、標題化合物（５９．８ｍｇ、収率５４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５４．３（Ｍ＋Ｈ）

【１１８３】
中間体Ｐ１１２

【化３０９】



【１１８４】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート

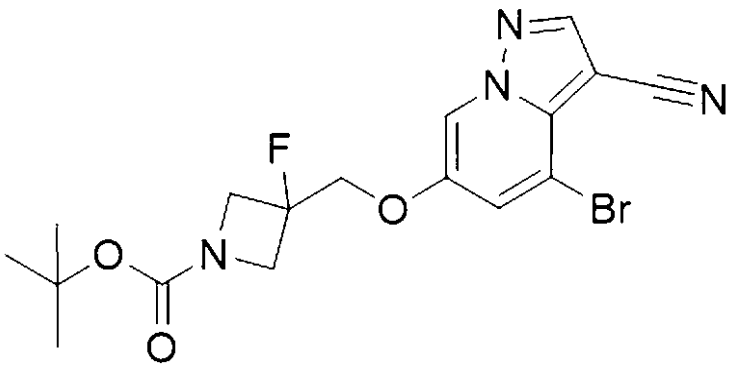
【１１８５】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１０９）をｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１１０）と置き換える、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１１１）の合成について記載されるものと同様の手順を用いて、標題化合物（５５．９ｍｇ、収率５１％）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），３．９９－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．６５（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，１２Ｈ）。

【１１８６】

中間体Ｐ１１３

【化３１０】



【１１８７】

ｔ－ブチル３－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート

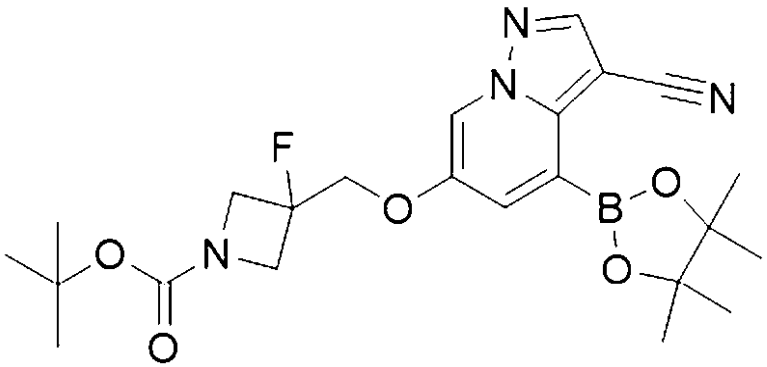
【１１８８】

ＤＭＡ（１２．４３ｍＬ）中の４－ブロモ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；５９１．９ｍｇ、２．４８６ｍｍｏｌ）の混合物を$K_2CO_{3(s)}$（１．０３１ｇ、７．４５９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（ブロモメチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、６０℃で３時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をブラインで希釈し、得られた懸濁液を濾過した。単離した固体を水（５回）で洗浄した。濾液を取っておき、単離した固体をＤＣＭに溶解した。ＤＣＭ溶液を真空中で濃縮して、表題化合物（５５３ｍｇ）を得た。濾液を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（４回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２回）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、さらなる表題化合物（５００ｍｇ）を得た。濾過からおよび濾液の後処理からの固体を合わせ、真空中で乾燥して、表題化合物（１．０３３ｇ、収率９８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）。

【１１８９】

中間体Ｐ１１４

【化３１１】



【１１９０】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル））オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート

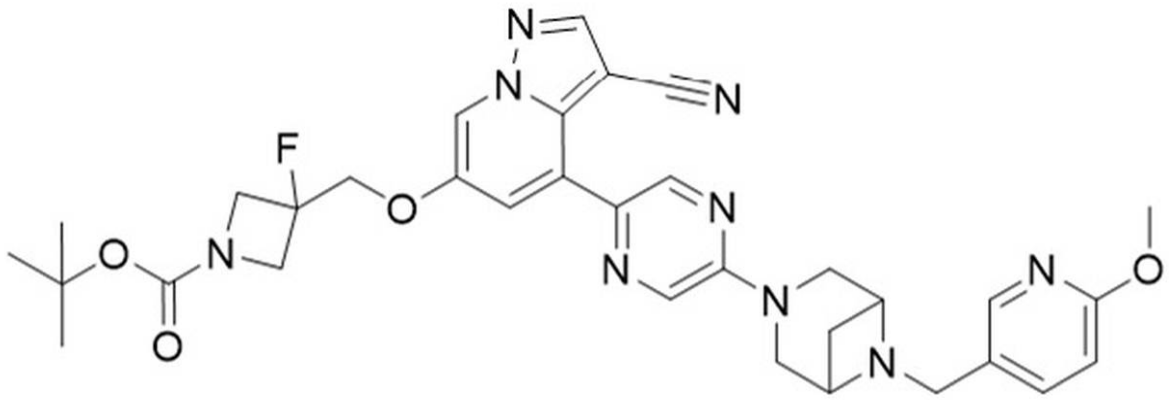
【１１９１】

圧力管内で、ジオキサン（３．１４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（４－ブロモ－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１１３；２００ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）の溶液をビス（ピナコラト）ジボロン（２３９ｍｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１３８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）で処理した。次いで、得られた混合物をアルゴン$_{(g)}$で５分間スパージし、次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（３８．３ｍｇ、０．０４７０ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でさらに５分間スパージし、次いで、容器を密封した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌し、次いで、周囲温度に冷却し、ペンタンで希釈した。ペンタン混合物をＧＦ／Ｆ紙を通して濾過し、次いで、真空中で濃縮して、ビス（ピナコラト）ジボロンとの１：１の比で表題化合物（４００ｍｇ、純度５０％に基づいた収率約９０％）を得た。^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．２０（ｍ，３Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｍ，６Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，１２Ｈ）。

【１１９２】

中間体Ｐ１１５

【化３１２】



【１１９３】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１）ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート

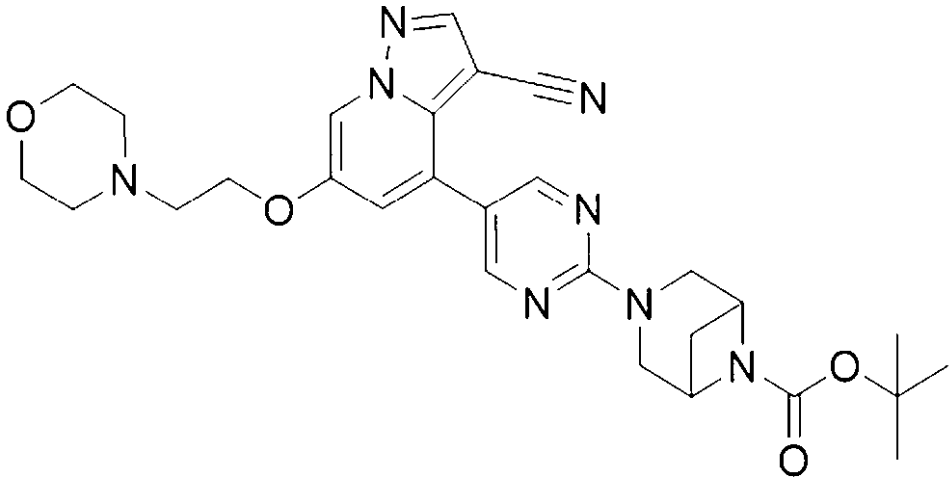
【１１９４】

ジオキサン（５２９μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１１４；７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、３－（５－クロロピラジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２５；７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、および$Pd_2(dba)_3$（４．８ｍｇ、０．００５３ｍｍｏｌ）の混合物を２Ｍ K_3PO_4（ａｑ）（１５９μＬ、０．３２０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$で１０分間スパージし、次いで、反応容器を密封した。混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブラインで逐次的に洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０．１％のNH_4OHを含む０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、表題化合物（４８ｍｇ、収率７１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１１９５】

中間体Ｐ１１６

【化３１３】



【１１９６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

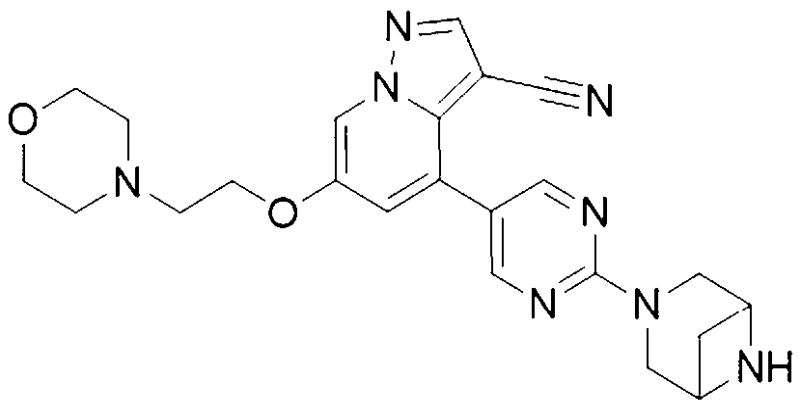
【１１９７】

ジオキサン（８．９５ｍＬ）および水（８９５μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ２１；３６０ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（６１８ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ）の混合物を４－ブロモ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７９、ステップ１；３１４ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１０３ｍｇ、０．０８９５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を$Ar_{(g)}$でパージした後、反応容器を密閉した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨとブラインとに分配した。相分離後、有機抽出物を追加のブライン（２回）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（３３６ｍｇ、収率６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ－ｔＢｕ）。

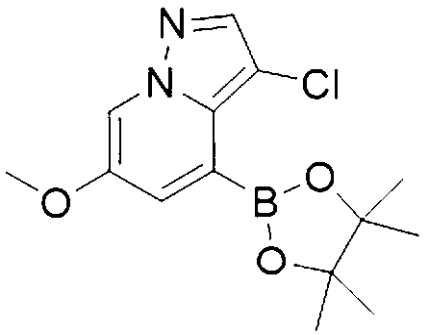
【１１９８】

中間体Ｐ１１７

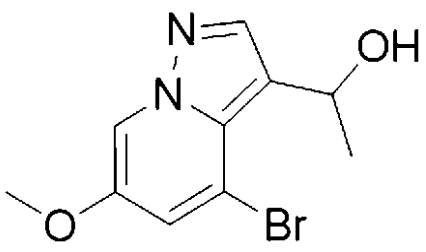
【化３１４】



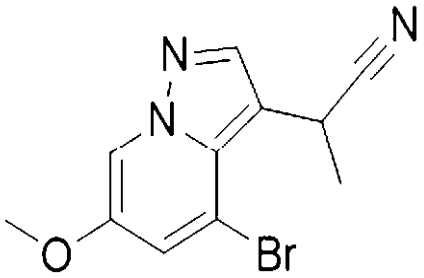
【１１９９】
４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１２００】
ＤＣＭ（２．０５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ１１６；３３６ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）の懸濁液をＴＦＡ（４７４μＬ、６．１５ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で５時間撹拌した。追加のＴＦＡ（２ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ）を導入し、反応混合物を周囲温度でさらに３０分間撹拌した。得られた混合物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$（３０ｍＬ）で中和し、二相混合物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（２３６ｍｇ、収率８６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１２０１】
中間体Ｐ１１８
【化３１５】



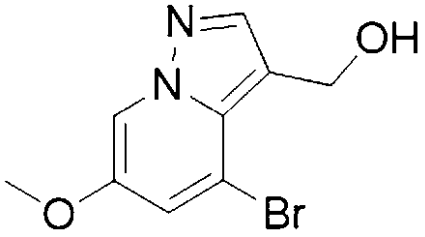
【１２０２】
３－クロロ－６－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン
【１２０３】
ジオキサン（５．８ｍＬ）中の４－ブロモ－３－クロロ－６－メトキシピラゾロ［１，５－Ａ］ピリジン（中間体Ｐ６２、ステップ１；１５２ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（２３．７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２８５ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、およびビス（ピナコラト）ジボロン（４４３ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$でスパージした。反応容器を密封し、混合物を９０℃で２時間１５分撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物（１０２ｍｇ、５７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３０９．１（Ｍ＋Ｈ）。
【１２０４】
中間体Ｐ１１９
【化３１６】



【１２０５】
１－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オール
【１２０６】
ＴＨＦ（５．０２ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（中間体Ｐ１、パートＢ、ステップ４；１２８ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）の冷（０℃）懸濁液を、Et_2O（２０１μＬ、０．６０２ｍｍｏｌ）中の３Ｍ　CH_3MgBr溶液で滴下処理した。CH_3MgBrを添加した後、混合物を周囲温度に温めた。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。二相混合物を真空中で濃縮して、有機溶媒を除去した。残った水性懸濁液を濾過し、水ですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥して、表題化合物（１３０ｍｇ、収率９６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２７２．９（Ｍ＋Ｈ）。
【１２０７】
中間体Ｐ１２０
【化３１７】



【１２０８】
２－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）プロパンニトリル
【１２０９】
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＴＭＳＣＮ（２４３μＬ、１．８１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、BF_3Et_2O（１７２μＬ、１．３６ｍｍｏｌ）、およびＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（中間体Ｐ１１９；１２３ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度にゆっくり温めた。混合物を周囲温度でさらに２時間撹拌した後、飽和$NaHCO_{3(aq)}$でクエンチした。得られた二相混合物をＤＣＭで抽出し、有機抽出物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～２５％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（７０ｍｇ、収率５５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２８２．０（Ｍ＋Ｈ）。
【１２１０】
中間体Ｐ１２１
【化３１８】



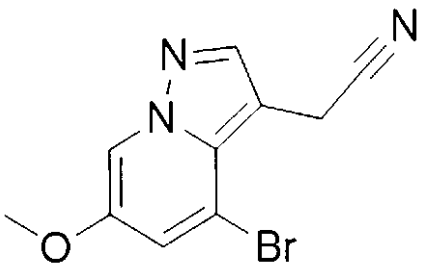
【１２１１】
（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール
【１２１２】

ＭｅＯＨ（２１．６ｍＬ）およびＴＨＦ（２１．６ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルバルデヒド（中間体Ｐ１、パートＢ、ステップ４；１．１０ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）の懸濁液を$NaBH_4$（１６３ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で２０時間撹拌した。追加の$NaBH_4$（１６３ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を導入し、混合物を周囲温度でさらに２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）中に懸濁した。得られた水性懸濁液を濾過し、水ですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥して、表題化合物（１．０５ｇ、収率９５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２５９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２１３】

中間体Ｐ１２２

【化３１９】



【１２１４】

２－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）アセトニトリル

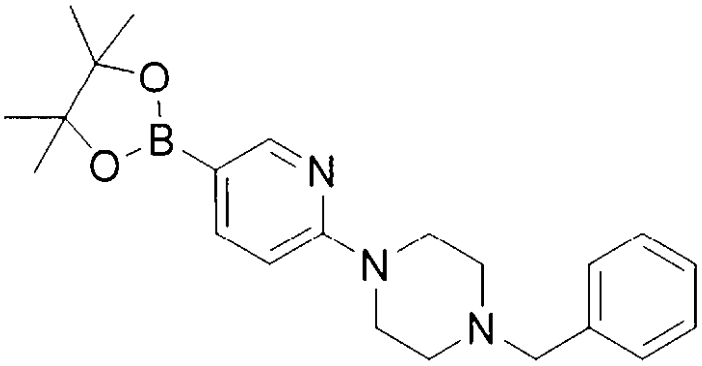
【１２１５】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＴＭＳＣＮ（３２３μＬ、２．４１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、BF_3Et_2O（２２９μＬ、１．８１ｍｍｏｌ）および（４－ブロモ６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）メタノール（中間体Ｐ１２１；１５５ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度にゆっくり温めた。混合物を周囲温度でさらに２時間撹拌した後、飽和$NaHCO_{3(aq)}$でクエンチした。得られた二相混合物をＤＣＭで抽出し、有機抽出物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（４３ｍｇ、収率２７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２６８．０（Ｍ＋Ｈ）。

【１２１６】

中間体Ｒ１

【化３２０】



【１２１７】

１－ベンジル－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

【１２１８】

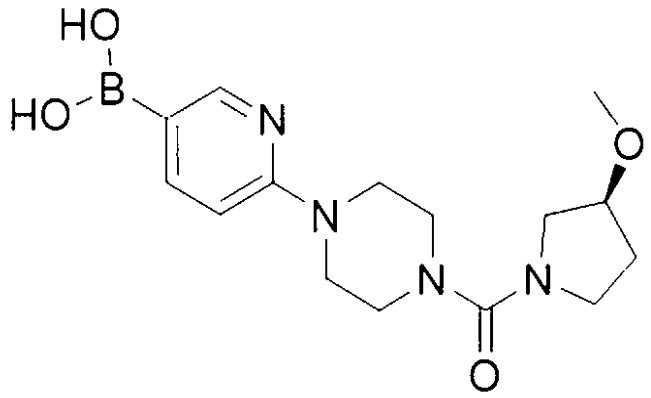
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン塩酸塩（１．００ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の溶液を（ブロモメチル）ベンゼン（０．４３８ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２８ｍＬ、９．２１ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、混合物を水で処理し、１０分間音波処理した。得られた白色懸濁液を濾過し、固体を水およびヘキサンで洗浄して、標題化合物（０．８４ｇ、収率７２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９８．１（Ｂ（ＯＨ）$_2$Ｍ＋Ｈ）。

【１２１９】

中間体Ｒ２

【化３２１】



【１２２０】

（Ｓ）－（６－（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸

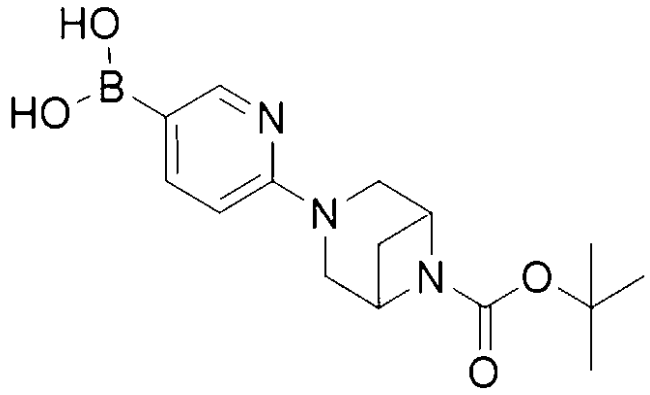
【１２２１】

ＤＭＡ（３６．２ｍＬ、７．２５ｍｍｏｌ）中の（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（１．５ｇ、７．２５ｍｍｏｌ）の溶液をＤＩＥＡ（５．０５ｍＬ、２９．０ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で２０分間撹拌した。混合物を４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（２．９２ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＩＥＡ（５ｍＬ、２９．０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－メトキシピロリジン（３．６６ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（０～４０％のＡＣＮ／H_2O）によって精製した。次いで、単離した生成物をＭｅＯＨに取り込み、Ｉｓｏｌｕｔｅ（登録商標）ＳＣＸカラムに充填した。カラムをＭｅＯＨ（２カラム体積）で流し、次いで、ＭｅＯＨ中４Ｎ NH_4OHで流して、標題化合物（１．０ｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２２２】

中間体Ｒ４

【化３２２】



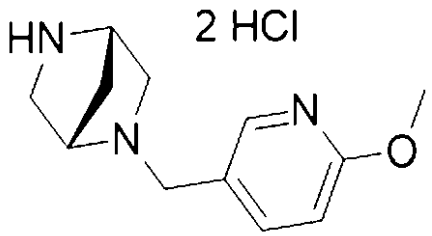
【１２２３】
（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸
【１２２４】
方法１：
【１２２５】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＭＳＯ（５．２２ｍＬ）中の３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．０４６ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－フルオロピリジン（９１９ｍｇ、５．２２ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（３．６１ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）の懸濁液を９０℃で１日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに分配した。有機抽出物を追加の水で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～５０％のヘキサン／ＥｔＯＡｃ）による粗残留物の精製により、表題化合物（１．８０ｇ、収率９７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５４．０（Ｍ＋１）、３５６．１（Ｍ＋２）。
【１２２６】
ステップ２：（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸の調製。ジオキサン（５．７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（１．８０ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３．８７ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$（４１４ｍｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（１．５０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）の混合物を$N_{2(g)}$でスパージし、次いで、８０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。水性抽出物をＤＣＭで洗浄した。ＤＣＭ抽出物の全てを合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をヘキサン（２００ｍＬ）およびエーテル（５０ｍＬ）で５分間超音波処理し、得られた灰色の懸濁液を濾過した。収集した固体をＭｅＯＨで粉砕し、得られた懸濁液を濾過して、白色固体として表題化合物（８４０ｍｇ、収率５２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２０．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１２２７】
方法２：
【１２２８】
（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸の調製。ＤＭＳＯ（９１８μＬ）中の３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチ

ルエステル（１８２ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（８１９ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（６３４ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）の懸濁液を９０℃に加熱し、次いで、水（５ｍＬ）で処理した。得られた混合物を９０℃で１時間撹拌し、次いで、周囲温度に冷却し、濾過して、表題化合物（１．０ｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２０．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２２９】

中間体Ｒ５

【化３２３】



【１２３０】

（１Ｓ，４Ｓ）－２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン二塩酸塩

【１２３１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレートの調製。ＤＣＥ（１２．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－（－）－２，５－ジアザビシクロ（２．２．１）ヘプタン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（６９１．７ｍｇ、５．０４４ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１．６０ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（７２５．４ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

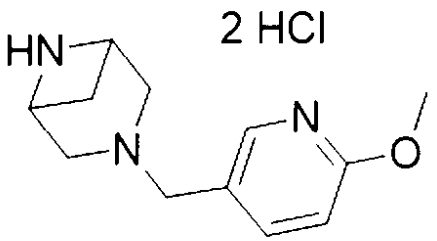
【１２３２】

ステップ２：（１Ｓ，４Ｓ）－２－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（７２５．４ｍｇ、２．２７１ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（５ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌで処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮し、トルエン（３×３ｍＬ）と共沸させて、二塩酸塩として表題化合物（６６３．６ｍｇ、収率９０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３３】

中間体Ｒ６

【化３２４】



【１２３４】

３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン二塩酸塩

【１２３５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートの調製。ＤＣＥ（６．３１ｍＬ）中の３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液を６－メトキシニコチンアルデヒド（３４６ｍｇ、２．５２）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（８０２ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で５時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％［４：１のＤＣＭ：２％ＮＨ$_4$ＯＨを含むＭｅＯＨ］）によって精製して、その後の使用のために十分な純度の表題化合物（４２０ｍｇ、定量的収量）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

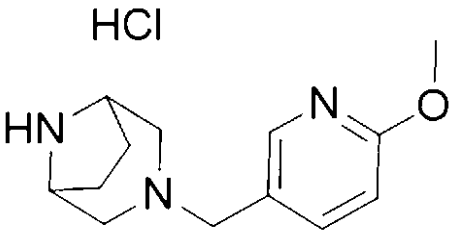
【１２３６】

ステップ２：３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；４２０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液をジオキサン（４ｍＬ）中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた沈殿物を濾過して、二塩酸塩として標題（３４１ｍｇ、収率９３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２３７】

中間体Ｒ７

【化３２５】



【１２３８】

３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩

【１２３９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートの調製。ＤＣＥ（２３．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１．０ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）の溶液を６－メトキシニコチン

アルデヒド（７１１ｍｇ、５．１８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１．５０ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で１日間撹拌し、次いで、追加の６－メトキシニコチンアルデヒド（７１１ｍｇ、５．１８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１．５０ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加した。周囲温度で１日間撹拌した後、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンによって精製して、その後の使用に十分な純度の表題化合物（１．５０ｇ、収率９６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

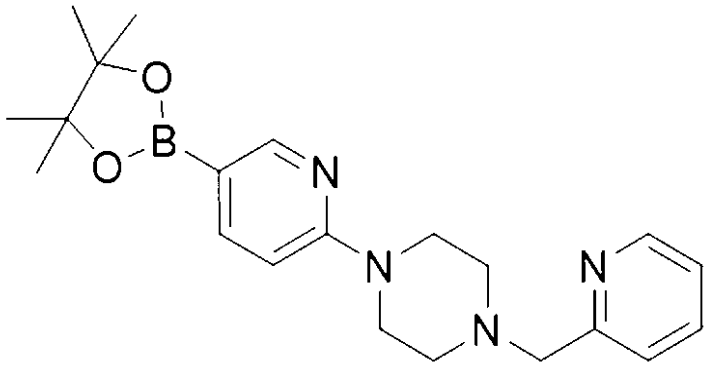
【１２４０】

ステップ２：３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩の調製。ｉＰｒＯＨ（１５ｍＬ）中６Ｎ　ＨＣｌ中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１．５ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、塩酸塩として表題（１．１５ｇ、収率９５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２３４．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４１】

中間体Ｒ９

【化３２６】



【１２４２】

１－（ピリジン－２－イルメチル）－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン

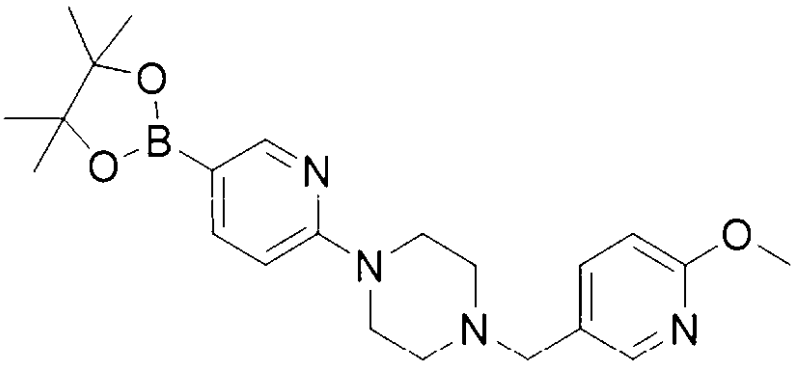
【１２４３】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（１．００ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ピコリンアルデヒド（０．５５６ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）、Ｍｅ$_4$Ｎ（ＡｃＯ）$_3$ＢＨ（１．８２ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１．４５ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、水でクエンチした。クエンチした懸濁液を濾過し、収集した固体を水およびヘキサンで洗浄して、標題化合物（５００ｍｇ、収率３８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９９．１（Ｂ（ＯＨ）$_2$Ｍ＋Ｈ）。

【１２４４】

中間体Ｒ１０

【化３２７】



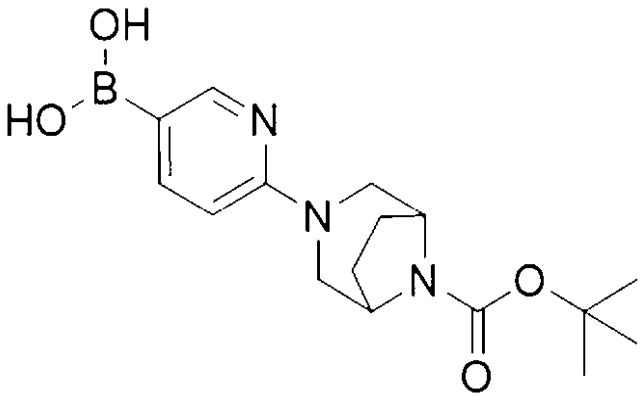
【１２４５】
１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン

【１２４６】
ステップ１：９７％純度の市販の６－メトキシニコチンアルデヒドの精製。　ヘキサン（７５０ｍＬ）中の９７％の市販の６－メトキシニコチンアルデヒド（２００ｇ、１４５８．４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ヒートガンで加熱して、固体のほとんどを溶解した。橙色固体を含む得られた熱溶液を、予熱したフラスコに予熱したフィルター漏斗を通して濾過した。熱濾液を撹拌し、周囲温度にゆっくり冷却させた。室温の溶液を室温で２日間静置した。得られた懸濁液を濾過し、収集した固体をヘキサンで洗浄して、標題化合物（１６３．９３ｇ、回収率８２％）をきれいに得た。

【１２４７】
ステップ２：１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジンの調製。ＤＣＥ（８５ｍＬ）中の１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン（５ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）および６－メトキシニコチンアルデヒド（２．８５ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）の混合物を$NaBH(AcO)_3$（７．３ｇ、３５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２．５時間撹拌し、次いで、真空中で元の体積の半分（約４０ｍＬ）になるまで濃縮した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（４．８６ｍｇ、収率６９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２４８】
中間体Ｒ１１

【化３２８】



【１２４９】

（６－（８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸

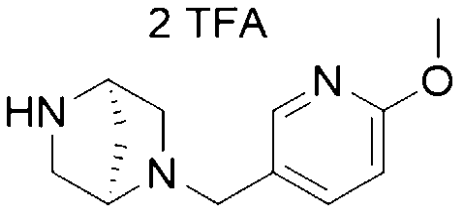
【１２５０】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸塩酸塩（１５３ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１２５ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（３８７ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）の懸濁液を９０℃で１日間撹拌し、次いで、周囲温度まで冷却した。得られた懸濁液を濾過し、固体を収集して、表題化合物（５５ｍｇ、収率３０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５１】

中間体Ｒ１２

【化３２９】



【１２５２】

（１Ｒ，４Ｒ）－２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）

【１２５３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレートの調製。ＤＣＥ（６．３１ｍＬ）中の（１Ｒ，４Ｒ）－２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２５０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液を６－メトキシニコチンアルデヒド（３４６ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（８０２ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（２０ｍｇ、収率５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５４】

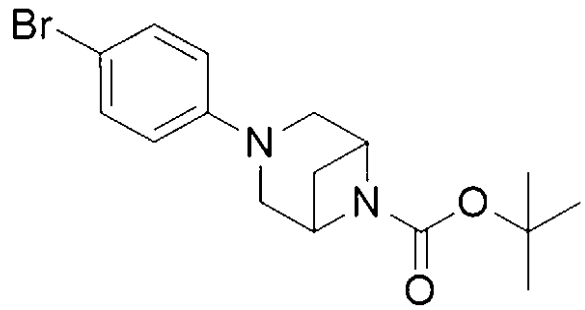
ステップ２：（１Ｒ，４Ｒ）－２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－

２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（０．５ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、ビス－トリフルオロ酢酸塩として表題化合物（２８ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２２０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２５５】

中間体Ｒ１４

【化３３０】



【１２５６】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

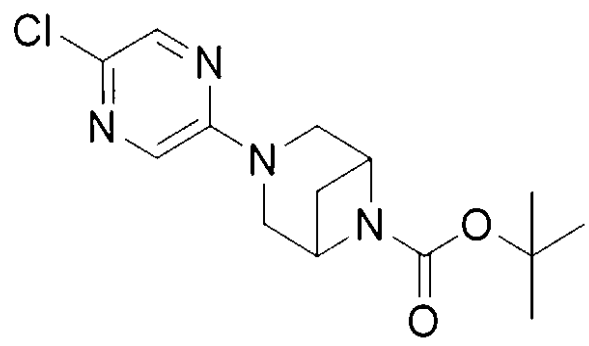
【１２５７】

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（０．５００ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（０．４９１ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_{3(s)}$（１．１５ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１６．８ｍｇ、０．０８８４ｍｍｏｌ）、および２－イソブチリルシクロヘキサン－１－オン（５９．５ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）の混合物を、$アルゴン_{(g)}$で５分間スパージし、次いで、周囲温度で４日間撹拌した。反応混合物を追加のＣｕＩ（１６．８ｍｇ、０．０８８４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、$Ar_{(g)}$で５分間スパージし、３５℃で１時間撹拌した。混合物をブラインとＭＴＢＥとに分配した。有機層を分離し、追加のブラインおよび飽和$NH_4Cl_{(aq)}$で洗浄した。水性抽出物を組み合わせて、ＭＴＢＥで逆抽出した。ＭＴＢＥ抽出物を組み合わせ、次いで、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ）によって精製して、標題化合物（１９０ｍｇ、収率３０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３５３．０（Ｍ＋１）；Ｂｒパターンを有する、３５５．１（Ｍ＋２）。

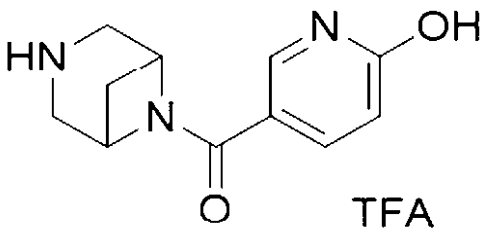
【１２５８】

中間体Ｒ１５

【化３３１】

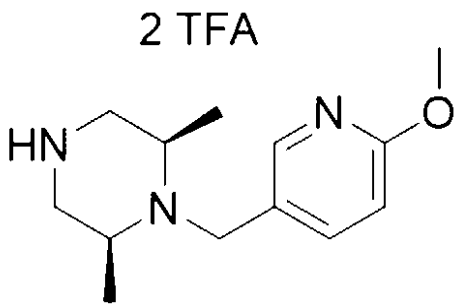


【１２５９】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート
ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（２６６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）、２，５－ジクロロピラジン（２６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（９２７ｍｇ、６．７１ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で２時間撹拌し、次いで、８５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水で希釈し、次の発熱が消えるまで激しく撹拌した。水性混合物をEt_2Oで抽出し、二相混合物を濾過し、分離した。水相をＤＣＭで抽出し、Et_2OおよびＤＣＭ抽出物を組み合わせた。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液として０．０５％のNH_4OHを含むＤＣＭ中１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物（２８６ｍｇ、収率６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３１１．０（Ｍ＋１）；Ｃｌパターンを有する３１３．２（Ｍ＋２）。
【１２６０】
中間体Ｒ１６
【化３３２】



【１２６１】
（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）メタノン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩
【１２６２】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（６－ヒドロキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（０．３６３ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、６－ヒドロキシニコチン酸（０．３８２ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．５９ｍＬ、９．１５ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（０．７６６ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の懸濁液を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭおよび水で希釈した。得られた懸濁液を濾過して、固体として表題化合物（２５０ｍｇ、収率４３％）を得た。
【１２６３】
ステップ２：（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）メタノン２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＤＣＭ（７．８３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（６－ヒドロキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレート（ステップ１；２５０ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（１．２０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、定量的収率を仮定して表題化合物を得た。
【１２６４】
中間体Ｒ１７

【化３３３】



【１２６５】

（２Ｒ，６Ｓ）－１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）

【１２６６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＣＥ（１．１７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液を６－メトキシニコチンアルデヒド（６４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１４８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）の勾配を使用する）によって精製して、標題化合物（２６ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３６．２（Ｍ＋Ｈ）。

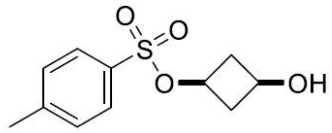
【１２６７】

ステップ２：（２Ｓ，６Ｒ）－１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２６ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）の溶液を１ｍＬのＤＣＭに溶解し、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、次いで、周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（３６ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１２６８】

中間体Ｒ１８

【化３３４】



【１２６９】

（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル４－メチルベンゼンスルホネート

【１２７０】

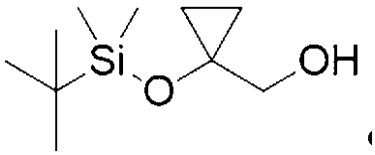
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－（トシルオキシ）シクロブチルピバレート（３．５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却し、次いで、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン中２５重量％、１２．６ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）でゆっくり処理した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。混合物を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏを－７８℃でゆっくり加えることによってクエンチし、次いで、周囲温度に温めた。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を最小量のＭＴＢＥで洗浄した。得られた濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中３０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（１．５４ｇ、収率５９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ

$_3$）δ７．７８（ｄ，２Ｈ），７．３４（ｄ，２Ｈ），４．３７－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．９４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｄ，１Ｈ）。

【１２７１】

中間体Ｒ１９

【化３３５】



【１２７２】

（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メタノール

【１２７３】

ステップ１：メチル１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロパン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（３５ｍＬ）中のメチル１－ヒドロキシ－１－シクロプロパンカルボキシレート（２．０３ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）の溶液をイミダゾール（１．１９ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２．７７ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で６０時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、Ｅｔ$_2$Ｏ（２回）で抽出した。有機抽出物を水（３回）およびブライン（１回）で洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（３．４５ｇ、収率８６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．７１（ｓ，３Ｈ），１．３３－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．１４（ｓ，６Ｈ）。

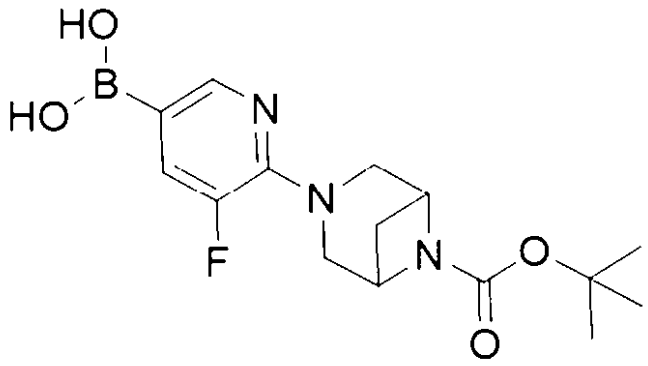
【１２７４】

ステップ２：（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）メタノールの調製。ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のメチル１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロパン－１－カルボキシレート（ステップ１；３．４５ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却し、次いで、トルエン（２５．２ｍＬ、３７．４ｍｍｏｌ）中の２５重量％のＤＩＢＡＬ－Ｈでゆっくり処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、０．５Ｍ ナトリウムカリウムＬ（＋）－酒石酸ナトリウム四水和物（Ｒｏｃｈｅｌｌｅ Ｓａｌｔ；５０ｍＬ）をゆっくり添加することによってクエンチした。クエンチした混合物をＥｔ$_2$Ｏで希釈し、周囲温度で１５分間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を最少量のＥｔ$_2$Ｏで洗浄した。濾液を水（１回）およびブライン（１回）で洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（１．７１ｍｇ、収率５６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．５５－３．５４（ｄ，２Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．７９－０．７６（ｍ，２Ｈ），０．６０－０．５７（ｍ，２Ｈ），０．１２（ｓ，６Ｈ）。

【１２７５】

中間体Ｒ２０

【化３３６】



【１２７６】

（６－（６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸

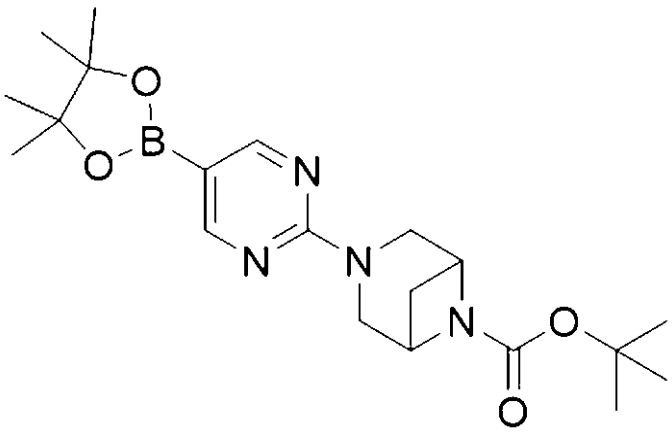
【１２７７】

ジオキサン（６２９μＬ）中の（５，６－ジフルオロピリジン－３－イル）ボロン酸（２０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（ｓ）（１７４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を８０℃で３日間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、さらに精製することなく使用するのに十分な純度の表題化合物（２０ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３３８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２７８】

中間体Ｒ２１

【化３３７】



【１２７９】

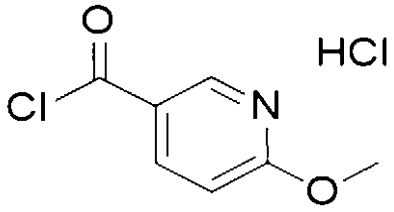
ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

【１２８０】

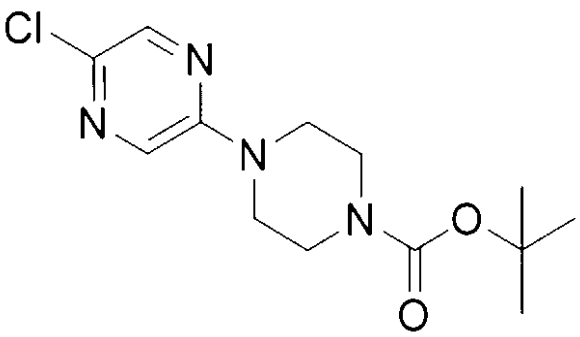
ＤＭＦ（９．２５ｍＬ）中の２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（０．３１１ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（０．３０３ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（０．４８４ｍＬ、２．７８ｍｍｏｌ）の混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で後処理した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中１０～９０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、表題化合物（６８ｍｇ、収率１２％）を得た。

【１２８１】

中間体Ｒ２２
【化３３８】

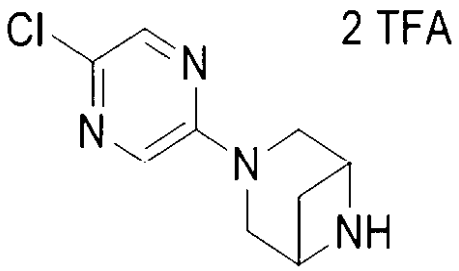


【１２８２】
６－メトキシニコチノイルクロリド塩酸塩
【１２８３】
ＳＯＣｌ$_2$（１ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）中の６－メトキシニコチン酸（１８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の懸濁液を８０℃で３０分間撹拌した。周囲温度に冷却した後、溶液を真空中で濃縮して、粗表題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。
【１２８４】
中間体Ｒ２３
【化３３９】



【１２８５】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロピラジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【１２８６】
ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２，５－ジクロロピラジン（１．０３ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）の溶液を$K_2CO_{3(s)}$（２．８６７ｇ、２０．７４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２８８ｇ、６．９１４ｍｍｏｌ）で逐次的処理し、次いで、７５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分配した。相分離後、有機抽出物を真空中で濃縮して、表題化合物（１．９２８ｇ、収率９３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝１９９．１（Ｍ－Ｂｏｃ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．０７（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，８Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。
【１２８７】
中間体Ｒ２４

【化３４０】



【１２８８】

３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

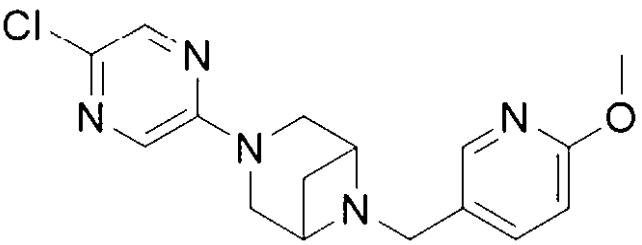
【１２８９】

ＤＣＭ（３．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ１５；３００ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ）の混合物をＴＦＡ（３．０ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をEt_2O（２０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、単離した固体を高真空下で乾燥させて、表題化合物（２８４ｍｇ、６７％収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２１１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１２９０】

中間体Ｒ２５

【化３４１】



【１２９１】

３－（５－クロロピラジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン

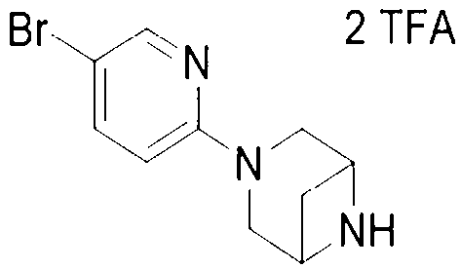
【１２９２】

ＤＣＭ（６．４７ｍＬ）中の３－（５－クロロピラジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｒ２４；２８４ｍｇ、０．６４７ｍｍｏｌ）の溶液を６－メトキシニコチンアルデヒド（２６６ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（６８６ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。ＤＣＭを用いてＰＳフリット中で相分離させた後、有機抽出物を真空中で濃縮して、粗製表題化合物を得、これを定量的収率を仮定してさらに精製することなく次のステップに用いた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２９８．１（Ｍ－Ｃｌ）。

【１２９３】

中間体Ｒ２６

【化３４２】



【１２９４】

３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）

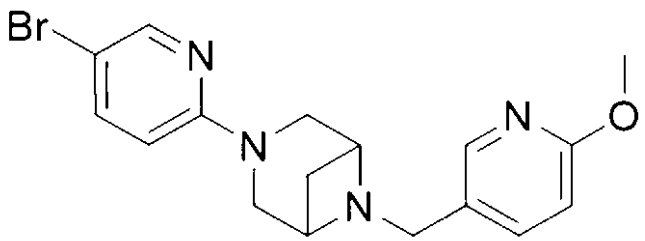
【１２９５】

ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｒ４、ステップ１、方法１；４７０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を、ＴＦＡ（２．０ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物（４７８ｍｇ、収率７５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝２５６．０（Ｍ＋Ｈ）。

【１２９６】

中間体Ｒ２７

【化３４３】



【１２９７】

３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン

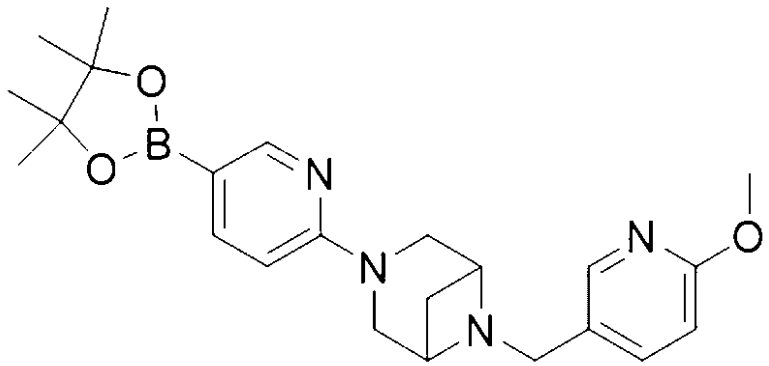
【１２９８】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｒ２６；４７８ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）および６－メトキシニコチンアルデヒド（２６７ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の混合物を$NaBH(AcO)_3$（５５１ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で３０分間撹拌した後、ＴＥＡ（５４４μＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を導入した。反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。得られた混合物を飽和$NaHCO_{3(aq)}$でクエンチし、次いで、二相混合物をＤＣＭで抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（１６３ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７７．１（Ｍ＋Ｈ）。

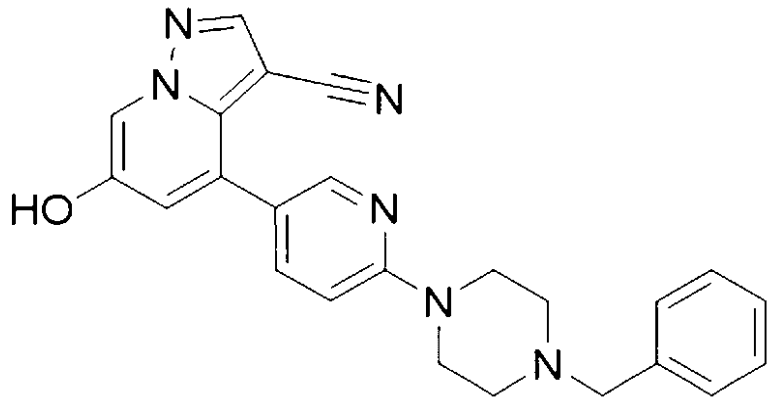
【１２９９】

中間体Ｒ２８

【化３４４】



【１３００】
６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン
【１３０１】
ジオキサン（４．００ｍＬ）中の３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２７；１５０ｍｇ、０．４００）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３０５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2（３２．６ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）、およびＫＯＡｃ（１１８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の混合物を$Ar_{(g)}$でスパージし、次いで、８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として５０～１００％のヘキサン：ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、表題化合物（１１８ｍｇ、収率７０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４１．２（対応するボロン酸Ｍ＋Ｈ）。
【１３０２】
合成例の調製
実施例１
【化３４５】



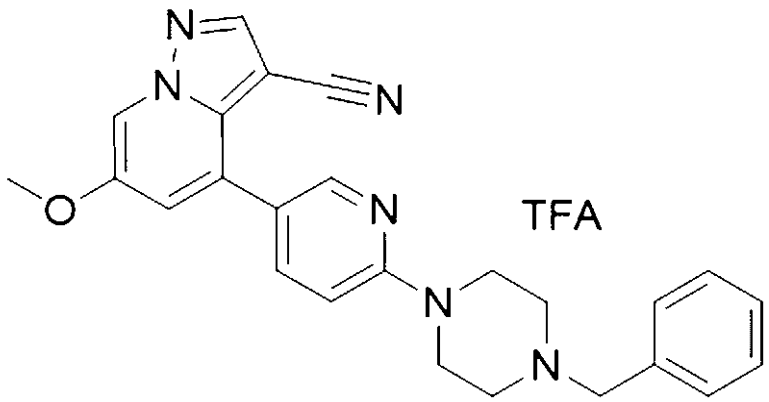
【１３０３】
４－（６－（ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１３０４】
圧力容器内で、４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１；０．２５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、１－ベンジル－４－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン

－２－イル）ピペラジン（中間体Ｒ１；０．４７８ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１２１ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を、２ＭのＮａ$_2$ＣＯ$_{3（ａｑ）}$（２．６３ｍＬ、５．２５ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中に懸濁した。得られた混合物をＮ$_{2（ｇ）}$でスパージした。容器を密封し、混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（１０ｍＬ）で処理した。得られた二相混合物をＰＳフリット中でいくつかに分けたＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$とに分配した。得られた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２６２．５ｍｇ、収率６１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３０５】

実施例２

【化３４６】



【１３０６】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

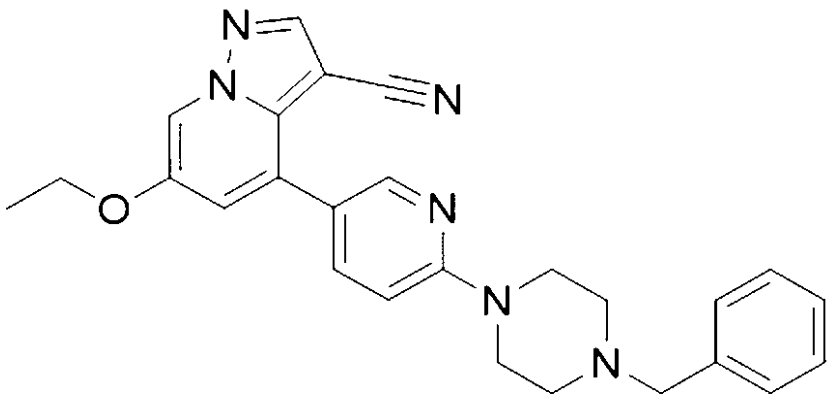
【１３０７】

ＤＭＡ（７５０μＬ）中の６－メトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２；２５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（７８μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）および（ブロモメチル）ベンゼン（１８μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、標題化合物（１１．９ｍｇ、収率３７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４２５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３０８】

実施例３

【化３４７】



【１３０９】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３１０】

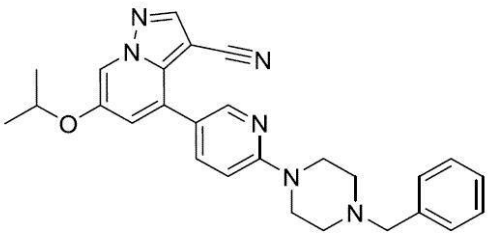
ＤＭＦ（５００μＬ）中の４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；３０ｍｇ、０．０７３１ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（２０．２ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）およびブロモエタン（１０．９μＬ、０．１４６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、５０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のＡＣＮ／H_2O）によって直接精製して、標題化合物（１１．０ｍｇ、収率３４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３１１】

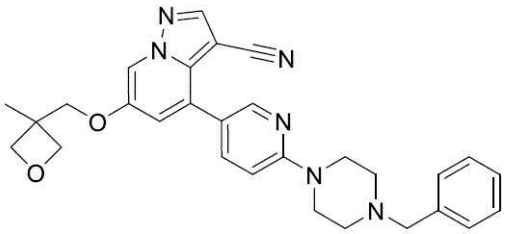
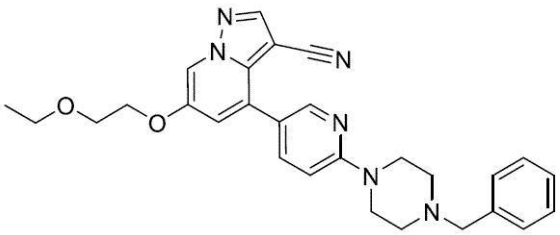
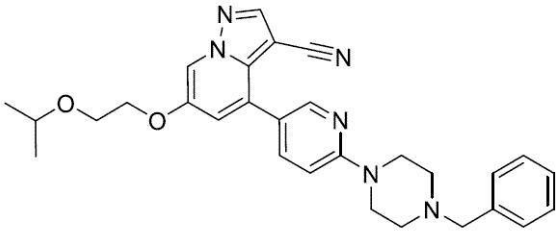
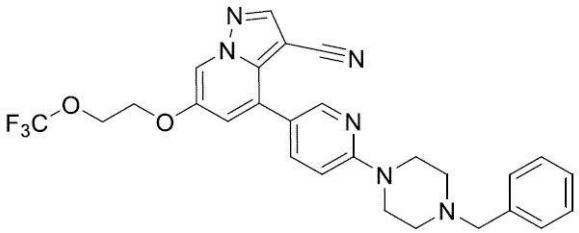
ブロモエタンを適切なハロゲン化アルキルで置き換えて、実施例３の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ａ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配を用いたＣ１８逆相クロマトグラフィーの後、標題化合物の各々をきれいに単離した。注記（＊）がある場合、難分解性の着色不純物を、ＤＣＭ中への連続溶解、活性炭での処理、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）による濾過、および真空中での濃縮によって除去した。

【表８－１】

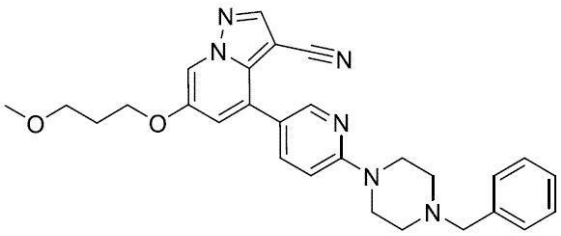
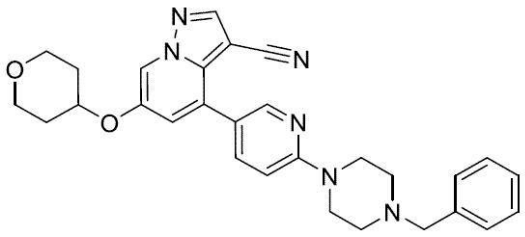
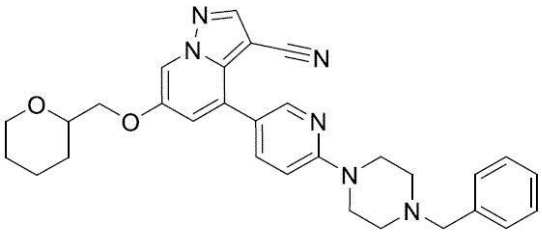
表Ａ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
4		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－イソプロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	453.2(M+H)

【表８－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
5		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	495.2(M+H)
6		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－エトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	483.2(M+H)
7		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－イソプロポキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	497.2(M+H)
8		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	523.2(M+H)

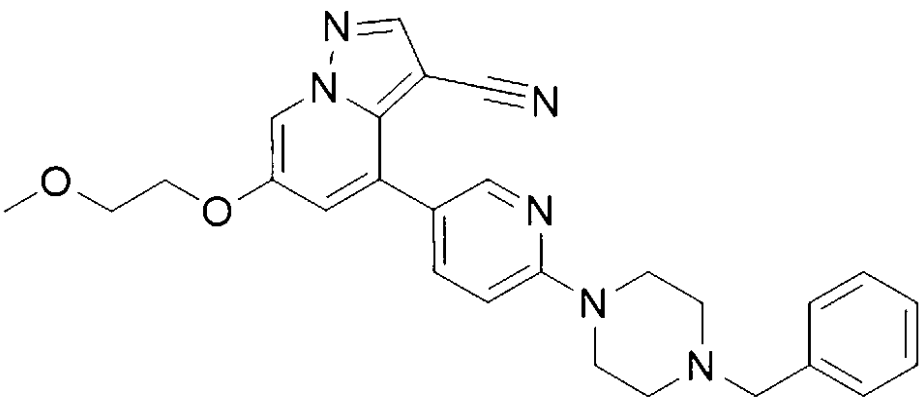
【表８－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
9		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	483.2(M+H)
10		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	495.2(M+H)
11		４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	509.2(M+H)

【１３１２】

実施例１２

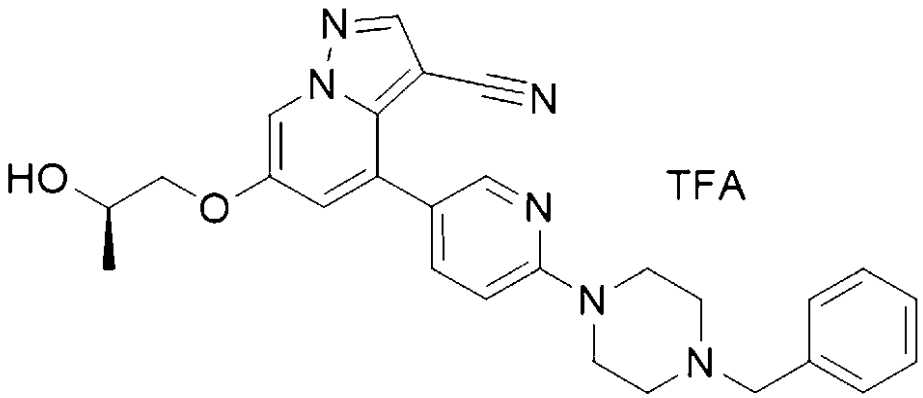
【化３４８】



【１３１３】

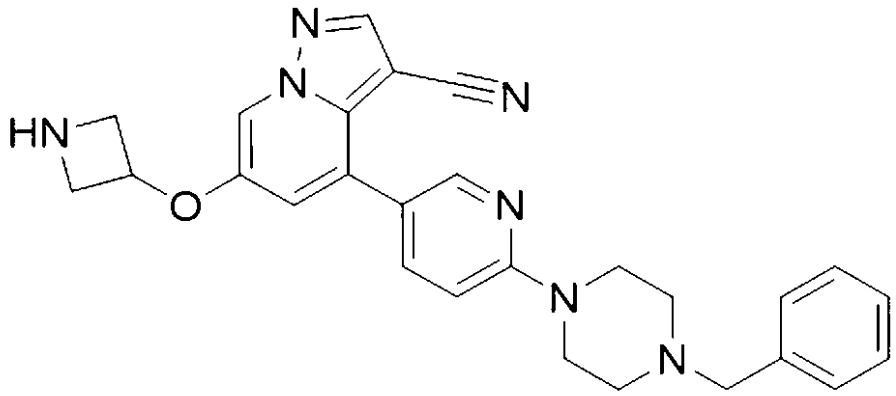
４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３１４】
ＤＭＦ（８００μＬ）中の４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；３２．３ｍｇ、０．０７８７ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（２１．８ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）および２－ブロモエチルメチルエーテル（１４．８μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、５０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１９．３ｍｇ、収率５２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１３１５】
実施例１３
【化３４９】



【１３１６】
（Ｒ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩
【１３１７】
ＤＣＥ（１４５μＬ）／ＭｅＯＨ（５滴）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩の溶液（中間体Ｐ２８；６ｍｇ、０．０１４５ｍｍｏｌ）を、ベンズアルデヒド（３．０７ｍｇ、０．０２８９ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１２．３ｍｇ、０．０５７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物（７．５ｍｇ、収率８９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６８．９（Ｍ＋Ｈ）。
【１３１８】
実施例１４

【化３５０】



【１３１９】

６－（アゼチジン－３－イルオキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３２０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの溶液（実施例１；２７．８ｍｇ、０．０６７８ｍｍｏｌ）を、$K_2CO_{3(s)}$（４６８ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）および１－Ｂｏｃ－３－ヨードアゼチジン（３８．３ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のNH_4OHを含む０～３０％のＤＣＭ－ＭｅＯＨ）による精製によって標題化合物を得て、これをステップ２に直接進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６６．２（Ｍ＋Ｈ）。

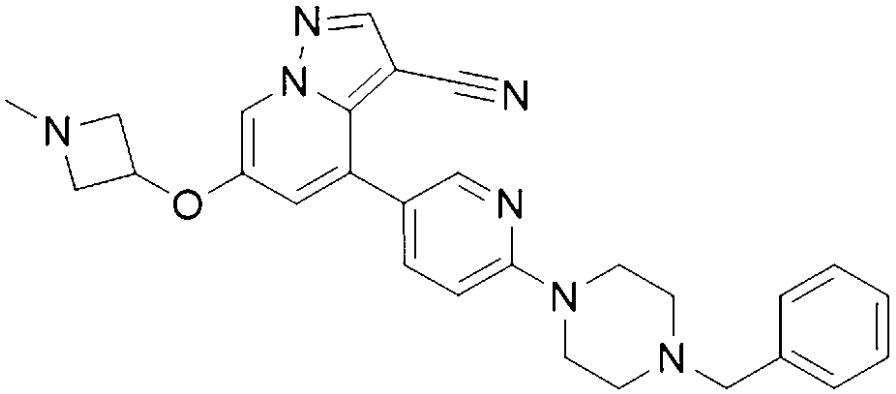
【１３２１】

ステップ２：６－（アゼチジン－３－イルオキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレートの溶液を周囲温度で３０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１６．９ｍｇ、収率５４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３２２】

実施例１５

【化３５１】



【１３２３】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

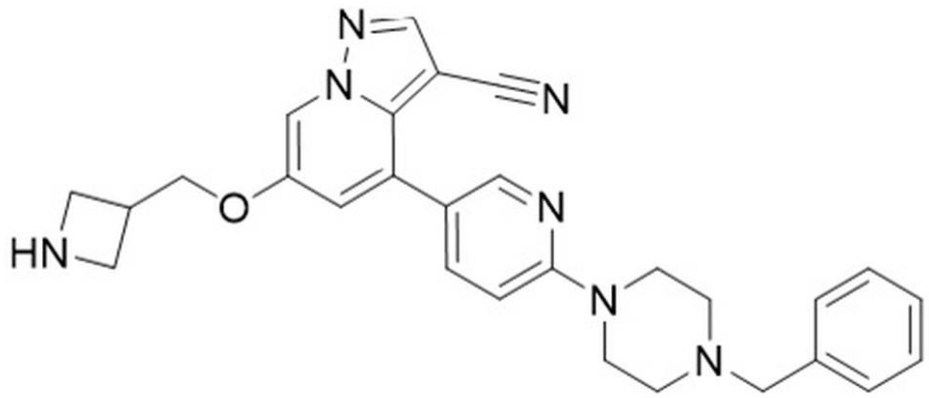
【１３２４】

ギ酸（４０１．９μＬ）中の６－（アゼチジン－３－イルオキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの溶液（実施例１４；１２．４ｍｇ、０．０２６６ｍｍｏｌ）を、ホルムアルデヒド（２００．１μＬ、２．６６４ｍｍｏｌ）で処理した。追加のホルムアルデヒド（２００．１μＬ、２．６６４ｍｍｏｌ）およびギ酸（２００μＬ）を導入する前に、得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を８０℃で６０時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を分離し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６．７ｍｇ、収率４７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３２５】

実施例１６

【化３５２】



【１３２６】

６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３２７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（２．０ｍＬ）中のPPh_3（７７ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（５８μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃混合物を、１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（４．０ｍＬ）中の（４－（６－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；６０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）および１－Ｂｏｃ－アゼチジン－３－イルメタノール（５５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を分離し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２８ｍｇ、収率３３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８０．２（Ｍ＋Ｈ）。

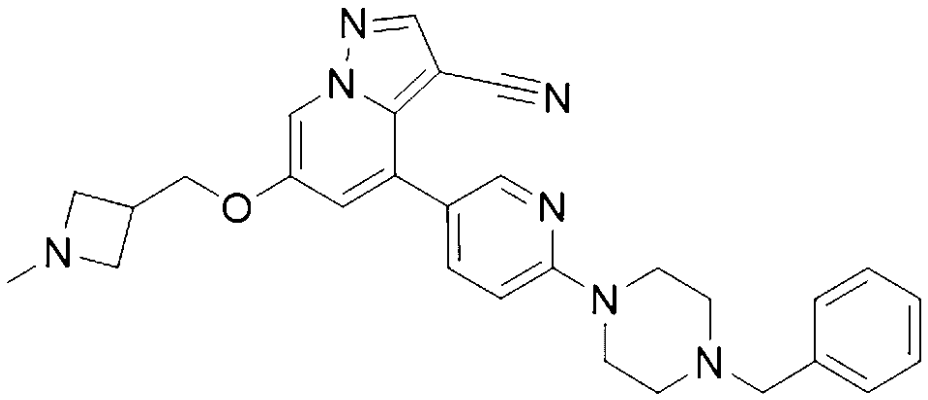
【１３２８】

ステップ２：６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－３－シアノピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの溶液をＴＦＡ（２．０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を分離し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４３ｍｇ、収率６２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３２９】

実施例１７

【化３５３】



【１３３０】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３３１】

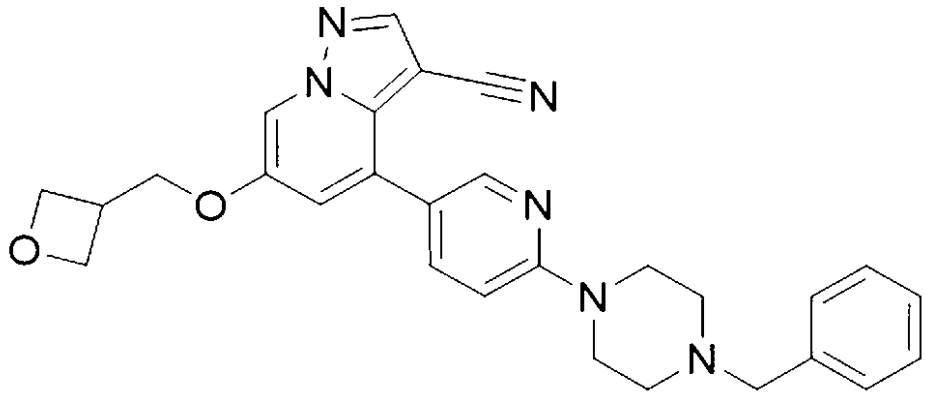
ギ酸（３．４６μＬ）中の６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン

－３－カルボニトリルの溶液（実施例１６；２２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を、ホルムアルデヒド（１．２８μＬ、４５．９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を８０℃で５日間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を組み合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、続いてシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中１０～４０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（３ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３３２】

実施例１８

【化３５４】



【１３３３】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（オキセタン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

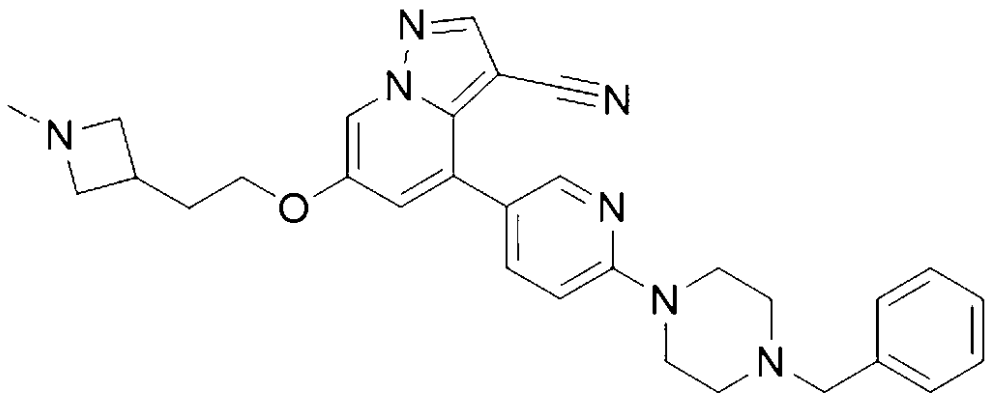
【１３３４】

１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（２．０ｍＬ）中のPPh_3（５１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（３８μＬ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃混合物を、１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（３．０ｍＬ）中の（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；４０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）およびオキセタン－３－イルメタノール（１７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を０℃で１時間、次いで、室温で１時間撹拌した。混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を組み合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２８ｍｇ、収率６０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３３５】

実施例１９

【化３５５】



【１３３６】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３イール）－６－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

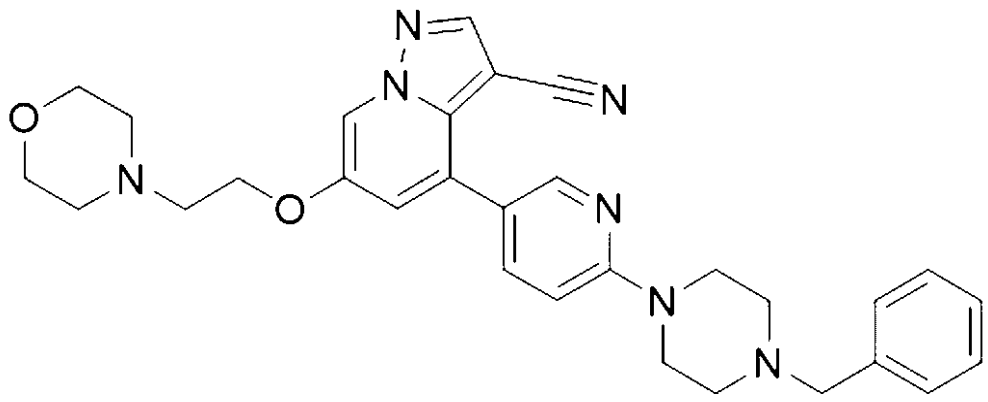
【１３３７】

オキセタン－３－イルメタノールを２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）エタノールで置き換えて、実施例１８に記載したものと同様の手順を用いて標題化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（勾配溶離液としてＤＣＭ中１０～３０％のＭｅＯＨ）の後に、標題化合物（１６ｍｇ、収率３２％）をきれいに単離した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１３３８】

実施例２０

【化３５６】



【１３３９】

４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３４０】

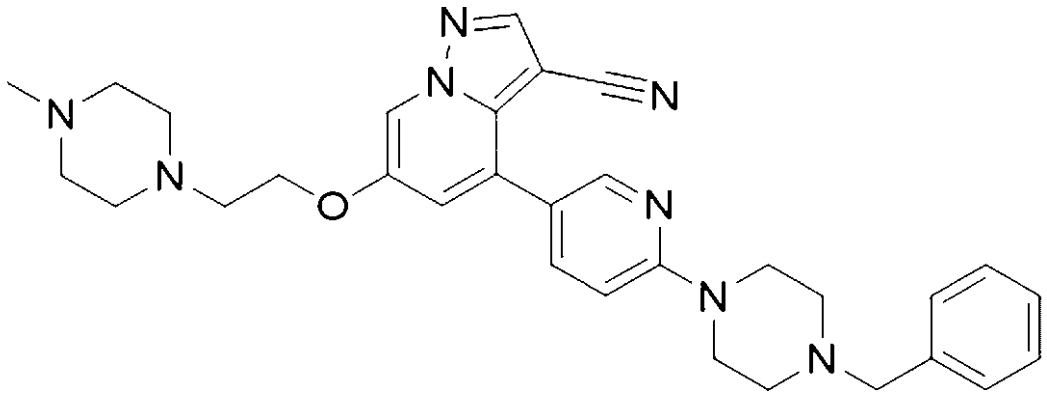
ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；２８．２ｍｇ、０．０６８７ｍｍｏｌ）の溶液を、４－（２－クロロエチル）モルホリン塩酸塩（２５．６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（４７．５ｍｇ、０．３４４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、５０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物のＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）による精製によって、ＴＦＡ塩とし

て標題化合物をきれいに得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$とに分配した。得られた有機抽出物を組み合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（s）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１９．９ｍｇ、収率５５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ^6）δ：８．７０－８．６９（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．３１（ｄ，１Ｈ），７．７８－７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，６Ｈ），６．９３－６．９１（ｄ，１Ｈ），４．２３－４．２０（ｔ，２Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．７４－２．７１（ｔ，２Ｈ），２．５０－２．４７（ｍ，８Ｈ）。

【１３４１】

実施例２１

【化３５７】



【１３４２】

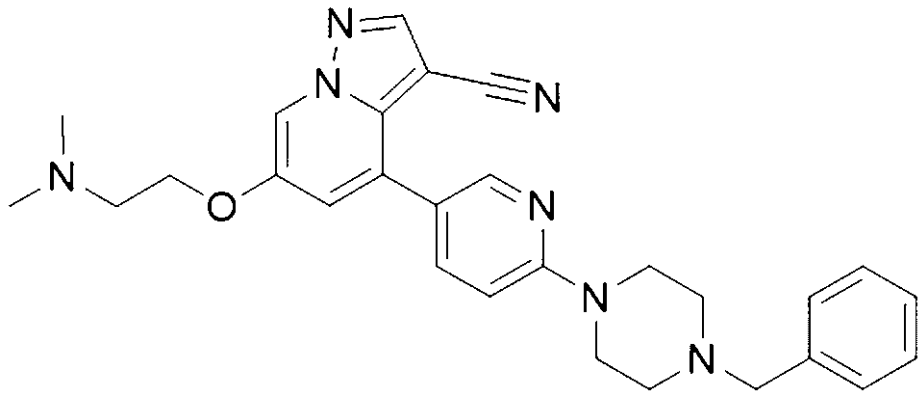
４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３４３】

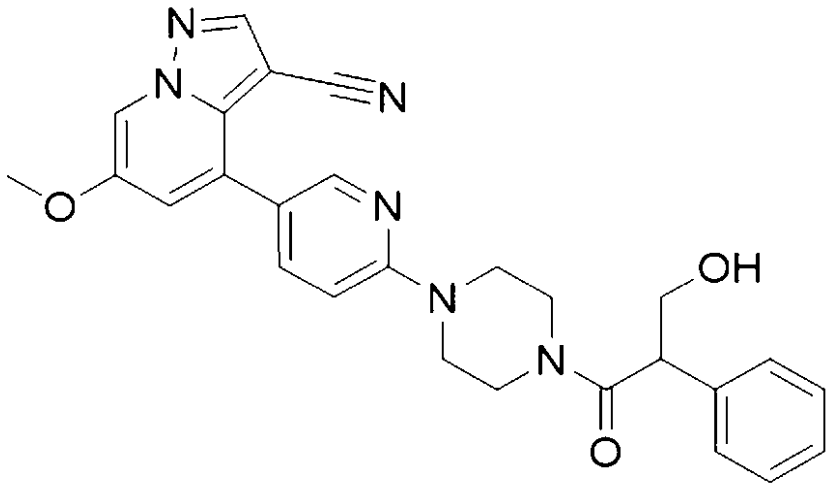
１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（１．０ｍＬ）中のＰＰｈ$_3$（３２．６ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＡＤ（２４．５μＬ、０．１２４ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１５分間撹拌した。得られた０℃混合物を、１：１のＤＣＭ：ＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の（４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１；３４．０ｍｇ、０．０８２８ｍｍｏｌ）および１－（Ｎ－ヒドロキシエチル）－４－メチルピペラジン（１４．３ｍｇ、０．０９９４ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）による粗残渣の精製によって、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$との間で分配することによって塩を遊離塩基に変換した。得られた有機抽出物を組み合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（s）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２０．１ｍｇ、収率４５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ^6）δ：８．７０－８．６９（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．３１（ｄ，１Ｈ），７．７８－７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，５Ｈ），６．９３－６．９１（ｄ，１Ｈ），４．２１－４．１８（ｔ，２Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．１８－３．１３（ｑ，２Ｈ），２．７３－２．７０（ｔ，２Ｈ），２．５０－２．４７（ｍ，８Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．３２－１．２８（ｔ，２Ｈ）。

【１３４４】

実施例２２
【化３５８】



【１３４５】
４－（６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１３４６】
１－（Ｎ－ヒドロキシエチル）－４－メチルピペラジンをＮ，Ｎ－ジメチルエタノールアミンで置き換えて、実施例２１に記載したものと同様の手順を用いて標題化合物を調製した。塩を遊離塩基に変換した後、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のNH_4OHを含む１～３０％のＤＣＭ－ＭｅＯＨ）による追加の精製を行い、標題化合物（１２．２ｍｇ、収率３７％）をきれいに単離した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１３４７】
実施例２３
【化３５９】



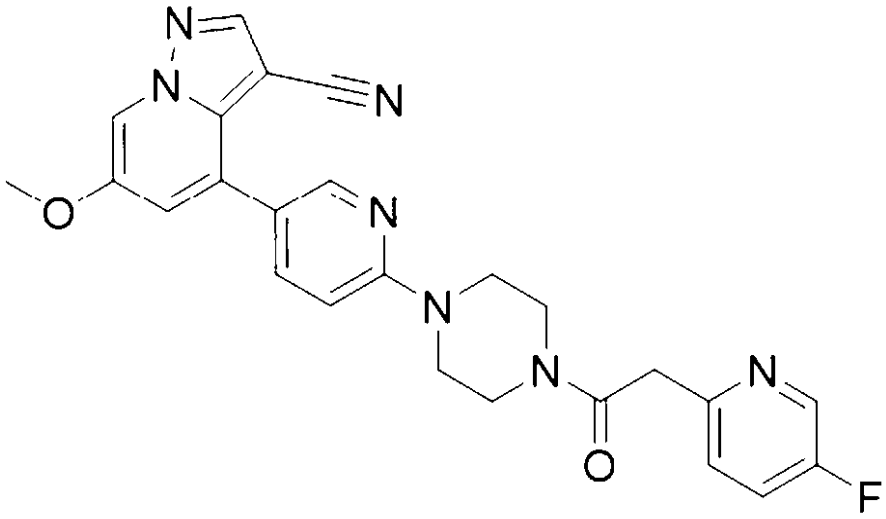
【１３４８】
４－（６－（４－（３－ヒドロキシ－２－フェニルプロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１３４９】
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－メトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２；２５ｍｇ、０．０７４８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（７８．１μＬ、０．４４９ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシ－２－フェニルプロパン酸（２４．８ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ

）、およびＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０～７５％のＡＣＮ／水）による粗残渣の精製によって、標題化合物（１５．７ｍｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３５０】

実施例２４

【化３６０】



【１３５１】

４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

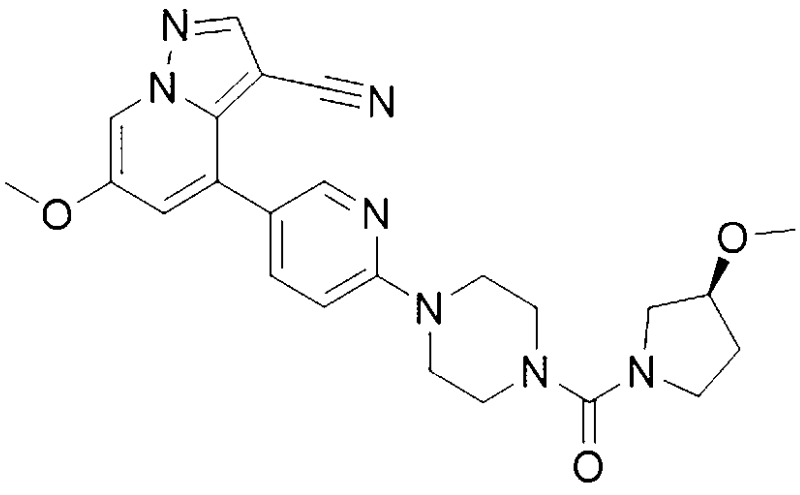
【１３５２】

３－ドロキシ－２－フェニルプロパン酸を２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸で置き換えて、５当量の代わりに６当量のＤＩＥＡを使用して、実施例２３に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１７ｍｇ、収率４５％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７２．２（Ｍ＋Ｈ）。

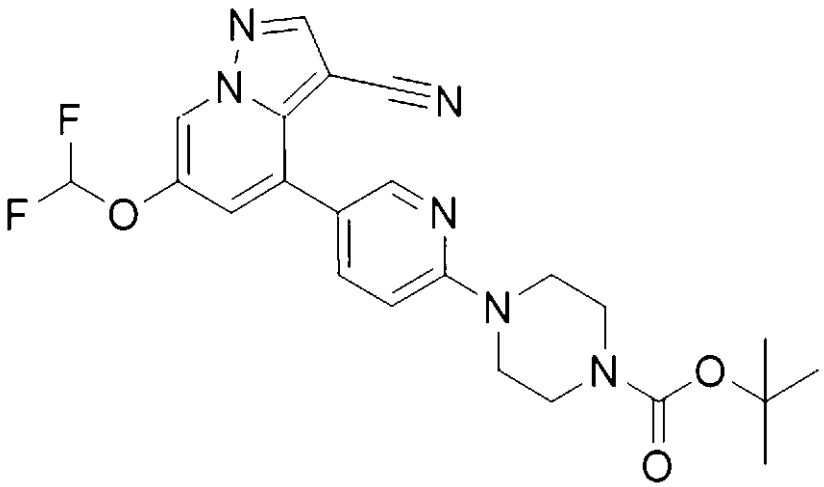
【１３５３】

実施例２５

【化３６１】



【１３５４】
（Ｓ）－６－メトキシ－４－（６－（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１３５５】
ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１、パートＢのステップ６；２０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、（Ｓ）－（６－（４－（３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体Ｒ２；４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および２Ｍの$K_2CO_{3(aq)}$（７９μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、５分間$N_{2(g)}$でパージした。混合物をＸ－Ｐｈｏｓ（７．６ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（３．６ｍｇ、０．００４０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、５分間$N_{2(g)}$で再びパージした。得られた脱気混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～５０％、２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）による粗残渣の精製によって、標題化合物（２２ｍｇ、収率５８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１３５６】
実施例２６
【化３６２】



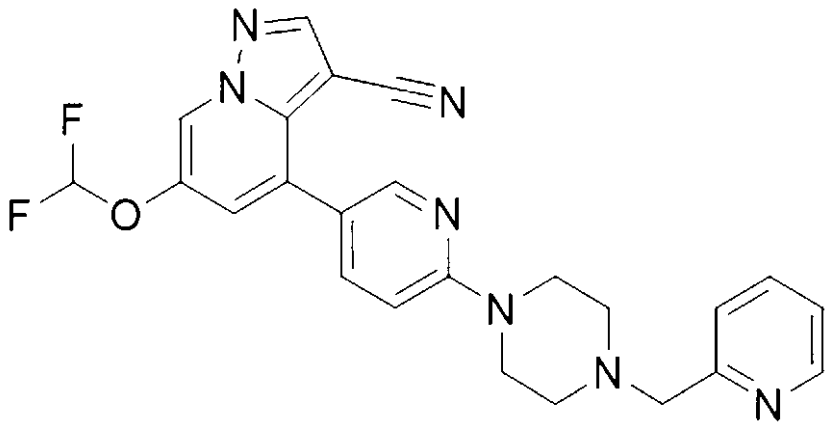
【１３５７】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（ジフルオロメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【１３５８】
ＡＣＮ（２ｍＬ）および３０重量％の$KOH_{(aq)}$（１．７８ｍＬ、０．３５７ｍｍｏｌ）中の圧力容器中で、容器を密封する前に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；１５０ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）の溶液を、－７８℃に冷却し、次いで、２－クロロ－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタノン（２６２．９μＬ、１．７８４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１時間の間にわたって周囲温度に温め、続いて８０℃で４時間撹拌した。室温に冷却したときに、得られた混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、生じた乳状液をガラスフリットを通して濾過した。乳状液から分離した後、有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカク

ロマトグラフィー（勾配溶離液として０～７５％のアセトン／ヘキサン）によって精製して、標題化合物（５８ｍｇ、収率３５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１３５９】

実施例２７

【化３６３】



【１３６０】

６－（ジフルオロメトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３６１】

ステップ１：６－（ジフルオロメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（ジフルオロメトキシ）ピラゾロ［１，５－］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液（実施例２７、５７ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を、ｉＰｒＯＨ中の５～６ＭのＨＣｌ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（５１．２ｍｇ、収率９５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７１．１（Ｍ＋Ｈ）。

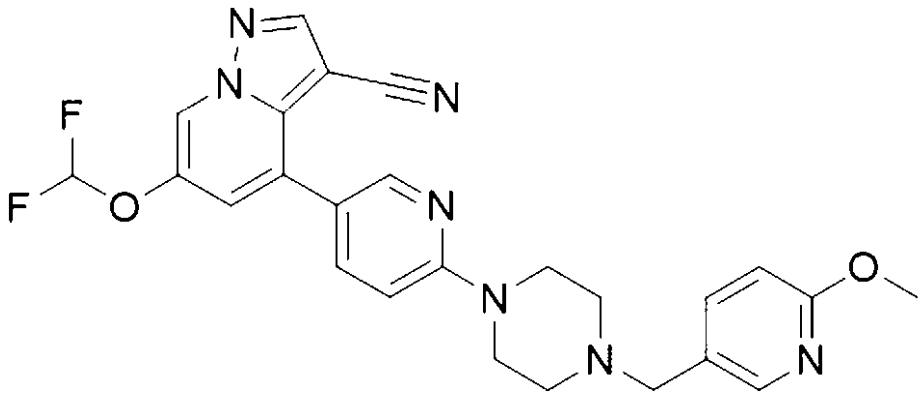
【１３６２】

ステップ２：６－（ジフルオロメトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調整。ＤＣＥ（１．３ｍＬ）中の前のステップからの６－（ジフルオロメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の溶液（１５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を、ピコリンアルデヒド（６．５μＬ、０．０６８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１７時間撹拌し、次いで、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）でクエンチした。クエンチした混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のアセトン／ヘキサンを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１４．０ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６２．１（Ｍ＋Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ－８１．９（１Ｆ），－８２．１（１Ｆ）。

【１３６３】

実施例２８

【化３６４】

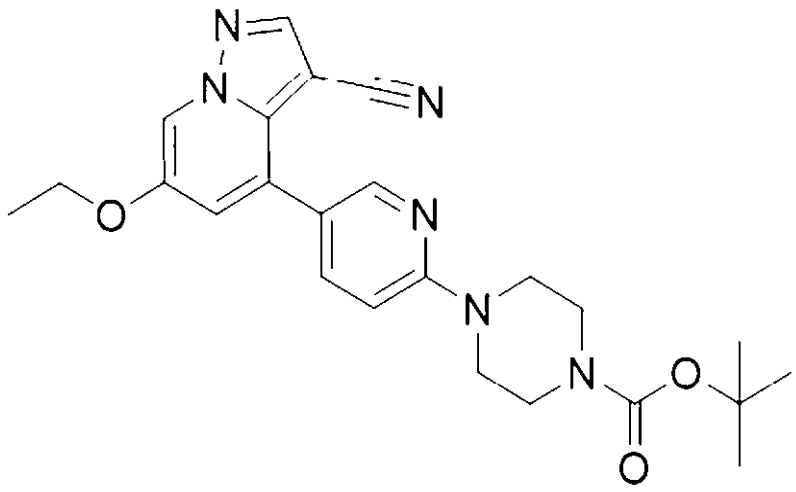


【１３６４】
６－（ジフルオロメトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３６５】
ピコリンアルデヒドを６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換えて、実施例２７に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１２．５ｍｇ、収率７５％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ－８１．９（１Ｆ），－８２．１（１Ｆ）。

【１３６６】
実施例２９

【化３６５】



【１３６７】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

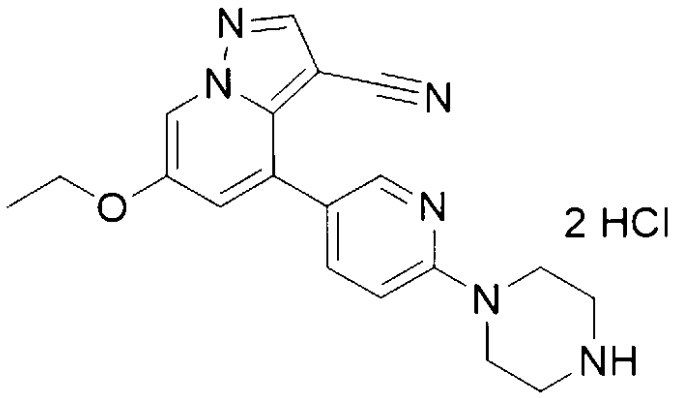
【１３６８】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；４００ｍｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）の混合物を、$K_2CO_{3(s)}$（２６３ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）およびブロモエタン（１４２μＬ、１．９０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、５０℃で１９時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／

水）によって直接精製して、標題化合物（２８９ｍｇ、収率６８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３６９】

実施例３０

【化３６６】



【１３７０】

６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

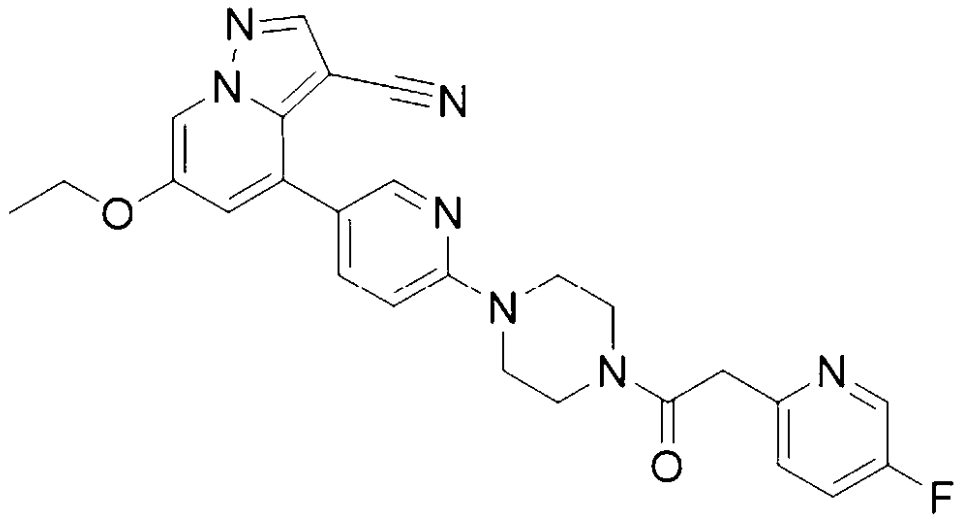
【１３７１】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの溶液（実施例２９；１４８ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで滴下処理し、次いで、周囲温度で５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、Et_2O（３×１０ｍＬ）と共沸させて、二塩酸塩として標題化合物をきれいに得た（１１６ｍｇ、定量的収率）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１３７２】

実施例３１

【化３６７】



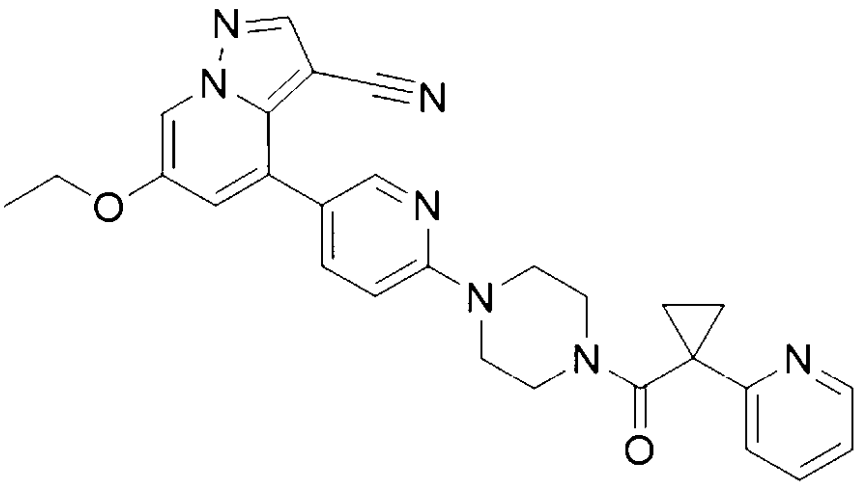
【１３７３】

６－エトキシ－４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３７４】
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（０．０３０ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸（１６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中２％のNH_4OHを含む０～１００％の２０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製した。標題化合物を含有する画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、次いで、ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）で粉砕した。得られた白色沈殿物を濾過によって収集し、標題化合物（３．２ｍｇ、収率８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８６．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：８．３８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．６Ｈｚ），８．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３Ｈｚ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．３，２．７Ｈｚ），７．３７（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．３，１．６Ｈｚ），７．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０），６．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ），４．０７（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．６３－３．５７（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）。

【１３７５】
実施例３２

【化３６８】

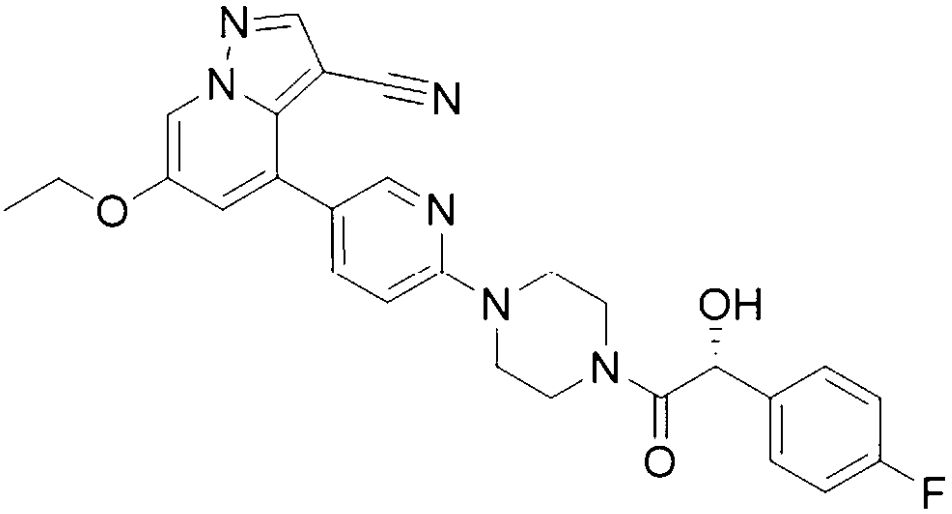


【１３７６】
６－エトキシ－４－（６－（４－（１－（ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３７７】
２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸を１－（ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボン酸で置き換えて、実施例３１に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１４．９ｍｇ、収率３５％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３７８】
実施例３３

【化３６９】



【１３７９】

（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

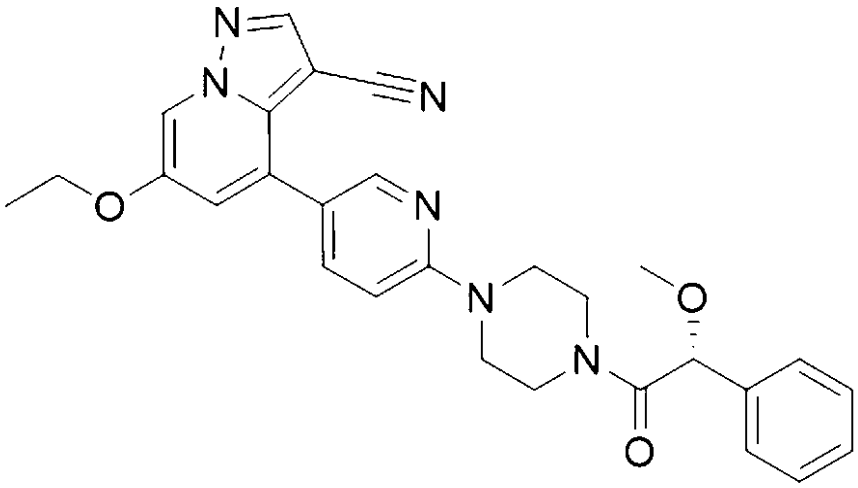
【１３８０】

２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸を（Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酢酸で置き換えて、実施例３１に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。手順に対する追加の変更は、使用されるＤＩＥＡの量を増加させること（５当量）および反応時間を１時間に低減することを含んだ。シリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで１０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）の後に、標題化合物（１７ｍｇ、収率６２％）をきれいに単離した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３８１】

実施例３４

【化３７０】



【１３８２】

（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

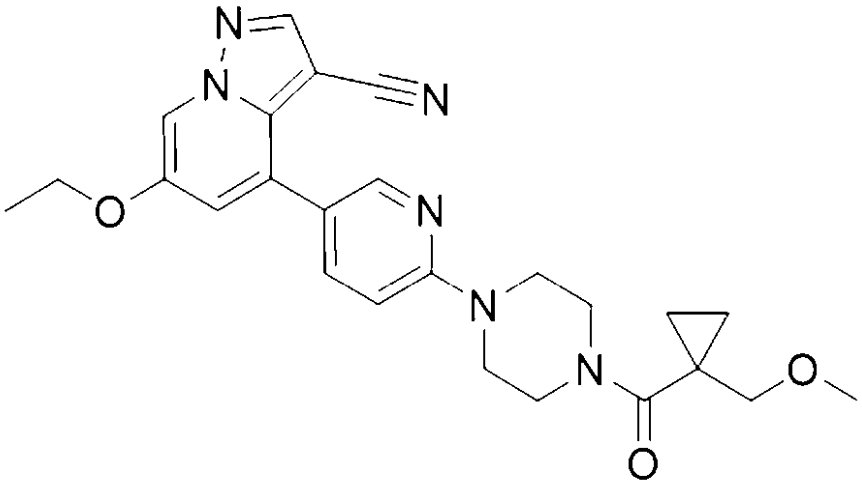
【１３８３】

ＤＣＭ（１．７２ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（６０μＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（１７．２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３９．３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（１９．９ｍｇ、収率４７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９７．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ：８．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），７．７４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０，２．７ Ｈｚ），７．４６－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ），６．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ），３．８８－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６５ Ｈｚ）。

【１３８４】

実施例３５

【化３７１】



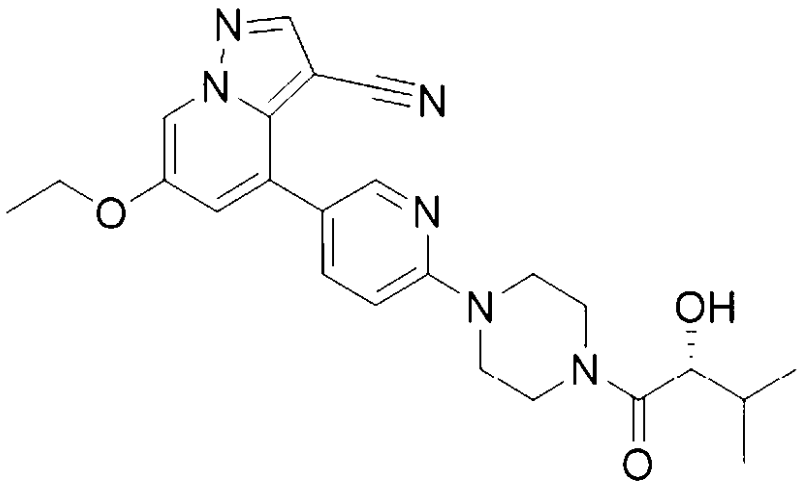
【１３８５】

６－エトキシ－４－（６－（４－（１－（メトキシメチル）シクロプロパン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

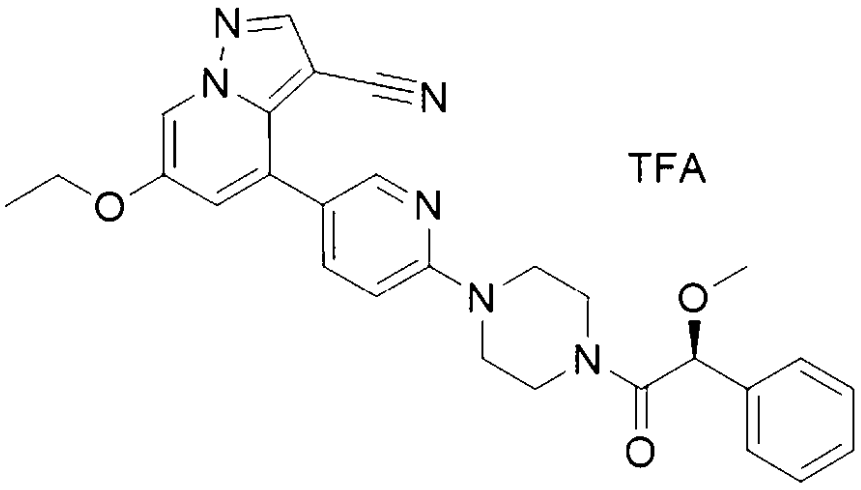
【１３８６】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；１０．８ｍｇ、０．０８２７ｍｍｏｌ）、１－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸（１０．８ｍｇ、０．０８２７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２４．０μＬ、０．１３８ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（２６．２ｍｇ、０．０６８９ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。塩を飽和$NaHCO_{3(aq)}$（２ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）とに分配した。水性抽出物を追加のＥｔＯＡｃで洗浄した。ＥｔＯＡｃ抽出物を組み合わせて真空中で濃縮した。シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のアセトン）により得られた粗製生成物の精製によって、標題化合物（６．１ｍｇ、収率１９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３８７】
実施例３６
【化３７２】



【１３８８】
（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１３８９】
１－（メトキシメチル）シクロプロパンカルボン酸を（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸に置き換えて、４当量のＤＩＥＡを使用して、実施例３５に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１０．８ｍｇ、収率２８％）を単離した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４８．９（Ｍ＋Ｈ）。
【１３９０】
実施例３７
【化３７３】



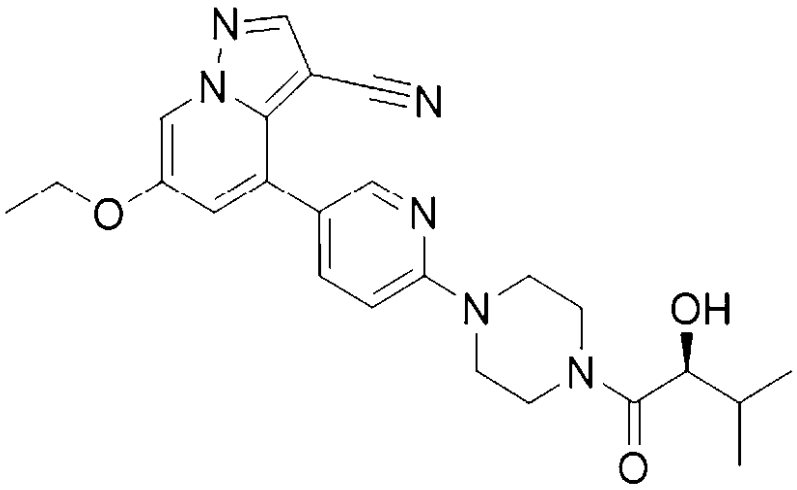
【１３９１】
（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩
【１３９２】
ＤＣＭ（１．７２ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリ

ジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；３０ｍｇ、０．０８６１ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｓ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（１７．２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３９．３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６０．０μＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、標題化合物（１３．９ｍｇ、収率３２．５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１３９３】

実施例３８

【化３７４】



【１３９４】

（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１３９５】

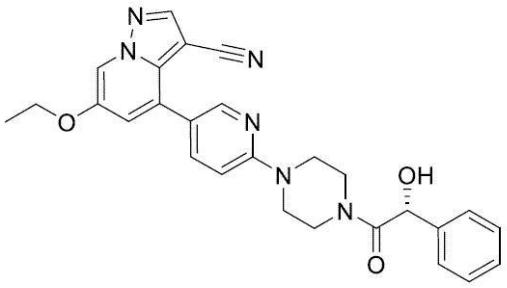
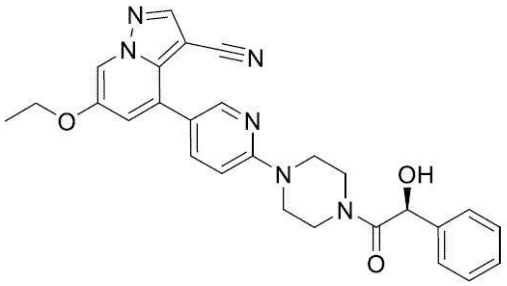
ＤＣＭ（１．７２ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；１０．８ｍｇ、０．０８２７ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸（１２．２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３９．３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（６０．０μＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。塩を飽和$NaHCO_{3(aq)}$で中和し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１３．６ｍｇ、収率３５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４８．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１３９６】

（Ｓ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸を適切なカルボン酸で置き換えて、実施例３８の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｂ中の化合物を調製および精製して、塩を遊離塩基に変換した（＊の注記がある場合を除く）。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。

【表９】

表Ｂ

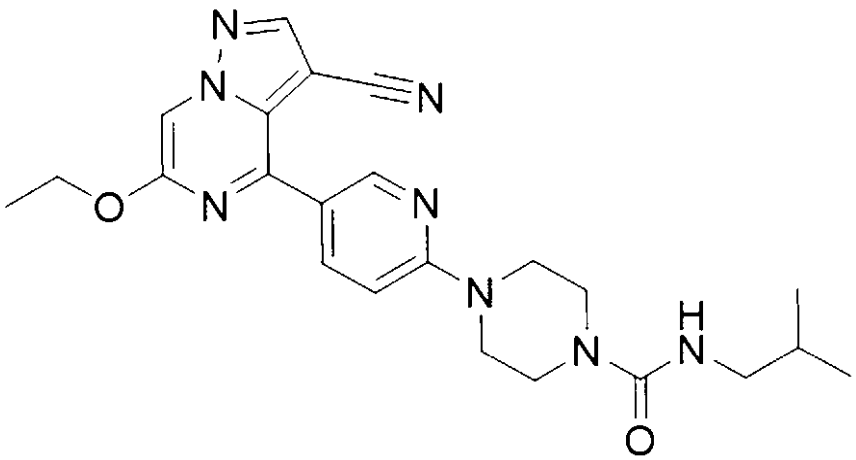
実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
39		（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	482.8(M+H)
40		（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	482.8(M+H)

＊ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ－HCO_3　ＰＭ　ＳＰＥフィルターを通して濾過することによって遊離塩基を得た

【１３９７】

実施例４１

【化３７５】



【１３９８】

４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

【１３９９】

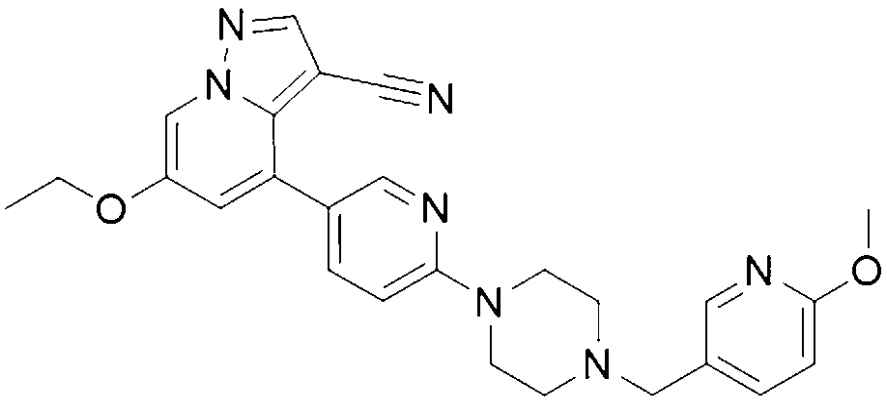
無水ＤＭＡ（１ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例３０；１０．８ｍｇ、０．０８２７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（４５．１μＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で０．５時間撹拌した。混合物を、水でクエンチする前に、１－イソシアナート－２－メチルプロパン（８．５４ｍｇ、０．０８６１ｍｍｏ

ｌ）で滴下処理し、室温で１時間撹拌した。得られた白色沈殿物を濾過によって収集し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のアセトン）によって精製して、標題化合物（１４．８ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４７．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１４００】

実施例４２

【化３７６】



【１４０１】

６－エトキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４０２】

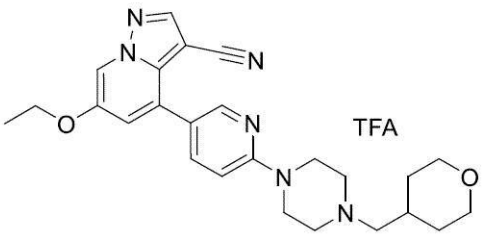
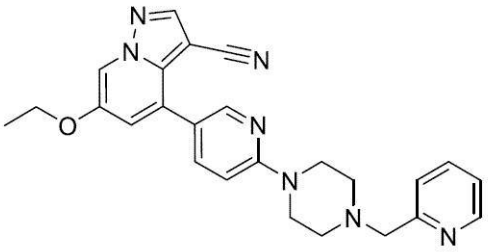
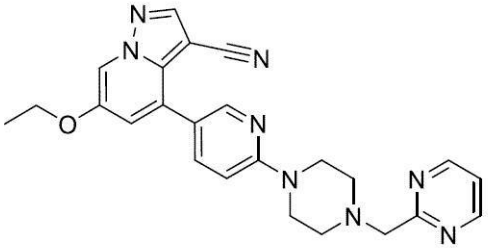
ＤＣＥ（８６１μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例３０；３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（２４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のアセトン）によって精製して、標題（２３ｍｇ、収率５７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６９．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１４０３】

６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例４２の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｃ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。いくつかのクロマトグラフィー条件は、標題化合物のＴＦＡ塩の単離をもたらした。注記（＊）がある場合、無塩の標題化合物を単離するために、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ－ＨＣＯ$_3$ＭＰ　ＳＰＥフィルターを使用した追加の中和が必要であった。

【表１０】

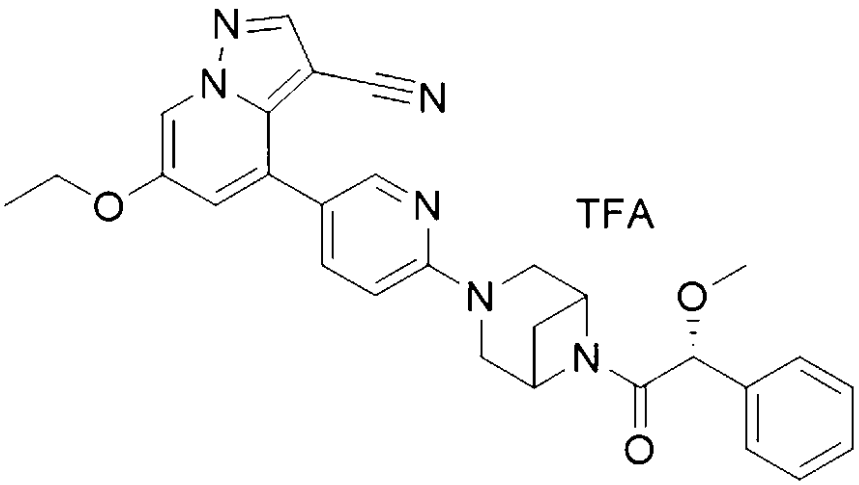
表C

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
43		６－エトキシ－４－（６－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	447.2(M+H)
44		６－エトキシ－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	440.2(M+H)
45		６－エトキシ－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	441.2(M+H)

【１４０４】

実施例４６

【化３７７】



【１４０５】

６－エトキシ－４－（６－（６－（（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）－

３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

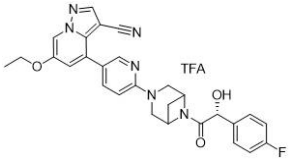
【１４０６】

ＤＣＭ（９５４μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ７；１７．２ｍｇ、０．０４７７ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（９．５２ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１．８ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３３．３μＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。塩を一晩凍結乾燥させて、標題化合物（１６．１ｍｇ、収率６６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４０７】

実施例４７

【化３７８】



【１４０８】

６－エトキシ－４－（６－（６－（（Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－）イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

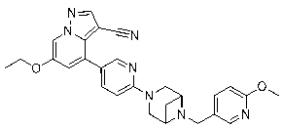
【１４０９】

ＤＣＭ（９５４μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ７；１７．２ｍｇ、０．０４７７ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシ酢酸（９．７４ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１．８ｍｇ、０．０５７３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３３．３μＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。塩を一晩凍結乾燥させて、標題化合物（８．８ｍｇ、収率３６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４１０】

実施例４８

【化３７９】



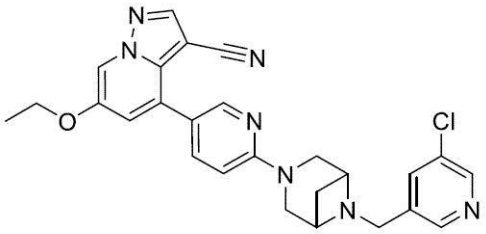
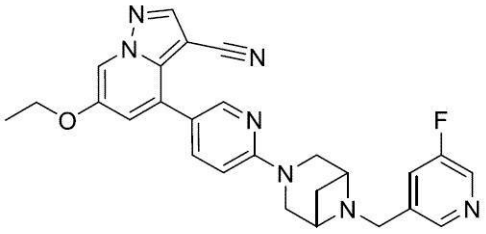
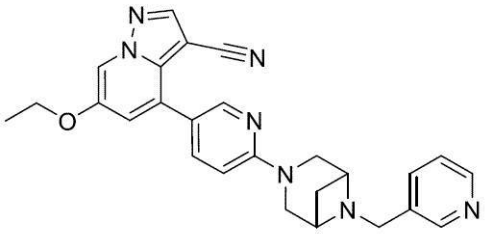
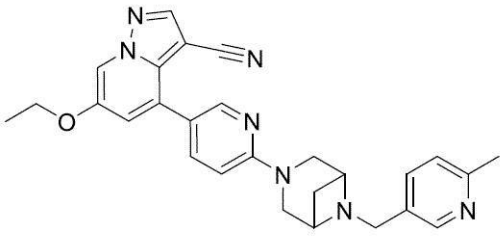
【１４１１】

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

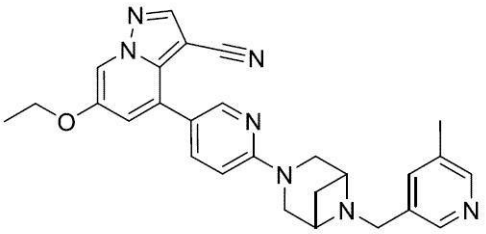
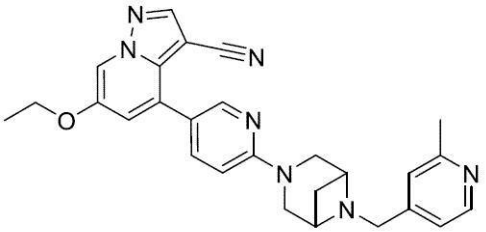
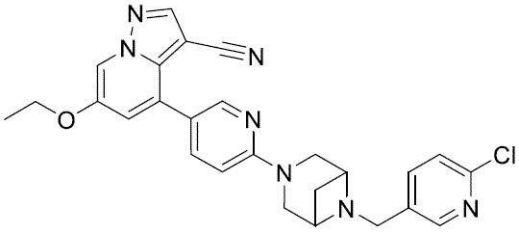
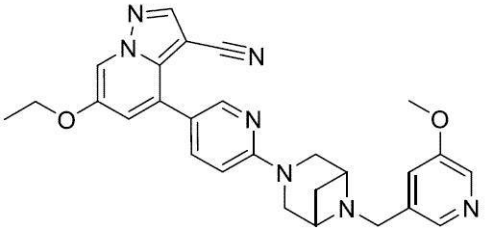
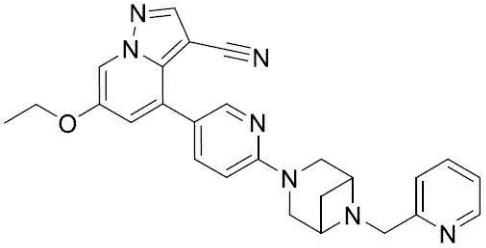
【１４１２】
ＤＣＥ（４７２μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ７；３４ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（２６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１０ｍｇ、収率２２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１４１３】
６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例４８の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｄ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。いくつかのクロマトグラフィー条件は、標題化合物のＴＦＡ塩の単離をもたらした。注記（＊）がある場合、無塩の標題化合物を単離するために、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ－ＨＣＯ$_3$　ＭＰ　ＳＰＥフィルターを使用した追加の中和が必要であった。

【表１１－１】

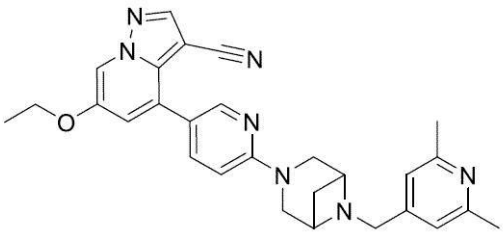
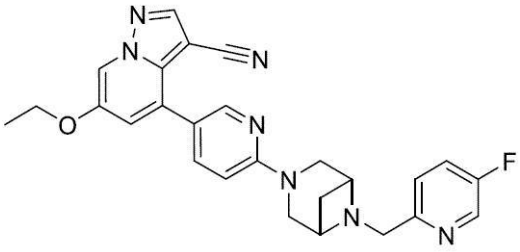
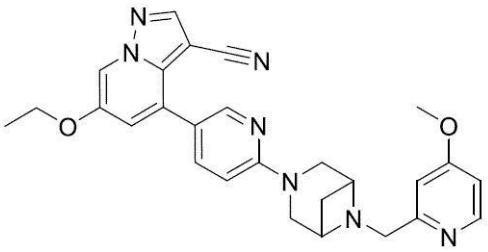
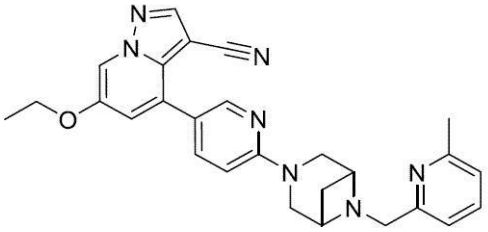
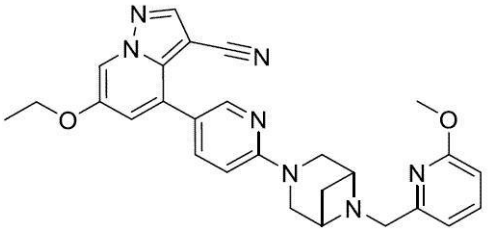
表D

実施例番号	構造	化学名	MS（apci）m/z
49		4−（6−（6-（（5−クロロピリジン−3−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）−6−エトキシピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	486.2(M+H)
50		6−エトキシ−4−（6−（6-（（5−フルオロピリジン−3−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	470.2(M+H)
51		6−エトキシ−4−（6−（6−（ピリジン−3−イルメチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン-3-カルボニトリル	452.2(M+H)
52		6-エトキシ-4-（6-（6-（（6-メチルピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	466.2(M+H)

【表１１－２】

53		6−エトキシ−4−（6−（6−（（5−メチルピリジン−3−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	466.2(M+H)
54		6-エトキシ-4-（6-（6-（（2-メチルピリジン-4-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	466.2(M+H)
55		4-（6-（6-（（6-クロロピリジン-3-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-エトキシピラゾロ[1,5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	486.2(M+H)
56		6−エトキシ−4−（6−（6−（（5−メトキシピリジン−3−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	482．2（M＋H）
57		6−エトキシ−4−（6−（6−（ピリジン−2−イルメチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン-3-カルボニトリル	452.2(M+H)

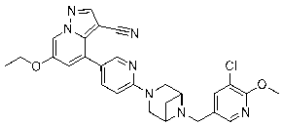
【表１１－３】

58		4-（6-（6-（（2,6-ジメチルピリジン-4-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）-6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニトリル	480.2(M+H)
59		6−エトキシ−4−（6−（6-（（5−フルオロピリジン−2−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	470.2(M+H)
60		6−エトキシ−4−（6−（6-（（4−メトキシピリジン−2−イル）メチル）−3，6−ジアザビシクロ［3．1．1］ヘプタン−3−イル）ピリジン−3−イル）ピラゾロ［1，5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	482．2（M＋H）
61		6-エトキシ-4-（6-（6-（（6-メチルピリジン-2-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	466.2(M+H)
62		6-エトキシ-4-（6-（6-（（6-メトキシピリジン-2-イル）メチル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）ピリジン-3-イル）ピラゾロ[1,5−a］ピリジン−3−カルボニトリル	482．2（M＋H）

【１４１４】

実施例６３

【化３８０】



【１４１５】

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

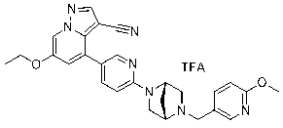
【１４１６】

ＤＣＭ（６９２μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ７；３０ｍｇ、０．０６９２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（３０．１μＬ、０．１７３ｍｍｏｌ）で処理した。室温で５分間撹拌した後、反応混合物を５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（１３．１ｍｇ、０．０７６２ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２９．３ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた懸濁液をＤＣＭで希釈し、次いで、均質溶液が形成されるまでＭｅＯＨで滴下処理した。クエンチした混合物を真空中で濃縮した後、残渣をシリカクロマトグラフィー（最初にヘキサン、続いて勾配溶離液として２％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物をきれいに得た（１９．８ｍｇ、収率５５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）

【１４１７】

実施例６４

【化３８１】



【１４１８】

６－エトキシ－４－（６－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ピリジン－３）－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

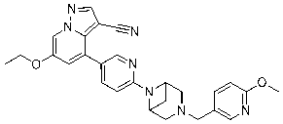
【１４１９】

ＤＭＳＯ（７０９μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；２０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，４Ｓ）－２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン二塩酸塩（中間体Ｒ５；６２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、およびＫ$_2$ＣＯ$_{3(s)}$（４９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物（３２ｍｇ、収率７６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４２０】

実施例６５

【化３８２】



【１４２１】

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

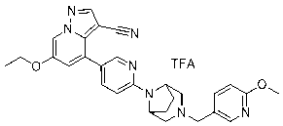
【１４２２】

ＤＭＳＯ（７０９μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；２０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン二塩酸塩（中間体Ｒ６；２３ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌した。追加の３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン二塩酸塩（３７ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を導入し、反応混合物を１１０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、中和するためにＡｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰ　ＳＰＥチューブを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して標題化合物（１０ｍｇ、収率２９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４２３】

実施例６６

【化３８３】



【１４２４】

６－エトキシ－４－（６－（３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

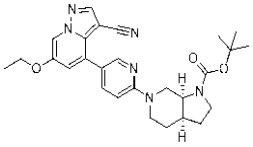
【１４２５】

ＤＭＳＯ（７０９μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；２０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）、３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（中間体Ｒ７；５７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で撹拌し、ＬＣＭＳによって完了を監視した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、標題化合物（１．０ｍｇ、収率３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１４２６】

実施例６７

【化３８４】



【１４２７】

ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－６－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート

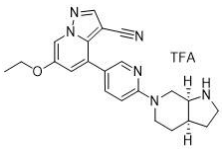
【１４２８】

ＤＭＳＯ（５００μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；６０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（９６．２ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（１２０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）で処理し、９０℃で１０時間撹拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、１：１のNH_4OH／水でクエンチした。クエンチした混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２０～９０％のＡＣＮ／水）によって精製して、標題化合物（７７．１ｍｇ、収率７４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４２９】

実施例６８

【化３８５】



【１４３０】

６－エトキシ－４－（６－（（３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ＴＦＡ塩）

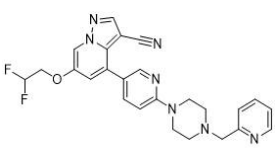
【１４３１】

ＤＣＭ（５００μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－６－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－カルボキシレート（実施例６７；７７．１ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１２０．８μＬ、１．５８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で５時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．０１％のＴＦＡを含む水中５～９５％ＡＣＮ）によって精製して、標題化合物（５１．４ｍｇ、収率８４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３８９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４３２】

実施例６９

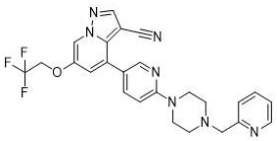
【化３８６】



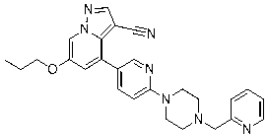
【１４３３】

６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－

カルボニトリル
【１４３４】
ＤＣＥ（６１９μＬ）中の６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ８；２３．８ｍｇ、０．０６１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ピコリンアルデヒド（１１．７μＬ、０．１２４ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３９．４ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のアセトン）によって精製して、標題化合物（１５．０ｍｇ、収率５１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７６．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１４３５】
実施例７０
【化３８７】



【１４３６】
４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１４３７】
ＤＣＥ（６１９μＬ）中の４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ９；２４ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の溶液を、ピコリンアルデヒド（１１．４μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３７．４９４ｍｇ、０．１７８９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のアセトン）によって精製して、標題化合物（１４．６ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９４．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１４３８】
実施例７１
【化３８８】

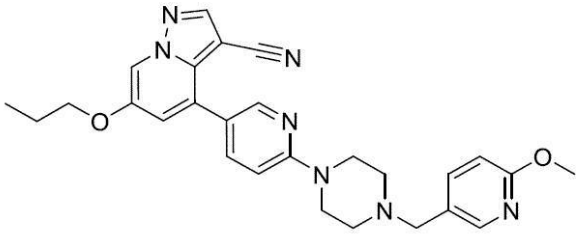
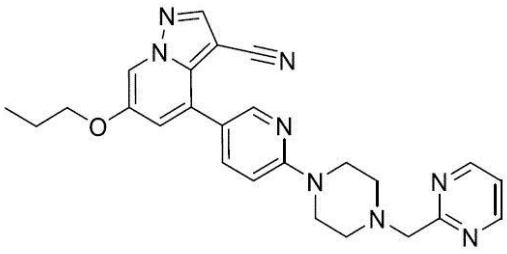


【１４３９】
６－プロポキシ－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１４４０】
ＤＣＥ（７１７μＬ）中の４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１０；２６ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）の溶液を、ピコリンアルデヒド（６．９μＬ、０．０７２ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４５．６ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（２３．５ｍｇ、収率７２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５４．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１４４１】

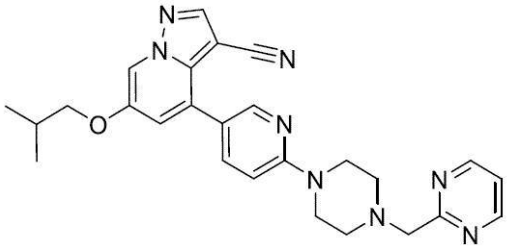
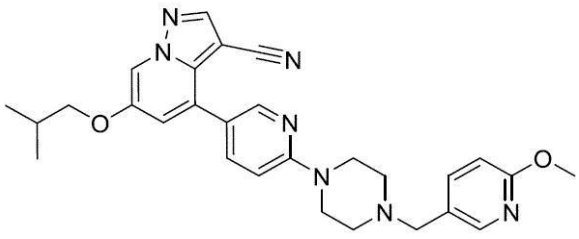
ピコリンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、および／または中間体Ｐ１０を表ＡＡからの適切な中間体で処理し、実施例７１の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｅ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。いくつかのクロマトグラフィー条件は、標題化合物のＴＦＡ塩の単離をもたらした。注記（＊）がある場合、塩をＤＣＭに溶解し、続いて溶液を飽和$NaHCO_3$（ａｑ）およびブラインで逐次的に抽出し、組み合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮することによってＴＦＡ塩の追加の中和を達成し、標題化合物の遊離塩基を単離した。

【表１２－１】

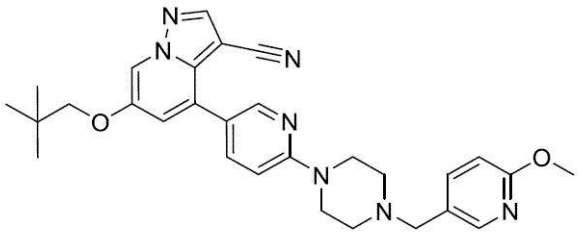
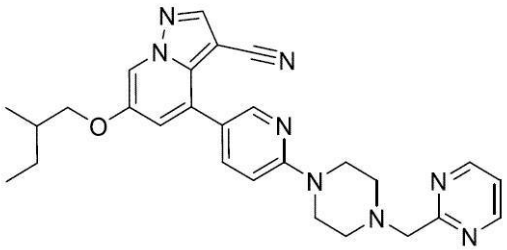
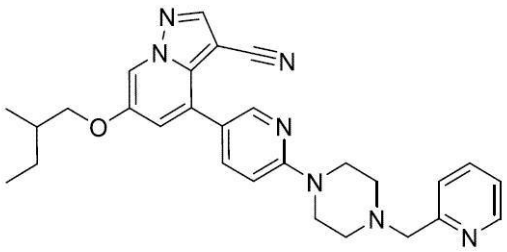
表Ｅ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
72		４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－プロポキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	484.2(M+H)
73		６－プロポキシ－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３	455.2(M+H)

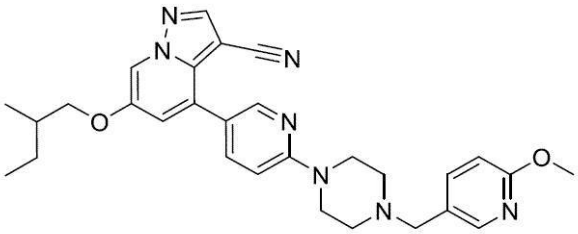
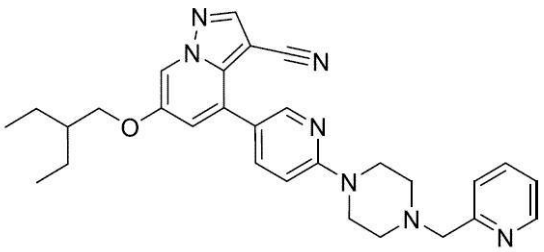
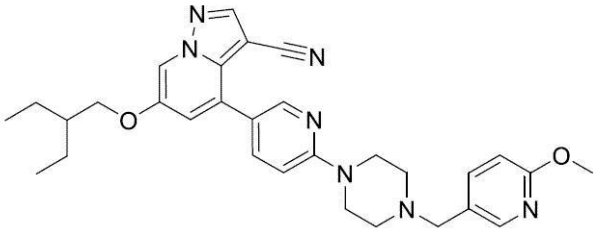
【表１２－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
74		６－イソブトキシ－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	468.2(M+H)
75		６－イソブトキシ－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	469.2(M+H)
76		６－イソブトキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピ	498.2(M+H)

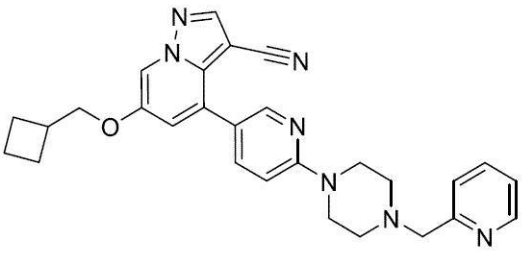
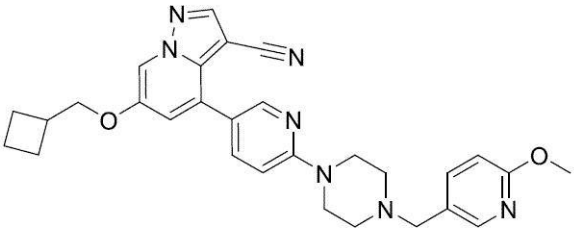
【表１２－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		リジン－３－カルボニトリル	
77		４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ネオペンチルオキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	512.3(M+H)
78		６－（２－メチルブトキシ）－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	483.3(M+H)
79		６－（２－メチルブトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ	482.3(M+H)

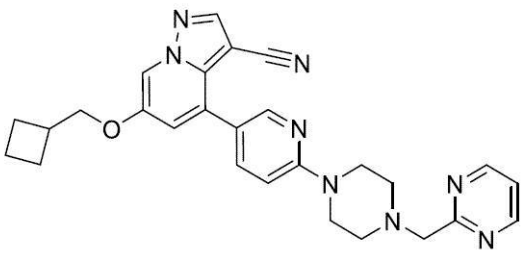
【表１２－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
80		４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メチルブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	512.3(M+H)
81		６－（２－エチルブトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	496.3(M+H)
82		６－（２－エチルブトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イ	526.3(M+H)

【表１２－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		ル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
83		６－（シクロブチルメトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	480.2(M+H)
84		６－（シクロブチルメトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)

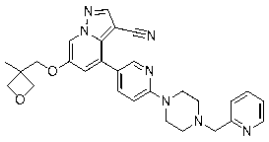
【表１２－６】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
85		６－（シクロブチルメトキシ）－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	481.2(M+H)

【１４４２】

実施例８６

【化３８９】



【１４４３】

６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

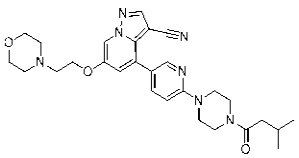
【１４４４】

ＤＭＦ（５００μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１６；１７．３ｍｇ、０．０４２０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、$K_2CO_{3(s)}$（１１．６ｍｇ、０．０８４１ｍｍｏｌ）および３－（ブロモメチル）－３－メチルオキセタン（１２μＬ、０．０８４１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで、ＡＣＮ（０．３ｍＬ）で希釈し、濾過し、ＡＣＮですすいだ。濾液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（２．１ｍｇ、収率１０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４４５】

実施例８７

【化３９０】



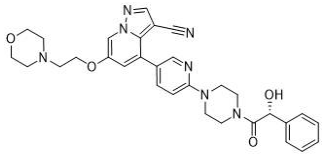
【１４４６】

４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４４７】
ＤＣＭ（１．１ｍＬ）中の６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１７；２１．７ｍｇ、０．０５０１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（３４．９μＬ、０．２００ｍｍｏｌ）および塩化イソバレリル（７．３２μＬ、０．０６０１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液として２０：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（１８ｍｇ、収率７０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４４８】
実施例８８

【化３９１】

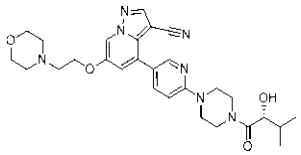


【１４４９】
（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４５０】
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１７；２２ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｄ－（－）－マンデル酸（１１．６ｍｇ、０．０７６１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（８８．４μＬ、０．５０７ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で１６時間撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。この塩を、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を組み合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、勾配溶離液として真空中で濃縮して、標題化合物（２５ｍｇ、収率８７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４５１】
実施例８９

【化３９２】



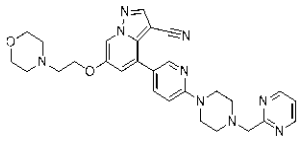
【１４５２】
（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４５３】
Ｄ－（－）－マンデル酸を（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸（１．２当量）で置き換えて、ＨＡＴＵ（１．２当量）およびＤＩＥＡ（１０当量）の量を増加させ、実施例８８に記載されているものと同様の手順を用いて、標題化合物（２１ｍｇ、収率８３％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４５４】

実施例９０

【化３９３】



【１４５５】

６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

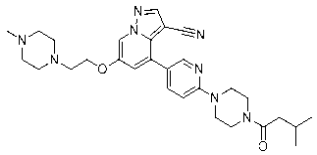
【１４５６】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－（２－モルホリノエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１７；１６ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ピリミジン－２－カルバルデヒド（１４．０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、$NaBH(AcO)_3$（１５．６ｍｇ、０．０７３８ｍｍｏｌ）、および酢酸（２２．２ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で３日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水で抽出した。次いで、組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって、次いでシリカクロマトグラフィー（溶離液として２０：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ、続いて１０：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨの段階的勾配を使用する）によって精製して、標題化合物を得た（９ｍｇ、収率４６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４５７】

実施例９１

【化３９４】



【１４５８】

４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

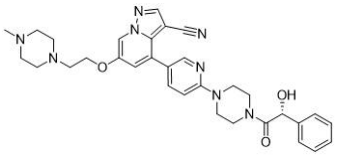
【１４５９】

ＤＣＭ（１．１ｍＬ）中の６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１８；２４．５ｍｇ、０．０５４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（３８．２μＬ、０．２１９ｍｍｏｌ）および塩化イソバレリル（８．０３μＬ、０．０６５８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。残渣を真空中で濃縮し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１８．９ｍｇ、収率６５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４６０】

実施例９２

【化３９５】



【１４６１】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

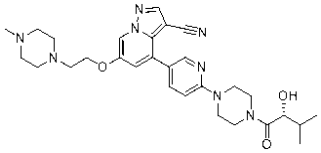
【１４６２】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１８；２０．２ｍｇ、０．０４５２ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｄ－（－）－マンデル酸（８．２６ｍｇ、０．０５４３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０．６ｍｇ、０．０５４３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２３．６μＬ、０．１３６ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１９．１ｍｇ、収率７３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４６３】

実施例９３

【化３９６】



【１４６４】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

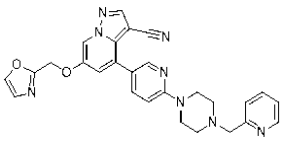
【１４６５】

Ｄ－（－）－マンデル酸を（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸で置き換えて、実施例９２に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１００１９７２７．９ｍｇ、収率７４％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４６６】

実施例９４

【化３９７】



【１４６７】

６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４６８】

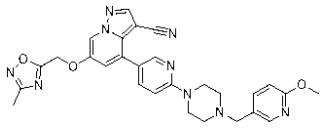
ＤＣＥ（７４．７μＬ）中の６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カ

ルボニトリル（中間体Ｐ１９；１５ｍｌ、０．０３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ピコリンアルデヒド（４．２９μＬ、０．０４４８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２３．８ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１０ｍｇ、収率５４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１４６９】

実施例９５

【化３９８】



【１４７０】

４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

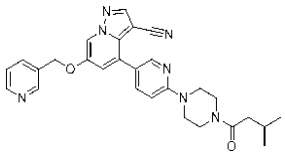
【１４７１】

ＤＣＥ（９６１μＬ）中の６－（（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２０；２０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（７．９ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３０．５ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１６．８ｍｇ、収率６５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１４７２】

実施例９６

【化３９９】

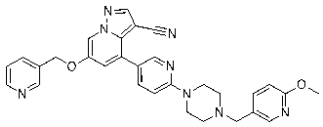


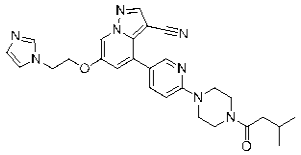
【１４７３】

４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４７４】

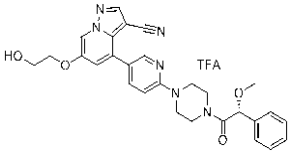
ＤＣＭ（１．０５ｍＬ）中の４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２１；４３ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）および塩化３－メチルブタノイル（１５．４μＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（１４．６μＬ、０．１０５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中１～５％のＭｅＯＨ）によって、および再度Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＦＡを含む６０：４０のＡＣＮ：水）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ$_{3\,(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4\,(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（５ｍｇ、収率１０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１４７５】
実施例９７
【化４００】


【１４７６】
４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１４７７】
ＤＣＥ（１．０５ｍＬ）中の４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピリジン－３－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２１；４３ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（１７．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６６．５ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中１～５％のＭｅＯＨ）によって、次いでＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＦＡを含む６０：４０のＡＣＮ：水）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$とに分配した。得られた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１０．４ｍｇ、収率１９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１４７８】
実施例９８
【化４０１】


【１４７９】
６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１４８０】
ＤＣＭ（４８３μＬ）中の６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２２；２０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）および塩化３－メチルブタノイル（５．９μＬ、０．０４８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（６．７μＬ、０．０４８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＦＡを含む６０：４０のＡＣＮ：水）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$とに分配し、二相混合物をＤＣＭで抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１０．４ｍｇ、収率４３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９９．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１４８１】
実施例９９

【化４０２】



【１４８２】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１４８３】

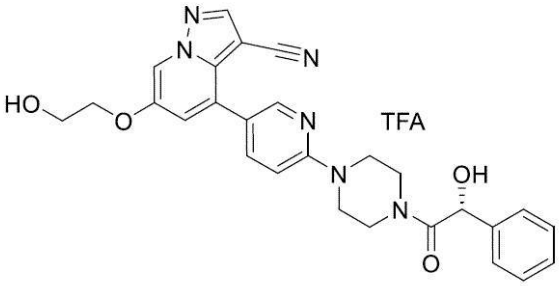
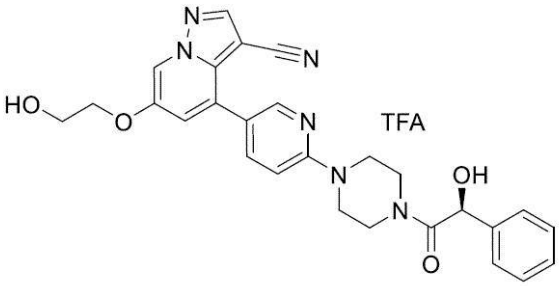
ＤＣＭ（２４９μＬ）中の６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２３；２０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（９．１２ｍｇ、０．０５４９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２０．９ｍｇ、０．０５４９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３４．９μＬ、０．２００ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物（１８ｍｇ、収率５８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），７．６８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６，２．３　Ｈｚ），７．４４－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），６．８２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０　Ｈｚ），５．２０（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．３　Ｈｚ），３．８９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．３　Ｈｚ），３．７５－３．４６（ｍ，７Ｈ），３．４１（ｓ，５Ｈ），３．２１－３．１６（ｍ，１Ｈ）。

【１４８４】

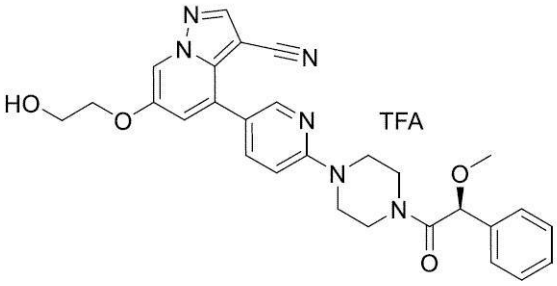
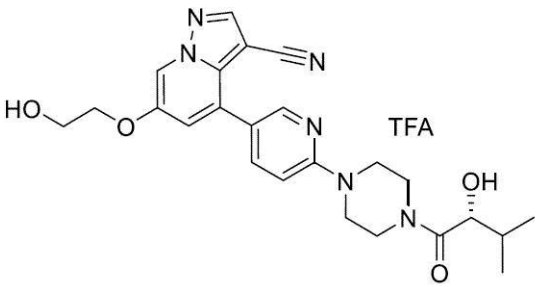
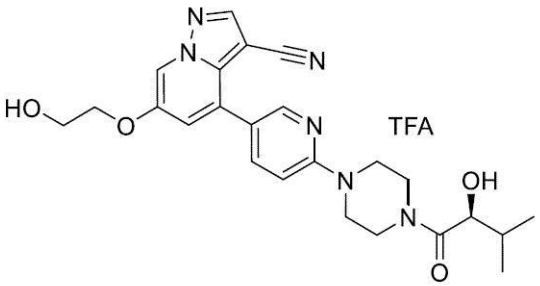
（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸を適切なカルボン酸で置き換えて、実施例９９の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｆ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。ほとんどのクロマトグラフィー条件は、標題化合物の２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の単離をもたらした。

【表１３－１】

表Ｆ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
100		（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	498.8(M+H)
101		（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	498.8(M+H)

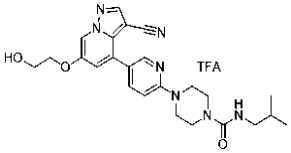
【表１３－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
102		（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	512.8(M+H)
103		（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	464.8(M+H)
104		（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	464.9(M+H)

【１４８５】

実施例１０５

【化４０３】



【１４８６】

４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピ

リジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

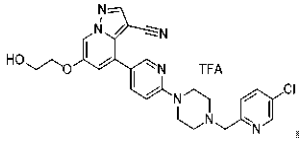
【１４８７】

ＤＭＡ（５４９μＬ）中の６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２３；１１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２４．０μＬ、０．１３７ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（５．８１ｍｇ、０．０２８８ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１０．０ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を添加した。追加のイソブチルアミン（１０ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を導入する前に、混合物を８０℃で１日間撹拌した。混合物を８０℃でさらに４時間撹拌し、周囲温度に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物（１０ｍｇ、収率６３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６３．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１４８８】

実施例１０６

【化４０４】



【１４８９】

４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１４９０】

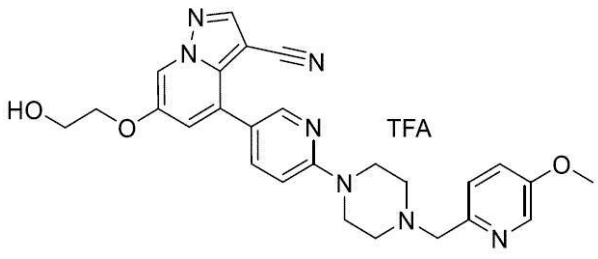
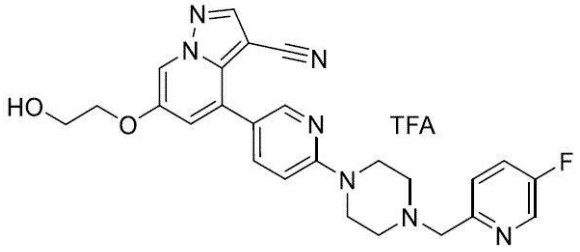
ＤＣＥ（５７９μＬ）中の６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２３；１１．６ｍｇ、０．０２８９ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（８．１９ｍｇ、０．０５７９ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１８．４ｍｇ、０．０８６８ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日間撹拌した。得られた反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、ミクロンフィルターを通して濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（１６．９ｍｇ、収率９７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９０．１（Ｍ＋Ｈ）。

【１４９１】

５－クロロピコリンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例１０６の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｇ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。ほとんどのクロマトグラフィー条件は、標題化合物の２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の単離をもたらした。

【表１４】

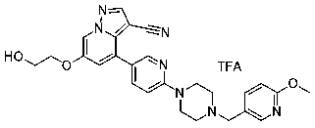
表G

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
107		６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	486.2(M+H)
108		４－（６－（４－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	474.2(M+H)

【１４９２】

実施例１０９

【化４０５】



【１４９３】

６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１４９４】

ステップ１：６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＦ（１０８μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン

－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４；９．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（５．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（８．９ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（１２ｍｇ、収率９３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６００．８（Ｍ＋Ｈ）。

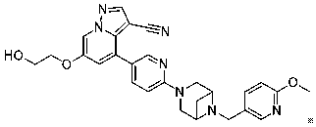
【１４９５】

ステップ２：６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＴＨＦ（２ｍＬ）中の６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（１２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＢＡＦ（１００μＬ、０．１０ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３日間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をＭｅＯＨで洗浄した。濾液を濃縮し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（６．８ｍｇ、収率５７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８５．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１４９６】

実施例１１０

【化４０６】



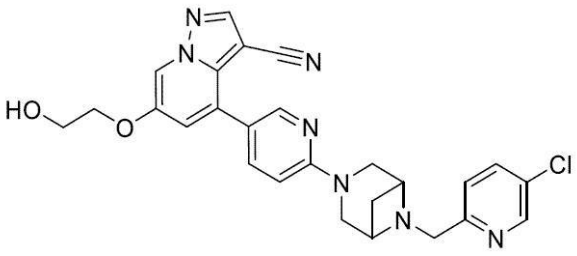
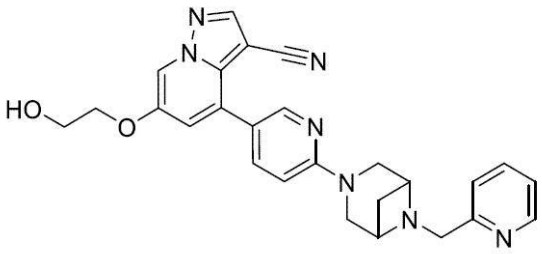
【１４９７】

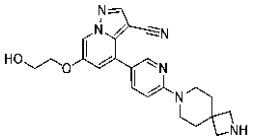
６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル））ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１４９８】

ＤＣＥ（２２６μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２７；１７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（１２ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（２９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（２．７ｍｇ、収率１２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９８．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．７ Ｈｚ），８．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），７．８１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０，２．７ Ｈｚ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ），７．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ），６．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ），６．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ），４．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ），４．１１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｍ，３Ｈ），３．６９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．９ Ｈｚ），３．５１（ｂｒ ｄ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ）。

【１４９９】
６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例１１０の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表H中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。
【表１５】
表H

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
111		４－（６－（６－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	502.2(M+H)
112		６－（２－ヒドロキシエトキシ）－４－（６－（６－（ピリジン－２－イルメチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	468.2(M+H)

【１５００】
実施例１１３
【化４０７】


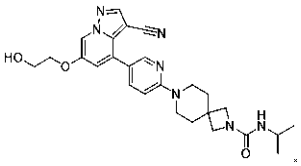
【１５０１】
４－（６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１５０２】
マイクロ波容器中で、ＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中の６－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジ

メチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２６；１５０ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（２４７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１２５℃で１時間マイクロ波照射した。反応混合物を水とＤＣＭとに分配し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン（２ｍＬ）中４Ｎ　ＨＣｌで処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％の［２％のNH_4OHを含む２０％のＭｅＯＨ］）によって精製して、標題化合物（１１５ｍｇ、収率７８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５０３】

実施例１１４

【化４０８】



【１５０４】

７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソプロピル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキサミド

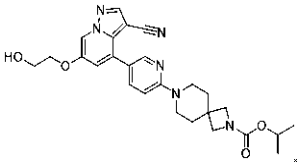
【１５０５】

無水ＤＭＳＯ（２４６μＬ）中の４－（６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１１３；２０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（２６μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）および２－イソシアナートプロパン（４．２ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって、次いでＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩をきれいに得た。塩をＭｅＯＨに溶解し、中和するためにＡｇｉｌｅｎｔ　ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰ　ＳＰＥチューブを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して標題化合物（９．１ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５０６】

実施例１１５

【化４０９】



【１５０７】

イソプロピル７－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート

【１５０８】

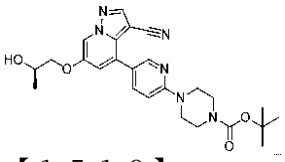
ＤＣＭ（２４７μＬ）中の４－（６－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］

ピリジン－３－カルボニトリル（実施例１１３；２０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（４３．２μＬ、０．２４７ｍｍｏｌ）およびイソプロピルカルボノクロリデート（７．７０μＬ、０．０５４４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１５％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（６．７ｍｇ、収率２８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５０９】

実施例１１６

【化４１０】



【１５１０】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

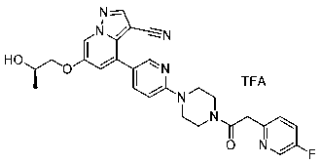
【１５１１】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（３２８．７ｍｇ、２．３７８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－２－メチルオキシラン（１６６．６μＬ、２．３７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。４０℃で２２時間撹拌した後、反応混合物を追加の（Ｒ）－２－メチルオキシラン（１６６．６μＬ、２．３７８ｍｍｏｌ）で処理し、反応温度を５０℃に上昇させた。（Ｒ）－２－メチルオキシラン（１６６．６μＬ、２．３７８ｍｍｏｌ）の追加のアリコートを添加し、混合物を５０℃で３日間撹拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（１２１．５ｍｇ、収率５３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５１２】

実施例１１７

【化４１１】



【１５１３】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１５１４】

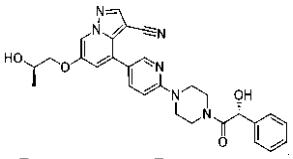
ＤＣＭ（３４７μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２８；７．２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸（４．０４ｍｇ、０．０２６０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１５．２μＬ、０．０８６８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（７．２６ｍｇ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。ジアシル化生成物（ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５２）の形成は、混合物をＭｅＯＨ中の$K_2CO_{3(s)}$（３２８．７ｍｇ、２．３７

８ｍｍｏｌ）で処理することを必要とした。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（１０ｍｇ、収率９２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．８（Ｍ＋２）。

【１５１５】

実施例１１８

【化４１２】



【１５１６】

４－（６－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１５１７】

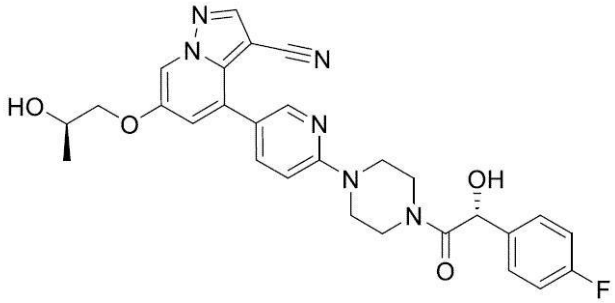
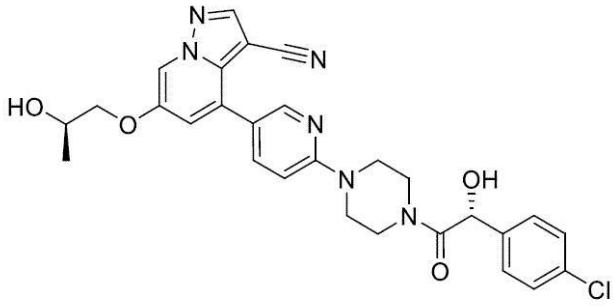
ＤＣＭ（１．２１ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２８；１００ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、Ｄ－（－）－マンデル酸（４５．８ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２１０μＬ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（１１０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。塩をＤＣＭおよびＭｅＯＨに溶解し、シリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（６８ｍｇ、収率４５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．８（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３－）$^{\delta}$：８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ），７．３９－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），５．２５（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｂｒｍ，２Ｈ），４．２３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３９（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）。

【１５１８】

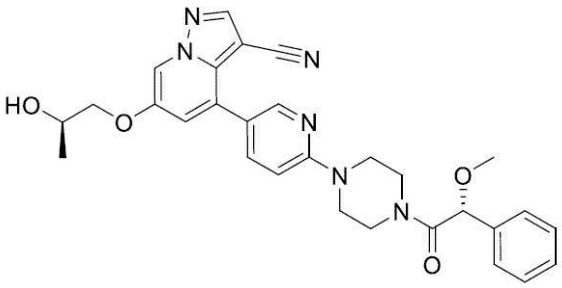
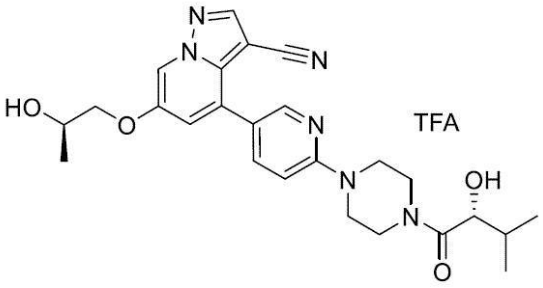
Ｄ－（－）－マンデル酸を適切なアルデヒドで置き換えて、様々な量のＨＡＴＵ（１．１～１．２５当量）およびＤＩＥＡ（３．５～５当量）を使用して、実施例１１８の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｉ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、単回のクロマトグラフィー精製後に、各化合物をきれいに単離した。いくつかのクロマトグラフィー条件は、標題化合物の２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の単離をもたらした。

【表１６－１】

表Ｉ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
119		４－（６－（４－（（Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	531.2(M+H)
120		４－（６－（４－（（Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－	547.2(M+H)

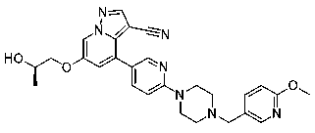
【表１６－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		３－カルボニトリル	
121		６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	527.2(M+H)
122		４－（６－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	478.9(M+H)

【１５１９】

実施例１２３

【化４１３】



【１５２０】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１５２１】

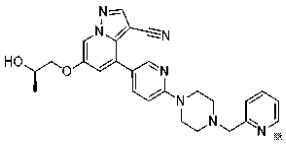
ＤＣＥ（３９６μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カ

ルボニトリル（中間体Ｐ２９；１５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）および６－メトキシニコチンアルデヒド（１０．９ｍｇ、０．０７９３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３３．６ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）で処理し、５０℃で１日間撹拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製した。単離された生成物を、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によってさらに精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、$K_2CO_{3(s)}$で超音波処理した。得られた懸濁液を濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６．５ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），８．０７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ），７．７４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３，２．３　Ｈｚ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２，２．０　Ｈｚ），７．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ），６．９１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），６．７９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ），４．１５－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０，５．４　Ｈｚ），３．９２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．４，７．４　Ｈｚ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．５８－２．５６（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ）。

【１５２２】

実施例１２４

【化４１４】



【１５２３】

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

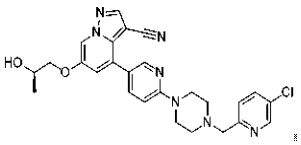
【１５２４】

ＤＣＥ（３９６μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ２９；１５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（５滴）の溶液を、ピコリンアルデヒド（７．６μＬ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３３．６ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）で処理した。追加のＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３３．６ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）を導入する前に、得られた混合物を５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を５０℃でさらに２時間撹拌し、次いで、周囲温度に冷却した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１２ｍｇ、収率６４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５２５】

実施例１２５

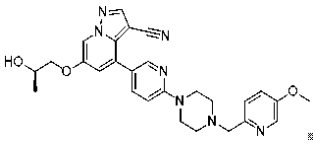
【化４１５】



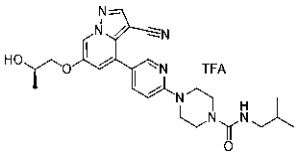
【１５２６】

（Ｒ）－４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－

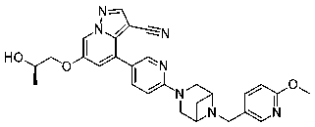
ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１５２７】
ＤＣＥ（５３０μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２８；１１ｍｇ、０，０２７ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（７．５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日間撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いてＥｔＯＡｃ中１０％のＭｅＯＨの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（７ｍｇ、収率５２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０４．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１５２８】
実施例１２６
【化４１６】

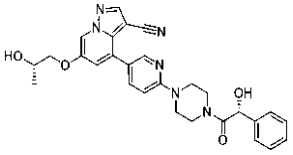


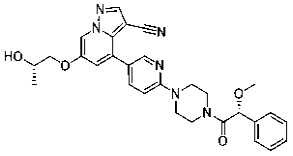
【１５２９】
（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１５３０】
５－クロロピコリンアルデヒドを５－メトキシピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例１２５について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１３ｍｇ、収率９８％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１５３１】
実施例１２７
【化４１７】



【１５３２】
（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド２　２，２－トリフルオロ酢酸塩
【１５３３】
ＤＭＡ（７２３μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ２８；１５ｍｇ、０．０３６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３１６μＬ、０．１８１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（８．７４ｍｇ、０．０４３４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１３．２ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）を添加した。追加のイソブチルアミン（１３ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）を添加する前に、得られた混合物を８０℃で１日間撹拌した。混合物を８０℃で４時間撹拌した得られた混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって直接精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物を（１５．６ｍｇ、収率７３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７７．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１５３４】
実施例１２８
【化４１８】


【１５３５】
６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１５３６】
ＤＣＥ（３９６μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ３０；１１．８ｍｇ、０．０２７６ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（７．５８ｍｇ、０．０５５３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１７．６ｍｇ、０．０８２９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（７ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１５３７】
実施例１２９
【化４１９】


【１５３８】
４－（６－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１５３９】
ＤＣＭ（３３３μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３１；１３．８ｍｇ、０．０３３３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸（５．３１ｍｇ、０．０３４９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２０．３μＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（１３．９ｍｇ、０．０３６６ｍｍｏｌ）で処理し、周囲室温で１時間撹拌した。反応混合物を、ヘキサンで平衡化したフラッシュカラムに直接装填し、０～１００％のＤＣＭ／ヘキサン～ＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨの勾配で溶出し、標題化合物（８ｍｇ、収率４７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１５４０】
実施例１３０
【化４２０】


【１５４１】

６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

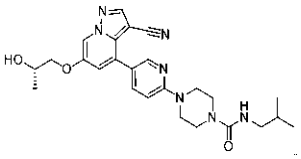
【１５４２】

（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸を（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸で置き換えて、実施例１２９について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（８ｍｇ、収率４９％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５４３】

実施例１３１

【化４２１】



【１５４４】

（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

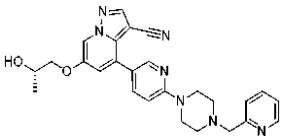
【１５４５】

ＤＭＡ（７５２μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３１；１５．６ｍｇ、０．０３７６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３２．８μＬ、０．１８８ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（７．９６ｍｇ、０．０３９５ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１３．７ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１日間撹拌し、次いで、追加のイソブチルアミン（１３．７ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で４時間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製した。単離された生成物を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によってさらに精製して、標題化合物（４ｍｇ、収率２２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５４６】

実施例１３２

【化４２２】



【１５４７】

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

【１５４８】

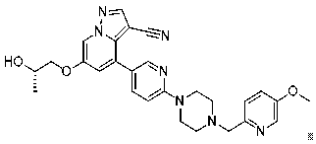
ＤＭＦ（５２８．５μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３２；２０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）およびピコリンアルデヒド（６．３μＬ、０．０６６ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(AcO)_3$（２２．４ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で１日撹拌した後、混合物をシリンジ

フィルターを通して濾過し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、$K_2CO_{3(s)}$（１０ｍＬ）で処理し、標題化合物（１７ｍｇ、収率６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５４９】

実施例１３３

【化４２３】



【１５５０】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

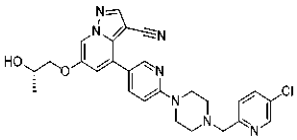
【１５５１】

ＤＭＦ（５３０μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３１；１１ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、５－メトキシピコリンアルデヒド（７．３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１３ｍｇ、収率９８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５５２】

実施例１３４

【化４２４】



【１５５３】

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

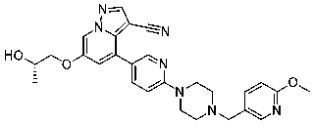
【１５５４】

５－メトキシピコリンアルデヒドを５－クロロピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例１３３に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（８ｍｇ、収率６０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５５５】

実施例１３５

【化４２５】



【１５５６】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジ

ン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

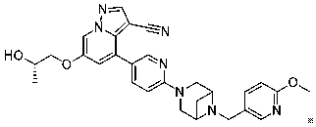
【１５５７】

ＤＭＦ（２２７μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４；１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）および$K_2CO_{3(s)}$（１６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｓ）－２－メチルオキシラン（１３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃で１日撹拌した。反応混合物を、ヘキサンで平衡化したフラッシュカラムに直接装填し、０～１００％のＤＣＭ／ヘキサン、次いでＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出し、標題化合物（５．５ｍｇ、収率４９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９９．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１５５８】

実施例１３６

【化４２６】



【１５５９】

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

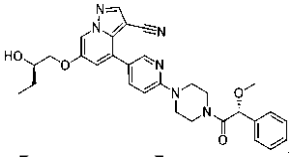
【１５６０】

ＤＣＥ（１３０μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ３３；１３．１ｍｇ、０．０２６１ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（７．１５ｍｇ、０．０５２２ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１６．６ｍｇ、０．０７８２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（７ｍｇ、収率５３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５６１】

実施例１３７

【化４２７】



【１５６２】

６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１５６３】

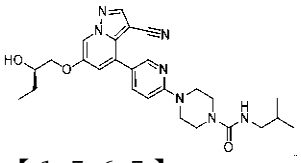
ＤＣＭ（２６６μＬ、０．０２６６ｍｍｏｌ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３４；１１．４ｍｇ、０．０２６６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（４．６４ｍｇ、０．０２７９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１６．２μＬ、０．０９３０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ

（１１．１ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を、ヘキサンで平衡化したフラッシュカラムに直接装填し、０～１００％のＤＣＭ／ヘキサン、次いでＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出し、標題化合物（５．６ｍｇ、収率３９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５６４】

実施例１３８

【化４２８】



【１５６５】

（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

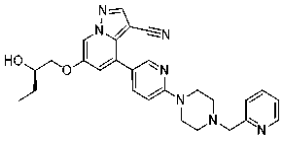
【１５６６】

ＤＭＡ（７１３μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３４；１５．３ｍｇ、０．０３５７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３１２μＬ、０．１７８ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（７．５５ｍｇ、０．０３７５ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１３．０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１日撹拌し、次いで、追加のイソブチルアミン（１３ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで、ＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製した。単離された生成物を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ／１％のNH_4OH）によってさらに精製して、標題化合物（２．０２ｍｇ、収率１１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５６７】

実施例１３９

【化４２９】



【１５６８】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

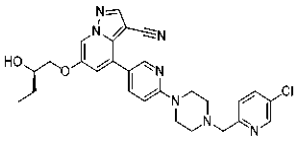
【１５６９】

ＤＣＥ（７６４μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３５；１５．３ｍｇ、０．０３５７ｍｍｏｌ）およびピコリンアルデヒド（３．３８μＬ、０．０３８２ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(AcO)_3$（８．１ｍｇ、０．０３８２ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（４ｍｇ、収率２２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８３．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１５７０】

実施例１４０

【化４３０】



【１５７１】

（Ｒ）－４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

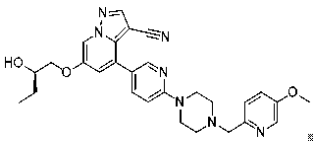
【１５７２】

ＤＣＥ（５１３μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３４；１１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（７．３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（７ｍｇ、収率５３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５７３】

実施例１４１

【化４３１】



【１５７４】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

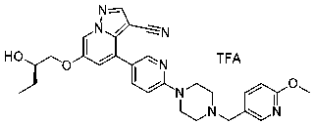
【１５７５】

５－クロロピコリンアルデヒドを５－メトキシピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例１４０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（８ｍｇ、収率６１％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５７６】

実施例１４２

【化４３２】



【１５７７】

（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１５７８】

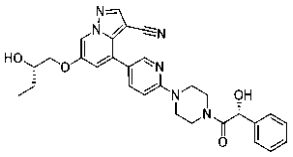
ＤＭＦ（１１３μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４；１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－１，２－エポキシブタン（１．６３

ｍｇ、０．０２２７ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（９．３９ｍｇ、０．０６８０ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１日撹拌した。反応混合物を濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（１４ｍｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１５７９】

実施例１４３

【化４３３】



【１５８０】

４－（６－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

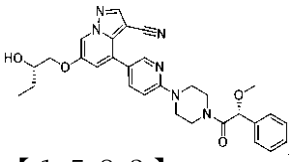
【１５８１】

ＤＣＭ（４０１μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３６；１７．２ｍｇ、０．０４０１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸（６．４１ｍｇ、０．０４２１ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２４．５μＬ、０．１４０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（１６．８ｍｇ、０．０４４１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を、ヘキサンで平衡化したフラッシュカラムに直接装填し、０～１００％のＤＣＭ／ヘキサン、次いでＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨの勾配で溶出し、標題化合物（７．５ｍｇ、収率３３６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５８２】

実施例１４４

【化４３４】



【１５８３】

６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

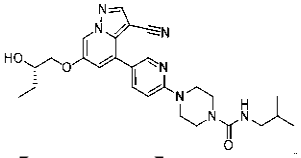
【１５８４】

（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸を（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸で置き換えて、実施例１４３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（８ｍｇ、収率３０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５８５】

実施例１４５

【化４３５】



【１５８６】

（Ｓ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

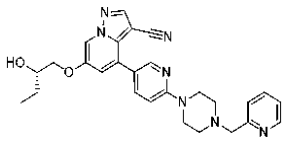
【１５８７】

ＤＭＡ（１．０７２ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３６；２３ｍｇ、０．０５３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４６．８μＬ、０．１２７ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（１１．３ｍｇ、０．０５６３ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１９．６ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１日撹拌し、次いで、追加のイソブチルアミン（１１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃でさらに４時間撹拌し、次いで、周囲温度に冷却し、ＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ水）によって直接精製した。単離された生成物を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によってさらに精製して、標題化合物（３ｍｇ、収率１１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１５８８】

実施例１４６

【化４３６】



【１５８９】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

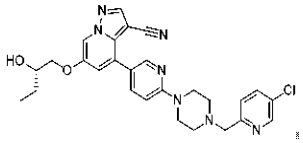
【１５９０】

ＤＣＥ（７１３．５μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３７；１４ｍｇ、０．０３５７ｍｍｏｌ）およびピコリンアルデヒド（３．７９μＬ、０．０４２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、$NaBH(AcO)_3$（２２．７ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（５．４ｍｇ、収率３１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８３．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９１】

実施例１４７

【化４３７】



【１５９２】

（Ｓ）－４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１５９３】

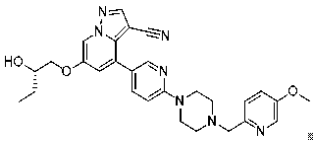
ＤＣＥ（５１３μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピ

ペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３６；１１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（７．３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（９ｍｇ、収率６８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９４】

実施例１４８

【化４３８】



【１５９５】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

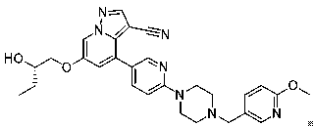
【１５９６】

５－クロロピコリンアルデヒドを５－メトキシピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例１４７について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（６．５ｍｇ、収率４９％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１５９７】

実施例１４９

【化４３９】



【１５９８】

（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

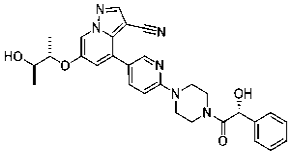
【１５９９】

ＤＣＥ（５１３μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－ヒドロキシブトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ３７；１１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（５．８７ｍｇ、０．０４２８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２２．７ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～５％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（８．３ｍｇ、収率４５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６００】

実施例１５０

【化４４０】



【１６０１】

４－（６－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（２Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

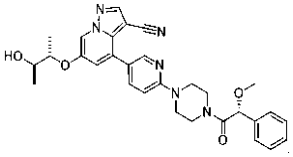
【１６０２】

ＤＣＭ（５８３μＬ）中の６－（（（２Ｓ＊，３Ｒ＊）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３８；２５ｍｇ、０．０５８３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸（９．３１ｍｇ、０．０６１２ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３５．６μＬ、０．２０４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（２４．４ｍｇ、０．０６４１ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製した。単離された生成物を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ４ＯＨを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によってさらに精製して、標題化合物（２ｍｇ、収率７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６０３】

実施例１５１

【化４４１】



【１６０４】

６－（（（２Ｓ，３Ｒ）－３－ヒドロキシブタン－２－イル）オキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

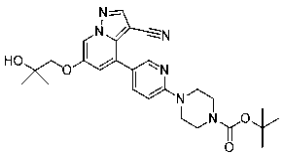
【１６０５】

（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニル酢酸を（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸で置き換えて、実施例１５０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（３ｍｇ、収率１０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６０６】

実施例１５２

【化４４２】



【１６０７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【１６０８】

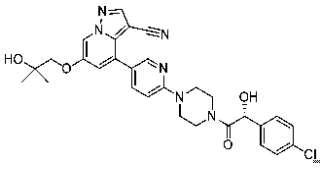
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、$K_2CO_{3(s)}$（３２９ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）および２，２－ジメチルオキシラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。４０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を追加の２，２－ジメチルオキシラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）で処理し、反応温度を５０℃に上昇させた。混合物を５０℃で２４時間撹拌し、次いで、２，２－ジメチルオキ

シラン（１７１ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）の別のアリコートを添加した。得られた混合物を５０℃で３日間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（８９．６ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６０９】

実施例１５３

【化４４３】



【１６１０】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１６１１】

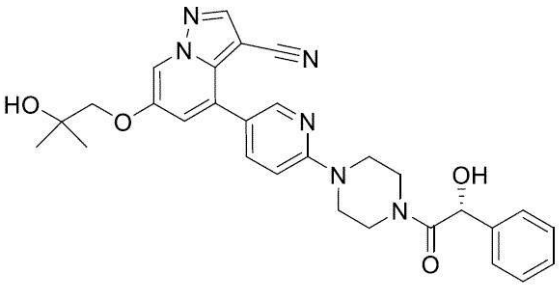
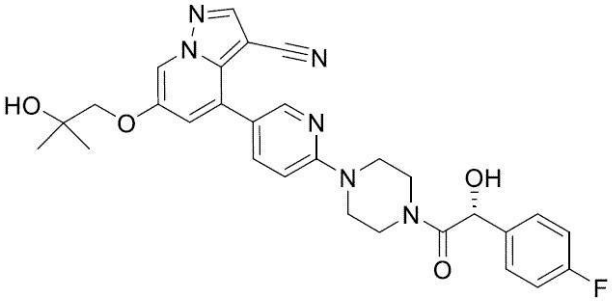
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；３０ｍｇ、０．０６９９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシ酢酸（１３．１ｍｇ、０．０６９９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６１．１μＬ、０．３５０ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３３．２ｍｇ、０．０８７４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（０．７ｍＬ）に逐次的に添加した。得られた懸濁液を周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（２８ｍｇ、収率７１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６１２】

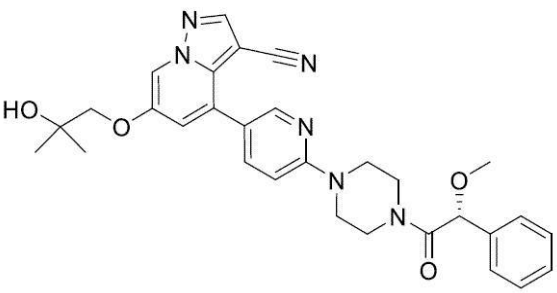
（Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－２－ヒドロキシ酢酸を適切なカルボン酸で置き換え、様々な量のＨＡＴＵ（１．１～１．２５当量）およびＤＩＥＡ（１～３．５当量）使用して、実施例１５３の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｊ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表１７－１】

表Ｊ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
154		（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	527.2(M+H)
155		（Ｒ）－４－（６－（４－（２－（４－フルオロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	545.3(M+H)

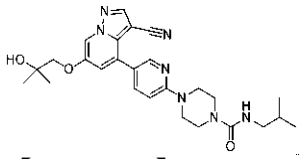
【表１７－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
156		（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	541.2(M+H)

【１６１３】

実施例１５７

【化４４４】



【１６１４】

４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

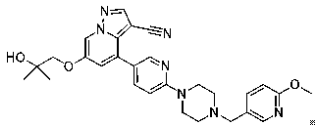
【１６１５】

ＤＭＡ（６９９μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；１５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３０．５μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（７．４０ｍｇ、０．０３６７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（７．４０ｍｇ、０．０３６７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１日撹拌し、次いで、追加のイソブチルアミン（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で４時間撹拌した混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ水）によって、次いでシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（５．６ｍｇ、収率３３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６１６】

実施例１５８

【化４４５】



【１６１７】

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

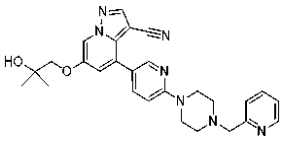
【１６１８】

ＤＣＥ（３８２μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４０；１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）および６－メトキシニコチンアルデヒド（１０．５ｍｇ、０．０７６４ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(AcO)_3$（３２．４ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）で処理し、５０℃で１日撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製した。単離されたものをＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によってさらに精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、$K_2CO_{3(s)}$で超音波処理した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（６．９ｍｇ、収率３５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６１９】

実施例１５９

【化４４６】



【１６２０】

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

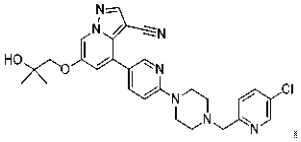
【１６２１】

ＤＭＦ（５１０μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４０；２０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）およびピコリンアルデヒド（６．１μＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２１．６ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１日撹拌した。混合物をシリンジフィルターを通して濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を提供した。ＴＦＡ塩を超音波浴中で４：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（$K_2CO_{3(s)}$で処理した１０ｍＬ）に溶解した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（１１ｍｇ、収率４５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６２２】

実施例１６０

【化４４７】



【１６２３】

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

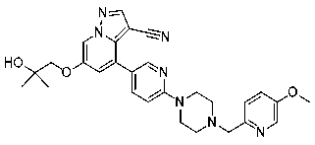
【１６２４】

ＤＣＥ（５１３μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；１１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（７．３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１日撹拌した。混合物をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃの段階的勾配で溶出する）によって直接精製して、標題化合物（７ｍｇ、収率５３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６２５】

実施例１６１

【化４４８】



【１６２６】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシ

ピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

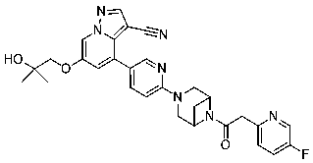
【１６２７】

５－クロロピコリンアルデヒドを５－メトキシピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例１６０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（８．８９ｍｇ、収率６８％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６２８】

実施例１６２

【化４４９】



【１６２９】

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

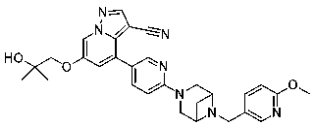
【１６３０】

ＤＣＭ（１．２４ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４４；２５ｍｇ、０．０６１８ｍｍｏｌ）の溶液を、２－（５－フルオロピリジン－２－イル）酢酸（１１．５ｍｇ、０．０７４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８．２ｍｇ、０．０７４２ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（４３．１μＬ、０．２４７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、続いてＤＣＭ中０～６０％の［７８％のＤＣＭ／２０％のＭｅＯＨ／２％のNH_4OH］の段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（２．９４ｍｇ、収率９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６３１】

実施例１６３

【化４５０】



【１６３２】

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

【１６３３】

ＤＣＥ（５１３μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；１２．２ｍｇ、０．０２７７ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（７．５９ｍｇ、０．０５５３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１７．６ｍｇ、０．０８３０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯ

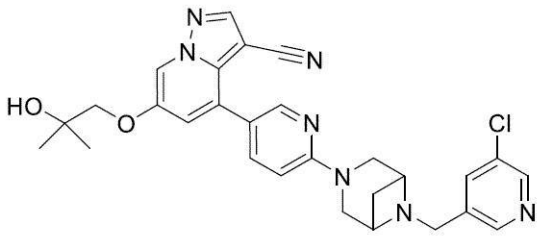
Ｈ）によって精製して、標題化合物（１３．５９ｍｇ、収率９３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：８．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ），８．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ），７．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６，２．３ Ｈｚ），７．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ），６．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ），６．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ），４．６７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２．５ Ｈｚ），３．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），３．５１（ｂｒ ｄ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，１Ｈ），１．２０（ｓ，６Ｈ）。

【１６３４】

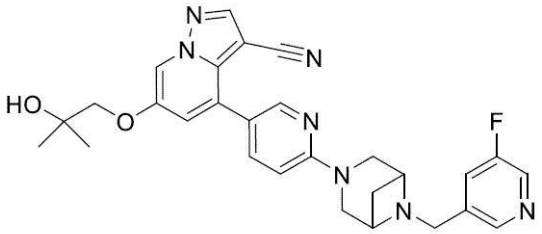
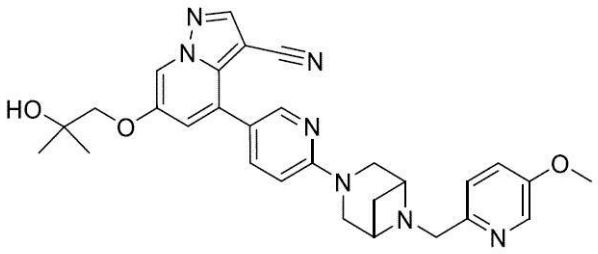
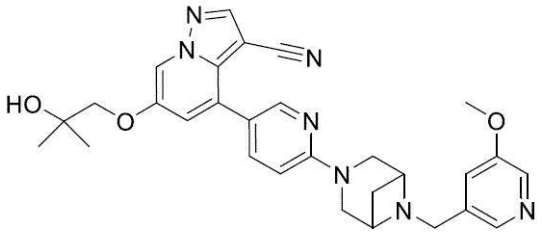
６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒド（１または２当量）で置き換えて、実施例１６３の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｋ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表１８－１】

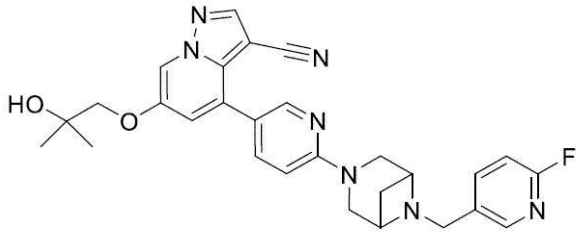
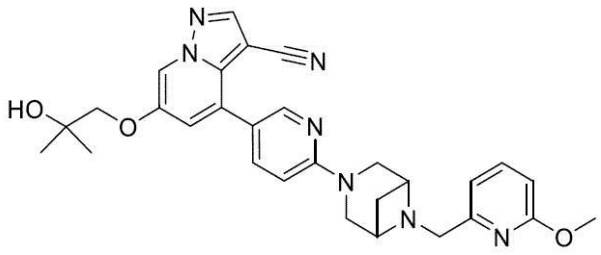
表Ｋ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
164		４－（６－（６－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	530.2(M+H)

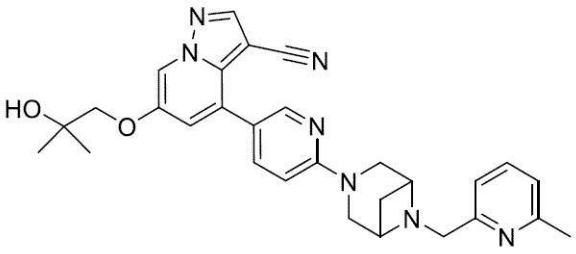
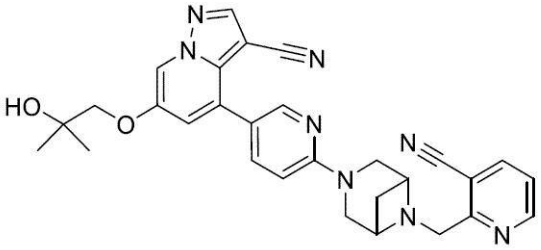
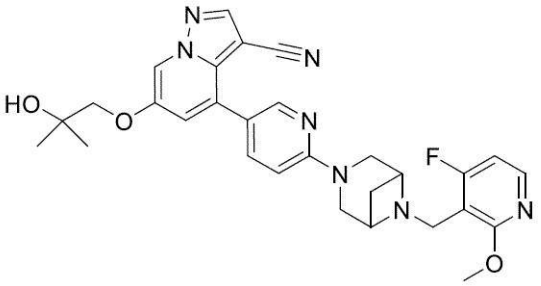
【表１８－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
165		４－（６－（６－（（５－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	514.2(M+H)
166		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	526.2(M+H)
167		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イ	526.2(M+H)

【表１８－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
168		４－（６－（６－（（６－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	514.25(M+H)
169		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	526.2(M+H)

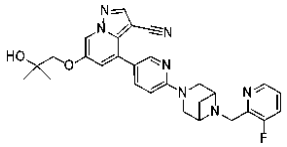
【表１８－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
170		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)
171		４－（６－（６－（（３－シアノピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	521.2(M+H)
172		４－（６－（６－（（４－フルオロ－２－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６	544.2(M+H)

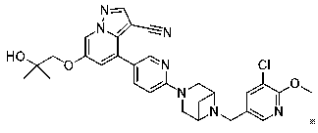
【表１８－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	

【１６３５】
実施例１７３
【化４５１】



【１６３６】
４－（６－（６－（（３－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１６３７】
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２５．３ｍｇ、０．０５３０ｍｍｏｌ）の溶液を、３－フルオロ－２－ホルミルピリジン（１９．９ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）、$NaBH(AcO)_3$（３３．７ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）、およびＡｃＯＨ（２滴）で逐次的に処理した。周囲温度で６０時間撹拌した後、得られた混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物をきれいに得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ　ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１８．２ｍｇ、収率６７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１６３８】
実施例１７４
【化４５２】



【１６３９】
４－（６－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１６４０】
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラ

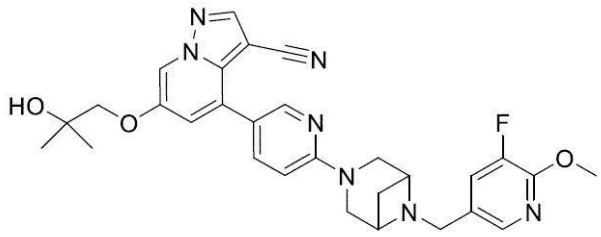
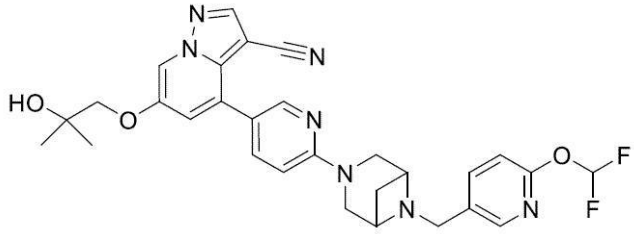
ゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（２７μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で５分間撹拌した。得られた混合物を５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（１１ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１２時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、１０％の$Na_2CO_{3(aq)}$で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液として１％のNH_4OHを含む１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物（２２ｍｇ、収率６３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６４１】

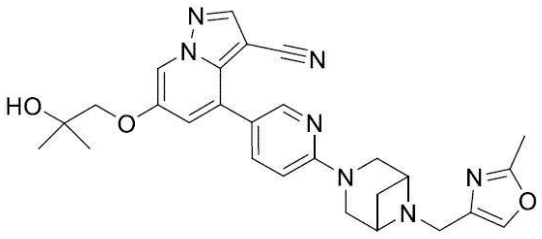
５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例１７４の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｌ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。注記（＊）がある場合、水性後処理を省略し、可溶化反応混合物の直接クロマトグラフィー精製を用いて標題化合物を単離した。

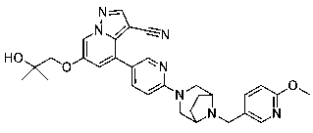
【表１９－１】

表Ｌ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
175		４－（６－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	544.2(M+H)
176		４－（６－（６－（（６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	562.2(M+H)

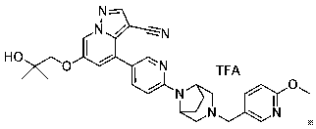
【表１９－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
177		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２－メチルオキサゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)

【１６４２】
実施例１７８
【化４５３】


【１６４３】
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（８－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１６４４】
ＤＣＥ（２６４μＬ）中の４－（６－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ４５；２４ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチンアルデヒド（３６．１７ｍｇ、０．２６３８ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５５．９ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。混合物をＤＣＭ飽和ＮａＨＣＯ$_{3(aq)}$の間で分配し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（１９．７６ｍｇ、収率６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１６４５】
実施例１７９

【化４５４】



【１６４６】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１６４７】

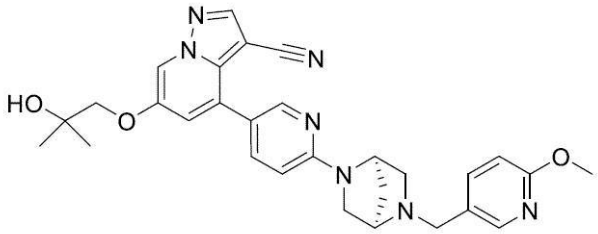
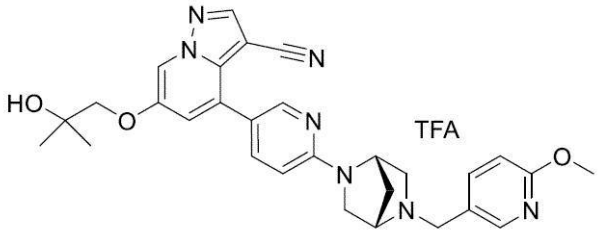
ＤＭＳＯ（６１３μＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；２０ｍｇ、０．０６１３ｍｍｏｌ）、３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（中間体Ｒ７；４９．６ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４２．４ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）の混合物を、完了するまで（ＬＣＭＳによって測定されるように）８０℃で撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、濾過した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって直接精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（２８．１４ｍｇ、収率８５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６４８】

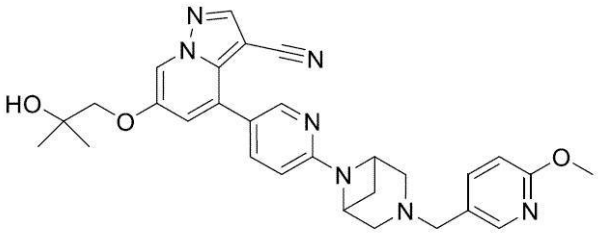
３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（中間体Ｒ７）を適切な二環式ピペラジン中間体（中間体Ｒ５、Ｒ６、またはＲ１２）で置き換えて、実施例１７９の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｍ中の化合物を調製し、注記（＊）がある場合、１５当量の$K_2CO_{3(s)}$を使用した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。いくつかのクロマトグラフィー条件は、標題化合物の２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の単離をもたらした。

【表２０－１】

表M

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
180		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（（１Ｒ，４Ｒ）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン）－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	526.3(M+H)
181		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン）－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	526.2(M+H)

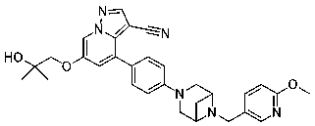
【表２０－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
182		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	526.2(M+H)

【１６４９】

実施例１８３

【化４５５】



【１６５０】

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

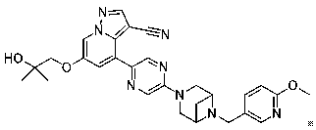
【１６５１】

ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４９．６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加する前に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４９；６３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチンアルデヒド（２７．８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、およびＡｃＯＨ（１．８μＬ、０．０３１ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で１０分撹拌した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液として０．０５％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中２０％のアセトン）によって直接精製して、標題化合物（２７ｍｇ、収率３１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５２】

実施例１８４

【化４５６】



【１６５３】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－

イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

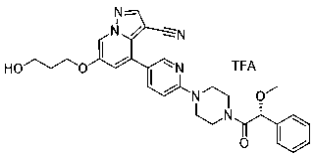
【１６５４】

４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４９）を、４－（５－（３，６－ジアザビシクロ）［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５０）で置き換えて、実施例１８３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（２４ｍｇ、収率４７％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５５】

実施例１８５

【化４５７】



【１６５６】

（Ｒ）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１６５７】

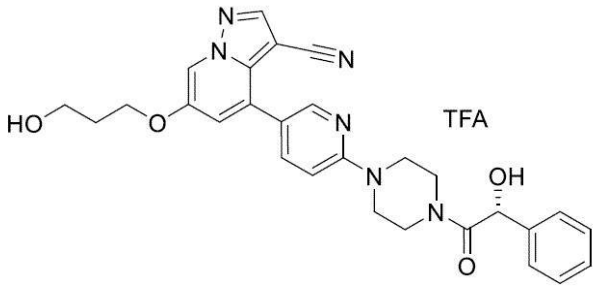
６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ５１；２１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（１０．１ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３．１ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２６．２μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＣＭ（２５３μＬ）に懸濁した。得られた懸濁液を周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（２２．２ｍｇ、収率６９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６５８】

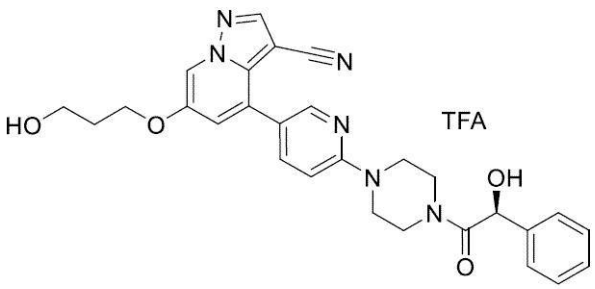
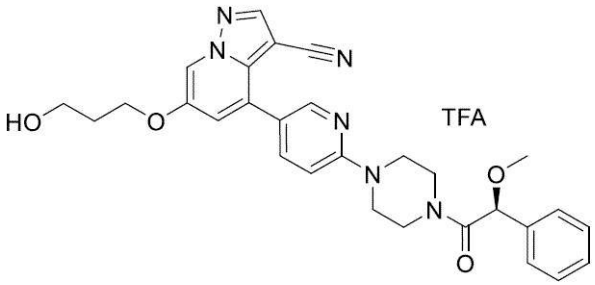
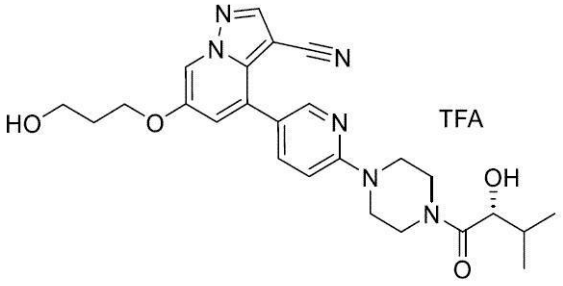
（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸を適切なカルボン酸で置き換えて、実施例１８５の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｑ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表２１－１】

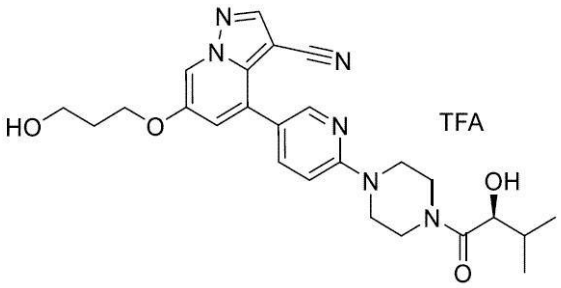
表Ｑ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
186		（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	512.8(M+H)

【表２１－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
187		（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	512.8(M+H)
188		（Ｓ）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	526.8(M+H)
189		（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	478.9(M+H)

【表２１－３】

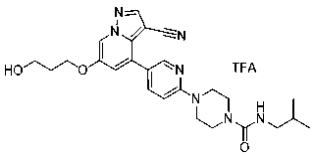
実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
190		（Ｓ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル　２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	478.9(M+H)

＊この実施例では、１．１当量のＨＡＴＵおよび１．１当量のＤ－（－）－マンデル酸を使用した。

【１６５９】

実施例１９１

【化４５８】



【１６６０】

４－（５－（３－シアノ－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

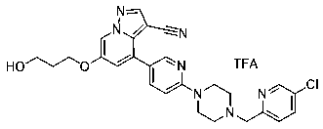
【１６６１】

ＤＭＡ（６７５μＬ）中の６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ５１；１４ｍｇ、０．０３３７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２９．５μＬ、０．１６９ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、４－ニトロフェニルクロロホルメート（７．１４ｍｇ、０．０３５４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を０℃で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（１２．３ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）を添加した。追加のイソブチルアミン（１２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加する前に、得られた混合物を８０℃で１日間撹拌した。混合物を８０℃で４時間撹拌した得られた混合物をＭｅＯＨで希釈し、Ｃ１８逆相（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（１２．８ｍｇ、収率６４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７７．９（Ｍ＋Ｈ）。

【１６６２】

実施例１９２

【化４５９】



【１６６３】

４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１６６４】

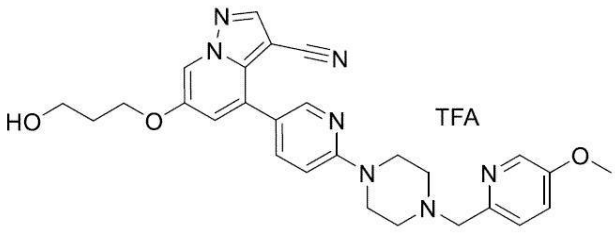
ＤＣＥ（５８３μＬ）中の６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ５１；１２．１ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ）、５－クロロピコリンアルデヒド（８．２６ｍｇ、０．０５８３ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１８．５ｍｇ、０．０８７５ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で１日間撹拌した。混合物をＣ１８逆相（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（１７．１ｍｇ、収率９５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６６５】

（５－クロロピコリンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例１９２の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｒ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表２２】

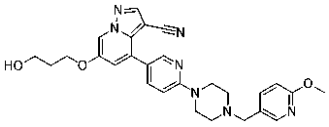
表R

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
193		６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	500.2(M+H)
194		４－（６－（４－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	488.2(M+H)

【１６６６】

実施例１９５

【化４６０】



【１６６７】

６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１６６８】

ステップ１：６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＦ（３１７μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４：２８ｍｇ、０．０６３４ｍｍｏｌ）、（３－ブロモプロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１４．５μＬ、０．０７９３ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（２６．３ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１日撹拌した。周囲温度に冷却し

た後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（４２０ｍｇ、収率４９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６１４．９（Ｍ＋Ｈ）。

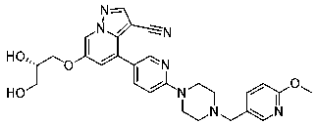
【１６６９】

ステップ２：６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＴＨＦ（１．１４ｍＬ）中の６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３５ｍｇ、０．０５７０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＢＡＦ（１１４μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）で処理し、６０℃で１日間撹拌した。得られた混合物を、最初にＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって、次いでシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（８．８ｍｇ、収率３１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９９．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６７０】

実施例１９６

【化４６１】



【１６７１】

（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

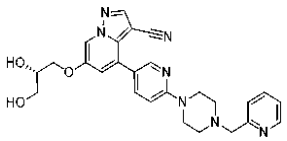
【１６７２】

ＤＣＥ（５０７μＬ）中の（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ５２；２０ｍｇ、０．０５０７ｍｍｏｌ）の混合物を、６－メトキシ－３－ピリジンカルボキシアルデヒド（６．９５ｍｇ、０．０５０７ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３２．２ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで周囲温度で一晩撹拌した。混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１１．４ｍｇ、収率４４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）

【１６７３】

実施例１９７

【化４６２】



【１６７４】

（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１６７５】

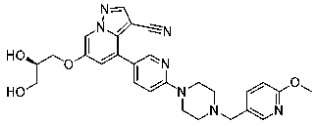
６－メトキシ－３－ピリジンカルボキシアルデヒドをピコリンアルデヒド（２当量）で置き換えて、実施例１９６について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１

．２ｍｇ、収率５％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６７６】

実施例１９８

【化４６３】



【１６７７】

（Ｒ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

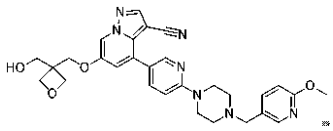
【１６７８】

（Ｓ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ５２）を、（Ｒ）－６－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ５３）で置き換えて、２当量の６－メトキシ－３－ピリジンカルボキシアルデヒドを使用して、実施例１９６について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（５．１ｍｇ、収率３０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）

【１６７９】

実施例１９９

【化４６４】



【１６８０】

６－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

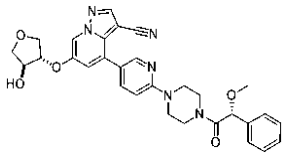
【１６８１】

ＤＭＦ（８８３μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４：３９ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、［３－（ブロモメチル）オキセタン－３－イル］メタノール（４８．０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（６１．０ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、続いて１０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃの段階的勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（２１ｍｇ、４４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８２】

実施例２００

【化４６５】



【１６８３】

６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

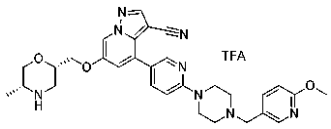
【１６８４】

ＤＣＭ（４２９μＬ）中の６－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ５４；１９ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（７．４９ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２６．２μＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（１７．９ｍｇ、０．０４７２ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって、次いでシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）によって標題化合物（３ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８５】

実施例２０１

【化４６６】



【１６８６】

４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１６８７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－５－メチルモルホリン－４－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（１ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ２４；１５ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルモルホリン－４－カルボン酸塩（１２．６ｍｇ、０．０４０８ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（４．７０ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）の混合物を、５０℃で１日撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を、ヘキサンで平衡化したフラッシュカラムに直接装填し、０～１００％のＤＣＭ／ヘキサン、次いでＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨで溶出し、標題化合物（８ｍｇ、収率３６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８８】

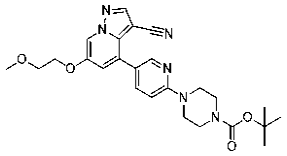
ステップ２：４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（２Ｓ，５Ｒ）－５－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２

，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＤＣＭ（６１１μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル））メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－５－メチルモルホリン－４－カルボキシレート（０．０１２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（４７μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）によって精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（３．３ｍｇ、収率４０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５４．８（Ｍ＋Ｈ）。

【１６８９】

実施例２０２

【化４６７】



【１６９０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

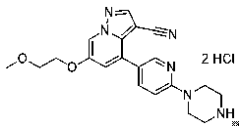
【１６９１】

ＤＭＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；４００ｍｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（ｓ）（４．７０ｍｇ、０．０３４０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－ブロモ－２－メトキシエタン（２６４ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の溶液で逐次的に処理した。得られた混合物を５０℃で１９時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（３４５ｍｇ、収率７６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９２】

実施例２０３

【化４６８】



【１６９３】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

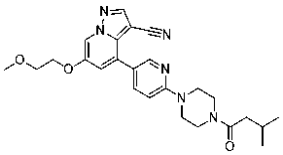
【１６９４】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２０２；３４３ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで処理し、周囲温度で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭおよびＭｅＯＨで希釈し、真空中で濃縮し、二塩酸塩として標題化合物（３２２ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９５】

実施例２０４

【化４６９】



【１６９６】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

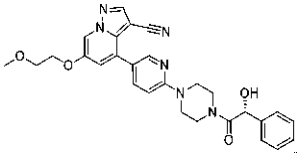
【１６９７】

ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５５；２０．１ｍｇ、０．０５３１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（３７．０μＬ、０．２１２ｍｍｏｌ）および塩化イソバレリル（７．７７μＬ、０．０６３７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２２．０ｍｇ、収率９０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１６９８】

実施例２０５

【化４７０】



【１６９９】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

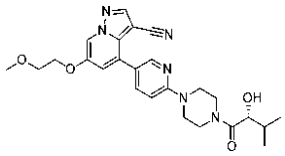
【１７００】

ＤＣＭ（４２９μＬ）中の６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５４；２０．８ｍｇ、０．０５５０ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｄ－（－）－マンデル酸（１０ｍｇ、０．０６６０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５．１ｍｇ、０．０６６０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３８．３μＬ、０．２２０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１６時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１８．６ｍｇ、収率６６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：８．６９－８．６８（ｄ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．３１（ｄ，１Ｈ），７．７８－７．７６（ｄｄ，１Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，６Ｈ），６．９２－６．９０（ｄ，１Ｈ），５．７４－５．７２（ｄ，１Ｈ），５．４８－５．４６（ｄ，１Ｈ），４．４２－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．２０（ｍ，１１Ｈ）。

【１７０１】

実施例２０６

【化４７１】



【１７０２】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

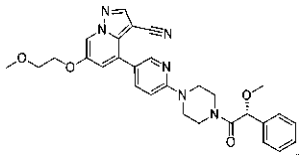
【１７０３】

Ｄ－（－）－マンデル酸を（Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸で置き換えて、実施例２０５に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（２１．１ｍｇ、収率８１％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７０４】

実施例２０７

【化４７２】



【１７０５】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

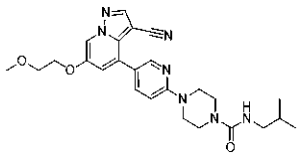
【１７０６】

ＤＣＭ（３００μＬ）中の６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２０３；９．７ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（５．４ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１７時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、不純な標題化合物（１５ｍｇ）を得た。この物質をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、標題化合物（７．０ｍｇ、収率６２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７０７】

実施例２０８

【化４７３】



【１７０８】

４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチルピペラジン－１－カルボキサミド

【１７０９】

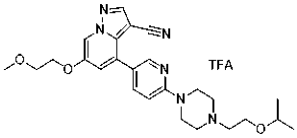
ＤＭＡ（１．３ｍＬ）中の６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

（中間体Ｐ５４；２４．７ｍｇ、０．０６５３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１１４μＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルメート（１５．８ｍｇ、０．０７８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、イソブチルアミン（３２．４μＬ、０．３２６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで連続的に洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。得られた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１０．２ｍｇ、収率３３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１０】

実施例２０９

【化４７４】



【１７１１】

４－（６－（４－（２－イソプロポキシエチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

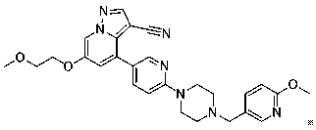
【１７１２】

ＤＭＦ（４００μＬ）中の６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５４；１５ｍｇ、０．０３９６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（２７．７μＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）および２－（２－ブロモエトキシ）プロパン（２０μＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、５０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を濾過し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）による精製の前にＡＣＮ（０．６ｍＬ）ですすぎ、ＴＦＡ塩として標題化合物（１６．４ｍｇ、収率８９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１３】

実施例２１０

【化４７５】



【１７１４】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７１５】

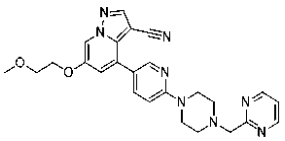
ＤＣＥ（４００μＬ）中の（６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ５４；１４．３ｍｇ、０．０３７８ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（１０．４ｍｇ、０．０７５６ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（２４ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。

混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（１５．６ｍｇ、収率８３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：８．３１（ｄ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ ｄ，１Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ），６．７５（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，４Ｈ），３．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｍ，４Ｈ）。

【１７１６】

実施例２１１

【化４７６】



【１７１７】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

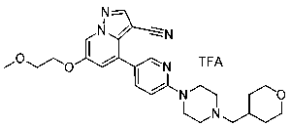
【１７１８】

６－メトキシニコチンアルデヒドをピリミジン－２－カルバルデヒドで置き換えて、後処理において水の代わりに飽和$NaHCO_3$（ａｑ）を用い、かつ精製において勾配溶離液として２５～１００％のアセトン／ヘキサン用いて、実施例２１０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製および精製して、標題化合物（１６．６ｍｇ、収率８９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７１９】

実施例２１２

【化４７７】



【１７２０】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

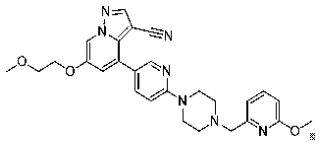
【１７２１】

６－メトキシニコチンアルデヒドをテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルバルデヒドで置き換えて、後処理において水の代わりに１ＭのNa_2CO_3（ａｑ）を用いて、勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水を用いるＣ１８逆相クロマトグラフィーによって精製して、実施例２１０に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製および精製して、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（１７．９ｍｇ、収率８９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２２】

実施例２１３

【化４７８】



【１７２３】

６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７２４】

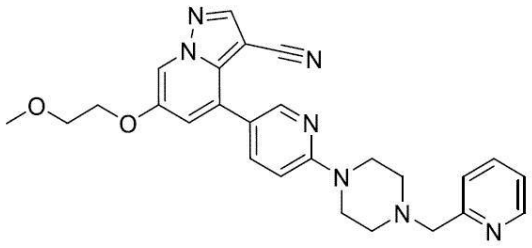
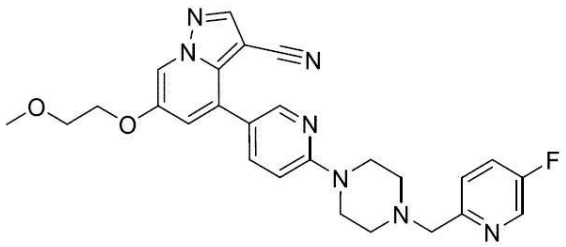
ＤＣＥ（３００μＬ）中の（６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２０３；９．８ｍｇ、０．０２１７ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシピコリンアルデヒド（５．２２μＬ、０．４３４ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１３．８ｍｇ、０．０６５１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１６時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）でクエンチし、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（１０．２ｍｇ、収率９４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２５】

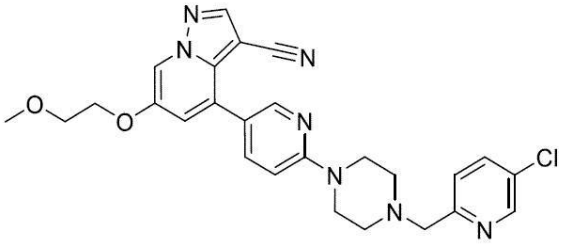
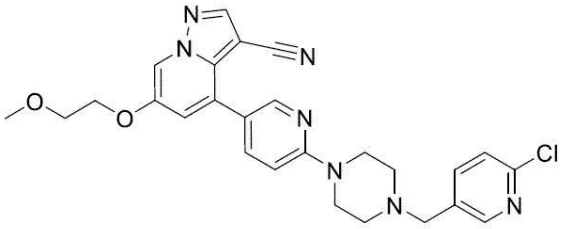
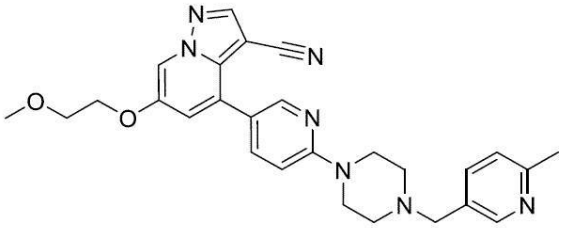
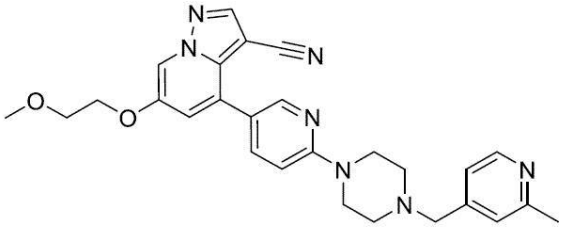
６－メトキシピコリンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例２１３の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｓ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表２３－１】

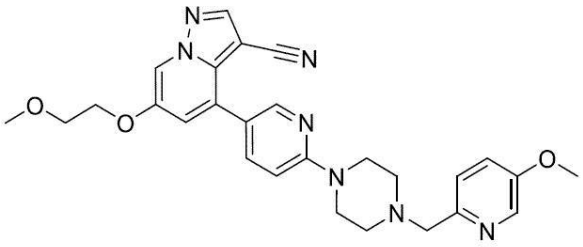
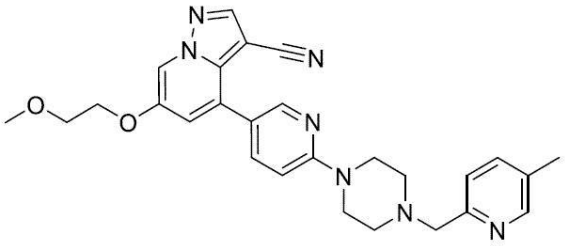
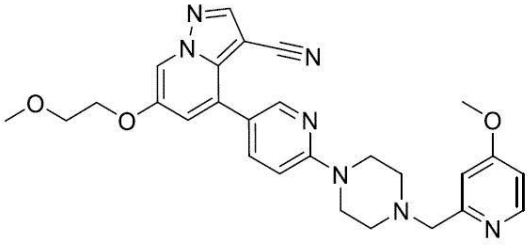
表Ｓ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
214		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	470.2(M+H)
215		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－３－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	470.2(M+H)
216		４－（６－（４－（（５－フルオロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	488.2(M+H)

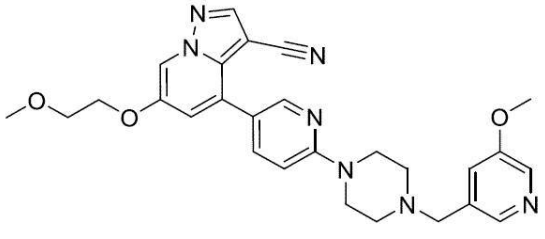
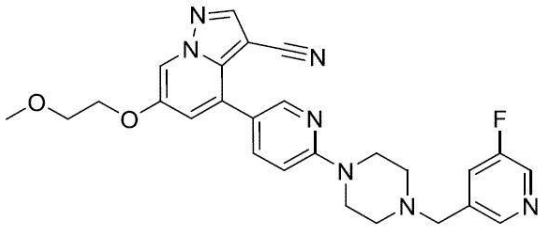
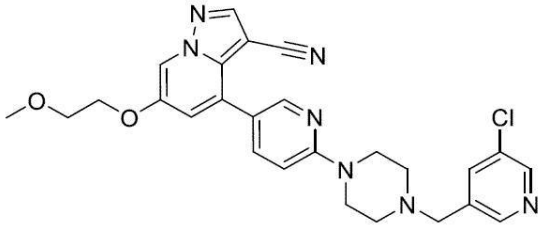
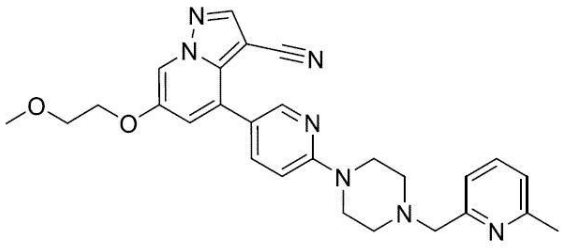
【表２３－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
217		４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	504.2(M+H)
218		４－（６－（４－（（６－クロロピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	504.2(M+H)
219		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	484.2(M+H)
220		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（２－メチルピリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピ	484.3(M+H)

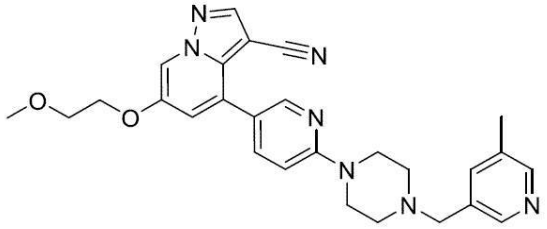
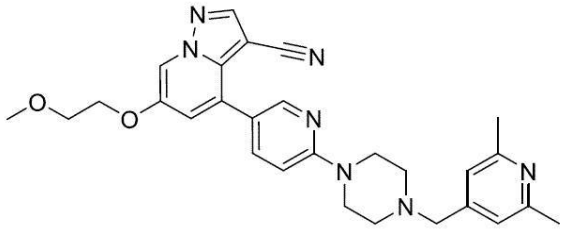
【表２３－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		ラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
221		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)
222		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（５－メチルピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	484.3(M+H)
223		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（４－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)

【表２３－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
224		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)
225		４－（６－（４－（（５－フルオロピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	488.2(M+H)
226		４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	504.2(M+H)
227		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピ	484.3(M+H)

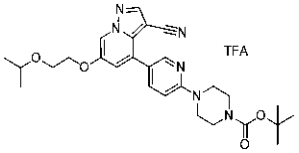
【表２３－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci) m/z
		ラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル	
228		６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（４－（（５－メチルピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル	484.2(M+H)
229		４－（６－（４－（（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル	498.3(M+H)

【１７２６】

実施例２３０

【化４７９】



【１７２７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－イソプロポキシエトキシ）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１７２８】

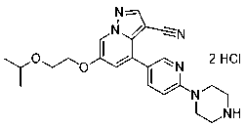
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－ヒドロキシピラゾロ［1，５－a］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ３；２００ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）の溶液を、K_2CO_3（ｓ）（１３１ｍｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）および２－（２－ブロモエトキシ）プロパン（１６μＬ、０．９５１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を５０℃で１７時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＡｃｒｏｄｉｓｃ（登録商標）シリンジフィルターを通して濾過し、ＡＣＮですすいだ。濾液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５のＡＣＮ／水）によって直接精製して

、２，２，２－トリフルオロ酢酸塩として標題化合物（７５．５ｍｇ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７２９】

実施例２３１

【化４８０】



【１７３０】

６－（２－イソプロポキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

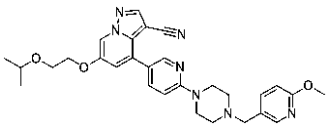
【１７３１】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－イソプロポキシエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（実施例２３０；７４ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで処理し、周囲温度で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、Et_2O（３×５ｍＬ）と共沸させて、二塩酸塩として標題化合物（５４．７ｍｇ、収率９６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７３２】

実施例２３２

【化４８１】



【１７３３】

６－（２－イソプロポキシエトキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

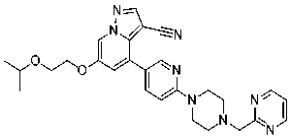
【１７３４】

ＤＣＥ（４００μＬ）中の６－（２－イソプロポキシエトキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２３１；１１．５ｍｇ、０．０２４０ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（６．５８ｍｇ、０．０４８０ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１５．３ｍｇ、０．０７２０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で２４時間撹拌した後、追加の６－メトキシニコチンアルデヒド（５ｍｇ）および$NaBH(AcO)_3$（１０ｍｇ）を導入した。混合物を周囲温度で３９時間撹拌し、次いで、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２５～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（９．６ｍｇ、収率７６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

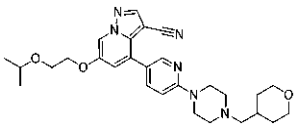
【１７３５】

実施例２３３

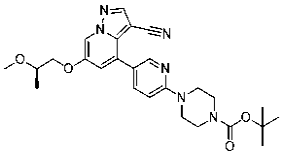
【化４８２】



【１７３６】
６－（２－イソプロポキシエトキシ）－４－（６－（４－（ピリミジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１７３７】
後処理において水の代わりに飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$、および精製において勾配溶離液として２５～１００％のアセトン／ヘキサン用いて、６－メトキシニコチンアルデヒドをピリミジン－２－カルバルデヒドで置き換えて、実施例２３２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製および精製して、標題化合物（１１．８ｍｇ、収率７６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１７３８】
実施例２３４
【化４８３】

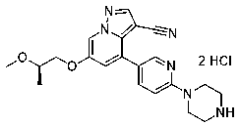


【１７３９】
６－（２－イソプロポキシエトキシ）－４－（６－（４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１７４０】
後処理において水の代わりに飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$、および精製において勾配溶離液として２５～１００％のアセトン／ヘキサン用いて、６－メトキシニコチンアルデヒドをテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルバルデヒドで置き換えて、実施例２３２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製および精製して、標題化合物（１１．８ｍｇ、収率７５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０５．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１７４１】
実施例２３５
【化４８４】



【１７４２】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【１７４３】
ヨードメタン（４７．０４μＬ、０．７５２ｍｍｏｌ）を添加する前に、ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１１６；１２０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＮａＨ$_{（ｓ）}$（１８．１ｍｇ、０．７５２ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で２５分間撹拌した。反応混合物を周囲温度で９０分間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）を添加してクエンチし、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（１０２．２ｍｇ、収率８３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９３．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１７４４】
実施例２３６

【化４８５】



【１７４５】

（Ｒ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

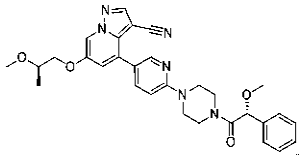
【１７４６】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２３５；７４ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで処理し、周囲温度で２時間撹拌した。懸濁液を真空中で濃縮し、二塩酸塩として標題化合物（８６．７ｍｇ、収率９１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３９３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７４７】

実施例２３７

【化４８６】



【１７４８】

４－（６－（４－（（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

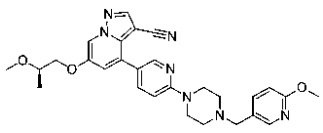
【１７４９】

ＤＣＭ（３００μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２３６；１０．０ｍｇ、０．０２１５ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（５．３６ｍｇ、０．０３２２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１２．３ｍｇ、０．０３２２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１７時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（１０．４ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５０】

実施例２３８

【化４８７】



【１７５１】

（Ｒ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７５２】

ＤＣＥ（３００μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピ

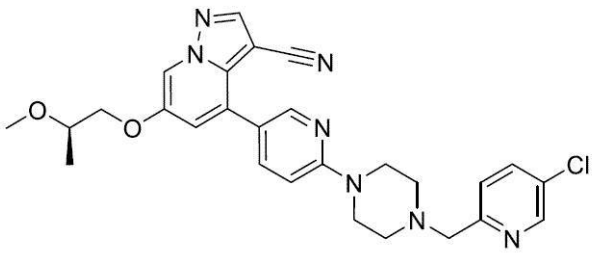
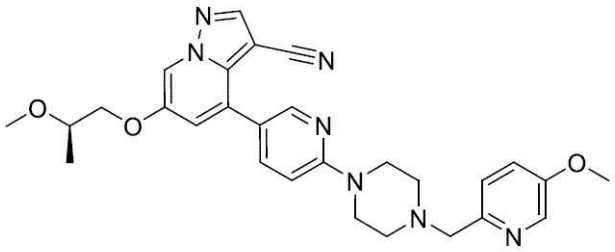
ペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２３６；９．４ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（５．５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１３ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１６時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（５００μＬ）でクエンチし、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（９．３ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５３】

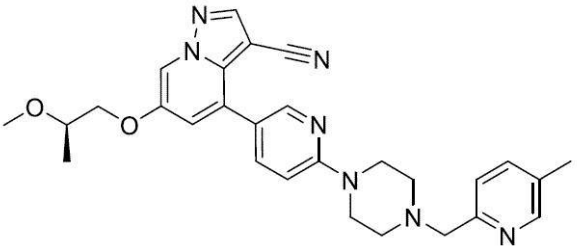
６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例２３８の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｔ中の化合物を調製した。反応をＬＣＭＳにより完了をモニターし、それに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用して、クロマトグラフィー精製後に、標題化合物をきれいに単離した。

【表２４－１】

表Ｔ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
239		（Ｒ）－４－（６－（４－（（５－クロロピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	518.2(M+H)
240		（Ｒ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）	514.2(M+H)

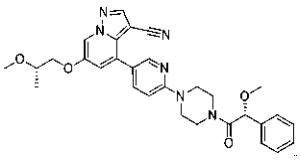
【表２４－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピリジン－３－イル）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル	
241		（R）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（５－メチルピリジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル	498.2(M+H)

【１７５４】

実施例２４２

【化４８８】



【１７５５】

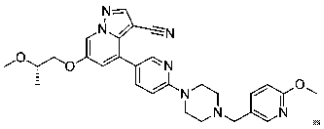
４－（６－（４－（（R）－２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（S）－２－メトキシプロポキシ）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７５６】

ＤＣＭ（３００μＬ）中の（S）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［1，５－a］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ５６；１０．４ｍｇ、０．０２２３ｍｍｏｌ）の溶液を、（R）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（５．５７ｍｇ、０．０３３５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１５．６μＬ、０．０８９４ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１２．７ｍｇ、０．０３３５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１７時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、不純な標題化合物を得た。不純な物質を第２のクロマトグラフィー、Ｃ１８逆相（勾配溶離液として５～９５％のＡＣＮ／水）に供して、標題化合物（１．６ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．３（Ｍ＋Ｈ）。

実施例２４３

【化４８９】



【１７５７】

（Ｓ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

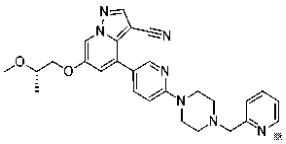
【１７５８】

ＤＣＥ（４００μＬ）中の（Ｓ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ５６；２１ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（９．９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１８時間撹拌した。混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（８．５ｍｇ、収率４６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７５９】

実施例２４４

【化４９０】



【１７６０】

（Ｓ）－６－（２－メトキシプロポキシ）－４－（６－（４－（ピリジン－２－イルメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

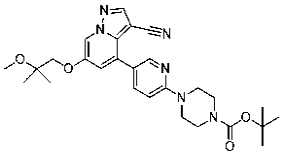
【１７６１】

６－メトキシニコチンアルデヒドをピコリンアルデヒドで置き換えて、実施例２４３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製および精製して、標題化合物（８．２ｍｇ、収率４７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６２】

実施例２４５

【化４９１】



【１７６３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【１７６４】

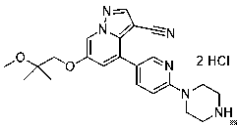
ＤＭＦ（１．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例１５２；６８ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＮａＨ$_{(s)}$（９．９４ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）で

処理し、ヨードメタン（２５．９μＬ、０．４１４ｍｍｏｌ）を導入する前に０℃で２５分間撹拌した。反応混合物を周囲温度で９０分間撹拌した。得られた混合物をＭｅＯＨ（５００μＬ）を添加してクエンチし、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、標題化合物（５２．５ｍｇ、収率７５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６５】

実施例２４６

【化４９２】



【１７６６】

６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

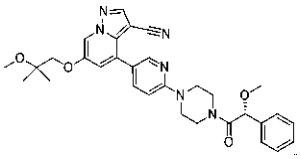
【１７６７】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２４５；６７ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ（４ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）中の５～６ＭのＨＣｌで処理し、周囲温度で２時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮して、二塩酸塩として標題化合物（６３．５ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７６８】

実施例２４７

【化４９３】



【１７６９】

（Ｒ）－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（２－メトキシ－２－フェニルアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

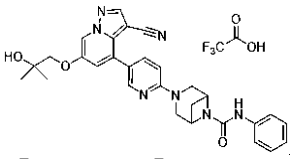
【１７７０】

ＤＣＭ（３００μＬ）中の６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２４６；１０．４ｍｇ、０．０２１７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、（Ｒ）－２－メトキシ－２－フェニル酢酸（５．４１ｍｇ、０．０３２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１５．１μＬ、０．０８６８ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１２．４ｍｇ、０．０３２５ｍｍｏｌ））で逐次的に処理した。周囲温度で１７時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のアセトン／ヘキサン）によって直接精製して、標題化合物（１１．９ｍｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７１】

実施例２４８

【化４９４】



【１７７２】

３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－フェニル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

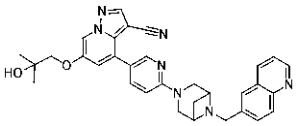
【１７７３】

ＤＭＡ（０．７５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、０．０３０ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、トリエチルアミン（０．０４４ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）、続いてイソシアナートベンゼン（９ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。一晩撹拌した後、反応混合物をＤＣＭと水とに分配した。相分離後、水性層をＤＣＭで抽出した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をＧｉｌｓｏｎ　Ｐｒｅｐ　ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水）を用いて精製して、白色固体として標題化合物（０．０１９ｇ、収率４８．０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４１（ｍ，１Ｈ），８．２０－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．００－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．９９－７．０３（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，６Ｈ）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７４】

実施例２４９

【化４９５】



【１７７５】

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

【１７７６】

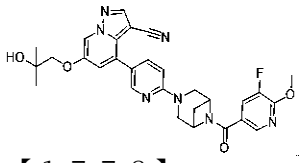
１，２－ジクロロエタン（０．３ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、２５ｍｇ、０．０５２４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、キノリン－６－カルバルデヒド（８．２３ｍｇ、０．０５２４ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシヒドロホウ酸塩ナトリウム（３３．３ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。４時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～１００％の［２％のＮＨ$_{4}$ＯＨを含む２０％のＭｅＯＨ］を使用する）によって精製して、標題化合物（１４．８ｍｇ、収率５１．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．７６（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｄ，１Ｈ），８．２２－８．２５（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．９９（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．４７（ｍ，

４Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），６．７７－６．８０（ｄ，１Ｈ），３．８３－３．９２（ｍ，８Ｈ），３．５９－３．６４（ｄ，２Ｈ），２．７１－２．７８（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．７２（ｄ，１Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７７７】

実施例２５０

【化４９６】



【１７７８】

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

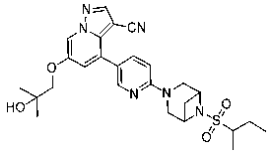
【１７７９】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、２５ｍｇ、０．０５２３７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、５－フルオロ－６－メトキシニコチン酸（１１．７ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３．９ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３６μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。２時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）を用いて精製して、標題化合物（１５．４ｍｇ、収率５２．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ　８．３９－８．４１（ｄ，１Ｈ），８．２８－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．２５－８．２７（ｄ，１Ｈ），７．７１－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２７（ｄ，１Ｈ），６．７３－６．７６（ｄ，１Ｈ），４．８６－４．９５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），４．６６－４．７５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２９（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），３．６０－３．７７（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．７９（ｄ，１Ｈ），１．３２（ｓ，６Ｈ）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７８０】

実施例２５１

【化４９７】



【１７８１】

４－（６－（６－（ｓｅｃ－ブチルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７８２】

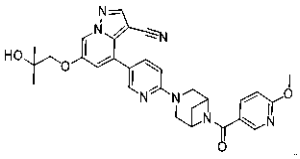
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、０．０２７８ｇ、０．０５８２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、トリエチルアミン（０．０３２ｍＬ、０．２３３ｍｍｏｌ）、続いて塩化ｓｅｃ－ブチルスルホニル（１０．０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を周囲温度で添加した。１時間撹拌した後、反応混合物を追加のトリエチルアミン（１５．８μＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）および塩化ｓｅｃ－ブチルスルホニル（２０

．０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度でさらに１７時間撹拌した。一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、Ｇｉｌｓｏｎ分取ＨＰＬＣ（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水／ＡＣＮ）を用いて精製した。次いで、所望の画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ＩＰＡと飽和水性$NaHCO_3$とに分配した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体として標題化合物（７．５ｍｇ、収率２３．３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７８３】

実施例２５２

【化４９８】



【１７８４】

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

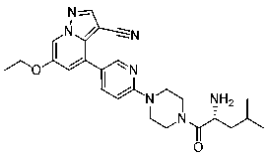
【１７８５】

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、０．６ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（０．２３１ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（０．８７６ｍＬ、５．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、次いで、追加のＤＩＥＡ（０．２２０ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（４０ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性層をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１０％のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨを使用する）を用いて精製した。単離された生成物を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、活性炭で処理し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ＤＣＭですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、標題生成物を得た。（４７０ｍｇ、収率６９．３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d^6）δ　８．６０－８．６５（ｄ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．２８－８．３１（ｄ，１Ｈ），７．９１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．６９（ｄ，１Ｈ），４．８４－４．９４（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．６３（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），４．０４－４．２０（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５３（ｂｒ．ｍ，１Ｈ），２．７５－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｓ，６Ｈ）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７８６】

実施例２５３

【化４９９】



【１７８７】

４－（６－（４－（Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６

－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７８８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ７４；６４ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（１３８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－ロイシン（４２．５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１９２μＬ、１．１０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（３９ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６２．３（Ｍ＋Ｈ）。

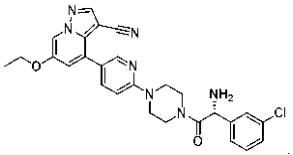
【１７８９】

ステップ２：４－（６－（４－（Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ステップ１；３９ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）で精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物をきれいに得た。（２５ｍｇ、収率７８％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１７９０】

実施例２５４

【化５００】



【１７９１】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－アミノ－２－（３－クロロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７９２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（３－クロロフェニル）－２－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（７．５ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７３；２６１．９ｍｇ、０．７５１７ｍｍｏｌ）の溶液を、２（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（３－クロロフェニル）酢酸（４２９．６ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５７１．６ｍｇ、１．５０３ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、水（３回）およびブライン（１回）で抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾

過し、真空中で濃縮して、標題化合物を得、それをさらに精製せずにステップ２で直接使用した（定量的収率と仮定）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６１６．あい（Ｍ＋Ｈ）。

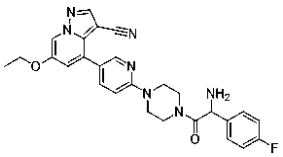
【１７９３】

ステップ２：（Ｒ）－４－（６－（４－（２－アミノ－２－（３－クロロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。粗製ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（３－クロロフェニル）－２－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ）［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－）イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）カルバメート（ステップ１；０．７５１７ｍｍｏｌ）を、１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（７．５ｍＬ）に溶解し、周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９０％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のNH_4OHを含む１～３０％のＤＣＭ－ＭｅＯＨ使用する）によるさらなる精製に必要とし、標題化合物（１１０．４ｍｇ、収率２８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）

【１７９４】

実施例２５５

【化５０１】



【１７９５】

４－（６－（４－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１７９６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメートの調製。ＤＣＭ（７６１μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７３；５３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－Ｎ－（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）酢酸（４１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１７４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（１０６μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（ラセミ化はこれらの条件下で生じた）（８７ｍｇ、収率９５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７９７】

ステップ２：４－（６－（４－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１．４５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメート（ステップ１；８７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１１２μＬ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１０％のＣ

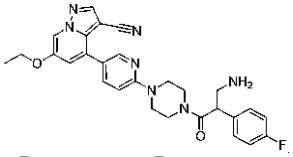
ＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせて真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ヘキサンで粉砕し、次いで、真空中で濃縮して、定量的収率を仮定して標題化合物をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５００．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１７９８】

【１７９９】

実施例２５６

【化５０２】



【１８００】

４－（６－（４－（３－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８０１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル）カルバメートの調製。ＤＣＭ（６０３μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７３；４２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、３－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－２－（４－フルオロフェニル）プロパン酸（３４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１３８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（４２μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のＮＨ$_4$ＯＨを含む０～１０％のＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、次いで、ヘキサンと共に粉砕して、標題化合物（４２ｍｇ、収率５７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．３（Ｍ－Ｂｏｃ）。

【１８０２】

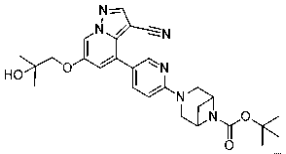
ステップ２：４－（６－（４－（３－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（６８４μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）－３－オキソプロピル）カルバメート（ステップ１；４２ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（５３μＬ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のＮＨ$_4$ＯＨを含む０～１０％のＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、真空中で濃縮し、次いで、ヘキサンと共に粉砕して、標題化合物（３５、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８０３】

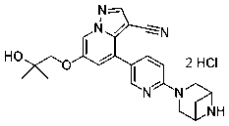
【１８０４】

実施例２５７

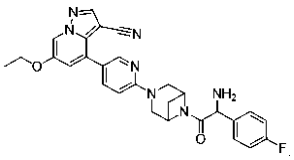
【化５０３】



【１８０５】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート
【１８０６】
ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；１．７０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１．７０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、および$K_2CO_{3(s)}$（７．８８ｇ、５７．０ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１２時間撹拌した。得られた濃厚スラリーを追加のＤＭＳＯ（２ｍＬ）で希釈し、９０℃で１２時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈した。水性混合物をＤＣＭで洗浄した。組み合わせた有機抽出物を、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液系として３０～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物（２．８７ｇ、収率１００％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０５．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１８０７】
実施例２５８
【化５０４】



【１８０８】
４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩
【１８０９】
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（実施例２５７；３．０５ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）の溶液を、ジオキサン中の４Ｎ　ＨＣｌ（１５．１ｍＬ、６０．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。それをＤＣＭおよびトルエンで希釈し、次いで、真空中で濃縮する前に超音波処理し、二塩酸塩として標題化合物（２．４４ｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１８１０】
実施例２５９
【化５０５】



【１８１１】
４－（６－（６－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１８１２】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ

［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメートの調製。

【１８１３】

ＤＣＭ（４１６μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７５；３０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）酢酸（２２ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（５８μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、真空濾過した。収集された固体をＤＣＭに溶解し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（ラセミ化はこれらの条件下で生じた）（１５ｍｇ、収率２９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

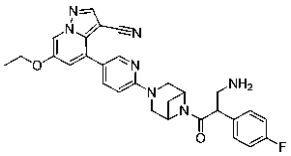
【１８１４】

ステップ２：４－（６－（６－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（２４５μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（３－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメート（ステップ１；１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１９μＬ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のNH_4OHを含む０～１０％の$CHCl_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせて真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ヘキサンで粉砕し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（２ｍｇ、収率１６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８１５】

実施例２６０

【化５０６】



【１８１６】

４－（６－（６－（３－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）プロパノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

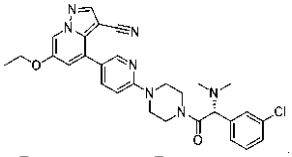
【１８１７】

ステップ１において、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）酢酸を、３－（（ｔｅｒｔ－（ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）プロパン酸で置き換え、より少ないＤＩＥＡ（２当量）を使用して、実施例２５９に記載した同様の２段階手順を用いて、標題化合物を調製し、精製した。最終ステップにおいてヘキサンで粉砕して、標題化合物（３４ｍｇ、全収率６９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８１８】

実施例２６１

【化５０７】



【１８１９】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－（３－クロロフェニル）－２－（ジメチルアミノ）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

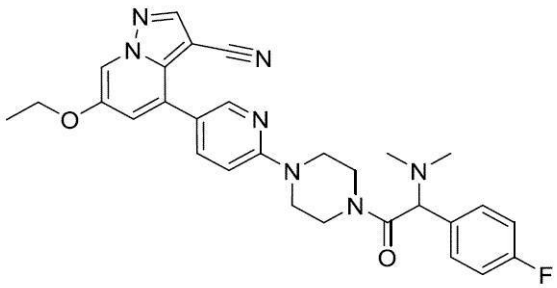
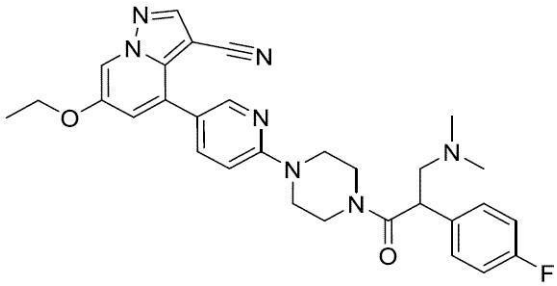
【１８２０】

１：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（６－（４－（２－アミノ－２－（３－クロロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例２５４；５６．８ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の混合物を、ホルムアルデヒド（８２．７μＬ、１．１０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１１７ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨおよび飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$で抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４７．８ｍｇ、収率８０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

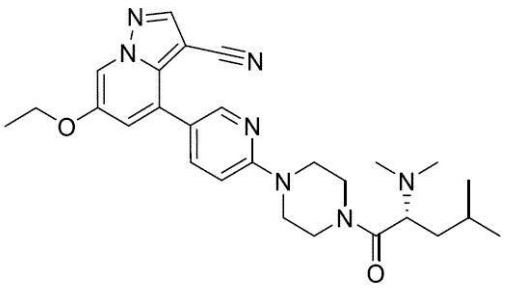
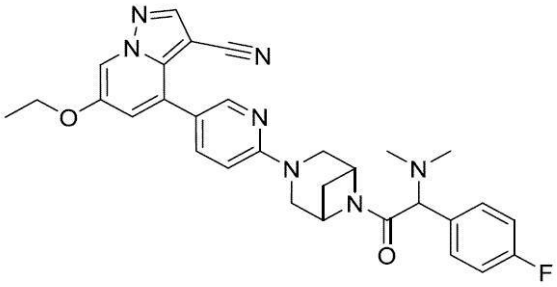
【１８２１】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－アミノ－２－（３－クロロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルを、表に列挙される実施例の適切なアミンで置き換えて、実施例２６１の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｕ中の化合物を調製した。反応時間（および追加の試薬量の必要性）をそれに応じて調整し、かくしてＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。注記（＊）－がある場合、およびクロマトグラフィー条件が標題化合物のＴＦＡ塩の単離をもたらさなかった場合、実施例２６１において利用されたクロマトグラフィー精製後の二次塩基処理を省略した。

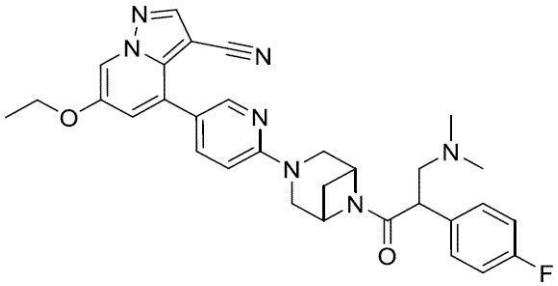
【表２５－１】
表U

実施例番号	使用されたアミン	構造	化学名	MS(apci)m/z
262	実施例２５５		４－（６－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	528.30(M+H)
263	実施例２５６		４－（６－（４－（３－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	542.30(M+H)

【表２５－２】

実施例番号	使用されたアミン	構造	化学名	MS(apci)m/z
264	実施例２６４		４－（６－（４－（ジメチル－Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	490.30(M+H)
265	実施例２５９		４－（６－（６－（２－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	540.2(M+H)

【表２５－３】

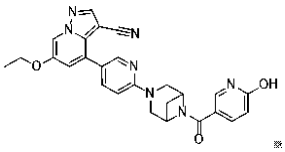
実施例番号	使用されたアミン	構造	化学名	MS(apci)m/z
266	実施例２６０		４－（６－（６－（３－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）プロパノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	554.2(M+H)

＊Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）、続いて第２のシリカクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２～５％のＭｅＯＨ）を使用して精製を達成した。

【１８２２】

実施例２６７

【化５０８】



【１８２３】

６－エトキシ－４－（６－（６－（６－ヒドロキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８２４】

圧力容器内で、６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；０．２６６ｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）、（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）（６－ヒドロキシピリジン－３－イル）メタノンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｒ；０．１７２ｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（２．１９ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）に懸濁した。容器を密封し、次いで、反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。追加のＴＥＡ（２ｍＬ）を導入し、反応物を密封容器内で１００℃で５日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物をＤＣＭで希釈し、飽和Ｎ

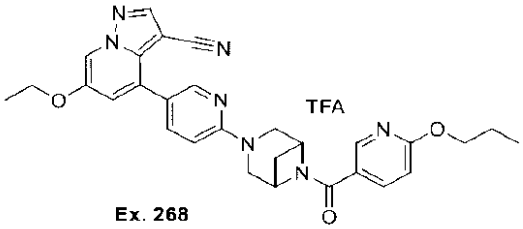
$H_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。クエンチした混合物をＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって、および再度シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２５％（ＤＣＭ中（９：１のＭｅＯＨ／NH_4OH））を用いる）によって精製して、標題化合物（１１７ｍｇ、収率６３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２５】

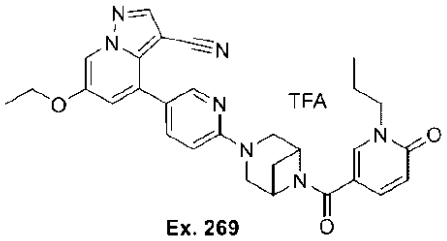
実施例２６８：６－エトキシ－４－（６－（６－（６－プロポキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩、および実施例２６９：６－エトキシ－４－（６－（６－（６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１８２６】

【化５０９】



Ex. 268



Ex. 269

【１８２７】

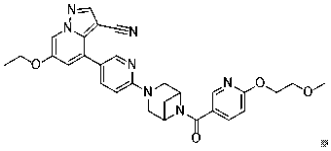
ＤＭＳＯ（０．４ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（６－（６－ヒドロキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例２６７；８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（０．６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で２０分間撹拌した。得られた懸濁液を１－ヨードプロパン（１７μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）で処理し、８５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。二相混合物をＤＣＭ（３回）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、互変異性出発物質のカップリング生成物を表す標題化合物を独立して得た。実施例２６８：６－エトキシ－４－（６－（６－（６－プロポキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（１．２ｍｇ、収率１４％）。ＬＣＭＳ（ａｐｃｉ）：Ｔｒ＝２．０１分、ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。実施例２６９：６－エトキシ－４－（６－（６－（６－オキソ－１－プロピル－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（４．８ｍｇ、収率５５％）。ＬＣＭＳ（ａｐｃｉ）：Ｔｒ＝１．７３分、

ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８２８】

実施例２７０

【化５１０】



【１８２９】

６－エトキシ－４－（６－（６－（６－（２－メトキシエトキシ）ニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

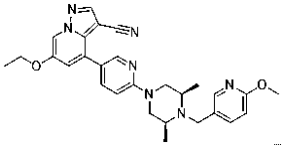
【１８３０】

ＤＭＳＯ（０．４ｍＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（６－（６－ヒドロキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例２６７；１８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＨ（１．８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で２０分間撹拌した。得られた懸濁液を１－ブロモ－２－メトキシエタン（４０μＬ、０．０３７ｍｍｏｌ）で処理し、８５℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。二相混合物をＤＣＭ（３回）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカ相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０～３０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（２．５ｍｇ、収率１２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８３１】

実施例２７１

【化５１１】



【１８３２】

６－エトキシ－４－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

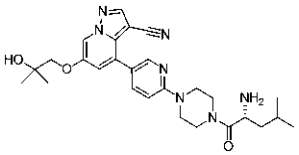
【１８３３】

ＤＭＳＯ（１０４μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；１４．６ｍｇ、０．０５１８）および（２Ｓ，６Ｒ）－１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｒ１７；３６ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）ならびに$K_2CO_{3(s)}$（７１．６ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって、および再度シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（５．４５ｍｇ、収率２１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８３４】

実施例２７２

【化５１２】



【１８３５】

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

【１８３６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製。ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビスＴＦＡ塩（８１ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）の溶液を、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－ロイシン（４７．７ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９４．２ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２１６μＬ、１．２４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で３時間撹拌した。得られた混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和$NaHCO_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を得、これを定量的収率を仮定して次のステップで直接使用した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０６．４（Ｍ＋Ｈ）。

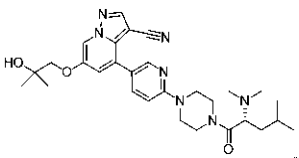
【１８３７】

ステップ２：４－（６－（４－（Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン）－２－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ステップ１、１２５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌと仮定）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。真空中で濃縮した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和$NaHCO_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（２ステップで３４ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８３８】

実施例２７３

【化５１３】



【１８３９】

４－（６－（４－（ジメチル－Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８４０】

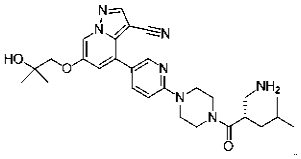
ＤＣＭ（６７２μＬ）中の４－（６－（４－（Ｄ－ロイシル）ピペラジン－１－イル）

ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３４ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（５０．１μＬ、０．６７２ｍｍｏｌ）の混合物を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（７１．３ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％ｂのＡＣＮ）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（３１ｍｇ、収率８６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８４１】

実施例２７４

【化５１４】



【１８４２】

（Ｓ）－４－（６－（４－（２－（アミノメチル）－４－メチルペンタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８４３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルペンチル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（４ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；５２ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（５１．０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－４－メチルペンタン酸（３０．２ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（７７．９μＬ、０．４４７）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（５１ｍｇ、収率７４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２０．４（Ｍ＋Ｈ）。

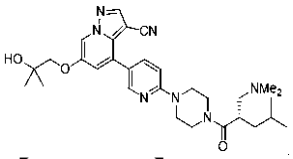
【１８４４】

ステップ２：（Ｓ）－４－（６－（４－（２－（アミノメチル）－４－メチルペンタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ））ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルペンチル）カルバメート（ステップ１；５１ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。真空中で濃縮した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶液液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（３５ｍｇ、収率８２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８４５】

実施例２７５

【化５１５】



【１８４６】

（Ｓ）－４－（６－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－４－メチルペンタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

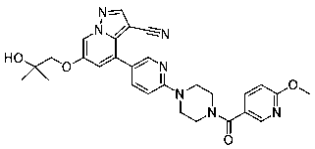
【１８４７】

ＤＣＭ（６３５μＬ）中の（Ｓ）－４－（６－（４－（２－（アミノメチル）－４－メチルペンタノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３３ｍｇ、０．０６３５ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（４７．３μＬ、０．６３５ｍｍｏｌ）の混合物を、$NaBH(AcO)_3$（６７．３ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和$NaHCO_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（１３ｍｇ、収率３７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８４８】

実施例２７６

【化５１６】



【１８４９】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（６－メトキシニコチノイル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

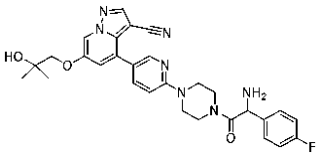
【１８５０】

ＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４０；２５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の混合物を、２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（１１．７１ｍｇ、０．０７６４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２９．０７ｍｇ、０．０７６４４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（４４．３８μＬ、０．２５４８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で５時間撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中４０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、半純粋な物質を得た。半純粋な物質を第２のシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）にかけ、標題化合物（１４．９１ｍｇ、収率４４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８５１】

実施例２７７

【化５１７】



【１８５２】

４－（６－（４－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８５３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメートの調製。ＤＣＭ（５８３μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）酢酸（３１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１３３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（１２２μＬ、０．７０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過した。濾液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和$NaHCO_{3(aq)}$およびブラインで洗浄した。次いで、有機層を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６１ｍｇ、収率８１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６４４．４（Ｍ＋Ｈ）。

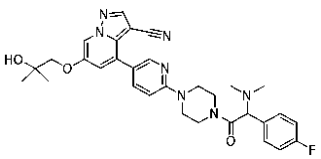
【１８５４】

ステップ２：４－（６－（４－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（９４８μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメート（ステップ１；６１ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（７３μＬ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、次いで、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ヘキサンで粉砕し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（３．４ｍｇ、収率７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８５５】

実施例２７８

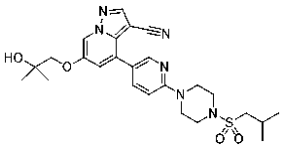
【化５１８】



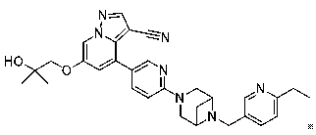
【１８５６】

４－（６－（４－（２－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプ

ロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１８５７】
ＤＣＭ（５５２μＬ）中の４－（６－（４－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例２７７；３０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の混合物を、ホルムアルデヒド（１６．４μＬ、０．２２１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５８．５ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物を濾過した。得られた濾液を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、次いで、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ヘキサンで粉砕し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（１３．７ｍｇ、収率４３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７２．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１８５８】
実施例２７９
【化５１９】



【１８５９】
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（イソブチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１８６０】
ＤＣＭ（５００μＬ）中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル塩酸塩（中間体Ｐ３９；２４．１ｍｇ、０．０５６２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（３８．１μＬ、０．２８１ｍｍｏｌ）および塩化イソブタンスルホニル（８．０７μＬ、０．０６１８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$とに分配した。水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２回）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１４．３ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１８６１】
実施例２８０
【化５２０】



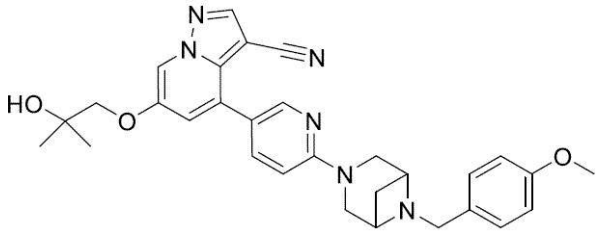
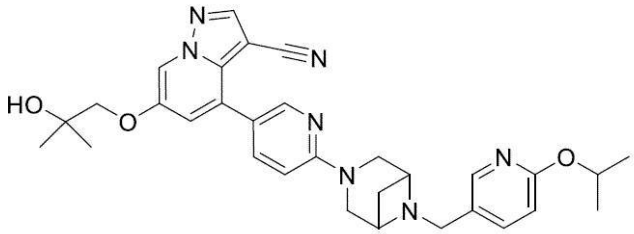
【１８６２】
４－（６－（６－（（６－エチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１８６３】
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の混合物を、６－エチルニコチンアルデヒド（１１．３３ｍｇ、０．０８３７９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２６．６４ｍｇ、０．１２５７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＮＨ$_4$ＯＨを含む０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１８．０３ｍｇ、収率８２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。

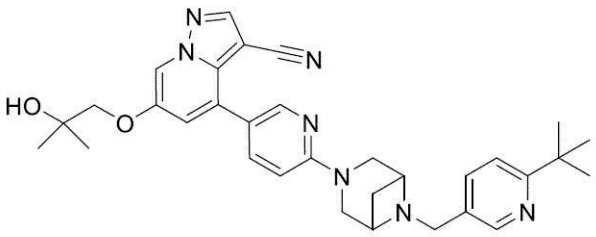
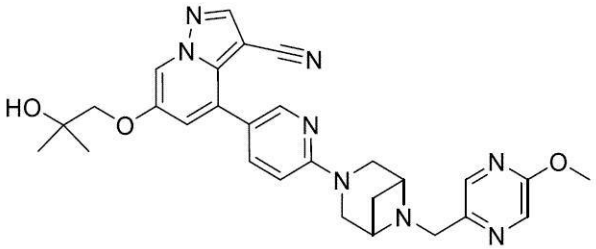
【１８６４】
６－エチルニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで、およびＤＣＭを反応溶媒としてＤＣＥで置き換えて、実施例２８０の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｖ中の化合物を調製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。そのようにして、反応時間、および追加の試薬量の必要性をそれに応じて調整した。注記（＊）がある場合、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$の添加後に数滴の氷酢酸が含まれていた。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。クロマトグラフィー条件により標題化合物のＴＦＡ塩が単離されたとき、クロマトグラフィー精製の後に塩の塩基処理を行った。塩基処理条件は、ＴＦＡ塩をＤＣＭまたは１：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3(aq)}$とに分配すること（および必要な場合、水および／またはブラインでさらに抽出）、次いで、有機抽出物の分離、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4(s)}$で乾燥させること、濾過、および真空中での濃縮を含み、遊離塩基形態の標題化合物を得た。

【表２６－１】

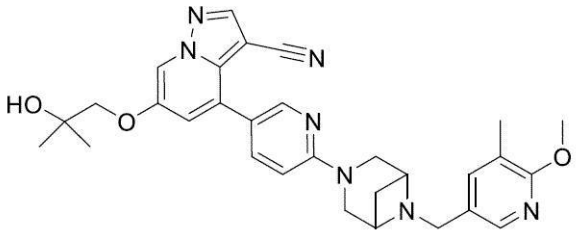
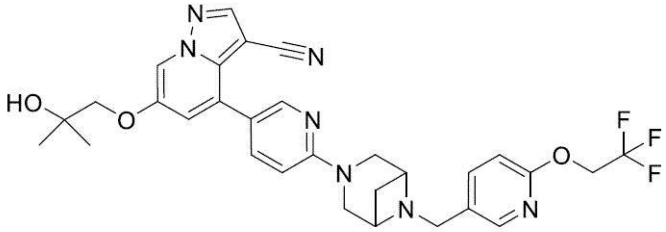
表Ｖ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
281		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メトキシベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	525.2(M+H)
282		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボ	554.2(M+H)

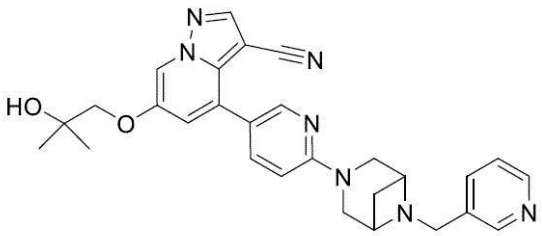
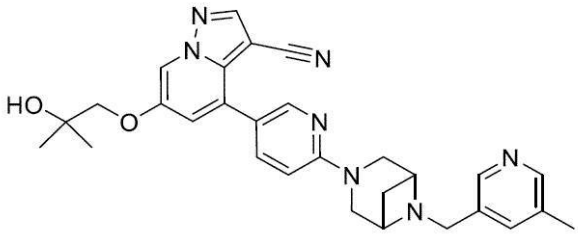
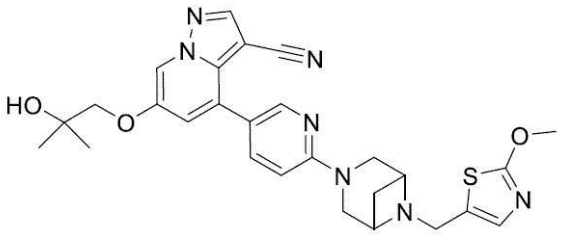
【表２６－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ニトリル	
283		４－（６－（６－（（６－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	552.4(M+H)
284		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メトキシピラジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	527.2(M+H)

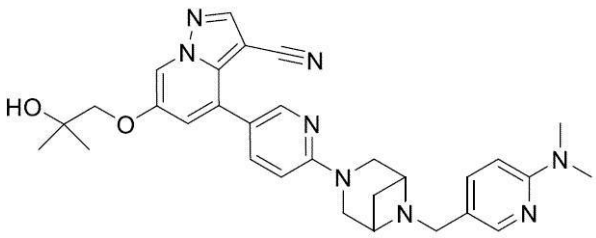
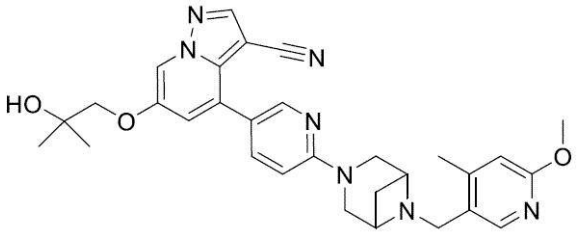
【表２６－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
285		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシ－５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	540.3(M+H)
286		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	594.2(M+H)

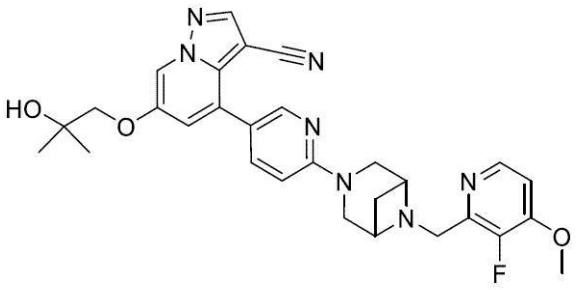
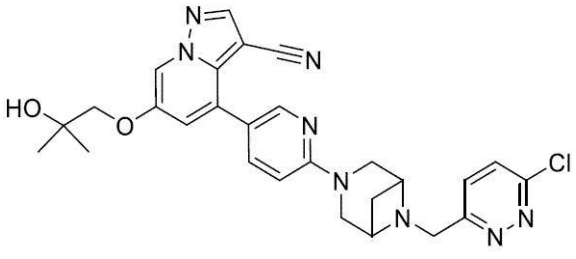
【表２６－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
287		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（ピリジン－３－イルメチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	496.2(M+H)
288		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)
289		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２－メトキシチアゾール－５－イル）メチル）	532.2(M+H)

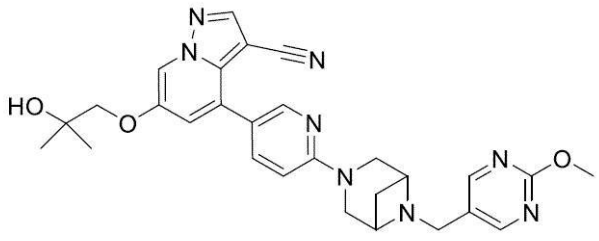
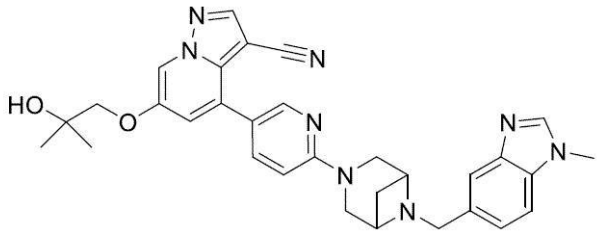
【表２６－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
290		４－（６－（６－（（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	539.25(M+H)
291		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）	540.3(M+H)

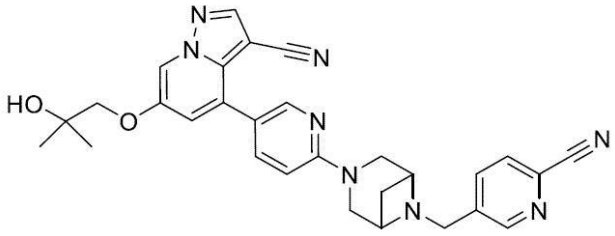
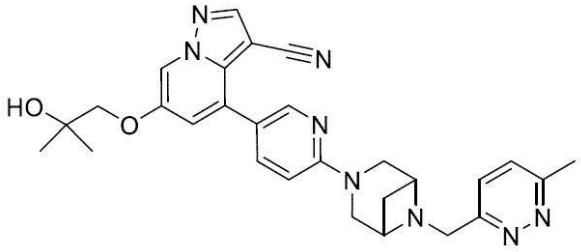
【表２６－６】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
292		４－（６－（６－（（３－フルオロ－４－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	544.3(M+H)
293		４－（６－（６－（（６－クロロピリダジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ）－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	531.2(M+H)

【表２６－７】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
294		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２－メトキシピリミジン－５－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	527.25(M+H)
295		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	549.3(M+H)

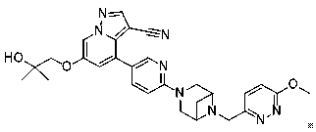
【表２６－８】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
296		４－（６－（６－（（６－シアノピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ）－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	521.15(M+H)
297		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メチルピリダジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	511.3(M+H)

【１８６５】

実施例２９８

【化５２１】



【１８６６】

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

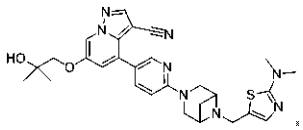
【１８６７】

ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の４－（６－（６－（（６－クロロピリダジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例２９３；５６．２ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）混合物を、３０重量％のＮａＯＭｅ（９８．３μＬ、０．５２９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を６０℃で５時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（４９．３８ｍｇ、収率８９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８６８】

実施例２９９

【化５２２】



【１８６９】

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

【１８７０】

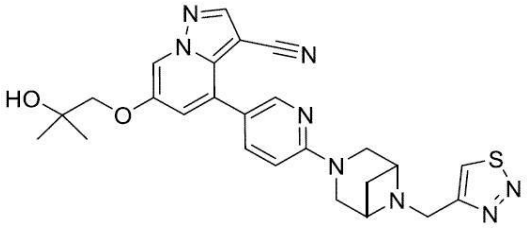
ＤＣＥ（０．５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５２．８ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）および２－（ジメチルアミノ）チアゾール－５－カルバルデヒド（８６．３８ｍｇ、０．５５３０ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(AcO)_3$（１４０．６ｍｇ、０．６６３６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で７時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で抽出し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～５０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（５４．２ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７１】

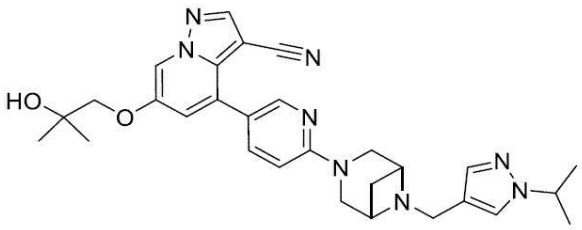
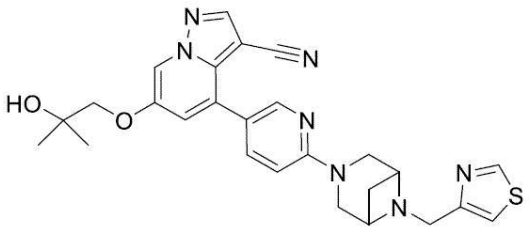
２－（ジメチルアミノ）チアゾール－５－カルバルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例２９９の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｗ中の化合物を調製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。そのようにして、反応時間および追加の試薬量の必要性をそれに応じて調整した。注記（＊）がある場合、クロマトグラフィー前の水性後処理は省略した。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。クロマトグラフィー条件により標題化合物のＴＦＡ塩が単離されたとき、クロマトグラフィー精製の後に塩基処理を行った。塩基処理条件は、ＴＥＡ（１ｍＬ）を含むＤＣＭ中へのＴＦＡ塩の溶解、水での抽出、次いで、有機抽出物の分離および真空中での濃縮を含み、遊離塩基形態の標題化合物を得た。

【表２７－１】

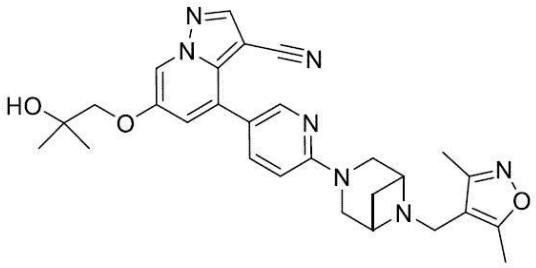
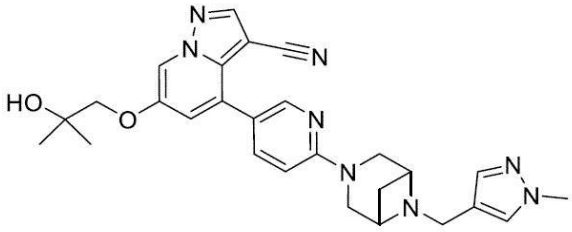
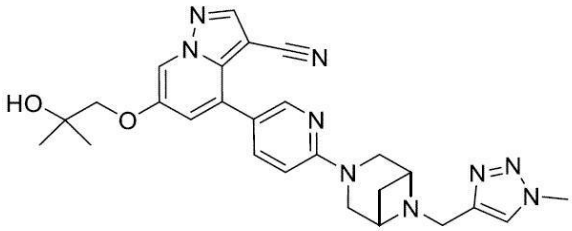
表W

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
300		４－（６－（６－（（１，２，３－チアジアゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－	503.1(M+H)

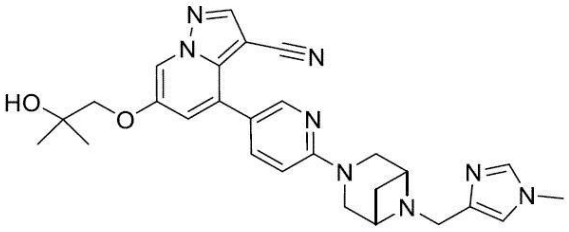
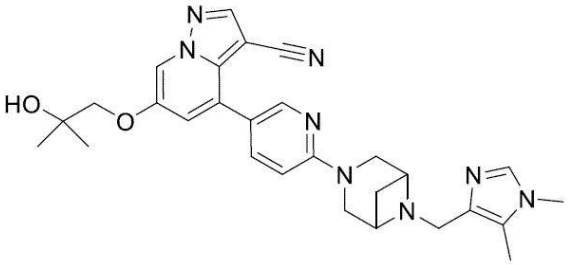
【表２７－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
301		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	527.25(M+H)
302		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（チアゾール－４－イルメチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	502.1(M+H)

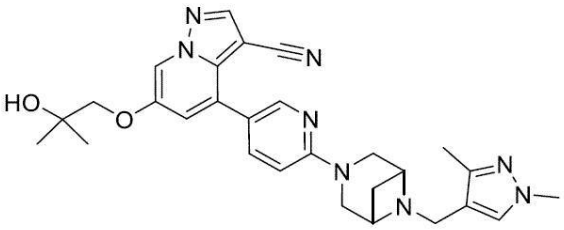
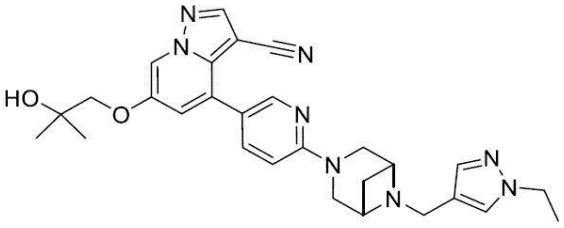
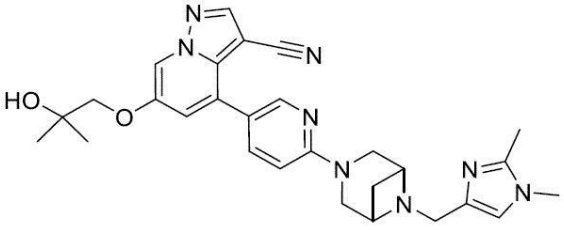
【表２７－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
303		４－（６－（６－（（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	513.2(M+H)
304		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	499.2(M+H)
305		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジ	500.2(M+H)

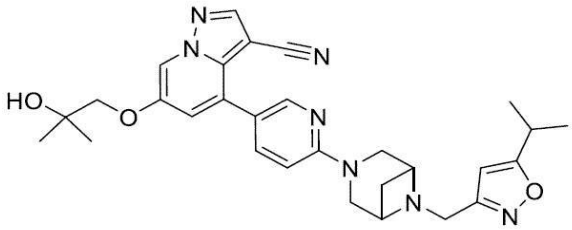
【表２７－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
306		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	499.2(M+H)
307		４－（６－（６－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	513.2(M+H)

【表２７－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
308		４－（６－（６－（（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	513.2(M+H)
309		４－（６－（６－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	513.2(M+H)
310		４－（６－（６－（（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピ	513.25(M+H)

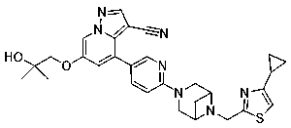
【表２７－６】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		リジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
311		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－イソプロピルイソオキサゾール－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	528.2(M+H)

【１８７２】

実施例３１２

【化５２３】



【１８７３】

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

【１８７４】

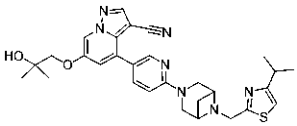
ＤＣＥ（１．０９ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５２ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）および４－シクロプロピル－チアゾール－２－カルバルデヒド（１７．５μＬ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６９．３ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物をＤＣＥ（１ｍＬ）で希釈し、追加の４－シクロプロピル－チアゾール－２－カルバルデヒド（６７μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６９．３ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を周囲温度でさらに１．５時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン

（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を飽和$NaHCO_3$（ａｑ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２８．７ｍｇ、収率４６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７５】

実施例３１３

【化５２４】



【１８７６】

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

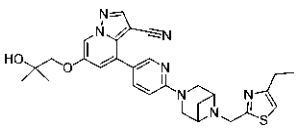
【１８７７】

ＤＣＥ（１．０９ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５２ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）および４－イソプロピル－１，３－チアゾール－２－カルバルデヒド（１６．９μＬ、０．１０９ｍｍｏｌ）の溶液を、$NaBH(AcO)_3$（６９．３ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物をＤＣＥ（１ｍＬ）で希釈し、追加の４－シクロプロピル－チアゾール－２－カルバルデヒド（６７μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（６９．３ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度でさらに１．５時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を飽和$NaHCO_3$（ａｑ）で希釈し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Na_2SO_4（ｓ）で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２７．８ｍｇ、収率４５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８７８】

実施例３１４

【化５２５】



【１８７９】

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

【１８８０】

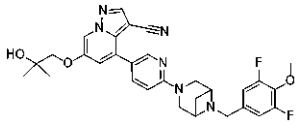
ＤＣＥ（１．０９ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプ

タン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５２ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）および４－エチル－２－チアゾールカルボキシアルデヒド（４６．１μＬ、０．３２７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１３９ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で４時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を飽和ＮａＨＣＯ$_{3（ａｑ）}$で希釈し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１５．８ｍｇ、収率２７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８８１】

実施例３１５

【化５２６】



【１８８２】

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

【１８８３】

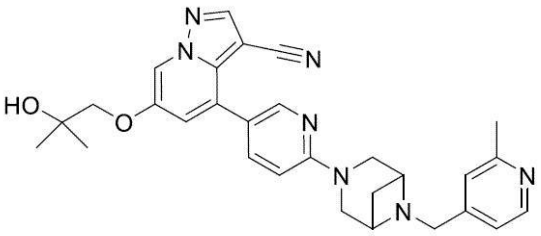
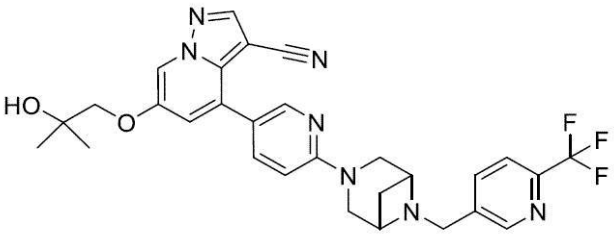
ＤＣＥ（２３０μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２２ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液を、３，５－ジフルオロ－４－メトキシベンズアルデヒド（７．９３２ｍｇ、０．０４６０８ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２９．３ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１３．９ｍｇ、収率５４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１８８４】

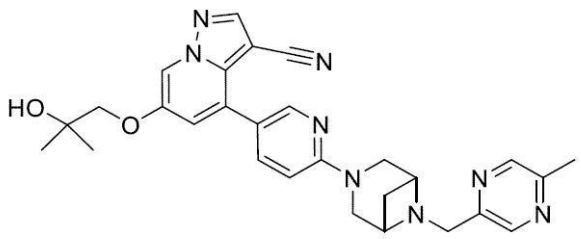
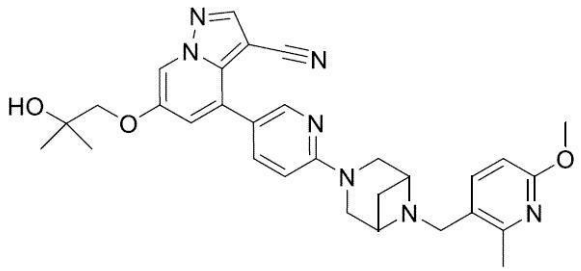
３，５－ジフルオロ－４－メトキシベンズアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例３１５の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｘ中の化合物を調製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。そのようにして、反応時間および追加の試薬量の必要性をそれに応じて調整した。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。クロマトグラフィー条件により標題化合物のＴＦＡ塩が単離されたとき、クロマトグラフィーの後に塩基処理を行った。塩基処理条件は、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のＴＦＡ塩の溶解、塩基性樹脂（Ｓｔｒａｔｏｓｐｈｅｒｅｓ　ＭＰ－ＨＣＯ$_3$、１００ｍｇ）を介した濾過、ＵＶによって生成物がなくなるまでＭｅＯＨですすぐこと、真空中での濾液の濃縮、および続いて残留水をＥｔ$_2$Ｏと共沸させることを含み、遊離塩基形態の標題化合物をきれいに得た。

【表２８－１】

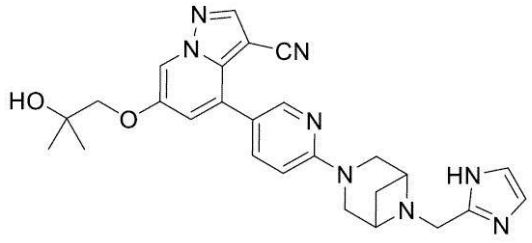
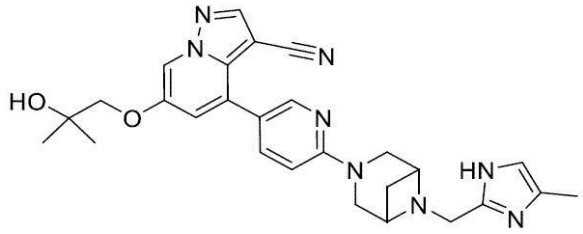
表X

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
316		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２－メチルピリジン－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)
317		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ	564.2(M+H)

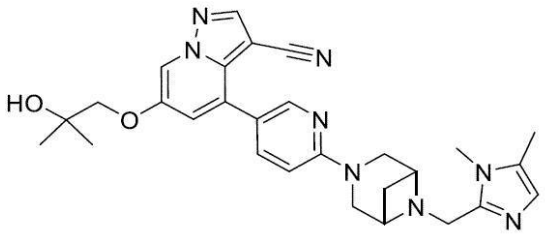
【表２８－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
318		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メチルピラジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	511.25(M+H)
319		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	540.3(M+H)

【表２８－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
320		４－（６－（６－（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ）－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	485.2(M+H)
321		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	499.2(M+H)

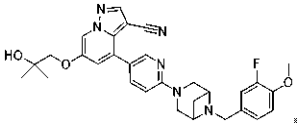
【表２８－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
322		４－（６－（６－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	513.2(M+H)

【１８８５】

実施例３２３

【化５２７】



【１８８６】

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

【１８８７】

ＤＣＭ（６７５μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３２．２ｍｇ、０．０６７５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２９．４μＬ、０．１６９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、周囲温度で５分間撹拌し、次いで、３－フルオロ－４－メトキシベンズアルデヒド（２０．８ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４２．９ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物をシリンジフィルター（０．４５μｍ）に通過させ、ＤＣＭのすすぎにおいて追加のＵＶ活性物質が検出されなくなるまでＤＣＭですすいだ。組み合わせたＤＣＭすすぎ液を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～１００％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製して、標題化合物を得た（２２．３ｍｇ、収率６１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４３．２（Ｍ＋Ｈ）。

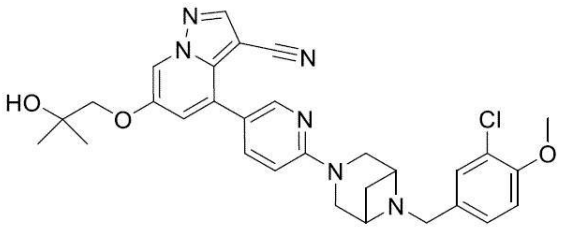
【１８８８】

３－フルオロ－４－メトキシベンズアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例３２３の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｙ中の化合物を調製した

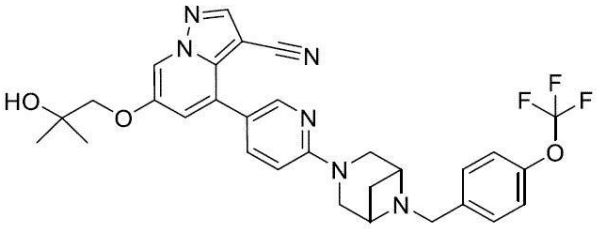
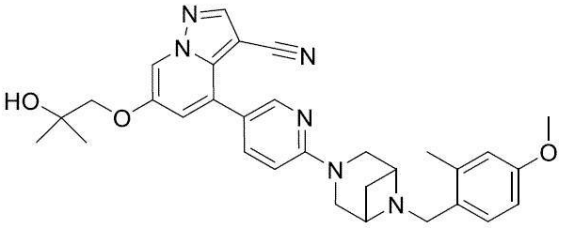
。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。シリンジフィルターによる濾過および適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製の後に、標題化合物を単離した。

【表２９－１】

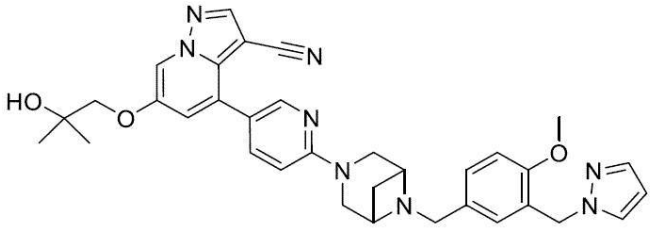
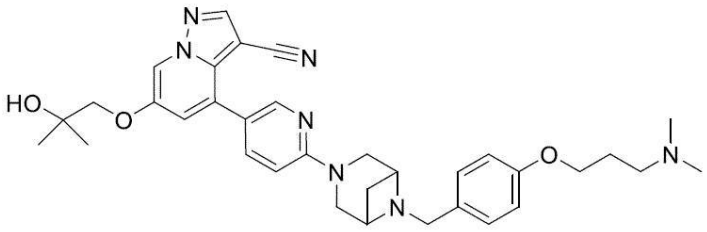
表Ｙ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
324		４－（６－（６－（３－クロロ－４－メトキシベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－）メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	559.2(M+H)

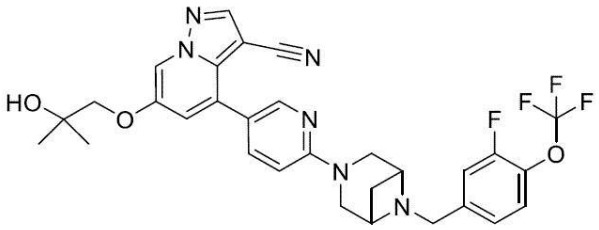
【表２９－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
325		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	579.2(M+H)
326		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メトキシ－２－メチルベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	539.2(M+H)

【表２９－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
327		４－（６－（６－（３－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－４－メトキシベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	605.3(M+H)
328		４－（６－（６－（４－（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）ベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	596.3(M+H)

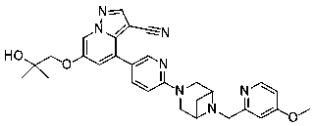
【表２９－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
329		４－（６－（６－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	597.2(M+H)

【１８８９】

実施例３３０

【化５２８】



【１８９０】

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

【１８９１】

ＤＣＭ（６３１μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３０．１ｍｇ、０．０６３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２７．５μＬ、０．１５８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、周囲温度で５分間撹拌した。反応混合物を４－メトキシピコリンアルデヒド（８．６５ｍｇ、０．０６３１ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２６．７ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で３日間撹拌した。得られた懸濁液を最少量のＤＣＭで希釈し、次いで、混合物が均質になるまでＭｅＯＨを滴下した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ溶液を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～１００％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製して、標題化合物を得た（２７．２ｍｇ、収率８２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

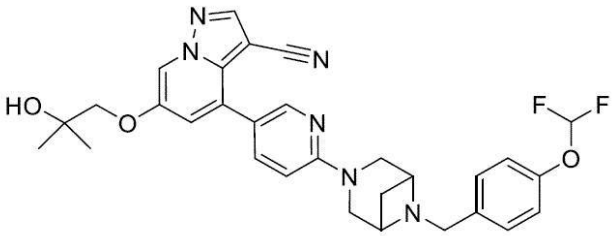
【１８９２】

４－メトキシピコリンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例３３０の調

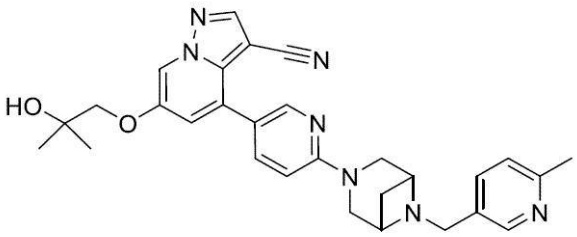
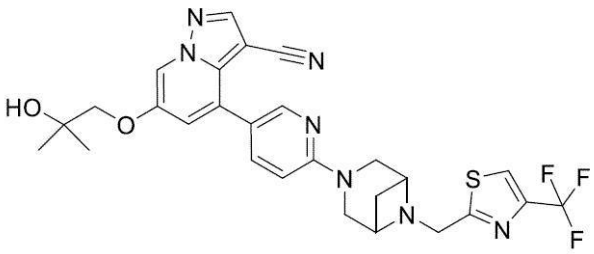
製について記載したものと同様の方法を用いて、表Ｚ中の化合物を調製し、後処理した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を利用する直接クロマトグラフィー精製によって単離されるか、または注記（＊）のある場合には、ＤＣＭでの希釈、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）での抽出、有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_{4}$（ｓ）で乾燥させること、濾過、および真空中での濃縮からなる反応の水性後処理を先に行った。

【表３０－１】

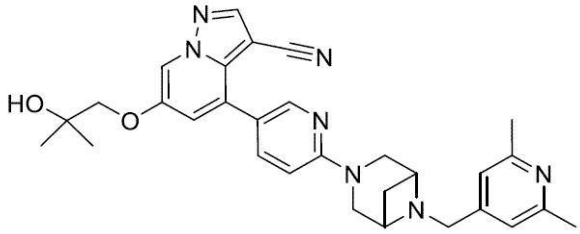
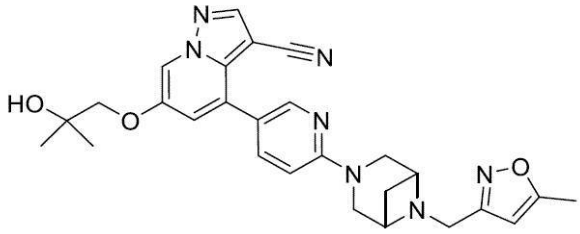
表Ｚ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
331		４－（６－（６－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，	561.2(M+H)

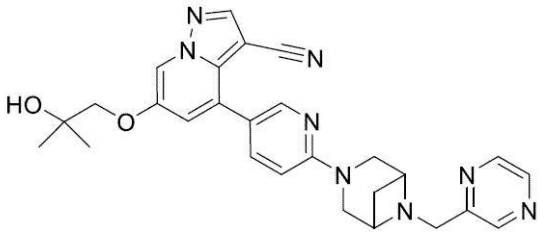
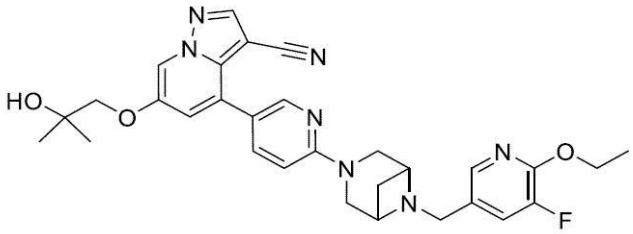
【表３０－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
332		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)
333		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（４－（トリフルオロメチル）チアゾール－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－）イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	570.2(M+H)

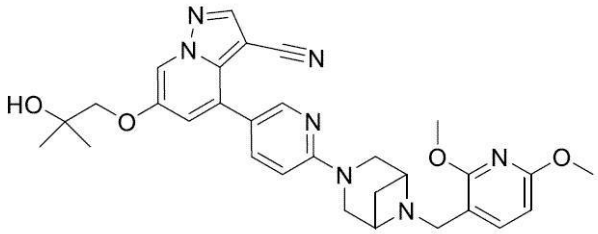
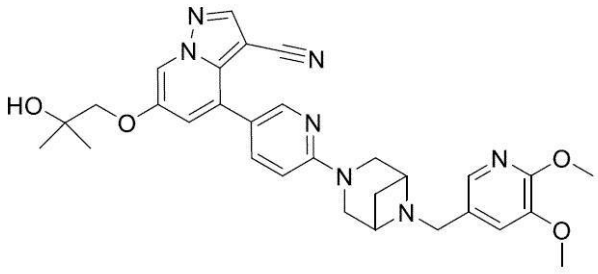
【表３０－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
334		４－（６－（６－（（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
335		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)

【表３０－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
336		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（ピラジン－２－イルメチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	497.2(M+H)
337		４－（６－（６－（（６－エトキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	558.3(M+H)

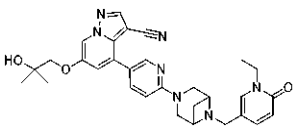
【表３０－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
338		４－（６－（６－（（２，６－ジメトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	556.3(M+H)
339		４－（６－（６－（（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	556.3(M+H)

【１８９３】

実施例３４０

【化５２９】



【１８９４】

４－（６－（６－（（１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３

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

【１８９５】

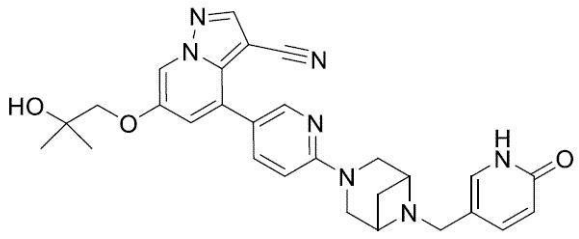
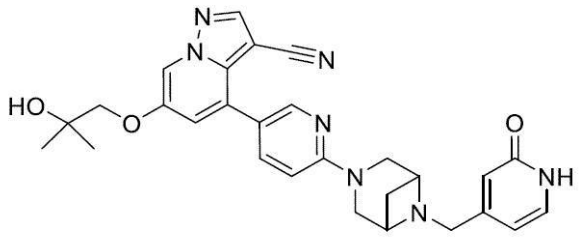
ＤＣＭ（５２４μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４３．８μＬ、０．３１４ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で５分間撹拌した。反応混合物を１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルバルデヒド（２３．７ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（４４．４ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、追加の１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルバルデヒドおよび$NaBH(AcO)_3$を導入した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた懸濁液をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、水（３×１ｍＬ）で洗浄した。組み合わせた水性抽出物をＤＣＭ（１ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、ＰＳフリットに通過させ、真空中で濃縮して、ほとんどの溶媒を除去した（残り約１ｍＬ）。溶液をヘプタン（１ｍＬ）で希釈して懸濁液を形成した。懸濁液を真空濾過し、追加のヘプタン（３×１ｍＬ）ですすいだ。固体を収集し、風乾して標題化合物（９．２ｍｇ、収率１６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１８９６】

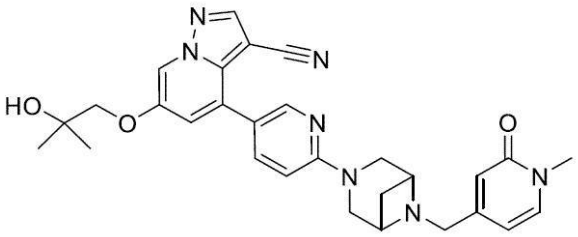
１－エチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルバルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、実施例３４０の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表ＡＡ中の化合物を調製し、後処理し、精製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。すすぎ溶媒としてヘプタンまたはＭＴＢＥを使用する濾過の後、標題化合物をきれいに単離した。

【表３１－１】

表ＡＡ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
341		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	512.3(M+H)
342		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	512.3(M+H)

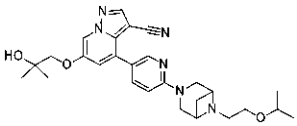
【表３１－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
343		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	526.2(M+H)

【１８９７】

実施例３４４

【化５３０】



【１８９８】

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

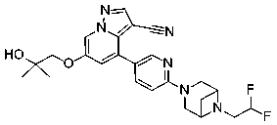
【１８９９】

ＤＭＳＯ（４１９μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ）の溶液を、２－（２－ブロモエトキシ）プロパン（２１．０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２８．４μＬ、０．２０９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃で１６時間、次いで７０℃でさらに１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（６．１ｍｇ、収率２８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９００】

実施例３４５

【化５３１】



【１９０１】

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

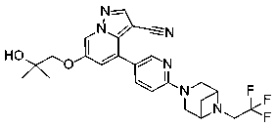
【１９０２】

ＤＭＦ（６５６μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３１．３ｍｇ、０．０６５６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（５７．１μＬ、０．３２８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１５分間撹拌した。２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（７０．２ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をEt_2O（４０ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５４５のパッドを通して真空濾過し、真空中で濃縮した。残渣を最少量のＤＣＭに溶解し、次いで、ＭｅＯＨを滴下して、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～１００％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製した均質な溶液を生成し、標題化合物（９．１ｍｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９０３】

実施例３４６

【化５３２】



【１９０４】

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

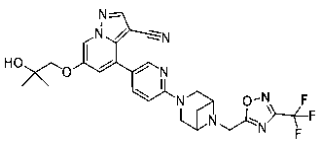
【１９０５】

２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを２，２，２－トリフルオロエチルトリフレートで置き換えて、実施例３４５について記載したものと同様の手順、後処理、および精製を用いて、標題化合物（１７．６ｍｇ、収率５１％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９０６】

実施例３４７

【化５３３】



【１９０７】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）メチル）－３，６－ジアザ

ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

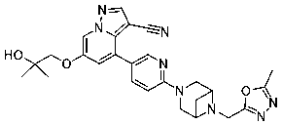
【１９０８】

ＤＭＦ（６９５μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３３．２ｍｇ、０．０６９５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（６０．６μＬ、０．３４８ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、５－（クロロメチル）－３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－オキサジアゾール（６４．９ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）を添加する前に周囲温度で１５分間撹拌した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をEt_2O（４０ｍＬ）で希釈し、次いで、水（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５４５のパッドを通して真空濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～１００％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製して、標題化合物（２２．２ｍｇ、収率５８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９０９】

実施例３４８

【化５３４】



【１９１０】

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

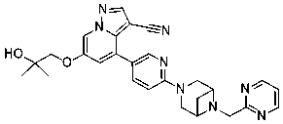
【１９１１】

ＤＭＳＯ（８３７．９μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（５４．６０ｍｇ、０．１６７６ｍｍｏｌ）および２－（クロロメチル）－５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール（５．５５３ｍｇ、０．０４１８９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）と水（５ｍＬ）とに分配し、次いで、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％ＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって精製して、標題化合物（１０．０６ｍｇ、収率４６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１２】

実施例３４９

【化５３５】



【１９１３】

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

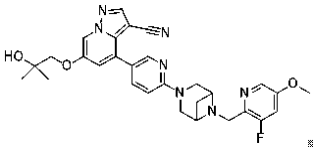
【１９１４】

ＤＭＦ（１７０μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；４０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液を、２－（クロロメチル）ピリミジン塩酸塩（０．０１５ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５８μＬ、０．４２ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を５０℃で一晩、次いで７０℃でさらに１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（２ｍＬ）に注ぎ入れ、激しく撹拌した。得られた懸濁液をナイロン膜を通して真空濾過し、固体を水（２ｍＬ）およびEt_2O（２ｍＬ）ですすいだ。水洗がフィルターを通過した後、Et_2Oを固体の上からデカント（約５分）した後、固体をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨに溶解し、真空中で濃縮して標題化合物（３０ｍｇ、収率６６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１５】

実施例３５０

【化５３６】



【１９１６】

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

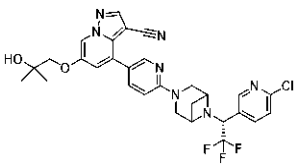
【１９１７】

ＤＭＳＯ（５００μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２５．２ｍｇ、０．０５２８ｍｍｏｌ）および（３－フルオロ－５－メトキシピリジン－２－イル）メチルメタンスルホネート（４３．５ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（４６．０μＬ、０．２６４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を７０℃の温度で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって直接精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（９．５ｍｇ、収率３３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９１８】

実施例３５１

【化５３７】



【１９１９】

４－（６－（６－（（Ｒ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－ト

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

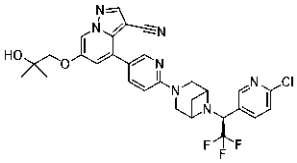
【１９２０】

ＡＣＮ（５００）中の（Ｓ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（４３．２ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびルチジン（２５．１μＬ、０．２１６ｍｍｏｌ）の混合物を、－４２℃（ドライアイス／ＡＣＮ冷却容器）で１０分間撹拌した。冷混合物をＴｆ－Ｏ－Ｔｆ（３５．３μＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）でゆっくり処理した。ＤＭＡ（５００μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４４；５０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４３．２μＬ、０．３５８ｍｍｏｌ）の溶液に導入する前に、得られた混合物を－４２℃で１時間撹拌した。周囲温度で１８時間撹拌した後、反応混合物を逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって、続いて第２のシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）によって直接精製して、標題化合物（２２ｍｇ、収率３０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９２１】

実施例３５２

【化５３８】



【１９２２】

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

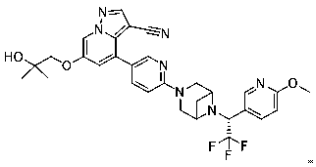
【１９２３】

（Ｓ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールを（Ｒ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールで置き換えて、実施例３５１について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（４１ｍｇ、収率５６％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９２４】

実施例３５３

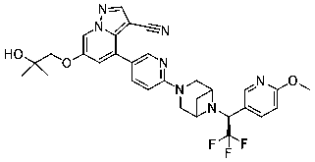
【化５３９】



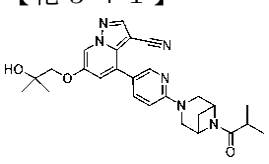
【１９２５】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エチル）－３，６）－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，

５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１９２６】
ＭｅＯＨ（５００μＬ）中の４－（６－（６－（（Ｒ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例３５１；５０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ中の３０重量％のＮａＯＭｅ（３１．１μＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、７０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１８ｍｇ、収率９１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９４．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１９２７】
実施例３５４
【化５４０】



【１９２８】
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（６－メトキシピリジン－３－イル）エチル）－３，６）－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１９２９】
４－（６－（６－（（Ｒ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルを、４－（６－（６－（（Ｓ）－１－（６－クロロピリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例３５２）で置き換えて、実施例３５３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（７．４２ｍｇ、収率７５％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９４．２５（Ｍ＋Ｈ）。
【１９３０】
実施例３５５
【化５４１】



【１９３１】
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－イソブチリル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１９３２】
ＤＣＭ（２０９μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）

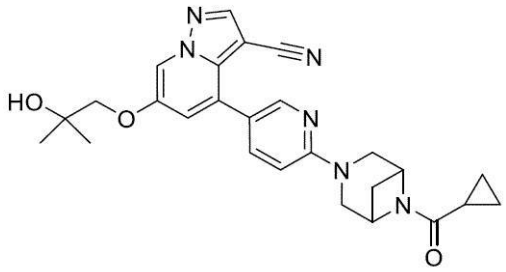
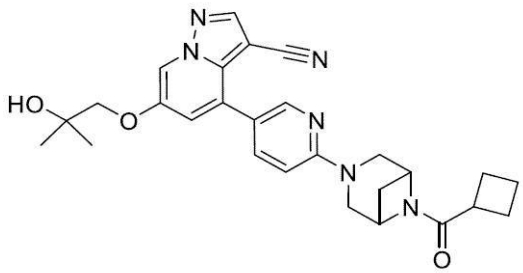
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６．５μＬ、０．２０９ｍｍｏｌ）の混合物を、塩化イソブチリル（４．９１ｍｇ、０．０４６１ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（９．３１ｍｇ、収率４７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９３３】

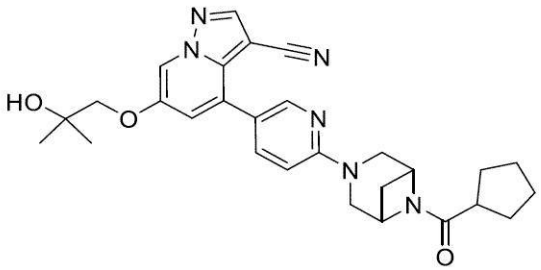
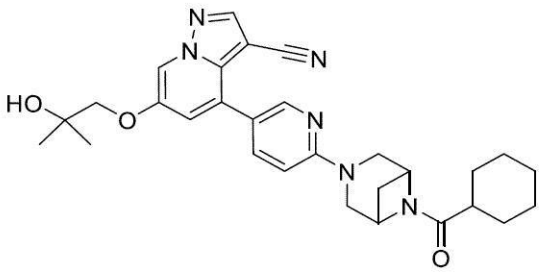
塩化イソブチリルを適切な酸塩化物で置き換えて、実施例３５５の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表ＢＢ中の化合物を調製し、精製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製によって標題化合物を単離した。

【表３２－１】

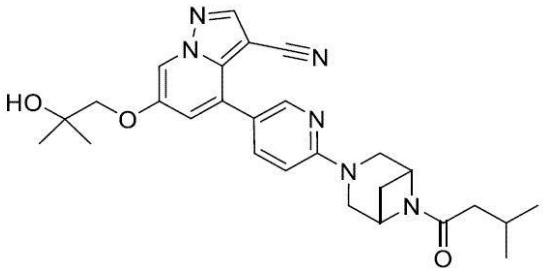
表ＢＢ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
356		４－（６－（６－（シクロプロパンカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	473.2(M+H)
357		４－（６－（６－（シクロブタンカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリ	487.2(M+H)

【表３２－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ル	
358		４－（６－（６－（シクロペンタンカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	501.3(M+H)
359		４－（６－（６－（シクロヘキサンカルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	515.3(M+H)

【表３２－３】

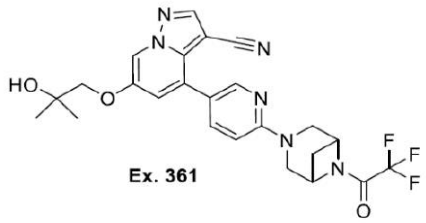
実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
360		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（３－メチルブタノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	489.3(M+H)

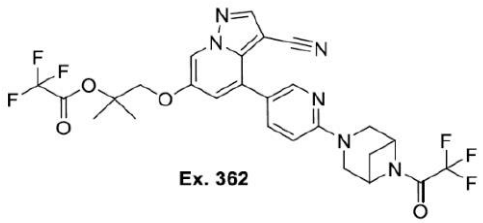
【１９３４】

実施例３６１：６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、および実施例３６２：１－（（３－シアノ－４－（６－（６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－イル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【１９３５】

【化５４２】





【１９３６】

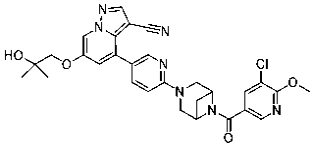
ＤＣＭ（５２４μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＴＥＡ（４３．８μＬ、０．３１４ｍｍｏｌ）で

処理した。得られた懸濁液を氷浴中で冷却し、次いで、無水２，２，２－トリフルオロ酢酸（２６．４ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）で処理した。冷却浴を取り外し、反応混合物を周囲温度で１．５時間撹拌した。得られた混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９０％のＡＣＮ／水）によって直接精製して、出発物質のモノ－およびジ－カップリング生成物を表す標題化合物を独立して得た：実施例３６１：６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（１８．３ｍｇ、収率３５％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。実施例３６２：１－（（３－シアノ－４－（６－（６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－イル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（２６．８ｍｇ、収率４２％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９３７】

実施例３６３

【化５４３】



【１９３８】

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

【１９３９】

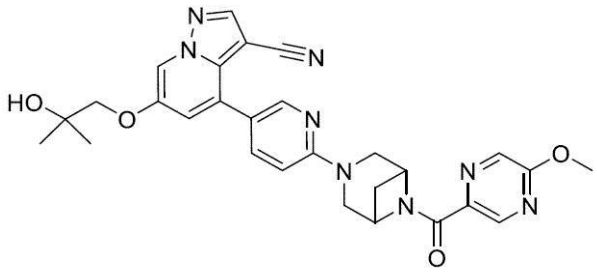
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、５－クロロ－６－メトキシニコチン酸（９．８２ｍｇ、０．０５２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３．９ｍｇ、０．０６２８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３６．５μＬ、０．２０９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、室温で４時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１８．３ｍｇ、収率６１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９４０】

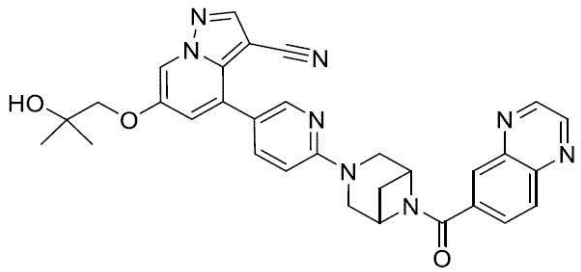
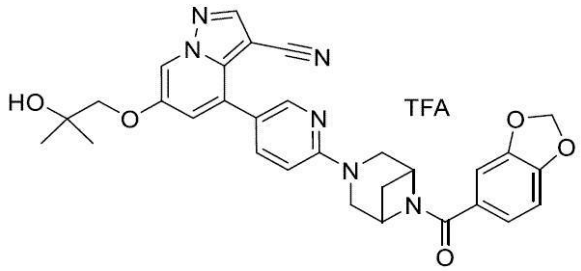
注記（＊）がない限り、５－クロロ－６－メトキシニコチン酸を適切なカルボン酸（１．０～１．２当量）で置き換えて、実施例３６３の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表ＣＣ中の化合物を調製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。そのようにして、反応時間および追加の試薬の添加をそれに応じて調整した。適切な勾配溶離液を利用するクロマトグラフィー精製によって標題化合物を単離した。

【表３３－１】

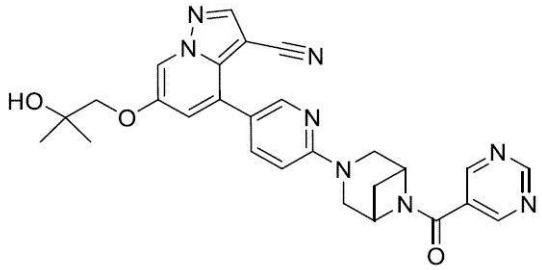
表ＣＣ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
364		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（５－メトキシピラジン－２－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．	541.2(M+H)

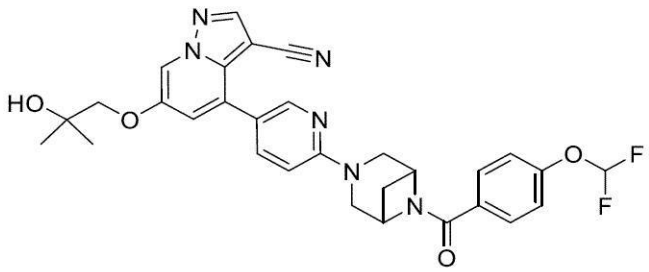
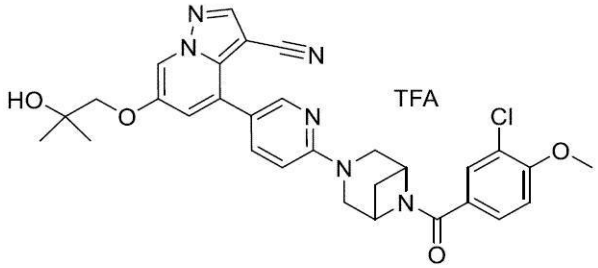
【表３３－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
365		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（キノキサリン－６－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	561.2(M+H)
366		４－（６－（６－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリ	553.2(M+H)

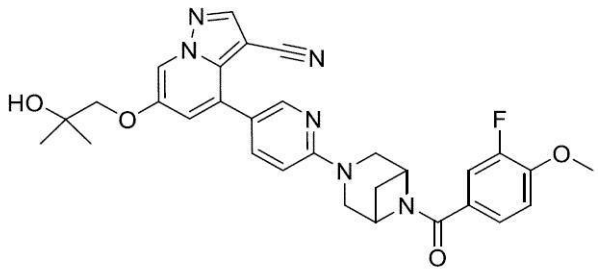
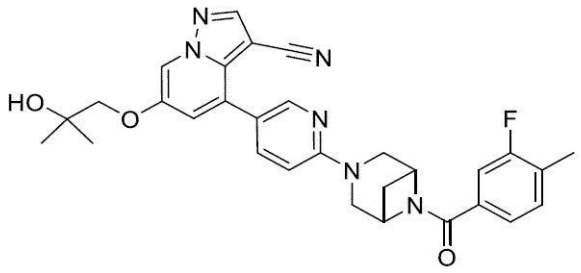
【表３３－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	
367		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（ピリミジン－５－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	511.2(M+H)

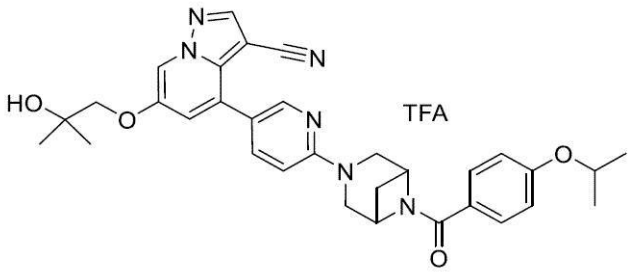
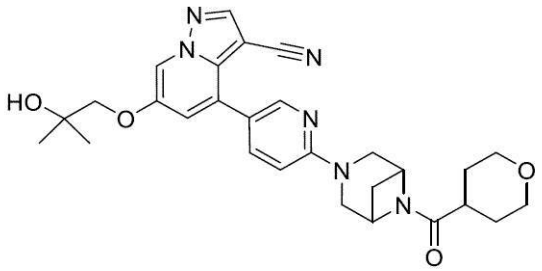
【表３３－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
368		４－（６－（６－（４－（ジフルオロメトキシ）ベンゾイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	575.2(M+H)
369		４－（６－（６－（３－クロロ－４－メトキシベンゾイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－）メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボ	573.2(M+H)

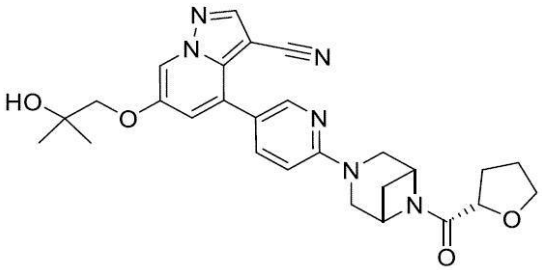
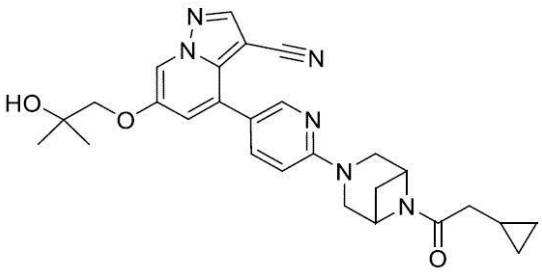
【表３３－５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	
370		４－（６－（６－（３－フルオロ－４－メトキシベンゾイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	557.2(M+H)
371		４－（６－（６－（３－フルオロ－４－メチルベンゾイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－）メチルプロポキシ）	541.2(M+H)

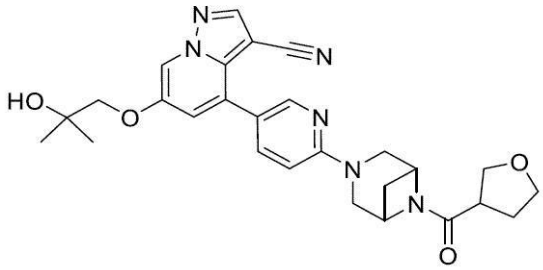
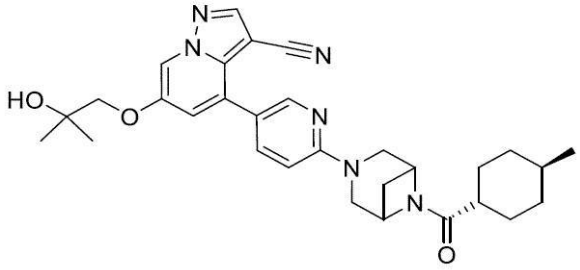
【表３３－６】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
372		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－イソプロポキシベンゾイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩	567.25(M+H)
373		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．	517.4(M+H)

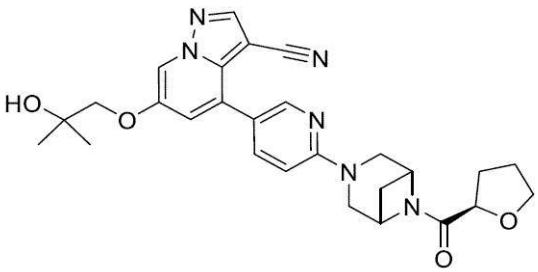
【表３３－７】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
374		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	503.3(M+H)
375		４－（６－（６－（２－シクロプロピルアセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン	487.3(M+H)

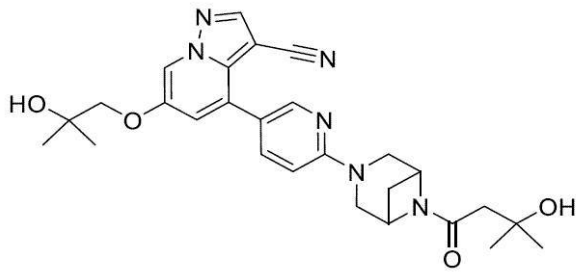
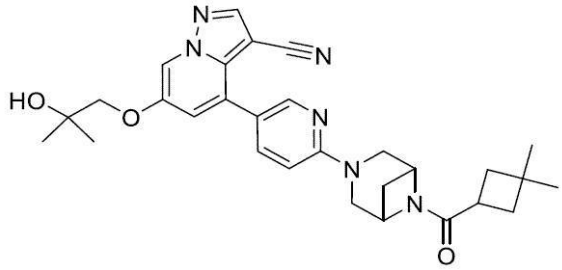
【表３３－８】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
376		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（テトラヒドロフラン－３－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	503.25(M+H)
377		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１ｒ，４ｒ）－４－メチルシクロヘキサン－１－	529.3(M+H)

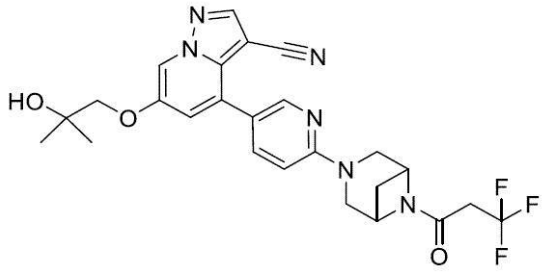
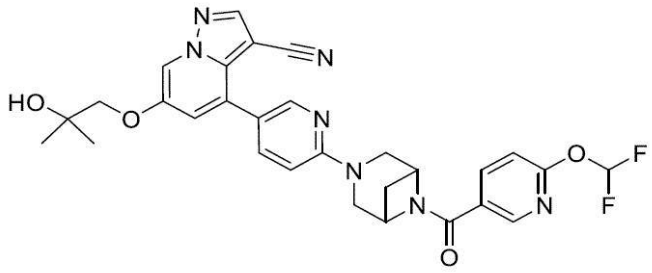
【表３３－９】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－）イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
378		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	503.25(M+H)

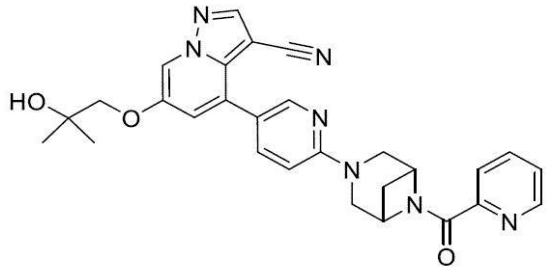
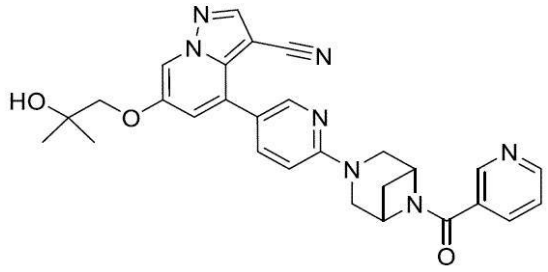
【表３３－１０】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
379		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	505.25(M+H)
380		４－（６－（６－（３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－	515.3(M+H)

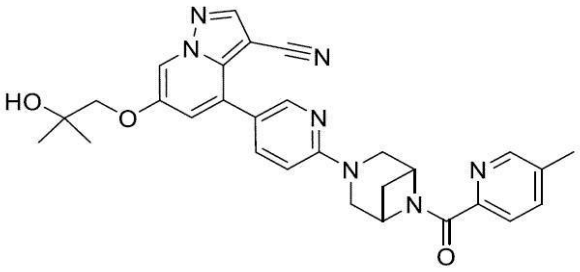
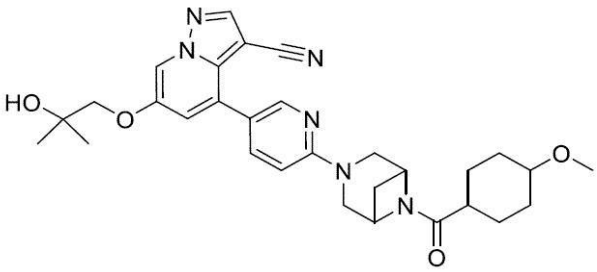
【表３３－１１】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		３－カルボニトリル	
381		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	515.2(M+H)
382		４－（６－（６－（６－（ジフルオロメトキシ）ニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ	576.2(M+H)

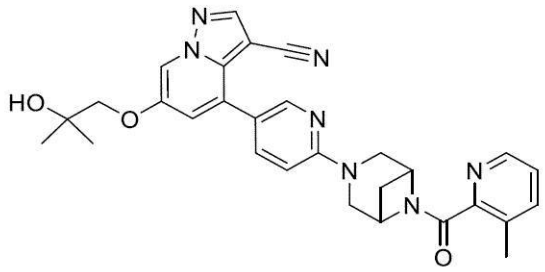
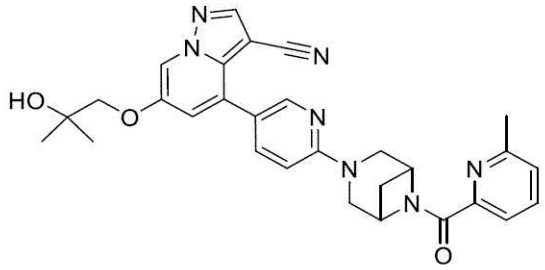
【表３３－１２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
383		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－ピコリノイル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.2(M+H)
384		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－ニコチノイル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	510.25(M+H)

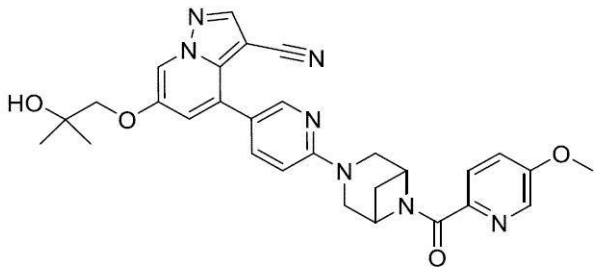
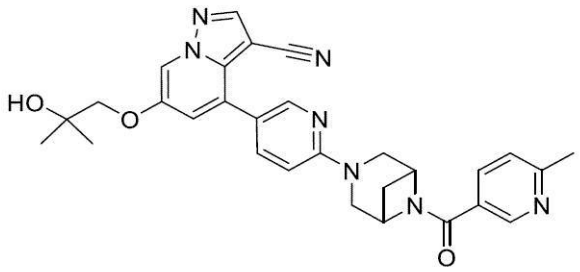
【表３３－１３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
385		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（５－メチルピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
386		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メトキシシクロヘキサン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	545.3(M+H)

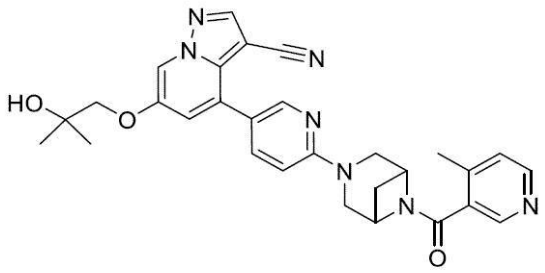
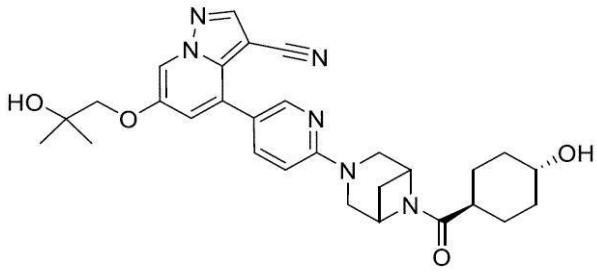
【表３３－１４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
387		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（３－メチルピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
388		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メチルピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)

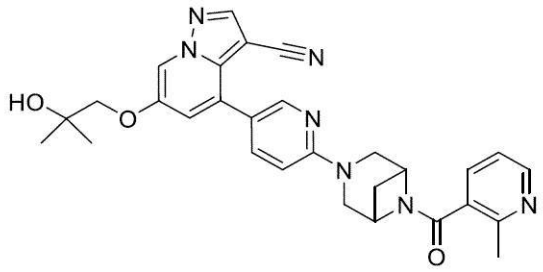
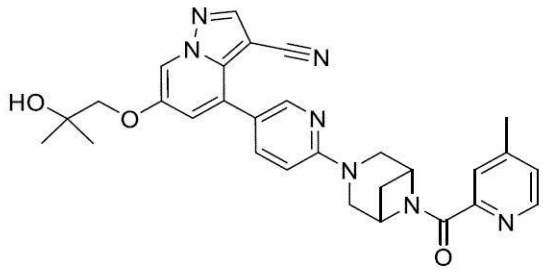
【表３３－１５】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
389		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（５－メトキシピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	540.2(M+H)
390		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.25(M+H)

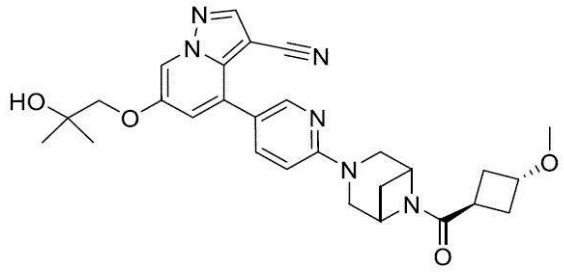
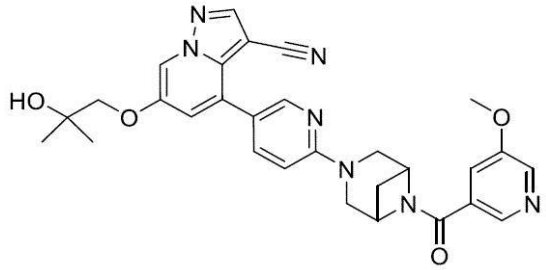
【表３３－１６】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
391		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
392		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－）イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］	531.3(M+H)

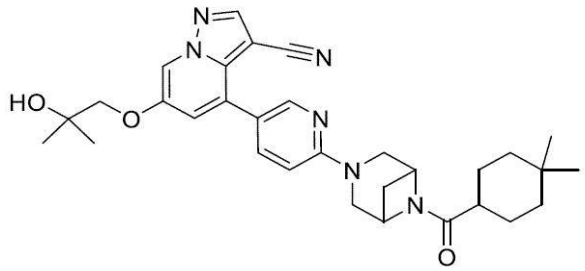
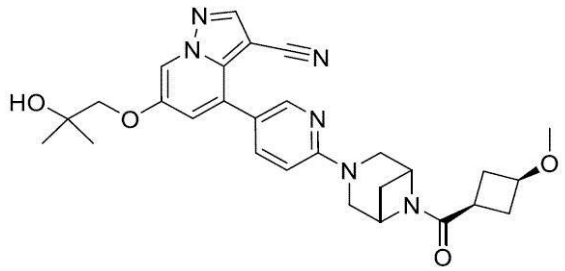
【表３３－１７】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピリジン－３－カルボニトリル	
393		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（２－メチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
394		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メチルピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－	524.2(M+H)

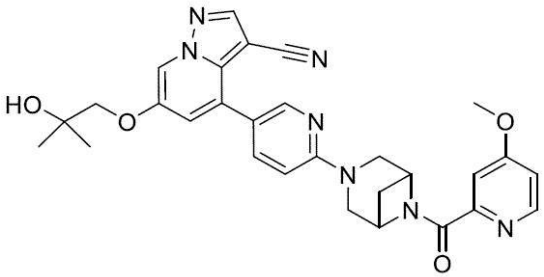
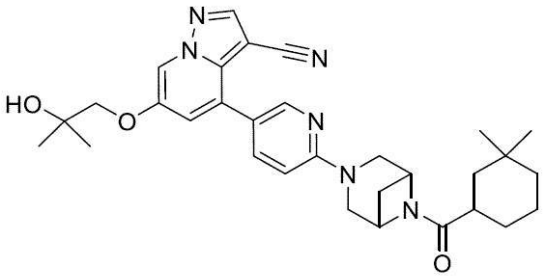
【表３３－１８】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		カルボニトリル	
395		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	517.2(M+H)
396		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（５－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］	540.2(M+H)

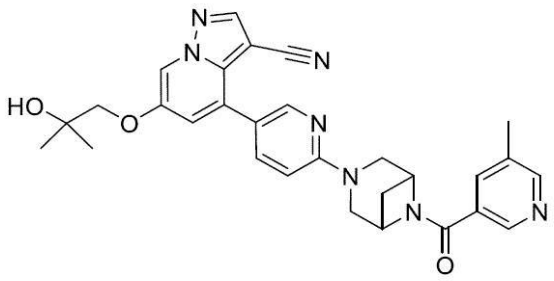
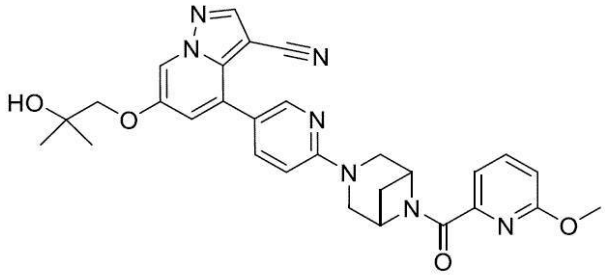
【表３３－１９】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピリジン－３－カルボニトリル	
397		４－（６－（６－（４，４－ジメチルシクロヘキサン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	543.3(M+H)
398		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（１ｓ，３ｓ）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）	517.3(M+H)

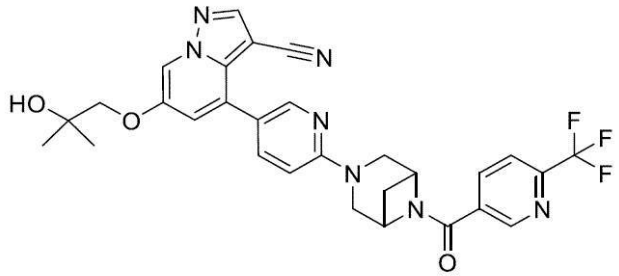
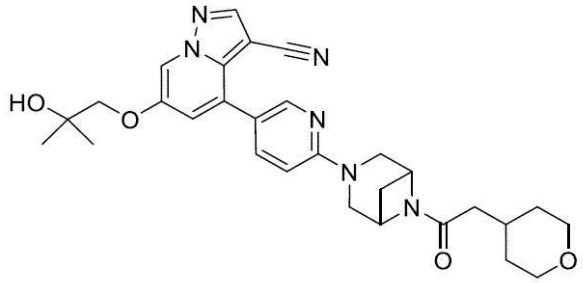
【表３３－２０】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
399		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（４－メトキシピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	540.2(M+H)
400		４－（６－（６－（３，３－ジメチルシクロヘキサン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキ	543.3(M+H)

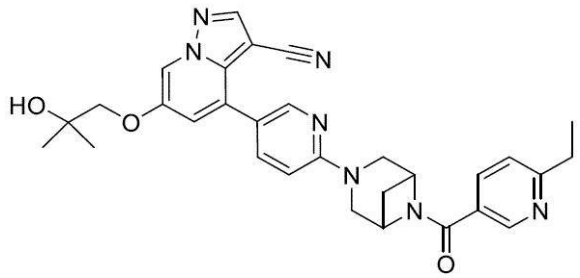
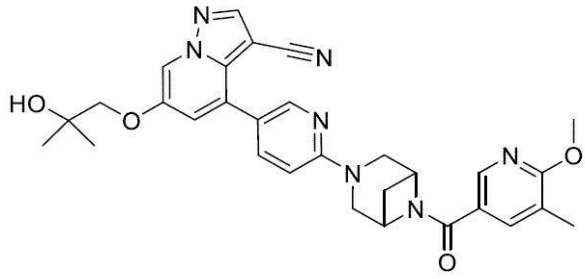
【表３３－２１】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		シ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
401		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（５－メチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	524.2(M+H)
402		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシピコリノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリ	540.2(M+H)

【表３３－２２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		ジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
403		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－（トリフルオロメチル）ニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	578.2(M+H)
404		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．	531.3(M+H)

【表３３－２３】

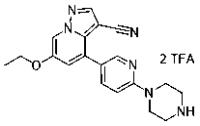
実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
405		４－（６－（６－（６－エチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	538.3(M+H)
406		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシ－５－メチルニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．	554.2(M+H)

【表３３－２４】

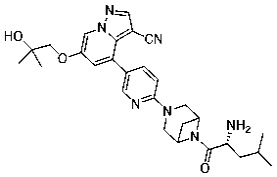
実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	

＊実施例４０６は３当量のＨＡＴＵを用い、クロマトグラフィー精製の前に飽和$NH_4Cl_{(aq)}$で反応混合物を抽出することを含む水性後処理を用いた。

【１９４１】
実施例４０７
【化５４４】



【１９４２】
６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）
【１９４３】
ＤＣＭ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（実施例２９；４１３ｍｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）の溶液をＴＦＡ（２ｍＬ）で処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３４９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１９４４】
実施例４０８
【化５４５】



【１９４５】
４－（６－（６－（Ｄ－ロイシル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１９４６】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－１－（３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３

－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；６０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）の溶液を、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－ロイシン（３２．０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５７．３ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（５７．３μＬ、０．５０３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（７５ｍｇ、収率９７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６１８．４（Ｍ＋Ｈ）。

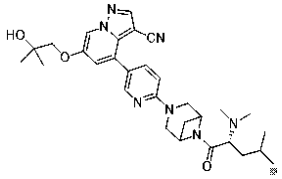
【１９４７】

ステップ２：４－（６－（６－（Ｄ－ロイシル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－１－（３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ）ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ステップ１；７５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。真空中で濃縮した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中５～１０％のＭｅＯＨを使用する）によってさらに精製して、標題化合物（４４、収率７０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９４８】

実施例４０９

【化５４６】



【１９４９】

４－（６－（６－（ジメチル－Ｄ－ロイシル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

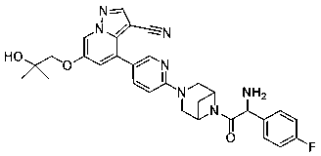
【１９５０】

ＤＣＭ（７７３μＬ）中の４－（６－（６－（Ｄ－ロイシル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４０８；４０ｍｇ、０．０７７３ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（５７．５μＬ、０．７７３ｍｍｏｌ）の混合物を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（８１．９ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％ｂのＡＣＮ）によって精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で処理し、ＤＣＭ中２０％のＩＰＡで抽出した。有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中２～５％のＭｅＯＨを使用する）によってさらに精製して、標題化合物（２３ｍｇ、収率５５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９５１】

実施例４１０

【化５４７】



【１９５２】

４－（６－（６－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１９５３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ）－２－（３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメートの調製。ＤＭＦ（１．０５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；１００ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－フルオロフェニル）酢酸（５６．４ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（２４０ｍｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（１４６μＬ、０．８３８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、濾過した。得られた濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のNH_4OHを含む０～１０％の$CHCl_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（１３７．３６ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５６．２（Ｍ＋Ｈ）。

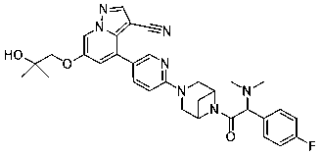
【１９５４】

ステップ２：４－（６－（６－（（Ｒ）－２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（４１８μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ）－２－（３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソエチル）カルバメート（ステップ１；１３７．３６ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１６１μＬ）で処理し、周囲温度で７０分間撹拌した。真空中で濃縮した後、反応混合物を最初にシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のNH_4OHを含む$CHCl_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって、次いでＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮ）によって、次いで再度シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中５～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（１１２．６ｍｇ、収率９７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９５５】

実施例４１１

【化５４８】



【１９５６】

４－（６－（６－（２－（ジメチルアミノ）－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

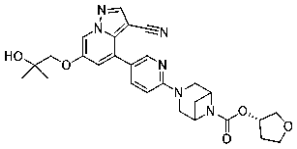
【１９５７】

ＤＣＭ（１．８ｍＬ）中の４－（６－（６－（２－アミノ－２－（４－フルオロフェニル）アセチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４１０；１０２ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の混合物を、ホルムアルデヒド（８２．７μＬ、１．１０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１９５ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で２時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１％のＮＨ$_4$ＯＨを含む０～１０％のＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、半純粋な標題化合物を得た。半純粋物質をＤＣＭに懸濁し、ヘキサンで粉砕し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（２４．６ｍｇ、収率４０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９５８】

実施例４１２

【化５４９】



【１９５９】

（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

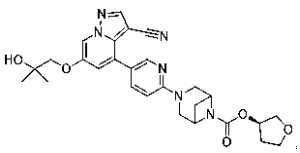
【１９６０】

ＤＣＭ（６１８μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４４；５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルカルボノクロリデート（２０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１７μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～５０％のＡＣＮ／水を使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和ＮａＨＣＯ$_{3（aq）}$とに分配した。水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２回）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（s）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６４ｍｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９６１】

実施例４１３

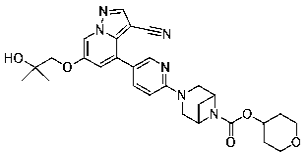
【化５５０】



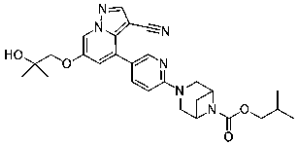
【１９６２】

（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－

イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート
【１９６３】
（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルカルボノクロリデートを（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルカルボノクロリデートで置き換えて、実施例４１２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（６４ｍｇ、収率９９％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１９６４】
実施例４１４
【化５５１】

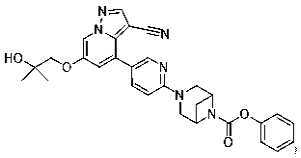


【１９６５】
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート
【１９６６】
（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルカルボノクロリデートをテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルで置き換えて、実施例４１２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（６０ｍｇ、収率９０％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３３．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１９６７】
実施例４１５
【化５５２】



【１９６８】
イソブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート
【１９６９】
ＤＣＭ（４００μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２０ｍｇ、０．０４１９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（２９．２μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）およびイソブチルカルボノクロリデート（１７．２ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で２時間撹拌した後、反応混合物をＤＣＭと飽和$NH_4Cl_{(aq)}$とに分配した。水性抽出物をＤＣＭ（３回）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（１５．４ｍｇ、収率７３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０５．３（Ｍ＋Ｈ）。
【１９７０】
実施例４１６

【化５５３】



【１９７１】

フェニル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート

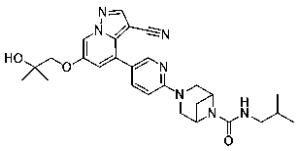
【１９７２】

イソブチルカルボノクロリデート（３当量）をフェニルカルボノクロリドデート（１当量）で置き換えて、ＴＥＡ（５当量）をＤＩＥＡ（１０当量）で置き換えて、実施例４１５について記載したものと同様の手順、処理、および精製を用いて、標題化合物を調製した。さらに、反応時間は４時間に延長された。同様の後処理およびシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）に続いて、標題化合物（２０ｍｇ、収率３０％）をきれいに単離した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９７３】

実施例４１７

【化５５４】



【１９７４】

３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－イソブチル－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキサミド

【１９７５】

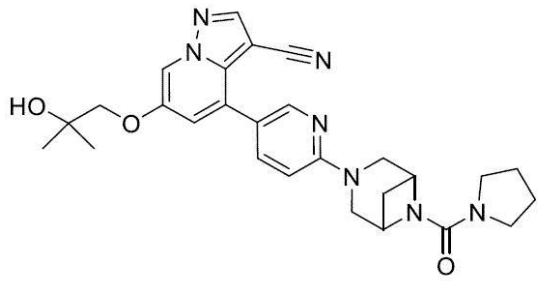
ＤＭＡ（４０３μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３２．６ｍｇ、０．０８０６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１４０μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロホルメート（１９．５ｍｇ、０．０９６７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌すると、４－ニトロフェニル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレートを形成した。反応混合物を２－メチルプロパン－１－アミン（４０μＬ、０．４０ｍｍｏｌ）で処理し、８０℃で２１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（３×１０ｍＬ）、およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。水性抽出物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１８．２ｍｇ、収率４５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【１９７６】

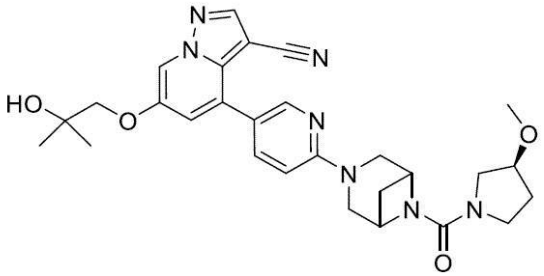
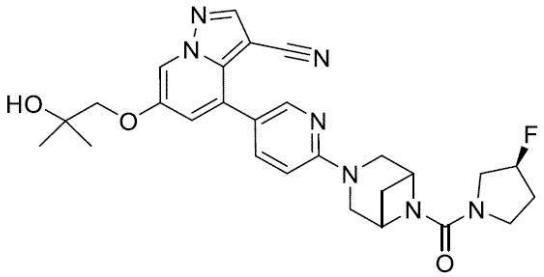
置き換えられた尿素カップリング中の２－メチルプロパン－１－アミンを適切なアミン

で置き換えて、実施例４１７の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表ＤＤ中の化合物を調製し、ＤＭＡの代わりにＤＭＦを使用した。ＬＣＭＳによりすべての反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。反応を飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした後、実施例４１７に記載したものと同様の水性後処理を行った。クロマトグラフィー後の水性後処理を省略して、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２５％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃを使用する）を使用して標題化合物を単離した。
【表３４－１】

表ＤＤ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
418		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（ピロリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	502.3(M+H)

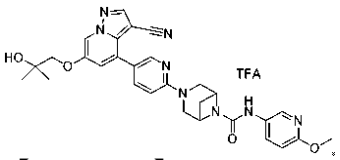
【表３４－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
419		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	532.3(M+H)
420		４－（６－（６－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－カルボニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	520.3(M+H)

【１９７７】

実施例４２１

【化５５５】



【１９７８】

３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［

１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

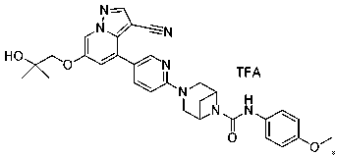
【１９７９】

ＤＣＭ（２５０μＬ）中のトリホスゲン（１８．６ｍｇ、０．０６２８ｍｍｏｌ）の０℃溶液を、ＤＩＥＡ（７２．４μＬ、０．４１９ｍｍｏｌ）および６－メトキシピリジン－３－アミン（９．７５ｍｇ、０．０７８６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２５ｍｇ、０．０５２４ｍｍｏｌ）を冷（０℃）溶液に添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、水でクエンチした。二相混合物をＢｉｏｔａｇｅ　Ｐｈａｓｅ分離カラム中のＤＣＭ（３回）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（１３．４ｍｇ、収率４６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９８０】

実施例４２２

【化５５６】



【１９８１】

３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩。

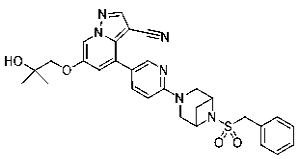
【１９８２】

ＤＭＡ（７５０μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；３０ｍｇ、０．０６２８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（４３．８μＬ、０．３１４ｍｍｏｌ）および１－イソシアナート－４－メトキシベンゼン（１４．１ｇ、０．０９４３ｍｍｏｌ）で処理した。５０℃で２時間撹拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＤＣＭで希釈し、水でクエンチした。水性抽出物をＤＣＭ（３回）で逆抽出し、有機抽出物を組み合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（２７ｍｇ、収率７８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９８３】

実施例４２３

【化５５７】



【１９８４】

４－（６－（６－（ベンジルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキ

シ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１９８５】

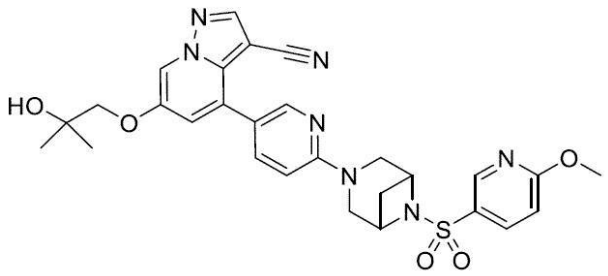
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；２６．０ｍｇ、０．０５４５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＴＥＡ（２９．６μＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）および塩化フェニルメタンスルホニル（１１．４ｍｇ、０．０５９９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、さらにＴＥＡ（２９．６μＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）および塩化フェニルメタンスルホニル（１１．４ｍｇ、０．０５９９ｍｍｏｌ）を逐次的に導入した。得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２回）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２５．２ｍｇ、収率８３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９８６】

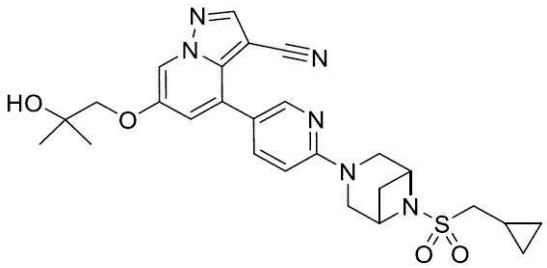
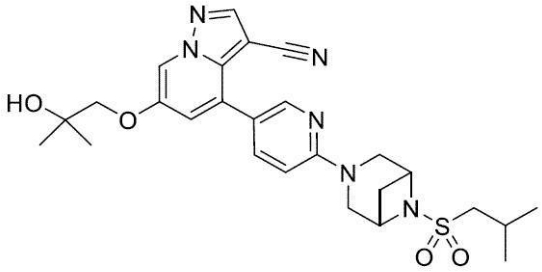
塩化フェニルメタンスルホニルを適切な塩化スルホニルで置き換えて、実施例４２３の調製について記載したものと同様の方法を用いて、表ＥＥ中の化合物を調製し、注記（＊）がある場合はＴＥＡをＤＩＥＡで置き換えた。ＬＣＭＳによりすべての反応の完了を監視した。そのようにして、反応時間および追加の試薬量の必要性をそれに応じて調整した。適切な勾配溶離液を使用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。クロマトグラフィーの後に、実施例４２３に記載した塩基処理を、酸改質剤（例えば０．１％のＴＦＡ）を勾配溶離液条件で使用した調製物中で行った。

【表３５－１】

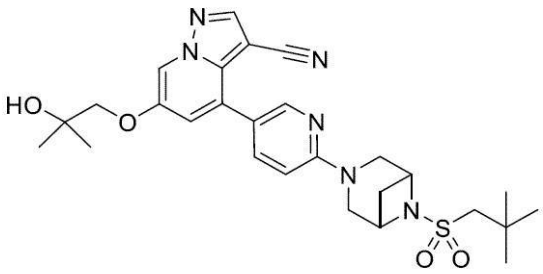
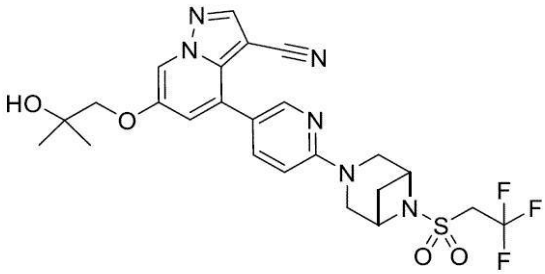
表ＥＥ

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
424		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン	576.2(M+H)

【表３５－２】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
425		４－（６－（６－（（シクロプロピルメチル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	523.5(M+H)
426		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（イソブチルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３	525.3(M+H)

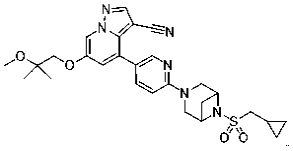
【表３５－３】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	
427		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（ネオペンチルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	539.3(M+H)
428		６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（（２，２，２－トリフルオロエチル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５	551.2(M+H)

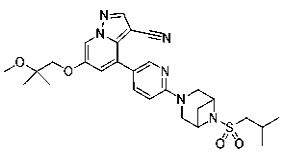
【表３５－４】

実施例番号	構造	化学名	MS(apci)m/z
		－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	

【１９８７】
実施例４２９
【化５５８】



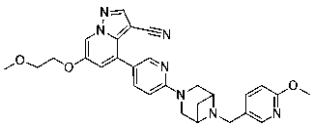
【１９８８】
４－（６－（６－（（シクロプロピルメチル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【１９８９】
周囲温度で、４－（６－（６－（（シクロプロピルメチル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４２５；８．９ｍｇ、０．０１７０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５００μＬ）中の鉱油中の６０重量％ＮａＨ分散液の撹拌懸濁液（１．３６ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）に添加した。得られた混合物をヨードメタン（１．１７μＬ、０．０１８７ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。有機抽出物を$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、次いで、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。水性抽出物を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨ（２回）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（６．２ｍｇ、収率６８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．２（Ｍ＋Ｈ）。
【１９９０】
実施例４３０
【化５５９】



【１９９１】
４－（６－（６－（イソブチルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１９９２】
４－（６－（６－（（シクロプロピルメチル）スルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルを、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（イソブチルスルホニル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４２６）で置き換えて、実施例４２９について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（６．６ｍｇ、収率３５％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）。

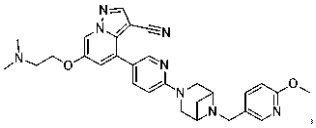
【１９９３】
実施例４３１
【化５６０】



【１９９４】
６－（２－メトキシエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【１９９５】
ＤＭＦ（４００μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；３０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）$K_2CO_{3(s)}$（１１ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－メトキシエタン（１１ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＤＣＭと飽和$NaHCO_{3(aq)}$とに分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ヘキサンで粉砕し、標題化合物（９．３ｍｇ、収率４６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【１９９６】
実施例４３２
【化５６１】



【１９９７】
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン）－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

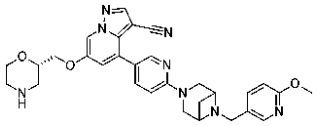
【１９９８】
ＤＭＡ（１１９μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ

７１；２６．９ｍｇ、０．０５９３ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（７７．３ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）および（２－ブロモエチル）ジメチルアミン（８．９ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む６０：４０のＡＣＮ／水で希釈し、溶液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１．２ｍｇ、率４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２５．３（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．３７（ｄ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，１Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ），６．８９（ｄ，１Ｈ），６．６４（ｄ，１Ｈ），４．０９（ｔ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｍ，４Ｈ），３．５５（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．９１（ｓ，１Ｈ），２．７８（ｔ，３Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），１．６３（ｄ，１Ｈ）。

【１９９９】

実施例４３３

【化５６２】



【２０００】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（Ｓ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２００１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（６８４μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；１５．５ｍｇ、０．０３４２ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（１２．２ｍｇ、０．０３７６ｍｍｏｌ）および（Ｓ）ｔｅｒｔ－ブチル２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１４．４ｍｇ、０．０５１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、$Ar_{(g)}$を試薬間で１０分間スパージし、次いで、アミンを添加した後に再び１分間スパージした。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄液をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を水（２×１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２２．３ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５３．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２００２】

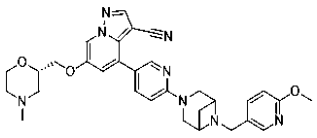
ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（Ｓ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（２．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（

３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（ステップ１；２２．３ｍｇ、０．０３４２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２．６３ｍＬ）で処理し、周囲温度で２０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＦＡを含む６０～４０％のＡＣＮ／水を使用する）によって精製した。所望の化合物を含む画分を組み合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_{3(aq)}$（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４．９ｍｇ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２００３】

実施例４３４

【化５６３】



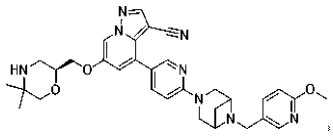
【２００４】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（Ｓ）－４－メチルモルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。ＤＣＭ（０．３６２ｍＬ）（）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（（Ｓ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４３３；１０ｍｇ、０．０１８１ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（６．８０μＬ、０．０９０５ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（３８．４ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で２４時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む６０～４０％のＡＣＮ／水で希釈し、溶液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、標題化合物（４．１ｍｇ、収率４０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２００５】

実施例４３５

【化５６４】



【２００６】

６－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルモルホリン－２－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２００７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－５，５－ジメチルモルホリン－４－カルボキシレートの調製。ＤＭ

Ｆ（４６４μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；４２ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）の溶液を、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５，５－ジメチル－２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）および$Cs_2CO_{3(s)}$（７６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で３６時間、次いで、ＬＣＭＳにより反応が６０％完了するまで６０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（６．５ｍｇ、収率１０％）を得た。ＭＳｍ／ｚ　６８１．３（Ｍ＋Ｈ）

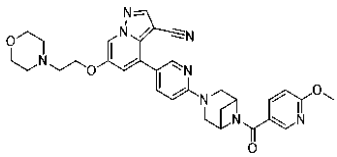
【２００８】

ステップ２：６－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルモルホリン－２－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６）－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。１：１のＴＦＡ：ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－５，５－ジメチルモルホリン－４－カルボキシレート（ステップ１；６．５ｍｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物は次のとおりであった：粗残渣を２％のＴＦＡを含む６０～４０％のＡＣＮ／水で希釈し、溶液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、標題化合物（４．１ｍｇ、収率７４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２００９】

実施例４３６

【化５６５】



【２０１０】

４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０１１】

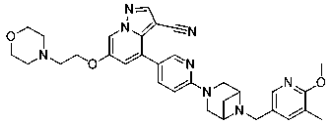
ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ７６；４０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチン酸（１６．５ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１．０ｍｇ、０．１０８）、およびＤＩＥＡ（６２．６μＬ、０．３５９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、追加のＤＩＥＡ（２２０μＬ、１．２６ｍｍｏｌ）を導入し、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）と飽和$NH_4Cl_{(aq)}$（４０ｍＬ）とに分配した。水性抽出物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で逆抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）に

よって精製して、標題化合物（１９ｍｇ、収率３６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０１２】

実施例４３７

【化５６６】



【２０１３】

４－（６－（６－（（６－メトキシ－５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

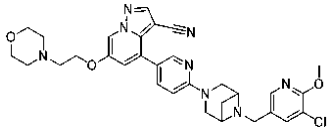
【２０１４】

ＤＣＭ（２ｍＬ）（）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ７６；４１ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）および６－メトキシ－５－メチルニコチンアルデヒド（２１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で５時間撹拌した後、反応混合物を水とＤＣＭとに分配し、次いで、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．２％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（２２ｍｇ、収率６２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０１５】

実施例４３８

【化５６７】



【２０１６】

４－（６－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

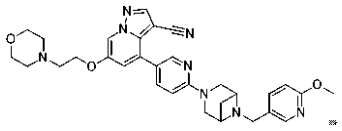
【２０１７】

ＤＣＭ（３ｍＬ）（）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ７６；５０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）および５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（３１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、追加のＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を導入し、反応物を周囲温度でさらに５時間撹拌した。反応混合物を水とＤＣＭとに分配し、次いで、ＤＣＭ（３回）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．２％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物を得た（７ｍｇ、収率１６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０１８】

実施例４３９

【化５６８】



【２０１９】

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

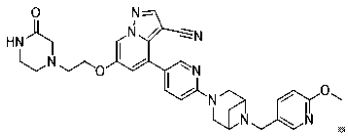
【２０２０】

ＤＭＡ（１１３．８μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ　７１；２５．８ｍｇ、０．０５６９ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（７４．１４ｍｇ、０．２２７６ｍｍｏｌ）および４－（２－クロロエチル）モルホリン（１５．６５μＬ、０．１１３８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で逐次的に抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む６０～４０％のＡＣＮ／水で希釈し、溶液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、標題化合物を得た（８．８ｍｇ、収率２７％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６７．３（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．４８（ｄ，１Ｈ），８．３４（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），６．８８（ｄ，１Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｔ，２Ｈ），３．８９（ｍ，５Ｈ），３．７９（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｔ，４Ｈ），３．６４（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｔ，２Ｈ），２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｔ，４Ｈ），１．６９（ｄ，１Ｈ）。

【２０２１】

実施例４４０

【化５６９】



【２０２２】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（３－オキソピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０２３】

ステップ１：６－（２－クロロエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＤＭＦ（１６５４μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；７５ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）の溶液を、無水Ｋ

$_2$ＣＯ$_{3（ｓ）}$（１１２ｍｇ、０．８２７）および１－クロロ－２－ヨードエタン（４５．４μＬ、０．４９６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出し、次いで、有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水：ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物を得た。（６０ｍｇ、収率６６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１６．２（Ｍ＋Ｈ）。

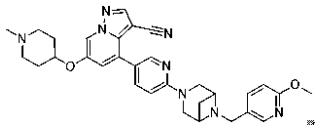
【２０２４】

ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（３－オキソピペラジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＡ（６３５μＬ）中の６－（２－クロロエトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル２，２，２－トリフルオロアセテート（ステップ１；６．５ｍｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）の溶液を、２－オキソピペラジン（９．５３ｍｇ、０．０９５２ｍｍｏｌ）で処理し、８０℃で一晩撹拌した。追加の２－オキソピペラジン（３．１８ｍｇ）を導入し、混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）による精製にかけ、標題化合物（１．１７ｍｇ、収率６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５８０．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２０２５】

実施例４４１

【化５７０】



【２０２６】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０２７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル））－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（１１０３μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_{3（ｓ）}$（１０８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、６０℃で４８時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモピペリジン－１－カルボキシレート（２９ｍｇ）を導入し、反応物を６０℃で３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配し、次いで、ＤＣＭ（５×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（２１

ｍｇ、収率２７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６３７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０２８】

ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１；２１ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、次のステップのために許容可能な純度の標題化合物（２０ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．２（Ｍ＋Ｈ）。

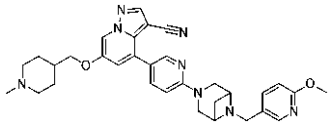
【２０２９】

ステップ３：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（５２３μＬ）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（ステップ２；２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）の混合物を、ホルムアルデヒド（９．８３μＬ、０．１３１ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（５５．４ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で４時間撹拌した後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、次いで、濾過した。濾液をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（２．５ｍｇ、収率１７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０３０】

実施例４４２

【化５７１】



【２０３１】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０３２】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル））－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロ酢酸塩の調製。ＤＭＡ（１１０３μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（１０８ｍｇ、０．

３３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（ブロモメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物（４９ｍｇ、収率５８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６５１．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２０３３】

ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピペリジン－４－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（ステップ１；４９ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を追加のＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（３０ｍｇ、収率７０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５１．３（Ｍ＋Ｈ）。

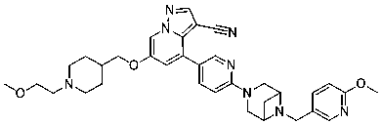
【２０３４】

ステップ３：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（５００μＬ）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピペリジン－４－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（ステップ２；１５ｍｇ、０．０２２６ｍｍｏｌ）をホルムアルデヒド（１６．８μＬ、０．２２６ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２３．９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、追加のＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２３．９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を導入し、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで反応混合物を周囲温度で撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１ｍｇ、収率８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６５．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２０３５】

実施例４４３

【化５７２】



【２０３６】

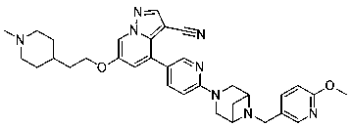
６－（（１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。ＤＭＡ（１１２．８μＬ）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－

イル）ピリジン－３－イル）－６－（ピペリジン－４－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（実施例４４２、ステップ２；１５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）の溶液を、炭酸カリウム（１６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－メトキシエタン（４．６μＬ、０．０４５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。６０℃で一晩撹拌した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配洋酒液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（６ｍｇ、収率４３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０３７】

実施例４４４

【化５７３】



【２０３８】

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

【２０３９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（１０４７μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；４７．５ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（１０２ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６１．２ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、固体を水（１０ｍＬ）およびEt_2O（５ｍＬ）ですすぎ、次いで、真空中で乾燥させて、標題化合物（５１．５ｍｇ、収率７４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６６５．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２０４０】

ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（ピペリジン－４－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ステップ１；５１．５ｍｇ、０．０７７５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（６１．４ｍｇ、定量的収率）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６５．３（Ｍ＋Ｈ）。

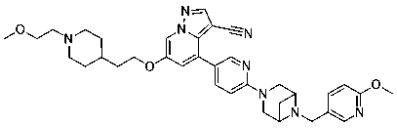
【２０４１】

ステップ３：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（１０００μＬ）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（ピペリジン－４－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（ステップ２；３０．７ｍｇ、０．０３８７ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（５．８２μＬ、０．０７７５ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２４．６ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で３０分間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯｈを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１．６１ｍｇ、収率７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０４２】

実施例４４５

【化５７４】



【２０４３】

６－（２－（１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

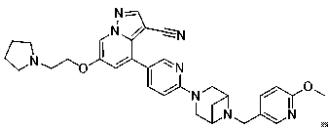
【２０４４】

ＤＭＡ（１９６μＬ）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（ピペリジン－４－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（実施例４４４、ステップ２；３１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の混合物を、炭酸カリウム（２７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－メトキシエタン（７．４μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで得られた混合物を６０℃で撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１７．１ｍｇ、収率７０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２３．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２０４５】

実施例４４６

【化５７５】



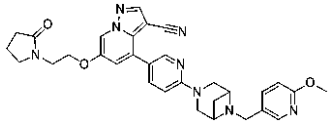
【２０４６】

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

【２０４７】
ＤＭＦ（３０９μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２８ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（２６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）および１－（２－クロロエチル）ピロリジン（９．９ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（２２ｍｇ、収率６５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０４８】
実施例４４７

【化５７６】

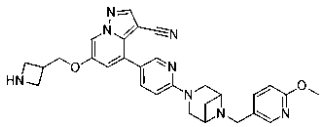


【２０４９】
４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０５０】
ＤＣＭ（５００μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（２－オキソピロリジン－１－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ７７；４２ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシ－３－ピリジンカルボキシアルデヒド（４２．９ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１３３ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（６．８０ｍｇ、収率１９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０５１】
実施例４４８

【化５７７】



【２０５２】
６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０５３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（３３４μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；７５．８ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（２１８ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ）および３－ブロモメチル－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（６２．７ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いでシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（５２．４ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳｍ／ｚ＝６２３．４（Ｍ＋Ｈ）

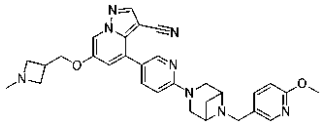
【２０５４】

ステップ２：６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル））－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；５２．４ｍｇ、０．０８４１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（４３．２ｍｇ、収率９８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２０５５】

実施例４４９

【化５７８】



【２０５６】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

【２０５７】

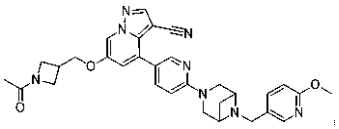
ＤＣＭ（０．３８ｍＬ）中の６－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４４８、ステップ２；２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（１４．４μＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（８１．１ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで反応混合物を周囲温度で撹拌した。得られた混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＡＣＮを

使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、次いで、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４．１ｍｇ、収率２０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０５８】

実施例４５０

【化５７９】



【２０５９】

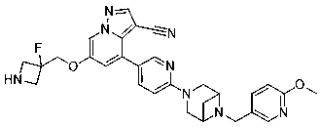
６－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

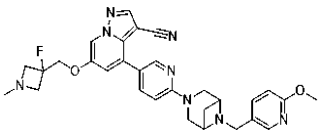
【２０６０】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（５５１μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（４６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）および３－ブロモメチル－アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（３３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（４１ｍｇ、収率５９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６２３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０６１】

ステップ２：６－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４１ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）を、１：１のＴＦＡ：ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、周囲温度で１時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（０．３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（１８．５７μＬ、０．１３３２ｍｍｏｌ）、続いて無水酢酸（９．３８μＬ、０．１ｍｍｏｌ）で処理した。ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで反応物を周囲温度で４８時間撹拌した。反応溶液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（１３．４ｍｇ、収率３６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０６２】
実施例４５１
【化５８０】


【２０６３】
６－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２０６４】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５１．５ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（１４８ｍｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（ブロモメチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４５．７ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで６０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を直接精製して、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標題化合物（８１ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳｍ／ｚ＝６４１．３（Ｍ＋Ｈ）
【２０６５】
ステップ２：６－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル））－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；８１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１５ｍｇ、収率２２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４１．３（Ｍ＋Ｈ）。
【２０６６】
実施例４５２
【化５８１】


【２０６７】
６－（（３－フルオロ－１－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（

６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

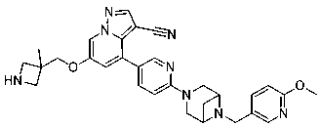
【２０６８】

（）ＤＭＡ（０．２ｍＬ）中の６－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４５１、ステップ２；１３ｍｇ、０．０２４０ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（９．０３μＬ、０．１２０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５１ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで反応混合物を６０℃で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（６．４ｍｇ、収率４８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０６９】

実施例４５３

【化５８２】



【２０７０】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

【２０７１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル））－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（０．３ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の溶液を、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_{3(s)}$（１４４ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（ブロモメチル）－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシレート（３０．８μＬ、０．１１０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（３８．９ｍｇ、収率５５％）をきれいに得た。ＭＳｍ／ｚ＝６３７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０７２】

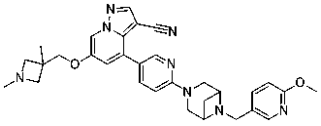
ステップ２：４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，

６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル１：１のＤＣＭ：ＴＦＡ（ｍＬ）（中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－メチルアゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；３８．９ｍｇ、０．０６１１ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で１時間撹拌した。粗残渣を２％のＴＦＡを含む１ｍＬの６０：４０のＡＣＮ／水に溶解し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、次いで、真空中で濃縮して、標題化合物（９ｍｇ、収率４１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２０７３】

実施例４５４

【化５８３】



【２０７４】

６－（（１，３－ジメチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

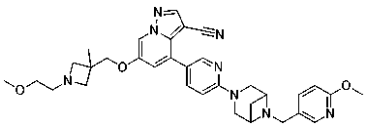
【２０７５】

ＤＭＡ０．１ｍＬ（）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４５３、ステップ２；１６ｍｇ、０．０２９８ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（１１．２μＬ、０．１４９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６３．２ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ：水を使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（５．６ｍｇ、収率３４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０７６】

実施例４５５

【化５８４】

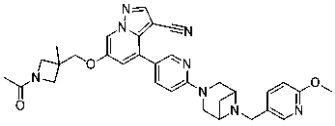


【２０７７】

６－（（１－（２－メトキシエチル）－３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

【２０７８】
ＤＭＡ０．１５ｍＬ（）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４５３、ステップ２；１７．３ｍｇ、０．０３２２４ｍｍｏｌ）の混合物を、炭酸カリウム（２２．２８ｍｇ、０．１６１２ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－メトキシエタン（６．０６μＬ、０．０６４５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ：水を使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨに溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１０．２６ｍｇ、収率５４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５９５．３（Ｍ＋Ｈ）。

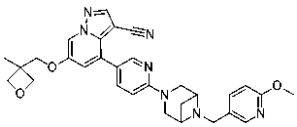
【２０７９】
実施例４５６

【化５８５】


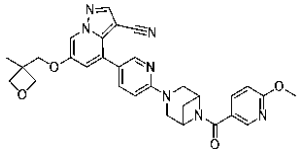
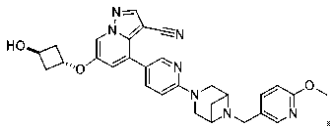
【２０８０】
６－（（１－アセチル－３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２０８１】
ＤＣＭ（）中の４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例４５３、ステップ２；３１．７ｍｇ、０．０５９１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（１６．４７μＬ、０．１１８１ｍｍｏｌ）および無水酢酸（６．３２μＬ、０．０８８６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで得られた混合物を周囲温度で撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、ブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水$MgSO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、次いで、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のNH_4OHを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）を使用して精製して、標題化合物（１９ｍｇ、収率５６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０８２】
実施例４５７

【化５８６】


【２０８３】
４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

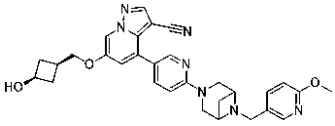
【２０８４】
（２－ブロモエチル）ジメチルアミンを３－（ブロモメチル）－３－メチルオキセタンで置き換えて、実施例４３２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（６．２ｍｇ、収率２０％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３８．３（Ｍ＋Ｈ）。
【２０８５】
実施例４５８
【化５８７】

【２０８６】
４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２０８７】
ＤＣＭ（０．２ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７２；３６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＨＡＴＵ（３５．１３ｍｇ、０．０９２４０ｍｍｏｌ）、３－（ブロモメチル）－３－メチルオキセタン（１０．６０μＬ、０．０９２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５３．２９μＬ、０．３０８０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で３日間撹拌した後、$K_2CO_{3(s)}$（４当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカ相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、次いで、ＭＴＢＥで粉砕して、標題化合物（１．１３ｍｇ、収率３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋Ｈ）。
【２０８８】
実施例４５９
【化５８８】

【２０８９】
６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２０９０】
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７８；５５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（２２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および氷酢酸（１．６μＬ、０．０２７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）で処理する前に周囲温度で１０分間撹拌した。反応混合物を密封容器中、周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮ）のによって精製して、ＴＦＡエステルとして標題化合物を得

た。ＴＦＡエステルをＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、$K_2CO_{3(s)}$（０．１９ｇ、１．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、得られた懸濁液を濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液として０．０５％のNH_4OHを含むＤＣＭ中２５％のアセトンを使用する）によって精製して、標題化合物（１１ｍｇ、収率１５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２０９１】

実施例４６０

【化５８９】



【２０９２】

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

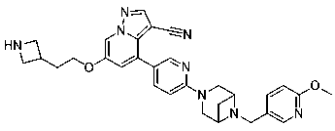
【２０９３】

ＤＭＡ（５５１μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２５ｍｇ、０．０５５１ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（５３．９ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）および（１ｓ，３ｓ）－３－（ブロモメチル）シクロブタン－１－オール，シス（１０．９ｍｇ、０．０６６２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、１００℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（６．２ｍｇ、収率２１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２０９４】

実施例４６１

【化５９０】



【２０９５】

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

【２０９６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）エチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの調製。ＤＭＡ（０．５５ｍＬ）（）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（６１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒ

ｔ－ブチル３－（２－ヨードエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヨードエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで反応物を６０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（７０ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳｍ／ｚ＝６３７．４（Ｍ＋Ｈ）。

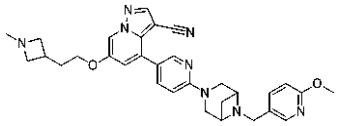
【２０９７】

ステップ２：４　６－（２－（アゼチジン－３－イル）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）エチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（ステップ１；４０．１ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（２ｍＬ）で処理し、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで周囲温度で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１％のNH_4OHを含む５～９５％のＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（ｍｇ、９ｍｇ、収率３６．２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２０９８】

実施例４６２

【化５９１】



【２０９９】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－（１－メチルアゼチジン－３－イル）エトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル。

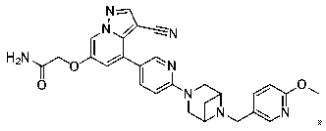
【２１００】

ＤＭＡ（０．２６ｍＬ）中の４　６－（２－（アゼチジン－３－イル）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（実施例４６１、ステップ２；３４ｍｇ、０．０５２３ｍｍｏｌ）の溶液を、ホルムアルデヒド（７．２６μＬ、０．２６１ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１１１ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ：水を使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（５ｍｇ、収率１７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５１．４（Ｍ＋Ｈ）。

【２１０１】

実施例４６３

【化５９２】



【２１０２】

２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル））ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）アセトアミド

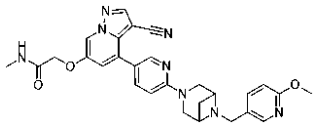
【２１０３】

反応を６０℃で行い、ＡＣＮを反応溶媒としてＤＭＡに置き換え、４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を用い、２－ブロモアセトアミド（１．５当量）をハロゲン化アルキルとして（１ｓ，３ｓ）－３－（ブロモメチル）シクロブタン－１－オール，シスに置き換え、精製ステップを省略した以外は、実施例４６０に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。完了すると、反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２８ｍｇ、収率９６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１０４】

実施例４６４

【化５９３】



【２１０５】

２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－メチルアセトアミド

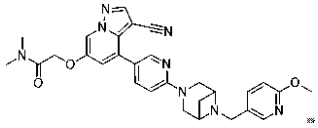
【２１０６】

ＤＭＡ（５５１μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（７２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ＫＩ（９．２ｍｇ、０．０５５ｍｇ）、および２－クロロ－Ｎ－メチルアセトアミド（８．９ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ：水を使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（８．５ｍｇ、収率２９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１０７】

実施例４６５

【化５９４】



【２１０８】

２－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル

）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

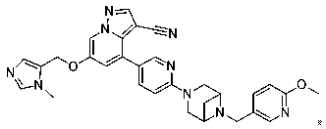
【２１０９】

（２－ブロモエチル）ジメチルアミンをクロロアセチルジメチルアミンで置き換えて、実施例４３２について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（５．７４ｍｇ、収率１６％）を調製し、後処理し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１１０】

実施例４６６

【化５９５】



【２１１１】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

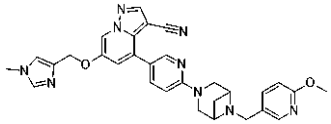
【２１１２】

４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を使用し、５－（クロロメチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１．５当量）をハロゲン化アルキルとしてＮ－（２－クロロエチル）－イミダゾール塩酸塩に置き換えた以外は、実施例４７０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１１ｍｇ、収率３０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１１３】

実施例４６７

【化５９６】



【２１１４】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２１１５】

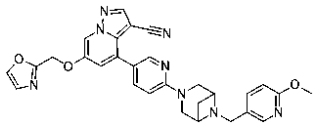
ＤＭＡ（５５１μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（５４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－（クロロメチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１１ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、１００℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭと水とに分配した。得られた有機抽出物を、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として１％のNH_4OHを含む０～１０％のＭｅＯＨカラムを使用する）によって、次いで第２のシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、標題化合物（４ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．２（Ｍ＋Ｈ）。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）

δ　８．３８（ｄ，１Ｈ），８．３５（ｄ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），６．６７（ｄ，１Ｈ），５．０８（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８２，（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｍ，４Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄ，１Ｈ）。

【２１１６】

実施例４６８

【化５９７】



【２１１７】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（オキサゾール－２－イルメトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

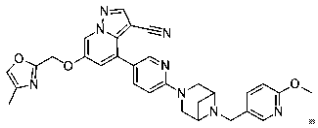
【２１１８】

反応を周囲温度で行い、ＤＭＦを反応溶媒としてＤＭＡに置き換え、４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を用い、２－クロロメチル－オキサゾール（２．９当量）をハロゲン化アルキルとして（１ｓ，３ｓ）－３－（ブロモメチル）シクロブタン－１－オール，シスに置き換え、精製において使用した勾配溶離液は０．１％のＴＦＡを含む０～５０％の水／ＡＣＮであった以外は、実施例４６０に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１１ｍｇ、収率３０％）を調製し、精製した。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物をきれいに得た。。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３５．２（Ｍ＋Ｈ）

【２１１９】

実施例４６９

【化５９８】



【２１２０】

４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（４－メチルオキサゾール－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

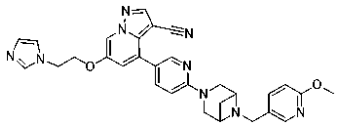
【２１２１】

反応を周囲温度で行い、ＤＭＦを反応溶媒としてＤＭＡに置き換え、４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を用い、２－（クロロメチル）－４－メチルオキサゾールをハロゲン化アルキルとして（１ｓ，３ｓ）－３－（ブロモメチル）シクロブタン－１－オール，シスに置き換え、精製において使用した勾配溶離液は０．１％のＴＦＡを含む０～５０％の水／ＡＣＮであった以外は、実施例４６０に記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１１ｍｇ、収率３０％）を調製し、精製した。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４９．３（Ｍ＋Ｈ）

【２１２２】

実施例４７０

【化５９９】



【２１２３】

６－（２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

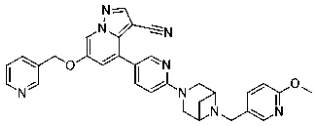
【２１２４】

ＤＭＡ（１３２μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；３０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（９．１ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）およびＮ－（２－クロロエチル）－イミダゾール塩酸塩（１３ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、６０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＦＡを含む６０：４０のＭｅＣＮ／水を使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１９ｍｇ、収率５２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１２５】

実施例４７１

【化６００】



【２１２６】

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

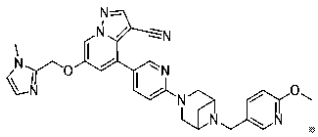
【２１２７】

ＤＭＦの代わりにＤＭＡを使用し、４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を使用し、３－（ヨードメチル）ピリジンヨウ化水素酸塩（１．５当量）をハロゲン化アルキルとして１－（２－クロロエチル）ピロリジンに置き換えた以外は、実施例４４６について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（２．８ｍｇ、収率９％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１２８】

実施例４７２

【化６０１】



【２１２９】

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

シクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

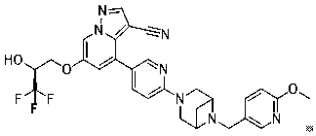
【２１３０】

ＤＭＦの代わりにＤＭＡを使用し、４当量の$Cs_2CO_{3(s)}$を使用し、２－（クロロメチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾールをハロゲン化アルキルとして１－（２－クロロエチル）ピロリジンに置き換えた以外は、実施例４４６について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（２．８ｍｇ、収率９％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１３１】

実施例４７３

【化６０２】



【２１３２】

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

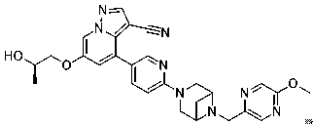
【２１３３】

ＤＭＡ（５５１．３μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；２５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の溶液を、$Cs_2CO_{3(s)}$（５３．８８ｍｇ、０．１６５４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－（－）－３，３，３－トリフルオロ－１，２－エポキシプロパン（７．１６０μＬ、０．０８２６９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、８０℃で一晩撹拌した。追加の（Ｓ）－（－）－３，３，３－トリフルオロ－１，２－エポキシプロパン（２．３８μＬ）を導入し、反応物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって、次いで再びＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、Ｐ１－ＨＣＯ３樹脂に通し、真空中で濃縮して、標題化合物（１ｍｇ、収率３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１３４】

実施例４７４

【化６０３】



【２１３５】

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

【２１３６】

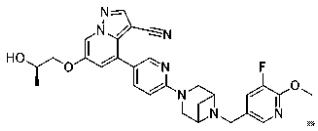
ＤＣＥ（２０２μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタ

ン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８０；２５ｍｇ、０．０４０４ｍｍｏｌ）の溶液を、５－メトキシピラジン－２－カルバルデヒド（１１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）で、次いで、$NaBH(AcO)_3$（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１０ｍｇ、収率４８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１３７】

実施例４７５

【化６０４】



【２１３８】

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

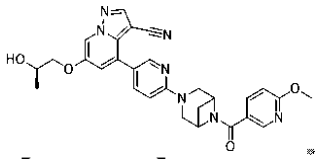
【２１３９】

反応の完了についてＬＣＭＳを用い、５－メトキシピラジン－２－カルバルデヒドを５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換えて、実施例４７４について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１．３６ｍｇ、収率６％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１４０】

実施例４７６

【化６０５】



【２１４１】

６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

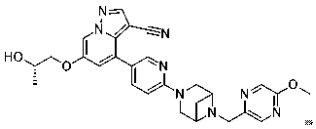
【２１４２】

ＤＣＭ（３８４２μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ８１；７５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液を、２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（３５．３０ｍｇ、０．２３０５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８７．６５ｍｇ、０．２３０５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１３３．８μＬ、０．７６８４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、周囲温度で２時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨの勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１８．３ｍｇ、収率６１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１４３】

実施例４７７

【化６０６】



【２１４４】

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

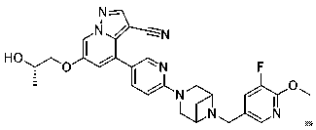
【２１４５】

反応の完了についてＬＣＭＳを用い、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）を、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８３）で置き換えて、実施例４７４について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（７．９１ｍｇ、収率３８％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１４６】

実施例４７８

【化６０７】



【２１４７】

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

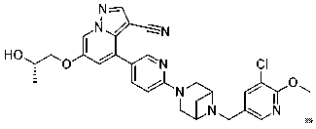
【２１４８】

反応の完了についてＬＣＭＳを用い、５－メトキシピラジン－２－カルバルデヒドを５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換え、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）を４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８３）で置き換えて、実施例４７４について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（５．３７ｍｇ、収率２５％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１４９】

実施例４７９

【化６０８】



【２１５０】

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

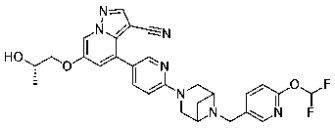
【２１５１】

反応の完了についてＬＣＭＳを用い、５－メトキシピラジン－２－カルバルデヒドを、５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換え、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）を、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８３）で置き換えて、実施例４７４について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（４．６６ｍｇ、収率２６％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１５２】

実施例４８０

【化６０９】



【２１５３】

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

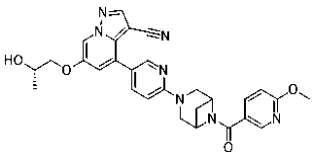
【２１５４】

反応の完了についてＬＣＭＳを用い、５－メトキシピラジン－２－カルバルデヒドを、６－（ジフルオロメトキシ）ニコチンアルデヒドで置き換え、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）を、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８３）で置き換えて、実施例４７４について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（９．１９ｍｇ、収率５２％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１５５】

実施例４８１

【化６１０】



【２１５６】

６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

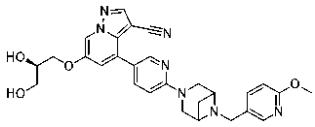
【２１５７】

ＤＣＭ（６４６．４μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８３；２０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の溶液を、２－メトキシ－５－ピリジンカルボン酸（５．９４２ｍｇ、０．０３８８０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４．７５ｍｇ、０．０３８８０ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２２．５３μＬ、０．１２９３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、周囲温度で２時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてＤＣＭ中０～１００％のＤＣＭ、次いで、０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）の勾配を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１３．８５ｍｇ、収率８１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１５８】

実施例４８２

【化６１１】



【２１５９】

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

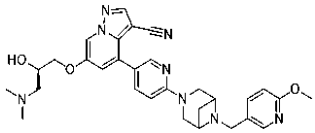
【２１６０】

（１ｓ，３ｓ）－３－（ブロモメチル）シクロブタン－１－オール，シスを（Ｒ）－４－クロロメチル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン（１．２当量）で置き換えて、実施例４６０について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（５．７４ｍｇ、収率１６％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１６１】

実施例４８３

【化６１２】



【２１６２】

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

【２１６３】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－３－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－ヒドロキシプロピル）カルバメートビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＭＡ（２２１μＬ）中の６－ヒドロキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ７１；５０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の溶液を、$K_2CO_{3(s)}$（６０．９ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－（ｔ－ブトキシカルボニル）－２，３－オキシラニルアミン（２２．９μＬ、０．１３２ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次い

で、６０℃で１６時間撹拌した。追加の（Ｒ）－１－（ｔ－ブトキシカルボニル）－２，３－オキシラニルアミン（９．５４μＬ）を導入し、反応物を再び６０℃で１６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）で、次いでブライン（１回）で洗浄した。有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（１９．５ｍｇ、収率２８％）をきれいに得た。ＭＳｍ／ｚ＝６２７．３（Ｍ＋Ｈ）

【２１６４】

ステップ２：６－（（Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）。ＤＣＭ（１ｍＬｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－３－（（３－シアノ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－ヒドロキシプロピル）カルバメート（ステップ１；１６．２ｍｇ、０．０２５８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、定量的収率を仮定して標題化合物を得た。ＭＳｍ／ｚ＝５２７．３（Ｍ＋Ｈ）。

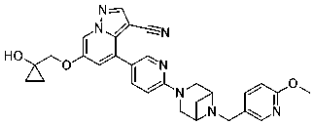
【２１６５】

ステップ３：６－（（Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ）［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＣＭ（２５８μＬ）中の６－（（Ｒ）－３－アミノ－２－ヒドロキシプロポキシ）－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（１９．５ｍｇ、０．０２５８ｍｍｏｌ）の混合物を、ホルムアルデヒド（１９．２μＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（２７．４ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）で洗浄し、次いでブライン（１回）で洗浄した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（６．２ｍｇ、収率４３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１６６】

実施例４８４

【化６１３】



【２１６７】

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

【２１６８】

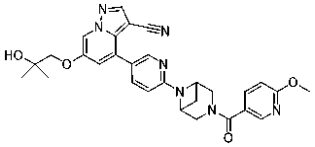
ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ８４；５

０．７ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）および６－メトキシニコチンアルデヒド（１３７．１ｍｇ、１．９４３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５１４．８ｍｇ、２．４２９ｍｍｏｌ）および３滴の氷酢酸で逐次的に処理した。追加の６－メトキシニコチンアルデヒド（２９．３ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４５．２ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）を逐次的に導入する前に、得られた混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。得られた混合物を周囲温度で２０時間撹拌した。反応混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって直接精製して、ＴＦＡ塩として標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3\ (aq)}$で抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＮＨ$_4$ＯＨを含む１～３０％のＤＣＭ－ＭｅＯＨを使用する）によって再精製して、標題化合物（１３．２ｍｇ、収率２４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１６９】

実施例４８５

【化６１４】



【２１７０】

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

【２１７１】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレートの調製。不活性雰囲気下（Ｎ$_{2\ (g)}$）で、ＤＭＳＯ（２００ｍＬ）中の３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（４９．３ｇ、２４９ｍｍｏｌ）の機械的に撹拌された懸濁液を、４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；５８ｇ、１７８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（９３．１ｍＬ、５３３ｍｍｏｌ）で処理し、９０℃で４２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を氷水（２Ｌ）に注ぎ入れた。ヘプタン（１Ｌ）を添加する前に水性混合物を１５分間撹拌した。二相混合物を２時間激しく撹拌した。得られた二相懸濁液を真空濾過し、固体を水（３×２００ｍＬ）およびヘプタン（３×２００ｍＬ）で逐次的にすすいで、５～２０％の標題化合物、ｔｅｒｔ－ブチル６－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレート、位置異性体と共にｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（中間体Ｐ４３、ステップ１）（９２ｇ、定量的収率）を含む生成物混合物を得た。位置異性体混合物を、分離せずにステップ２に進めた（注：３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルは、これらの反応条件下で、位置異性体である３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルに部分的に異性化することができる。）ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１７２】

ステップ２：４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩の調製。不活性雰囲気下（$N_{2(g)}$）で、ＤＣＭ（４５６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（５－（３－シアノ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル３－（５－（３－シアノ－６－）（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（ステップ１；９２ｇ、１８２ｍｍｏｌ）の位置異性体混合物の０℃溶液を、１５分間にわたってＴＦＡ（２８１ｍＬ）で滴下処理した。得られた混合物を周囲温度に温めた。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。不活性雰囲気下（$N_{2(g)}$）で、得られた油をＭｅＯＨ（６００ｍＬ）で希釈し、０℃に冷却した。冷（０℃）溶液をプロパノール中５ＭのＨＣｌ（３６５ｍＬ、１８２３ｍｍｏｌ）で１５分間にわたって滴下処理した。周囲温度で３０分間撹拌した後、得られた混合物を真空濾過し、固体をＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）ですすいだ。不活性雰囲気下（$N_{2(g)}$）で、粗製固体を４：１のＭＴＢＥ：ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）に懸濁し、０℃に冷却し、次いで、プロパノール中５ＭのＨＣｌ（７３ｍＬ、３６４．６ｍｍｏｌ）で再度処理した。周囲温度で１５分間撹拌した後、得られた懸濁液を濾過し、固体を４：１のＭＴＢＥ：ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）ですすいだ。固体を収集し、真空中で乾燥させて、５～２０％の標題化合物、４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩、共にその位置異性体である４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３、ステップ２）（８０．２ｇ、定量的収率）を含む生成物混合物を得た。位置異性体混合物を分離せずにステップ３に進めた。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１７３】

ステップ３：６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＳＯ（２２．６ｍＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩、共にその位置異性体である４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（ステップ２；２．１６ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）の位置異性体混合物の溶液を、６－メトキシニコチン酸（０．８３１ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２．５２ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（２．０６ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を収集した。固体を熱ＥｔＯＡｃから再結晶し、周囲温度に一晩冷却した。結晶性物質を濾過によって収集し、濾液を真空中で濃縮した。濾液からの残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製した。クロマトグラフィー精製からの残渣および濾過によって収集された固体を組み合わせて、ＡＣＮ（１２ｍＬ）中に溶解した。混合物を８２℃で撹拌し、次いで、周囲温度に冷却し、水（１８ｍＬ）で希釈し、周囲温度で２日間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過して、５～２０％の標題化合物、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル、共にその位置異性体である６

－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルを含む生成物混合物（１．６３ｇ、収率６７％）を得た。位置異性体混合物をステップ４で分離した。

【２１７４】

ステップ４：６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの単離。

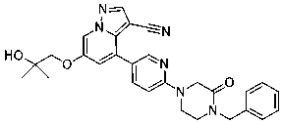
【２１７５】

２％のＴＦＡ（１．２ｍＬ）を含む６０：４０のＡＣＮ：水中の６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルおよび６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（５０ｍｇ、０．０９２７ｍｍｏｌ）の位置異性体混合物の溶液を、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む２５～７５％のＡＣＮ：水を使用する）によって精製して、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（３－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルのＴＦＡ塩を独立して得た。ＴＦＡ塩を飽和$NaHCO_{3(aq)}$（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、位置異性体を含まない標題化合物（２６．４ｍｇ、５３％回収）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１７６】

実施例４８６

【化６１５】

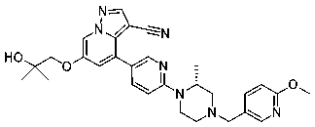


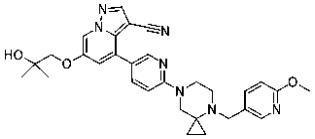
【２１７７】

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

【２１７８】

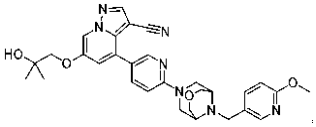
マイクロ波容器中で、ＤＭＡ（２ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；２５．０ｍｇ、０．０７６６ｍｍｏｌ）および１－ベンジル－ピペラジン－２－オン（５８．２ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（５２．０μｌ、０．３８３ｍｍｏｌ）で処理した。反応容器を密封し、反応混合物を５０℃で１４時間マイクロ波照射した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、水（３回）およびブライン（１回）で洗浄し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物のＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩を４：１のＤＣＭ／ｉＰｒＯＨに溶解し、飽和$NaHCO_{3(aq)}$で抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１４．３ｍｇ、収率３８％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１７９】
実施例４８７
【化６１６】


【２１８０】
（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２１８１】
ＤＣＥ（５１２μＬ）中の（Ｒ）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（２－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８５；１３ｍｇ、０．０２０５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（５．６２ｍｇ、０．０４１０ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（１３．０ｍｇ、０．０６１５ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１．８０ｍｇ、収率１７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．３（Ｍ＋Ｈ）。
【２１８２】
実施例４８８
【化６１７】


【２１８３】
６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２１８４】
ＤＣＥ（１５５μＬ）中の４－（６－（４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８６；２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（８．５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）および$NaBH(AcO)_3$（２０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～６０％（２％のNH_4OH／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１．０ｍｇ、収率６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）。
【２１８５】
実施例４８９

【化６１８】



【２１８６】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（９－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

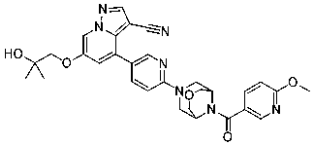
【２１８７】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（６－（３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ８７；２８ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（２７μＬ、０．１９ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチンアルデヒド（８．５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１２時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（溶離液として１％のNH_4OHを含む１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用する）によって精製して、標題化合物（７．５ｍｇ、収率３１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２１８８】

実施例４９０

【化６１９】



【２１８９】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（９－（６－メトキシニコチノイル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

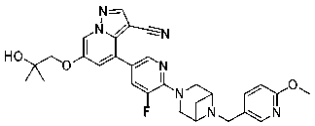
【２１９０】

ＤＭＳＯ（６００μＬ）中の４－（６－（３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ８７；２８ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチン酸（１５ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（２７ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の混合物を、ＴＥＡ（２７μＬ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で１２時間撹拌した後、反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ入れ、周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、水ですすいだ。固体を収集し、シリカクロマトグラフィー（溶離液として１％のNH_4OHを含む１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用する）によって精製して、標題化合物（５ｍｇ、収率２１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１９１】

実施例４９１

【化６２０】



【２１９２】

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

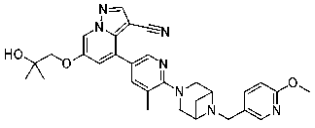
【２１９３】

ＤＣＥ（１０８μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１、５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（１４ｍｇ、０．０２１５ｍｍｏｌ）（中間体Ｐ８８；２８ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（５．９０ｍｇ、０．０４３０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１３．７ｍｇ、０．０６４６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～６０％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（６．１７ｍｇ、収率５３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１９４】

実施例４９２

【化６２１】



【２１９５】

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

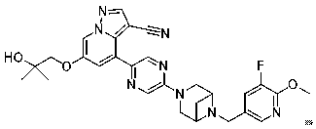
【２１９６】

ＤＣＥ（７７．３μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ８９；１０ｍｇ、０．０１５５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（４．２４ｍｇ、０．０３０９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（９．８３ｍｇ、０．０４６４ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（３．４１ｍｇ、収率４１％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２１９７】

実施例４９３

【化６２２】



【２１９８】

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

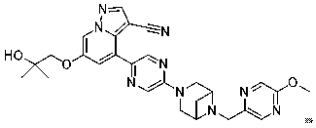
【２１９９】

ＤＣＥ（１９７μＬ）中の４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ９０；２５ｍｇ、０．０３９５ｍｍｏｌ）の溶液を、５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（１２．２ｍｇ、０．０７８９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（２５．１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で１時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、ＤＣＭ中０～６０％（２％のＮＨ$_4$ＯＨ／２０％のＭｅＯＨ／７８％のＤＣＭ）を使用する）によって直接精製して、標題化合物（８．１７ｍｇ、収率３８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２００】

実施例４９４

【化６２３】



【２２０１】

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

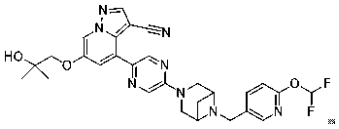
【２２０２】

５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを５－メトキシピラジン－２－カルボキシアルデヒドで置き換えて、実施例４９３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（２．１ｍｇ、収率１０％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２０３】

実施例４９５

【化６２４】



【２２０４】

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

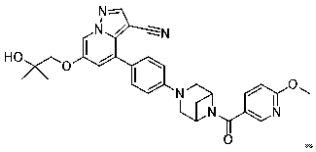
【２２０５】

５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを６－（ジフルオロメトキシ）ニコチンアルデヒドで置き換えて、実施例４９３について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（３．８１ｍｇ、収率１７％）を調製し、精製したＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２０６】

実施例４９６

【化６２５】



【２２０７】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（４－（６－（６－メトキシニコチノイル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

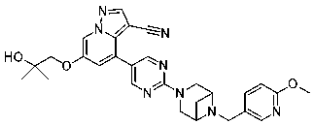
【２２０８】

ＤＣＭ（６００μＬ）中の４－（４－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）フェニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４９；２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチン酸（８．３５０ｍｇ、０．０５４５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２．６２ｍｇ、０．０５９４８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３４．５４μＬ、０．１９８３ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で４時間撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中５０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（２０．４８ｍｇ、収率７７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２０９】

実施例４９７

【化６２６】



【２２１０】

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

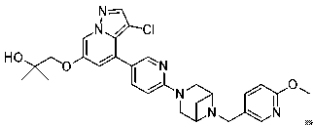
【２２１１】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ９１；５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、６－メトキシニコチンアルデヒド（２３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、$NaBH(AcO)_3$（１２０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡ（５００μＬ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（溶離液としてＤＣＭ中５％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物を（２９ｍｇ、収率４８％）得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２１２】

実施例４９８

【化６２７】



【２２１３】

１－（（３－クロロ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール

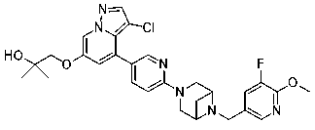
【２２１４】

ＤＭＡ（７５０μＬ）中の１－（（４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ９２；５０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＥＡ（１５０μＬ、０．０９８ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチンアルデヒド（４０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６２．１ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）で処理した。周囲温度で３時間撹拌した後、反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭ（３回）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＭｅＯＨ（２％のNH_4OH）／ＤＣＭを使用する）によって精製して、標題化合物（４９．５ｍｇ、収率９５％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５３５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２１５】

実施例４９９

【化６２８】



【２２１６】

１－（（３－クロロ－４－（６－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール

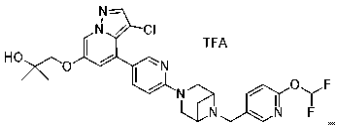
【２２１７】

６－メトキシニコチンアルデヒドを５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換えて、実施例４９８について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（４５ｍｇ、収率８３％）を調製し、精製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２１８】

実施例５００

【化６２９】



【２２１９】

１－（（３－クロロ－４－（６－（６－（（６－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン）－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプ

ロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

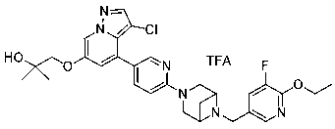
【２２２０】

６－メトキシニコチンアルデヒドを６－（ジフルオロメトキシ）ニコチンアルデヒドで置き換え、過剰のＴＥＡ（６当量）を用い、反応時間を３時間から一晩に延長して、実施例４９８について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水を使用する）後に、標題化合物（１７．２ｍｇ、収率４４％）を単離したＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２２１】

実施例５０１

【化６３０】



【２２２２】

１－（（３－クロロ－４－（６－（６－（（６－エトキシ－５－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

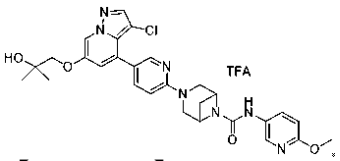
【２２２３】

６－メトキシニコチンアルデヒドを６－エトキシ－５－フルオロニコチンアルデヒドで置き換え、過剰のＴＥＡ（６当量）を用い、反応時間を３時間から一晩に延長して、実施例４９８について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物を調製した。Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む５～９５％のＡＣＮ／水を使用する）後に、標題化合物（１３．５ｍｇ、収率３３％）を単離したＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２２４】

実施例５０２

【化６３１】



【２２２５】

３－（５－（３－クロロ－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（６－メトキシピリジン－３－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

【２２２６】

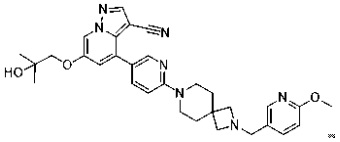
ＤＣＭ（２５０μＬ）中のトリホスゲン（１６．６ｍｇ、０．０５６１ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液を、ＤＩＥＡ（６４．６μＬ、０．３７４ｍｍｏｌ）および６－メトキシピリジン－３－アミン（８．７０ｍｇ、０．０７０１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。１－（（４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１）ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－３－クロロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）－２－メチルプロパン－２－オール２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（中間体Ｐ９２；３０ｍｇ、０．０４６７ｍｍｏｌ）を、冷（０℃）トリホスゲン溶液に添加した。得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した後、水でクエンチした。二相混合物をＰＳフリット中のＤＣＭ（３回）で抽出した。組み合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡ

を含む５～９５％の水－ＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（１１．５ｍｇ、収率４４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２２７】

実施例５０３

【化６３２】



【２２２８】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２２２９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートの調製。１，２－ジクロロエタン（７６１μＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート塩酸塩（１００ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、６－メトキシニコチンアルデヒド（１０４ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（２４２ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応物をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中３０～１００％のＥｔＯＡｃ）で直接精製して、標題化合物（１００ｍｇ、収率７６％）を得た。ＬＣＭＳｍ／ｚ　３４８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２３０】

ステップ２：２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）の調製。ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、反応物を真空中で濃縮して、標題化合物を産出し、これを定量的収率を仮定して次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳｍ／ｚ　２４８．１（Ｍ＋Ｈ）。

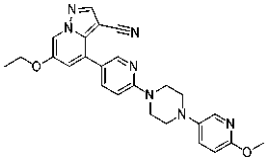
【２２３１】

ステップ３．６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＤＭＳＯ（６１３μＬ）中の２－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナンビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（１３１．１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ４２；４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（１６９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水（各１０ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性層をＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～２０％のＭｅＯＨ）で精製して、固体として標題生成物（１６ｍｇ、収率２４％）を得た。ＬＣＭＳｍ／ｚ：５５４．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２３２】

実施例５０４

【化６３３】



【２２３３】

６－エトキシ－４－（６－（４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

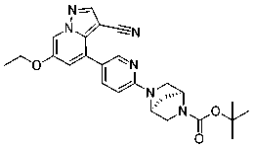
【２２３４】

トルエン（１１８７μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ９４；５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－メトキシピリジン（２３．０４μＬ、０．１７８０ｍｍｏｌ）、ＫＯｔＢｕ（６６．５８ｍｇ、０．５９３４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$（６．１４２ｍｇ、０．００５９３４ｍｍｏｌ）、およびＸ－ｐｈｏｓ（１１．３１ｍｇ、０．０２３７３ｍｍｏｌ）の混合物を、３０秒間$N_{2(g)}$でスパージした。反応容器を密封した後、反応混合物を１００℃で１７時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水（１０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性抽出物を追加のＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。組み合わせたＤＣＭ抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～５５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（２．８ｍｇ、収率５％）をきれいに得た。著しい量の追加の標題化合物が水性抽出物中に残った。水性抽出物を真空中で濃縮し、残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～４５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、追加の標題化合物（６ｍｇ、収率１１％）をきれいに得た。両方のクロマトグラフィー精製から単離した標題化合物を組み合わせた（９ｍｇ、収率１６％）。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４５６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２３５】

実施例５０５

【化６３４】



【２２３６】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－５－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【２２３７】

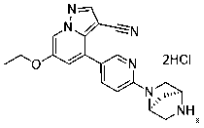
ＤＭＳＯ（８８６μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；１００ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（８４．３ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（１８５μＬ、１．０６ｍｍｏｌ）のスラリーを、９０℃で２３時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（約２０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を導入し、混合物を９０℃でさらに3日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られたスラリーを2時間撹拌した。スラリーを真空濾過し、固体を数滴のＤＭＳＯおよびＭＴＢＥ（３×１ｍＬ）で逐次的にすすいだ。濾液を水（７ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れ、懸濁液を周囲温度で1時間撹拌した。水性懸濁液を真空濾過し、固体を水（３×５ｍＬ）およびヘプタン（３×５ｍＬ）ですす

いだ。両方の濾過から単離された固体を組み合わせて、標題化合物（１４９．２ｍｇ、収率９０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２３８】

実施例５０６

【化６３５】



【２２３９】

４－（６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

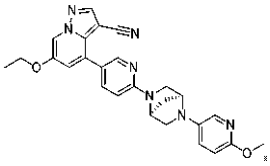
【２２４０】

ＭｅＯＨ（３８６μＬ）中の周囲温度で、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，４Ｓ）－５－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（実施例５０５；８８．８ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、濃縮された（１２Ｍ）ＨＣｌ（３２１μＬ、３．８６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を、追加のＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈する前に、周囲温度で１７時間撹拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をＭＴＢＥ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に懸濁した。得られたスラリーをボルテックスし、短時間超音波処理し、次いで、真空濾過した。固体をＭＴＢＥおよびＥｔＯＡｃですすぎ、真空中で乾燥させて、標題化合物（６４．２ｍｇ、収率７７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝３６１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２４１】

実施例５０７

【化６３６】



【２２４２】

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

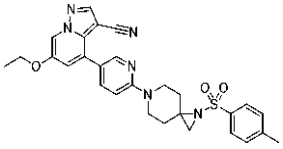
【２２４３】

トルエン（５７６．９μＬ）中の４－（６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５０６；２５ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－メトキシピリジン（１１．２０μＬ、０．０８６５４ｍｍｏｌ）、ＫＯｔＢｕ（２２．６６ｍｇ、０．２０１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$、$CHCl_3$（２．９８６ｍｇ、０．００２８８５ｍｍｏｌ）、およびＸ－ｐｈｏｓ（５．５０１ｍｇ、０．０１１５４ｍｍｏｌ）の混合物を、３０秒間$N_{2(g)}$でスパージした。反応容器を密封した後、反応混合物を１００℃で２日間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～６５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１２．５ｍｇ、収率４４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４６８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２４４】

実施例５０８

【化６３７】



【２２４５】

６－エトキシ－４－（６－（１－トシル－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

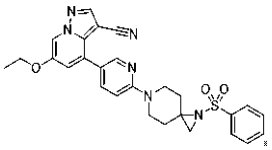
【２２４６】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ９３；７８．５ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、ＴｓＣｌ（１１４ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４．８９ｍｇ、０．０４００ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（１３９μＬ、１．００ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で１．５時間撹拌した。追加のＴｓＣｌ（３８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。周囲温度でさらに１５時間撹拌した後、混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（５５ｍｇ、収率５２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２４７】

実施例５０９

【化６３８】



【２２４８】

６－エトキシ－４－（６－（１－（フェニルスルホニル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

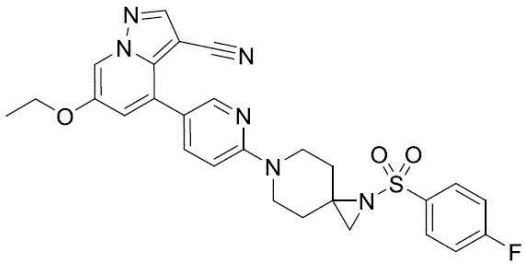
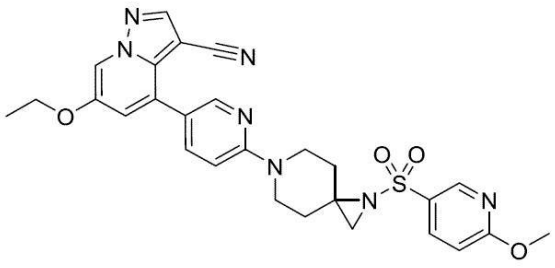
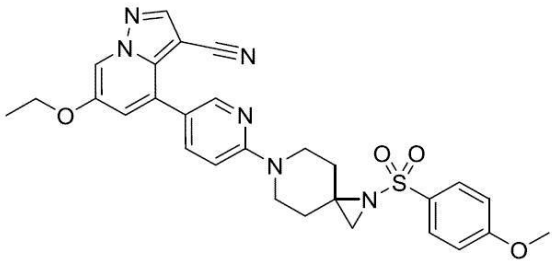
【２２４９】

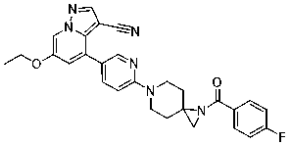
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９３；４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５７μＬ、０．４１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、塩化ベンゼンスルホニル（３２．５２μＬ、０．２５４８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．２４５ｍｇ、０．０１０１９ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。得られた混合物を周囲温度で２２時間撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～７０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（２６ｍｇ、収率５０％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２５０】

塩化ベンゼンスルホニルを適切な塩化スルホニルで置き換えて、６－エトキシ－４－（６－（１－（フェニルスルホニル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５０９）の合成について記載したものと同様の方法を用いて、表ＦＦ中の化合物を調製した。実施例５１０の調製ではＤＭＡＰを省略した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視した。適切な勾配溶離液を使用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。

【表３６】
表ＦＦ

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
510		６－エトキシ－４－（６－（１－（（４－フルオロフェニル）スルホニル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	533.1(M+H)
511		６－エトキシ－４－（６－（１－（（６－メトキシピリジン－３－イル）スルホニル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	546.1(M+H)
512		６－エトキシ－４－（６－（１－（（４－メトキシフェニル）スルホニル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	545.2(M+H)

【２２５１】
実施例５１３
【化６３９】

【２２５２】
６－エトキシ－４－（６－（１－（４－フルオロベンゾイル）－１，６－ジアザスピロ

［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

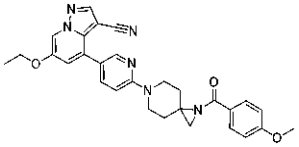
【２２５３】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９３；４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５６．８２μＬ、０．４０７７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、塩化４－フルオロベンゾイル（１４．６７μＬ、０．１２２３ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で４５分間撹拌した。混合物をＭｓＣｌ（９．４６６μＬ、０．１２２３ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌し、次いで、ＤＢＵ（２滴）で処理した。得られた混合物を周囲温度でさらに１５時間、次いで４０℃で１．５時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（１１ｍｇ、収率２２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【２２５４】

実施例５１４

【化６４０】



【２２５５】

６－エトキシ－４－（６－（１－（４－メトキシベンゾイル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

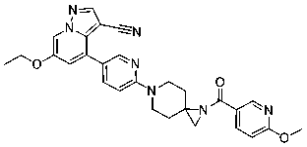
【２２５６】

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９３；４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５６．８μＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、塩化４－メトキシベンゾイル（１６．６μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で４５分間撹拌した。混合物をＭｓＣｌ（９．４７μＬ、０．１２２２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌し、次いで、ＤＢＵ（２滴）で処理した。得られた混合物を周囲温度でさらに１５時間、次いで４０℃で１．５時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（３ｍｇ、収率６％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２５７】

実施例５１５

【化６４１】



【２２５８】

６－エトキシ－４－（６－（１－（６－メトキシニコチノイル）－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２２５９】

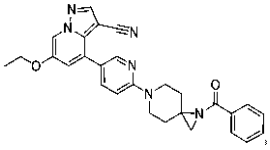
ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン

－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９３；４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５６．８μＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の６－メトキシニコチノイルクロリド塩酸塩（中間体Ｒ２２；２１．０ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）の溶液で処理し、周囲温度で４５分間撹拌した。混合物をＭｓＣｌ（９．４６μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、ＤＢＵ（６１．６μＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を４０℃で２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として２％のＴＥＡを含むヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１２ｍｇ、収率２３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２６０】

実施例５１６

【化６４２】



【２２６１】

４－（６－（１－ベンゾイル－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２２６２】

ステップ１：（４－ベンズアミド－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチルメタンスルホネートの調製。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（６－（４－アミノ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９３；４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５６．８μＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）の懸濁液を、塩化ベンゾイル（１４．２μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。混合物をＭｓＣｌ（９．４７μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（２８ｍｇ、収率４８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．１（Ｍ＋Ｈ）。

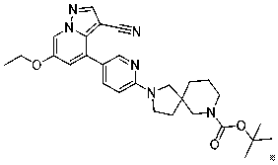
【２２６３】

ステップ２：４－（６－（１－ベンゾイル－１，６－ジアザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製。ＴＨＦ（１ｍＬ）中の（４－ベンズアミド－１－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチルメタンスルホネート（ステップ４；２８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＢＵ（１５μＬ、０．０９７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を周囲温度で１５時間、次いで５０℃で１時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（２２ｍｇ、収率９４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【２２６４】

実施例５１７

【化６４３】



【２２６５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート

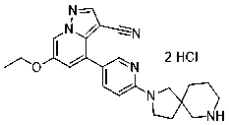
【２２６６】

ＤＭＳＯ（９５７μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；１０８ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（１１０ｍｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２００μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）のスラリーを、９０℃で２３時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（約２０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を９０℃でさらに３日間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（８ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れた。真空濾過する前に、得られた懸濁液を周囲温度で２時間撹拌した。単離された固体を水（３×５ｍＬ）ですすぎ、次いで、ＭＴＢＥ（２５ｍＬ）に溶解した。ＭＴＢＥ溶液を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～５５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（５６ｍｇ、収率２９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２５（Ｍ＋Ｈ）。

【２２６７】

実施例５１８

【化６４４】



【２２６８】

４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

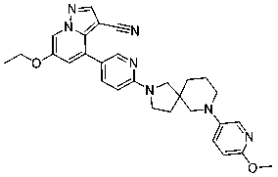
【２２６９】

ＤＣＭ（１．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（実施例５１７；５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、ｉＰｒＯＨ中の５～６ＮのＨＣｌ（４３０μＬ、２．１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、ＭＴＢＥ（２ｍＬ）で希釈する前に周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を真空濾過し、固体を集収集して標題化合物（４５ｍｇ、収率８７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

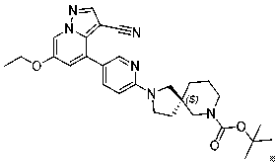
【２２７０】

実施例５１９

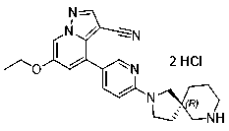
【化６４５】



【２２７１】
６－エトキシ－４－（６－（７－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２２７２】
トルエン（５２５．９μＬ）中の４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５１８；２５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－メトキシピリジン（１０．２１μＬ、０．０７８８８ｍｍｏｌ）、ＫＯｔＢｕ（２９．５０ｍｇ、０．２６２９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$（２．７２２ｍｇ、０．００２６２９ｍｍｏｌ）およびＸ－ｐｈｏｓ（５．０１４ｍｇ、０．０１０５２ｍｍｏｌ）の混合物を、３０秒間$N_{2(g)}$でスパージした。反応容器を$N_{2(g)}$下で密封した後、反応混合物を１００℃で２６時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～５０％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（１４ｍｇ、収率５０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１０．２（Ｍ＋Ｈ）。
【２２７３】
実施例５２０
【化６４６】

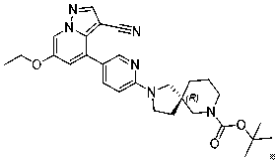


【２２７４】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート
【２２７５】
ＤＭＳＯ（９５７μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；１０８ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（ＷｕＸｉ　ＡｐｐＴｅｃから購入、１１０ｍｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（２００μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）のスラリーを、９０℃で３時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（１８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を９０℃でさらに２４時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（８ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れた。得られた懸濁液を周囲温度で１５分間撹拌し、次いで、真空濾過した。単離された固体を水（３×５ｍＬ）ですすぎ、高真空下で一晩乾燥させて、標題化合物（１６６ｍｇ、収率８４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【２２７６】
実施例５２１
【化６４７】



【２２７７】
（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３

－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩
【２２７８】
方法Ａ．ｉＰｒＯＨ中の５～６ＮのＨＣｌ（１．１９ｍＬ、５．９７ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（実施例５２０；１５０ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）で希釈する前に、周囲温度で２時間撹拌した。得られた懸濁液を１５分間撹拌し、次いで、真空濾過した。単離された固体をＥｔＯＨ（３×２００μＬ）およびEt_2O（３×１ｍＬ）で逐次的にすすぎ、取っておいた。濾液をＭｅＯＨで希釈し、真空中で濃縮した。残渣を濾過からの固体と組み合わせ、高真空下で一晩乾燥させて、標題化合物（１４１ｍｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。
【２２７９】
方法Ｂ．ラセミ４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５１８；１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$と$CHCl_3$とに分配した。相分離後、有機抽出物をＭｅＯＨ：ＩＰＡ：ＤＩＥＡ（８０：２０：０．１）の混合溶媒に溶解し、次いで、ＳＦＣキラルＨＰＬＣ（ＣｈｉｒａｌＴｅｃｈ　ＩＡ；溶媒Ｂ中５～７０％の溶媒Ａ；溶媒Ａ＝ＭｅＯＨ：ＩＰＡ：ＤＩＥＡ／８０：２０：０．１；溶媒Ｂ＝CO_2）にかけた。このキラル分離のピーク１を含む画分を単離し、組み合わせ、真空中で濃縮し、（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３．５ｍｇ、収率８３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。キラリティーは、ピーク１から収集した物質と、（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（３．５ｍｇ、収率８３％）の調製の方法Ａに従って調製された（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩とのキラルＨＰＬＣ比較によって割り当てた。
【２２８０】
実施例５２２
【化６４８】



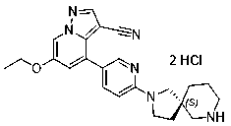
【２２８１】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート
【２２８２】
ＤＭＳＯ（９５７μＬ）中の６－エトキシ－４－（６－フルオロピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ６；１０８ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（ＷｕＸｉ　ＡｐｐＴｅｃから購入、１１０ｍｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２００μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）のスラリーを、９０℃で３時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（１８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を導入した。得られた混合物を

９０℃でさらに２４時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を水（８ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れた。真空濾過する前に、得られた懸濁液を周囲温度で２時間撹拌した。単離された固体を水（３×５ｍＬ）ですすぎ、次いで、高真空下で一晩乾燥させて、標題化合物（１８０ｍｇ、収率９３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２８３】

実施例５２３

【化６４９】



【２２８４】

（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩

【２２８５】

方法Ａ．ｉＰｒＯＨ中の５～６ＮのＨＣｌ（１．２７ｍＬ、６．３７ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（５－（３－シアノ－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（実施例５２２；１６０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）の溶液を、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）で希釈する前に、周囲温度で２時間撹拌した。得られた懸濁液を１５分間撹拌し、次いで、真空濾過した。単離された固体をＥｔＯＨ（３×２００μＬ）およびEt_2O（３×１ｍＬ）で逐次的にすすぎ、取っておいた。濾液をＭｅＯＨで希釈し、真空中で濃縮した。残渣を濾過からの固体と組み合わせ、高真空下で一晩乾燥させて、標題化合物（１４１ｍｇ、収率９３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

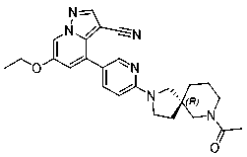
【２２８６】

方法Ｂ．ラセミ４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５１８；１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を、飽和$Na_2CO_{3(aq)}$と$CHCl_3$とに分配した。相分離後、有機抽出物をＭｅＯＨ：ＩＰＡ：ＤＩＥＡ（８０：２０：０．１）の混合溶媒に溶解し、次いで、ＳＦＣキラルＨＰＬＣ（ＣｈｉｒａｌＴｅｃｈ　ＩＡ；溶媒Ｂ中５～７０％の溶媒Ａ；溶媒Ａ＝ＭｅＯＨ：ＩＰＡ：ＤＩＥＡ／８０：２０：０．１；溶媒Ｂ＝CO_2）にかけた。このキラル分離のピーク２を含む画分を独立して単離し、組み合わせ、真空中で濃縮し、（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（４ｍｇ、収率９４％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４０３．２（Ｍ＋Ｈ）。キラリティーは、（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルの調製の方法Ａに従って調製された物質のキラルＨＰＬＣ比較によって割り当てられた。

【２２８７】

実施例５２４

【化６５０】



【２２８８】

（Ｒ）－４－（６－（７－アセチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル

）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

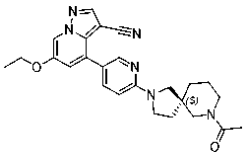
【２２８９】

ＤＣＭ（６０μＬ）中の（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２３；５．７ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（１．３μＬ、０．０１８ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（６．３μＬ、０．０３６ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）で逐次的に洗浄し、ＰＳフリットを通して濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（２．５ｍｇ、収率４７％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２９０】

実施例５２５

【化６５１】



【２２９１】

（Ｓ）－４－（６－（７－アセチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

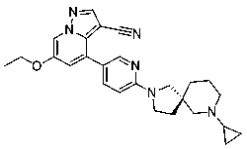
【２２９２】

ＤＣＭ（５６μＬ）中の（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２１；５．３ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（１．２μＬ、０．０１７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（５．８μＬ、０．０３３ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で３０分間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１ｍＬ）で希釈し、次いで、飽和$NaHCO_{3(aq)}$（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）で逐次的に洗浄し、ＰＳフリットを通して濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１．６ｍｇ、収率３２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２９３】

実施例５２６

【化６５２】



【２２９４】

（Ｓ）－４－（６－（７－シクロプロピル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２２９５】

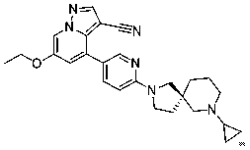
ＭｅＯＨ（５２６μＬ）中の（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２３；２５ｍｇ、０．０５２６ｍｍｏｌ）、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（５２．９μＬ、０．２６３ｍｍｏｌ）、乾燥４Å分子篩、および酢酸（６３．２μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を、$NaBH_3CN$（１９．８ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を導入する前に、周囲温度で５時間撹拌した。得られた混合物を５０℃で２７時間撹拌し、次いで、周囲温度に冷却し、濾過し

た。濾液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（水中５～５０％のＡＣＮ）で直接精製して、標題化合物（９．７ｍｇ、収率４２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２９６】

実施例５２７

【化６５３】



【２２９７】

（Ｒ）－４－（６－（７－シクロプロピル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

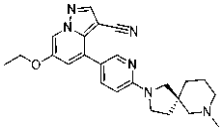
【２２９８】

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２１；１０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）の溶液を、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（２０μＬ、０．０９９ｍｍｏｌ）、および$NaBH_3CN$（３．１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。周囲温度で一晩撹拌した後、反応混合物を酢酸（１４μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）および$Me_4N(AcO)_3BH$（１３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を、追加の（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（２０μＬ、０．０９９ｍｍｏｌ）および$NaBH_3CN$（３．１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を導入する前に、３日間撹拌した。乾燥分子篩（２０ｍｇ）を添加する前に、混合物をさらに２日間撹拌した。混合物を周囲温度で最後の２４時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をＤＣＭ（２×２ｍＬ）で洗浄した。ＤＣＭ濾液をＰＳフリット中の１Ｎの$NaOH_{(aq)}$（１ｍＬ）で洗浄し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０～６０％のＡＣＮ／水を使用する）によって精製して、標題化合物（１．３ｍｇ、収率１２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２２９９】

実施例５２８

【化６５４】



【２３００】

（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２３０１】

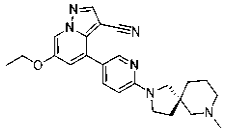
ＤＣＭ（２１０．３μＬ）中の（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２１；２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（水中３７重量％；３１．５２μＬ、０．４２０７ｍｍｏｌ）の混合物を、$NaBH(AcO)_3$（１７８．３ｍｇ、０．８４１４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で１０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）と２Ｍの$NaOH_{(aq)}$（１ｍＬ）とに分配した。相分離後、有機抽出物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～４０％のＡＣＮを使用する）

によって精製して、標題化合物（９．６ｍｇ、収率５５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３０２】

実施例５２９

【化６５５】



【２３０３】

（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

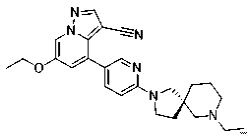
【２３０４】

ＤＣＭ（１５８μＬ）中の（（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２３；１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（水中３７重量％；２３．７μＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）の混合物を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１３４ｍｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）と２ＭのＮａＯＨ$_{(aq)}$（１ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性相を追加のＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で逆抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（１３ｍｇ、収率９９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４１７．２５（Ｍ＋Ｈ）。

【２３０５】

実施例５３０

【化６５６】



【２３０６】

（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（７－エチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

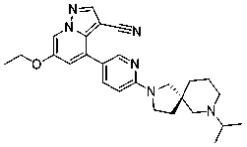
【２３０７】

ＤＣＭ（１５８μＬ）中の（（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２３；１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびアセトアルデヒド（７．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物を、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（４０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）と２ＭのＮａＯＨ$_{(aq)}$（１ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性相を追加のＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で逆抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～６０％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（８．５ｍｇ、収率６３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３０８】

実施例５３１

【化６５７】



【２３０９】

（Ｓ）－６－エトキシ－４－（６－（７－イソプロピル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

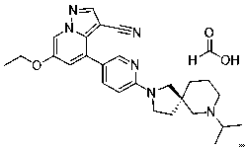
【２３１０】

ＤＣＭ（１５８μＬ）中の（Ｓ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２３；１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（５．９０ｍｇ、０．０３４７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（５．５０μＬ、０．０３１６ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、反応容器を密封した。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。追加の２－ヨードプロパン（１滴）およびＤＩＥＡ（１滴）を導入し、容器を再密封し、混合物を５０℃でさらに２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１０．３ｍｇ、収率７３％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３１１】

実施例５３２

【化６５８】



【２３１２】

（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（７－イソプロピル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルホルメート

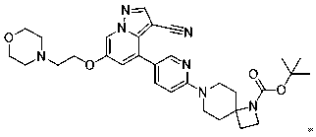
【２３１３】

ＤＣＭ（１５８μＬ）中の（Ｒ）－４－（６－（２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例５２１；１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（５．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（１６μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、反応容器を密封した。反応混合物を周囲温度で１８時間撹拌した。追加の２－ヨードプロパン（１滴）およびＤＩＥＡ（１滴）を導入し、容器を再密封し、混合物を５０℃で２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のギ酸を含む水中５～４０％のＡＣＮを使用する）によって直接精製して、標題化合物（６．７ｍｇ、収率４８％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４４５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３１４】

実施例５３３

【化６５９】



【２３１５】

ｔｅｒｔ－ブチル７－（５－（３－シアノ－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート

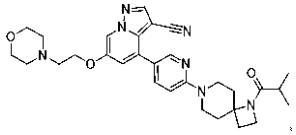
【２３１６】

ＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中の４－（６－フルオロピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ９５；４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＤＩＥＡ（５７０．５μＬ、３．２６６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－１－カルボキシレート（３４５．０ｍｇ、１．５２４ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、９０℃で１７時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、得られた懸濁液を水（１０ｍＬ）で希釈し、周囲温度で１時間撹拌し、次いで、濾過した。単離された固体を水ですすぎ、高真空下で一晩乾燥させて、標題化合物（６５０．６ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３１７】

実施例５３４

【化６６０】



【２３１８】

４－（６－（１－イソブチリル－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

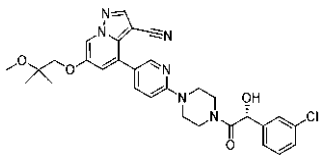
【２３１９】

ＤＭＡ（５００μＬ）中の４－（６－（１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ９６；２５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（２３．９μＬ、０．１３７ｍｍｏｌ）、イソ酪酸（６．３６μＬ、０．０６８６ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（２６．１ｍｇ、０．０６８６ｍｍｏｌ）で逐次的に処理した。反応混合物を周囲温度で１時間撹拌した。得られた懸濁液を水で希釈して沈殿物を溶解させ、溶液をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として５～９５％のＡＣＮ／水を使用する）によって直接精製して、標題化合物（１０．４ｍｇ、収率４２％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３２０】

実施例５３５

【化６６１】



【２３２１】

（Ｒ）－４－（６－（４－（２－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２３２２】

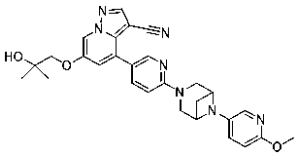
ＤＣＭ（５２０μＬ）中の６－（２－メトキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（実施例２４６；２５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシ酢酸（１０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）

の溶液を。、ＤＩＥＡ（５５μＬ、０．３１３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２２ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で１６時間撹拌した。得られた混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～１００％のアセトン／ヘキサンを使用する）によって精製して、標題化合物（２７ｍｇ、収率４２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５７５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３２３】

実施例５３６

【化６６２】



【２３２４】

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

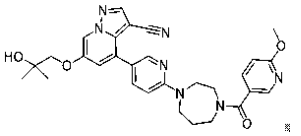
【２３２５】

トルエン（１０４７μＬ）中の４－（６－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル二塩酸塩（中間体Ｐ４３；１００ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－メトキシピリジン（４０．６６μＬ、０．３１４２ｍｍｏｌ）、ＫＯｔＢｕ（１１７．５ｍｇ、１．０４７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$、$CHCl_3$（１０．８４ｍｇ、０．０１０４７ｍｍｏｌ）、およびＸ－ｐｈｏｓ（１９．９７ｍｇ、０．０４１８９ｍｍｏｌ）の混合物を、３０秒間$N_{2(g)}$でスパージした。容器を$N_{2(g)}$下で密封した後、反応混合物を１００℃で９０分間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。相分離後、水性抽出物を追加のＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物を組み合わせ、無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として水中５～５５％のＡＣＮを使用し、再度水中５～４５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、標題化合物（４ｍｇ、収率４％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３２６】

実施例５３７

【化６６３】



【２３２７】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（６－メトキシニコチノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２３２８】

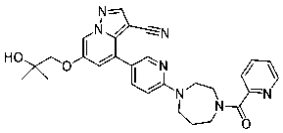
ＤＭＦ（５００μＬ）中の４－（６－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ９８；５０ｍｇ、０．０７８８ｍｍｏｌ、ＤＩＥＡ（６８．６μＬ、０．３９４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８９．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、および６－メトキシニコチン酸（３６．２ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を追加の

ＤＩＥＡ（５０μＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）、６－メトキシニコチン酸（３０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（５０ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度でさらに５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。相分離後、水性抽出物を追加のＤＣＭ（３回）で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＭｅＯＨ［１％のNH_4OH］／ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（４２．７ｍｇ、定量的収率）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３２９】

実施例５３８

【化６６４】



【２３３０】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－ピコリノイル－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

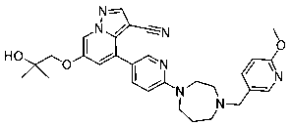
【２３３１】

６－メトキシニコチン酸をピコリン酸で置き換えて、（６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（６－メトキシニコチノイル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５３７）について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（３７．５ｍｇ、収率９３％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１２．２５（Ｍ＋Ｈ）。

【２３３２】

実施例５３９

【化６６５】



【２３３３】

６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

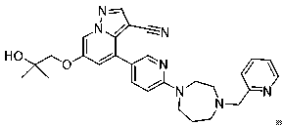
【２３３４】

ＤＭＦ（５００μＬ）中の４－（６－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ９８；５０ｍｇ、０．０７８８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５４．９μＬ、０．３９４ｍｍｏｌ）、$NaBH(AcO)_3$（５０．１ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、および６－メトキシニコチンアルデヒド（３２．４ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NH_4Cl_{(aq)}$でクエンチした。相分離後、水性抽出物を追加のＤＣＭ（３回）で洗浄した。次いで、合わせた有機抽出物を無水$Na_2SO_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃを使用する）によって精製して、標題化合物（３３．８ｍｇ、収率８１％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５２８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３３５】

実施例５４０

【化６６６】



【２３３６】

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

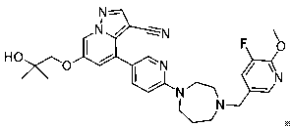
【２３３７】

６－メトキシニコチンアルデヒドをピコリンアルデヒドで置き換えて、６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－（６－（４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５３９）について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（３９ｍｇ、収率９９％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３３８】

実施例５４１

【化６６７】



【２３３９】

４－（６－（４－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

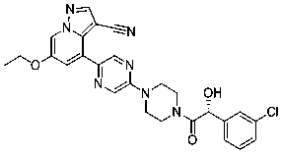
【２３４０】

ＤＭＡ（５００μＬ）中の４－（６－（１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－３－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ９８；５０ｍｇ、０．０７８８ｍｍｏｌ）の溶液を、５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（３６．７ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７７μＬ、０．５５ｍｍｏｌ）、および（ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を追加のＴＥＡ（７７μＬ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（５０ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）、および５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（３６．７ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、ＬＣＭＳが出発物質の完全な消費を示すまで周囲温度で撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２５％のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨを使用する）によって、再度Ｃ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中５～９５％のＡＣＮを使用する）によって精製して、ＴＦＡ塩として不純な標題化合物を得た。ＴＦＡ塩を１ＭのＮａＯＨおよびブラインで中和し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4（ｓ）}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（３０ｍｇ、収率７０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３４１】

実施例５４２

【化６６８】



【２３４２】

（Ｒ）－４－（５－（４－（２－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシアセチル）ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

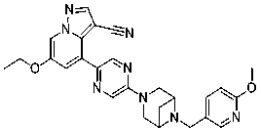
【２３４３】

ＤＣＭ（６０６μＬ）中の６－エトキシ－４－（５－（ピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ１０１；３５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（－）－３－クロロマンデル酸（１４ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２５ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の混合物を、ＤＩＥＡ（３２μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液としてヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、ＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製して、所望の生成物を含む画分を合わせて、真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨで粉砕した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、標題化合物（６ｍｇ、収率１９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５１８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【２３４４】

実施例５４３

【化６６９】



【２３４５】

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

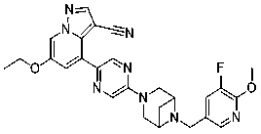
【２３４６】

ＤＣＭ（６７９μＬ）中の４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ１０３；２０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の混合物を、６－メトキシニコチンアルデヒド（１４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）によって直接精製して、標題化合物（１５ｍｇ、収率９２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３４７】

実施例５４４

【化６７０】



【２３４８】

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

【２３４９】

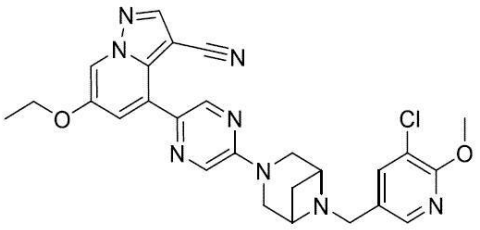
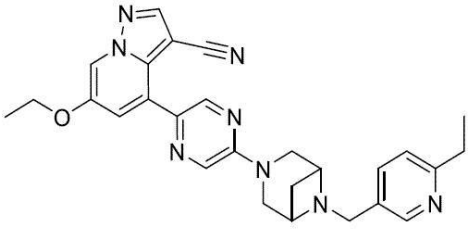
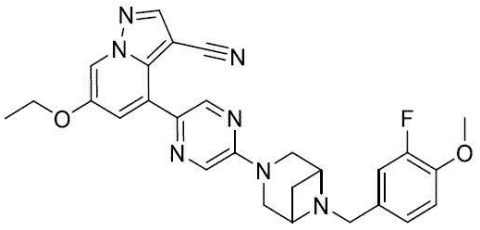
ＤＣＭ（６７９μＬ）中の４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ１０３；２０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の混合物を、５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（１６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）で処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１４ｍｇ、収率８２％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５０１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３５０】

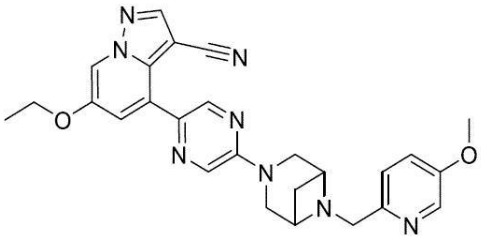
５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５４４）の合成に記載されたものと同様の方法を用いて、表ＧＧ中の化合物を調製した。ＬＣＭＳにより反応の完了を監視し、かくしてそれに応じて反応時間を調整した。適切な勾配溶離液を使用するクロマトグラフィー精製後に標題化合物を単離した。

【表３７－１】

表ＧＧ

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
545		４－（５－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－エトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	517.1(M+H)
546		６－エトキシ－４－（５－（６－（（６－エチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	481.2(M+H)
547		６－エトキシ－４－（５－（６－（３－フルオロ－４－メトキシベンジル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	500.2(M+H)

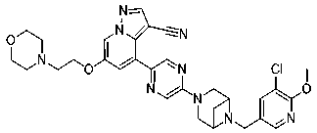
【表３７－２】

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
548		６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	483.2(M+H)

【２３５１】

実施例５４９

【化６７１】



【２３５２】

４－（５－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

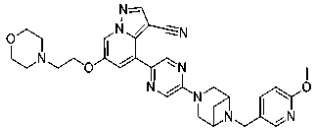
【２３５３】

ＤＣＭ（６５８．２μＬ）中の４－（５－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリルビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）（中間体Ｐ１０６；２２．２ｍｇ、０．０３２９ｍｍｏｌ）の溶液を、５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（２８．２３ｍｇ、０．１６４６ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６９．７５ｍｇ、０．３２９１ｍｍｏｌ）で逐次的に処理し、次いで、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をＰＶＤＦ（０．４５μｍ）ディスクシリンジフィルターを通して濾過した。濾液をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むヘキサン中０～１００％のＤＣＭ、次いで、０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製した。所望の生成物を含む画分をＥｔ$_2$Ｏと共沸させながら真空中で濃縮して、標題化合物（１３．０８ｍｇ、収率６６％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３５４】

実施例５５０

【化６７２】



【２３５５】

４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビ

シクロ［３．１．１］ヘプタン－２－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ））ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

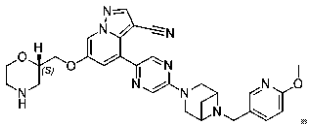
【２３５６】

（５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを６－メトキシニコチンアルデヒドで置き換え、さらに追加のクロマトグラフィー精製（シリカカラムおよび勾配溶離液としてＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）を行い、４－（５－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５４９）の合成について記載したものと同様の手順を使用いて、標題化合物（２．０７ｍｇ、収率７％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３５７】

実施例５５１

【化６７３】



【２３５８】

４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（（（Ｓ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

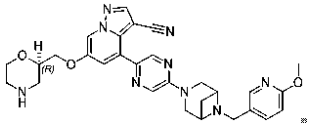
【２３５９】

ＤＣＭ（２．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１１２；５５．９ｍｇ、０．０８５５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で２時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、ＴＦＡ塩を得た。ＴＦＡ塩残渣を精製して、シリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０～２０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨ／２％のNH_4OHを使用する）によって遊離塩基に変換して、標題化合物（１９ｍｇ、収率４０％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３６０】

実施例５５２

【化６７４】



【２３６１】

４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（（（Ｒ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２３６２】

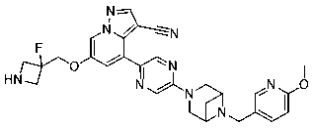
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１　］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１１２）を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル

）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（中間体Ｐ１１１）で置き換えて、４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）－６－（（（Ｓ）－モルホリン－２－イル）メトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５５１）の合成について記載したものと同様の手順を用いて、標題化合物（１．６ｍｇ、収率３％）を調製した。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５５４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３６３】

実施例５５３

【化６７５】



【２３６４】

６－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

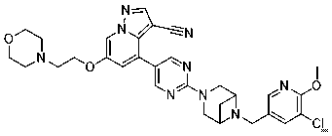
【２３６５】

ＤＣＭ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（（３－シアノ－４－（５－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体Ｐ１１５；４８ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）で処理し、周囲温度で１時間撹拌した。得られた混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ）（１０ｍＬ）で抽出することによって中和した。二相混合物を追加のＤＣＭ（３回）で抽出し、組み合わせたＤＣＭ抽出物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）およびペンタン（５ｍＬ）で粉砕した。形成した沈殿物を真空濾過によって収集し、高真空下で乾燥させて、標題化合物（２０ｍｇ、収率４９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５４２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３６６】

実施例５５４

【化６７６】



【２３６７】

４－（２－（６－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

【２３６８】

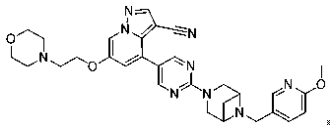
ＤＣＭ（６９４．３μＬ）中の５－クロロ－６－メトキシニコチンアルデヒド（５９．５６ｍｇ、０．３４７１ｍｍｏｌ）、４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１７；３１ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_{3}$（１４７．１ｍｇ、０．６９４３ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶

離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＥｔＯＡｃ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（１５．１９ｍｇ、収率３５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝６０２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３６９】

実施例５５５

【化６７７】



【２３７０】

４－（２－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル

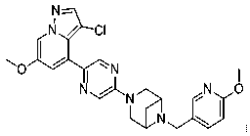
【２３７１】

ＤＣＭ（６９４μＬ）中の６－メトキシニコチンアルデヒド（４７．６ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）、４－（２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリミジン－５－イル）－６－（２－モルホリノエトキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（中間体Ｐ１１７；３１ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、およびＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（１４７ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ）の混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨを使用する）によって直接精製して、標題化合物（７．３７ｍｇ、収率１９％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝５６８．３（Ｍ＋Ｈ）。

【２３７２】

実施例５５６

【化６７８】



【２３７３】

３－（５－（３－クロロ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン

【２３７４】

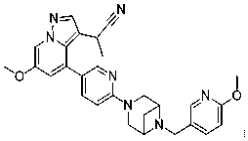
ジオキサン（８１０μＬ）中の３－クロロ－６－メトキシ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（中間体Ｐ９８；７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、３－（５－クロロピラジン－２－イル）－６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２５；１０８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、およびＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（７．４ｍｇ、０．００８１ｍｍｏｌ）の混合物を、２ＭのＫ$_3$ＰＯ$_{4(aq)}$（２４３μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物をＡｒ$_{(g)}$でスパージし、次いで、反応容器を密封した。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブラインで逐次的に抽出した。有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_{4(s)}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカクロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中１０％のＭｅＯＨを使用する）によって精製した。所望の生成物を含む画分を真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびペンタン（１ｍＬ）で粉砕した。沈殿物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、標題化合物（１

０ｍｇ、収率１３％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４７８．１（Ｍ＋Ｈ）。

【２３７５】

実施例５５７

【化６７９】



【２３７６】

２－（６－メトキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）プロパンニトリル

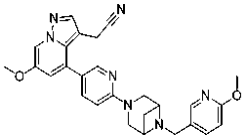
【２３７７】

ジオキサン（１ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）プロパンニトリル（中間体Ｐ１２０；３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２８；４２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１ｍｇ、０．００９９ｍｍｏｌ）、および２ＭのＮａ$_2$ＣＯ$_{3（ａｑ）}$（２５０μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中０～３０％のＡＣＮを使用する）によって精製して、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で遊離塩基に変換し、ＤＣＭで抽出し、濃縮して、標題化合物（３３ｍｇ、収率６７％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４９６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３７８】

実施例５５８

【化６８０】



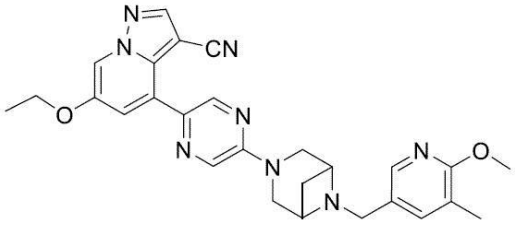
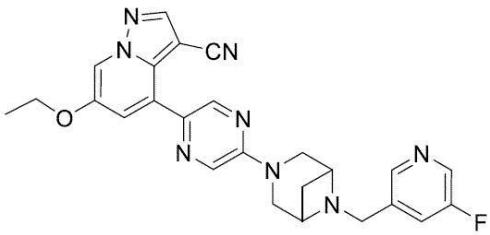
【２３７９】

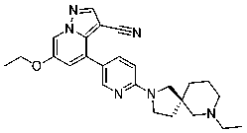
２－（６－メトキシ－４－（６－（６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）アセトニトリル

【２３８０】

ジオキサン（１ｍＬ）中の２－（４－ブロモ－６－メトキシピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）アセトニトリル（中間体Ｐ１２２；３２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、６－（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－イル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（中間体Ｒ２８；４２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１ｍｇ、０．００９９ｍｍｏｌ）、および２ＭのＮａ$_2$ＣＯ$_{3（ａｑ）}$（２５０μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー（勾配溶離液として０．１％のＴＦＡを含む水中０～３０％のＡＣＮを使用する）によって精製して、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で遊離塩基に変換し、ＤＣＭで抽出し、濃縮して、標題化合物（３６ｍｇ、収率７５％）をきれいに得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４８２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【２３８１】
５－フルオロ－６－メトキシニコチンアルデヒドを適切なアルデヒドで置き換えて、６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロ－６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５４４）の合成に記載されたものと同様の方法を用いて、表ＨＨ中の化合物を調製した。
【表３８】
表ＨＨ

実施例番号	構造	化学名	MS apci(m/z)
559		６－エトキシ－４－（５－（６－（（６－メトキシ－５－メチルピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	497.2(M+H)
560		６－エトキシ－４－（５－（６－（（５－フルオロピリジン－３－イル）メチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）ピラジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル	471.2(M+H)

【２３８２】
実施例５６１
【化６８１】

【２３８３】
（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（７－エチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル
【２３８４】
ホルムアルデヒドをアセトアルデヒドで置き換えて、（Ｒ）－６－エトキシ－４－（６－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボニトリル（実施例５２８）の合成において記載したものと同様の方法を用いて、化合物を調製した。粗製物を逆相クロマトグラ

フィー（０．１％のＴＦＡを含む水中５～４５％のＡＣＮ）によって、続いてＮａＨＣＯ$_3$（飽和）での遊離塩基化によって精製して、固体として標題生成物（３．９ｍｇ、収率２９％）を得た。ＭＳ（ａｐｃｉ）ｍ／ｚ＝４３１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【表３９－１】

略語：

18－クラウン－6	1，4，7，10，13，16－ヘキサオキサシクロオクタデカン
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
（±）－BINAP	2，2’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1’－ビナフタレン
ビス（ピナコラト）ジボロン	4，4，4’，4’，5，5，5’，5’－オクタメチル－2，2’－ビ（1，3，2－ジオキサボロラン）
BF_3Et_2O	三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート
Boc	tert－ブチルカルボキシレート基
Boc－無水物	ジ－tert－ブチルジカーボネート
n－BuLi	n－ブチルリチウムまたは1－ブチルリチウム
s－BuOH	sec－ブタノールまたは2－ブタノール
t－BuOH	tert－ブタノールまたは2－メチルプロパン－2－オール
CuI	ヨウ化銅（I）
Cu（OAc）$_2$	二酢酸銅（II）
d	日
DBU	1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデカ－7－エン
DCE	1，2－ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボンキシレート
DIEA	N，N－ジイソプロピルエチルアミン
DI水	脱イオン水
ジオキサン	1，4－ジオキサン
DMA	N，N－ジメチルアセトアミド
DMAP	4－ジメチルアミノピリジン
DME	1，2－ジメトキシエタン
DMF	N，N－ジメチルホルムアミド
DMP	デスマーチンペルヨージナン；1，1，1－トリス（アセチルオキシ）－1，1－ジヒドロ－1，2－ベンズヨードキソール－3－（1H）－オン
DMSO	ジメチルスルホキシド
ジオキサン	1，4－ジオキサン
EDC－HCl	1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩
Et_2O	ジエチルエーテル

【表３９－２】

EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq	当量
GF／F紙	GF／Fガラスマイクロファイバー濾紙
h	時間
HATU	1－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－1H－1，2，3－トリアゾロ［4，5－b］ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは2－（7－アザ－1H－ベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HBTU	3－［ビス（ジメチルアミノ）メチリウミル］－3H－ベンゾトリアゾール－1－オキシドヘキサフルオロホスフェートまたは2－（1H－ベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOAc	酢酸
iPrOH	イソプロパノール
i－PrMgCl	イソプロピル塩化マグネシウム
KOAc	酢酸カリウム
LCMS	液体クロマトグラフィー－質量分析
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
MeOH	メタノール
$Me_4N(AcO)_3BH$	テトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロヒドリド
min	分
MsCl	塩化メタンスルホニル
MSH	o－（メシチルスルホニル）ヒドロキシルアミン
MTBE	メチルtert－ブチルエーテル
NCS	N－クロロスクシンイミド
NBS	N－ブロモスクシンイミド
NIS	N－ヨードスクシンイミド
$NaBH(AcO)_3$	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NH_4OAc	酢酸アンモニウム
10%Pd／C	パラジウム10重量%（乾量基準）、活性炭、ウェット、デグサ
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）
$Pd_2(dba)_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）
$PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$	1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム

【表３９－３】

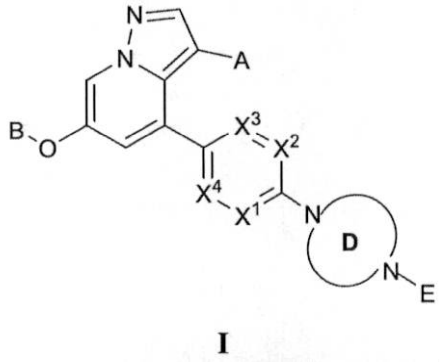
	(II) ジクロリドジクロロメタン錯体
$Pd_2(dba)_3CHCl_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム錯体
$PdCl_2(PPh_3)_2$	パラジウム（II）ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリド、
PPh_3	トリフェニルホスフィン
P1－HCO_3 樹脂	成層圏 MP－HCO3
PPTS	p－トルエンスルホン酸塩ピリジニウム
PS フリット	Biotage（登録商標）「Isolute（登録商標）相分離器」
PS 紙	Whatman（登録商標）シリコン処理相分離器濾紙
PVDF（0．45μm）ディスク	ポリビニリデンジフルオリド 0．45 ミクロンの孔サイズを有する膜
rt	室温
TBAF	テトラ－n－ブチルアンモニウムフルオリド
TEA	トリエチルアミン
Tf－O－Tf	無水トリフルオロメタンスルホン酸
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSCN	トリメチルシリルシアニド
トリホスゲン	（ビス（トリクロロメチル）カーボネート
TsCl	塩化 4－トルエンスルホニル
X－Phos	ジシクロヘキシル（2’，4’，6’－トリイソプロピル－［1，1’－ビフェニル］－2－イル）ホスフィン

本発明は下記の態様も含む。

［１］

式Ｉの化合物、

【化１】



I

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であって、式中、

X^1、X^2、X^3、およびX^4が独立して、ＣＨ、ＣＦ、CCH_3、またはＮであり、

X^1、X^2、X^3、およびX^4のうちの０、１つ、または２つが、Ｎであり、

Ａが、Ｈ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3－、CH_3CH_2－、シクロプロピル、－CH_2CN、または－ＣＨ（ＣＮ）CH_3であり、

Ｂが、
（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＣ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－、
（ｄ）ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｆ）（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、ＯＨで任意選択に置換され、R^1およびR^2が独立して、Ｈもしくは（Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｇ）ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、ｈｅｔＡｒ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから、独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり、１つ以上の独立して選択される、Ｃ１－Ｃ６アルキル置換基で任意選択に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｈ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－であって、前記シクロアルキルが、ＯＨで任意選択に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｉ）（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－、
（ｊ）ｈｅｔＣｙｃ^a－、
（ｋ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－であって、前記シクロアルキルが、ＯＨで任意選択に置換されている、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル－、
（ｌ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記Ｃ１－Ｃ４アルキル部分およびＣ１－Ｃ６アルキル部分の各々が、任意選択にかつ独立して、１～３個のフルオロで置換されている、（Ｃ１－Ｃ４アルキル）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または
（ｍ）（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、R^1およびR^2が独立して、Ｈもしくは（Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）である、（R^1R^2N）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、であり、
ｈｅｔＣｙｃ^a－が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員複素環式環であり、ＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、およびフルオロから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されている、または、ｈｅｔＣｙｃ^{a}が、オキソで置換されており、
環Ｄが、（ｉ）２個の環窒素原子を有する飽和４～７員複素環式環、（ｉｉ）２個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～９員架橋複素環式環、（ｉｉｉ）２個の環窒素原子を有する飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環、または（ｉｖ）２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環式縮合複素環式環であり、前記環の各々が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意選択に置換されており、
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはR^gR^hＮ－置換基（式中、R^GおよびR^Hが独立して、ＨもしくはC_1－C_6アルキルである）で任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｅ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されている、もしくは前記シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、R^mR^nＮ－、もしくはR^mR^nＮ－CH_2－（式中、各R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｊ）ｈｅｔAr^2Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、ｈｅｔAr^2Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｋ）ｈｅｔAr^2（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択に置換されている、ｈｅｔAr^2（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌ）ｈｅｔAr^2Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｍ）ｈｅｔCyc^1Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｎ）ｈｅｔCyc^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｏ）R^3R^4ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｐ）Ar^1Ｎ（R^3）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｑ）ｈｅｔAr^2Ｎ（R^3）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ｓ）Ar^1SO_2－、
（ｔ）ｈｅｔAr^2SO_2－、
（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、
（ｖ）Ar^1Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｗ）Ar^1Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ｚ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）SO_2－、
（ａａ）ｈｅｔCyc^1－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｂｂ）ｈｅｔCyc^1CH_2Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｃｃ）ｈｅｔAr^2、または
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、であり、
Ar^1が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、R^eR^fＮ－（式中、R^eおよびR^fが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、（R^pR^qＮ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－（式中、R^pおよびR^qが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、および（ｈｅｔAr^a）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（式中、ｈｅ

ｔＡｒ^{a}が、１～２個の環窒素原子を有する５～６員ヘテロアリール環である）からなる群から、独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されたフェニルである、またはＡｒ^{1}が、ＮおよびＯから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する５～６員複素環式環に縮合したフェニル環であり、

ｈｅｔＡｒ^{2}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、または１～３個の環窒素原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環であり、ｈｅｔＡｒ^{2}が、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－（１～３個のフルオロで任意選択に置換された）、Ｒ^{e}Ｒ^{f}Ｎ－（式中、Ｒ^{e}およびＲ^{f}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－、およびＣ３－Ｃ６シクロアルキルからなる群から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

ｈｅｔＣｙｃ^{1}が、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立して選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する４～６員飽和複素環式環であり、前記複素環式環が、Ｃ１－Ｃ６アルコキシおよびハロゲンから、独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

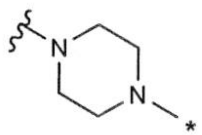
Ｒ^{3}が、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ^{4}が、Ｃ１－Ｃ６アルキルである、化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

［２］

環Ｄが、

【化２】



であり、式中、波線が、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への結合点を示し、アスタリスクが、Ｅ基への結合点を示し、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［１］に記載の化合物。

［３］

環Ｄが、（ａ）１～４個の独立して選択されるＣ１－Ｃ３アルキル基であって、それらの各々が１～３個のフルオロで任意選択にかつ独立して選択されている、Ｃ１－Ｃ３アルキル基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［２］に記載の化合物。

［４］

環Ｄが、置換されていない、［２］に記載の化合物。

［５］

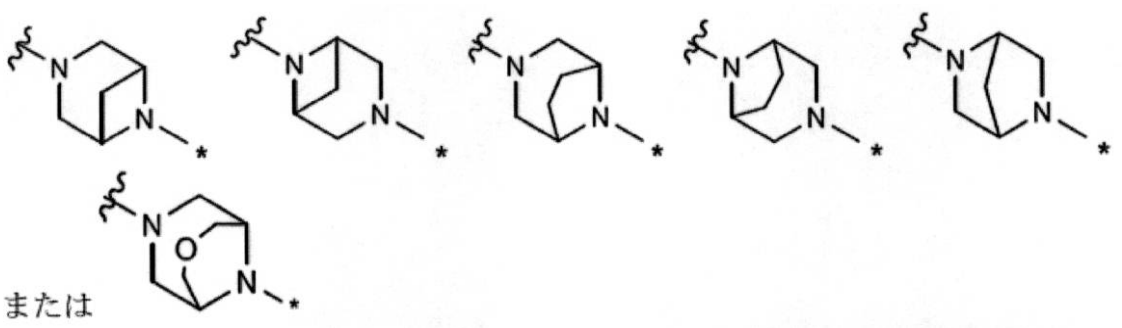
Ｅが、

（ａ）水素、

（ｃ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、

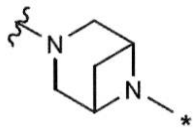
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロもしくはＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－置換基（式中、Ｒ^{g}およびＲ^{h}が独立して、Ｈもしくは Ｃ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、

（ｅ）１～３個のフルオロで任意選択に置換された、（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記シクロアルキルが、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＯＨ、および（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－から独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、または前記シクロアルキルが、ＮおよびＯから独立して選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環で置換されている、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、R^mR^nN－、もしくは$R^mR^nN-CH_2$－（式中、各R^mおよびR^nが独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｊ）$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｋ）$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択に置換されている、$hetAr^2$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｍ）$hetCyc^1$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｎ）$hetCyc^1$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、または
（ｏ）R^3R^4ＮＣ（＝Ｏ）－である、［２］～［４］のいずれかに記載の化合物。
［６］
Ｅが、
（ｈ）Ar^1Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）Ar^1（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、または
（ｊ）$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、$hetAr^2$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、である、［２］～［５］のいずれかに記載の化合物。
［７］
環Ｄが、２個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第３の環ヘテロ原子を有する飽和７～８員架橋複素環式環であって、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基で任意選択に置換されている、［１］に記載の化合物。
［８］
環Ｄが、
【化３】



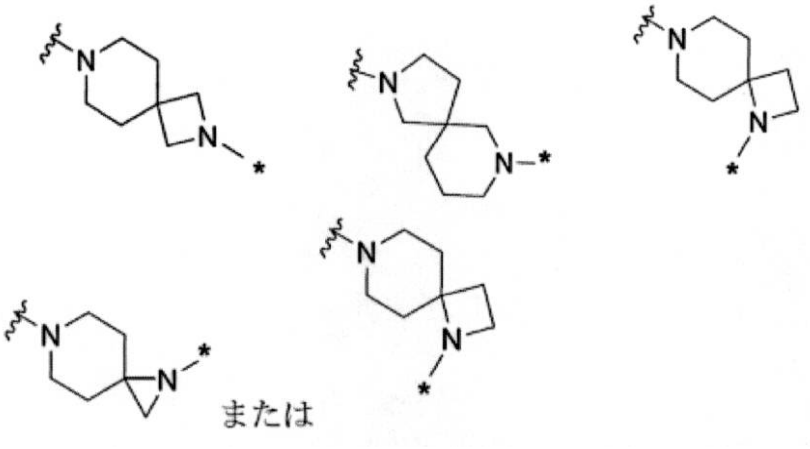
であり、式中、波線が、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む前記環への環Ｄの結合点を

示し、アスタリスクが、Ｅへの結合点を示す、［７］に記載の化合物。
［９］
環Ｄが、以下である、［８］に記載の化合物。
【化４】



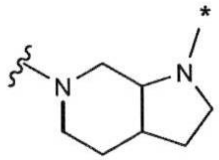
［１０］
環Ｄが、置換されていない、［７］～［９］のいずれかに記載の化合物。
［１１］
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、
（ｃ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｅ）（ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｇ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｈ）$Ａｒ^{1}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｉ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、$Ｒ^{m}Ｒ^{n}Ｎ$－、もしくは$Ｒ^{m}Ｒ^{n}ＮＣＨ_{2}$－（式中、各$Ｒ^{m}$および$Ｒ^{n}$が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で任意選択に置換されている、$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｊ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｋ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、ＯＨ、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル－、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択に置換されている、$ｈｅｔＡｒ^{2}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｍ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｏ）$Ｒ^{3}Ｒ^{4}$ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｐ）$Ａｒ^{1}Ｒ^{3}$ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｑ）$ｈｅｔＡｒ^{2}Ｎ（Ｒ^{3}）$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、
（ｔ）$ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ_{2}$－、
（ｕ）Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ピリジノニル、
（ｖ）$Ａｒ^{1}$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｗ）$Ａｒ^{1}$Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｘ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）$ＣＨ_{2}$Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｙ）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、
（ｚ）$Ａｒ^{1}$（Ｃ１－Ｃ６アルキル）$ＳＯ_{2}$－、
（ａａ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｂｂ）$ｈｅｔＣｙｃ^{1}$－$ＣＨ_{2}$－Ｃ（＝Ｏ）－、または
（ｃｃ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$、である、［７］～［１０］のいずれかに記載の化合物。
［１２］
Ｅが、
（ｊ）$ｈｅｔＡｒ^{2}$Ｃ１－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフ

ルオロで任意選択に置換されている、ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ１－Ｃ６アルキル－、
（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｐ）Ａｒ^{1}Ｒ^{3}ＮＣ（＝Ｏ）－、または
（ｒ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＳＯ$_{2}$－、である、［１１］に記載の化合物。
［１３］
環Ｄが、２個の環窒素原子を有する、飽和７～１１員ヘテロスピロ環式環であり、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［１］に記載の化合物。
［１４］
環Ｄが、
【化５】



であり、式中、波線が、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクが、Ｅへの結合点を示し、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［１３］に記載の化合物。
［１５］
環Ｄが、置換されていない、［１３］または［１４］に記載の化合物。
［１６］
Ｅが、
（ａ）水素、
（ｂ）１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、
（ｄ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－であって、前記アルキル部分が、１～３個のフルオロで、またはＲ^{g}Ｒ^{h}Ｎ－置換基（式中、Ｒ^{g}およびＲ^{h}が独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである）で、任意選択に置換されている、（Ｃ１－Ｃ６アルキル）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｌ）ｈｅｔＡｒ^{2}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｏ）Ｒ^{3}Ｒ^{4}ＮＣ（＝Ｏ）－、
（ｓ）Ａｒ^{1}ＳＯ$_{2}$－、
（ｔ）ｈｅｔＡｒ^{2}ＳＯ$_{2}$－、
（ｖ）Ａｒ^{1}Ｃ（＝Ｏ）－、
（ｃｃ）ｈｅｔＡｒ^{2}、または
（ｄｄ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである、［１３］～［１５］のいずれかに記載の化合

物。
［１７］
環Ｄが、２個の環窒素原子を有する飽和９～１０員二環縮合複合環式環であり、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［１］に記載の化合物。
［１８］
環Ｄが、
【化６】



であり、
式中、波線が、X^1、X^2、X^3、およびX^4を含む環への環Ｄの結合点を示し、アスタリスクが、Ｅへの結合点を示し、前記環が、（ａ）ハロゲン、ＯＨ、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル、もしくは１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから独立して選択される１～４個の基、（ｂ）Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環、または（ｃ）オキソ基、で任意選択に置換されている、［１７］に記載の化合物。
［１９］
環Ｄが、置換されていない、［１７］または［１８］に記載の化合物。
［２０］
Ｅが、
（ａ）水素、または
（ｆ）（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ（＝Ｏ）－である、［１７］～［１９］のいずれかに記載の化合物。
［２１］
Ｂが、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、［１］～［２０］のいずれかに記載の化合物。
［２２］
Ｂが、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－であって、前記アルキル部分が、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－である、［１］～［２０］のいずれかに記載の化合物。
［２３］
Ｂが、１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルである、［１］～［２０］のいずれかに記載の化合物。
［２４］
Ｂが、ｈｅｔＡｒ^{1}Ｃ１－Ｃ３アルキル－である、［１］～［２０］のいずれかに記載の化合物。
［２５］
Ｂが、（ｈｅｔＣｙｃ^a）Ｃ１－Ｃ３アルキル－である、［１］～［２０］のいずれかに記載の化合物。
［２６］
X^1が、Ｎであり、X^2、X^3、およびX^4が、ＣＨである、［１］～［２５］のいずれかに記載の化合物。
［２７］

X^1およびX^3が、Ｎであり、X^2およびX^4が、ＣＨである、［１］～［２５］のいずれかに記載の化合物。

［２８］

X^1、X^2、X^3、およびX^4が、ＣＨである、［１］～［２５］のいずれかに記載の化合物。

［２９］

Ａが、ＣＮである、［１］～［２６］のいずれかに記載の化合物。

［３０］

前記式Ｉの化合物が、実施例１～５６１の化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される、［１］に記載の化合物。

［３１］

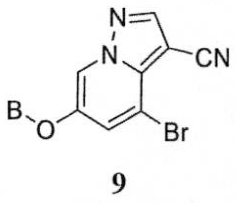
薬学的に許容される希釈剤または担体と混合された、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

［３２］

［１］に記載の化合物を調製するための方法であって、

（ａ）ＥがＨであり、Ａが、ＣＮ、－CH_2ＣＮ、または－ＣＨ（ＣＮ）CH_3であり、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、および環Ｄが、［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、以下の式を有する対応する化合物９であって、

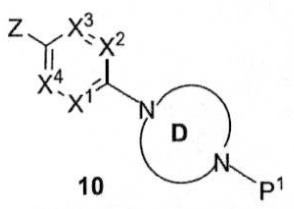
【化７】



9

式中、Ｂが［１］に定義されるとおりである、化合物９を、式１０の対応するボロン酸エステルであって、

【化８】

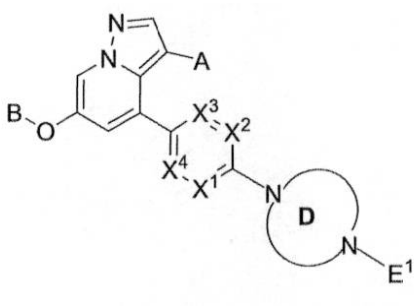


10

式中、P^1が、アミノ保護基であり、Ｚが、－Ｂ（OR^x）（OR^y）であり、R^xおよびR^yが、ＨもしくはＣ１－Ｃ６アルキルである、またはR^xおよびR^yが、それらが結合する原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意選択に置換された５～６員環を形成し、X^1、X^2、X^3、およびX^4が、［１］に定義されるとおりである、式１０の対応するボロン酸エステル、とカップリングし、続いて、前記保護基を除去すること、または

（ｂ）Ｅが水素ではないことを除いて、Ａ、Ｂ、X^1、X^2、X^3、X^4、環ＤおよびＥが、［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、以下の式の対応する化合物であって、

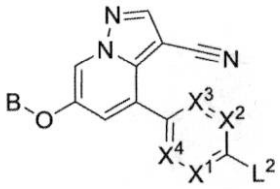
【化９】



式中、Ａ、環Ｄ、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、［１］に定義されるとおりであり、Ｅ^{1}が水素である、化合物、を官能化すること、または

（ｃ）ＡがＣＮであり、環Ｄ、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＥが、［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、以下の式１４の対応する化合物であって、

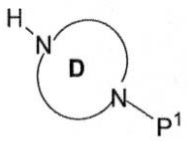
【化１０】



14

式中、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、［１］に定義されるとおりであり、Ｌ^{2}が脱離基または原子である、式１４の対応する化合物を、以下の式１５の化合物であって、

【化１１】

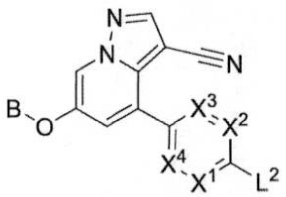


15

式中、Ｐ^{1}がアミノ保護基である、式１５の化合物、と反応させ、続いて前記保護基Ｐ^{1}を除去し、任意選択に環Ｄを官能化すること、または

（ｄ）ＥがＨであり、ＡがＣＮであり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、および環Ｄが、［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、式１４の化合物であって、

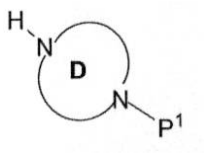
【化１２】



14

式中、Ｌ^{2}が脱離基または原子であり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、［１］に定義されるとおりである、式１４の化合物を、以下の式１５の化合物であって、

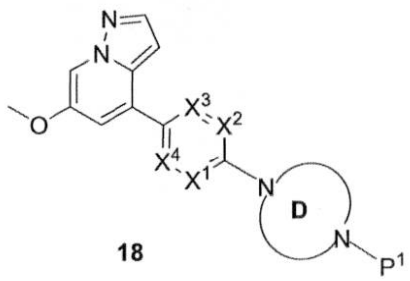
【化１３】



式中、Ｐ[1]がアミノ保護基である、式１５の化合物、とカップリングさせ、続いて前記保護基Ｐ[1]を除去すること、または

（ｅ）ＡがＨであり、ＢがＨであり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環ＤおよびＥが［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、式１８の化合物であって、

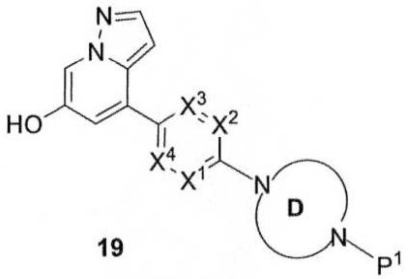
【化１４】



18

式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環Ｄが［１］に定義されるとおりである、式１８の化合物を、化合物１９であって、

【化１５】



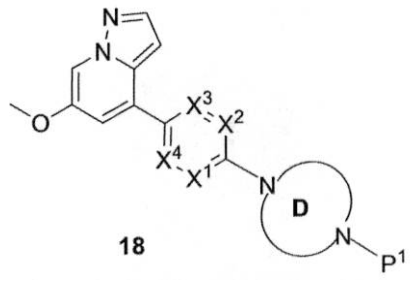
19

式中、環Ｄ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が［１］に定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基である、化合物１９を得るために、三塩化アルミニウムで処理して、続いて前記保護基Ｐ[1]を除去し、任意選択に環Ｄを官能化すること、または

（ｆ）ＡがＨであり、Ｂが１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル、もしくはｈｅｔＣｙｃ[a]であり、Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｈｅｔＡｒ[1]、ｈｅｔＣｙｃ[a]、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、環ＤおよびＥが、［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、

（ｉ）式１８の化合物であって、

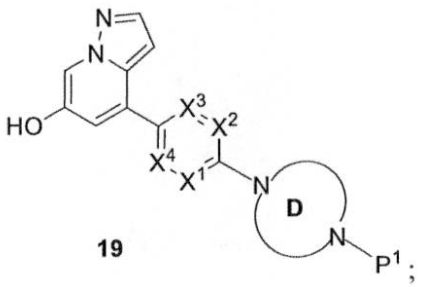
【化１６】



18

式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、および環Ｄが［１］に定義されるとおりである、式１８の化合物を、化合物１９であって、

【化１７】

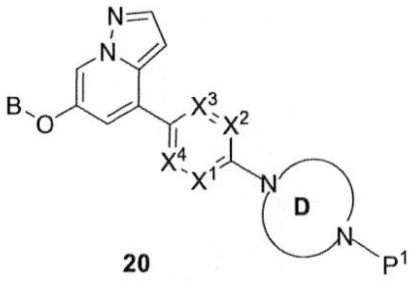


19;

式中、環Ｄが［１］に定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、［１］に定義されるとおりである化合物１９を得るために、三塩化アルミニウムで処理すること、

（ｉｉ）化合物１９を、塩基の存在下で、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル－Ｘ（式中、前記アルキル部分は、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている）、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル－Ｘ、１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキルＸ、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、（ｈｅｔＣｙｃ[a]）Ｃ１－Ｃ３アルキル－Ｘ、もしくはｈｅｔＣｙｃ[a]－Ｘ（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｈｅｔＡｒ[1]、およびｈｅｔＣｙｃ[a]は、［１］に定義されるとおりであり、Ｘはハロゲン化物またはトリフレートなどの脱離原子もしくは基である）と反応させて、化合物２０であって、

【化１８】



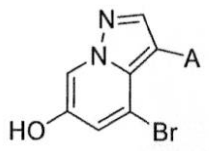
20

式中、環Ｄが［１］に定義されるとおりであり、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、およびＸ[4]が、［１］に定義されるとおりであり、Ｂが、１～３個のフルオロで任意選択に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ２－Ｃ６アルキル、ジヒドロキシＣ３－Ｃ６アルキル、１～３個のフルオロで任意選択に置換された（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（Ｒ[1]Ｒ[2]Ｎ）Ｃ１－Ｃ６アルキル、（ｈｅｔＡｒ[1]）Ｃ１

－Ｃ３アルキル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル、（ｈｅｔＣｙｃ^{a}）Ｃ１－Ｃ３アルキル、もしくはｈｅｔＣｙｃ^{a}であり、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｈｅｔＡｒ^{1}、ｈｅｔＣｙｃ^{a}が［１］に定義されるとおりである、化合物２０を得て、続いて、前記保護基Ｐ^{1}を除去し、任意選択に環Ｄを官能基化すること、または

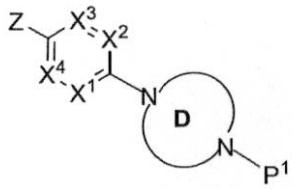
（ｇ）ＡがＨもしくはＣｌであり、ＢがＨであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、環ＤおよびＥが［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、以下の式の化合物であって、

【化１９】



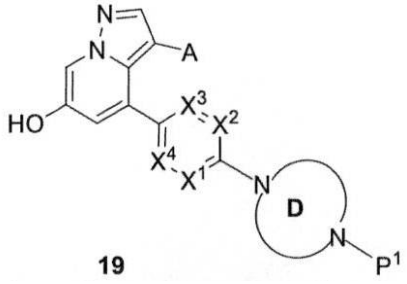
式中、ＡがＨまたはＣｌである、化合物を、式１０の対応するボロン酸エステルであって、

【化２０】



式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が［１］に定義されるとおりであり、Ｐ^{1}がアミノ保護基であり、Ｚが－Ｂ（ＯＲ^{x}）（ＯＲ^{y}）であり、Ｒ^{z}およびＲ^{y}がＨもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはＲ^{x}およびＲ^{y}が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意選択に置換された５～６員環を形成する、式１０の対応するボロン酸エステルで、式１９の化合物であって、

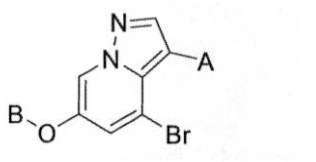
【化２１】



式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が［１］に定義されるとおりであり、Ｐ^{1}がミノ保護基であり、ＡがＨもしくはＣＬである、式１９の化合物を得るために、処理して、続いて前記保護基Ｐ^{1}を除去し、任意選択に環Ｄを官能化すること、または

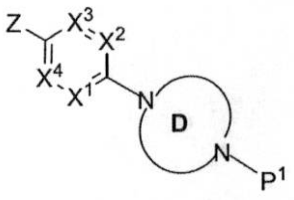
（ｈ）ＡがＨまたはＣｌであり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、環ＤおよびＥが［１］に定義されるとおりであり、［１］に記載の化合物については、以下の式の化合物であって、

【化２２】



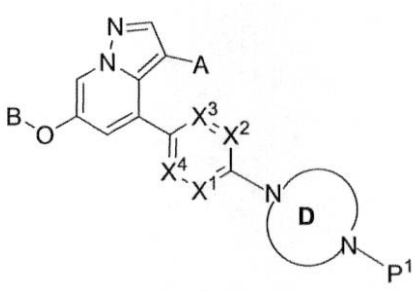
式中、ＡがＨまたはＣｌであり、Ｂが［１］に定義されるとおりである、化合物を、式１０の対応するボロン酸エステルであって、

【化２３】



式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が［１］に定義されるとおりであり、Ｐ^{1}がアミノ保護基であり、Ｚが－Ｂ（ＯＲ^{x}）（ＯＲ^{y}）であり、Ｒ^{z}およびＲ^{y}がＨもしくは（１－６Ｃ）アルキルであるか、またはＲ^{x}およびＲ^{y}が、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ１－Ｃ３アルキルから選択される１～４個の置換基で任意に置換された５～６員環を形成する、式１０の対応するボロン酸エステルでカップリングして、以下の式の化合物であって、

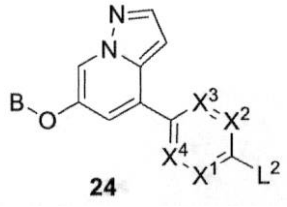
【化２４】



式中、環Ｄ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、およびＢが［１］に定義されるとおりであり、ＡがＨもしくはＣＬであり、Ｐ^{1}がアミノ保護基である、化合物を得て、続いて前記保護基Ｐ^{1}を除去し、任意選択に環Ｄを官能化すること、または

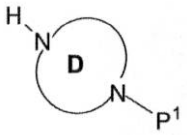
（ｉ）ＡがＨであり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、環ＤおよびＥが［１］に定義されるとおりである、［１］に記載の化合物については、式２４の化合物であって、

【化２５】



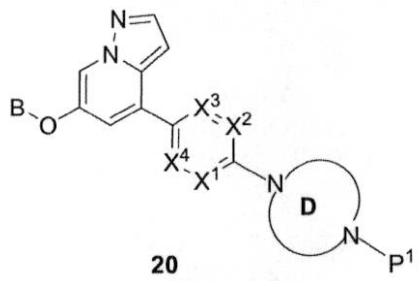
式中、Ｌ^{2}が脱離基であり、Ｂ、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、およびＸ^{4}が、［１］に定義されるとおりである、式２４の化合物を、式１５の化合物であって、

【化２６】



式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、環Ｄが［１］に定義されるとおりである、式１５の化合物とカップリングして、式２０の化合物であって、

【化２７】



式中、Ｐ[1]がアミノ保護基であり、環Ｄ、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、およびＢが［１］に定義されるとおりである式２０の化合物を得て、続いて前記保護基Ｐ[1]を除去し、任意選択に環Ｄを官能化することと、

存在する場合、いかなる追加の保護基も除去し、任意選択に、その薬学的に許容される塩を形成すること、を含む、方法。

［３３］

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、前記患者に、有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［３４］

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、前記患者に、有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［３５］

治療を必要とする患者において癌を治療するための方法であって、（ａ）前記癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常に関連するかどうかを判定することと、（ｂ）前記癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常と関連すると判定された場合、前記患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することと、を含む、方法。

［３６］

患者におけるＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［３７］

患者におけるＲＥＴ関連癌を治療する方法であって、

前記患者における前記癌がＲＥＴ関連癌であるかどうかを判定することと、

ＲＥＴ関連癌を有すると判定された患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することと、を含む、方法。

［３８］
患者を治療する方法であって、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を、前記患者が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼ、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有することを示す、臨床記録を有する患者に投与することを含む、方法。
［３９］
患者のための治療を選択する方法であって、ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者に対して、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療を選択することを含む、方法。
［４０］
癌を有する患者のための治療を選択する方法であって、前記方法が、
前記患者の癌がＲＥＴ関連癌であるかどうかを判定することと、
ＲＥＴ関連癌を有すると判定された患者に対する、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療を選択することと、を含む、方法。
［４１］
治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために患者を選択する方法であって、
ＲＥＴ関連癌を有する患者を同定することと、
治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために、前記患者を選択することと、を含む、方法。
［４２］
治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療のために癌を有する患者を選択する方法であって、
前記患者の前記癌がＲＥＴ関連癌であるかどうかを判定することと、
治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物の投与を含む治療のための、ＲＥＴ関連癌を有すると判定された患者を選択することと、を含む、方法。
［４３］
前記患者の前記癌がＲＥＴ関連癌であるかどうかを判定するステップが、前記患者からの試料中のＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を検出するためのアッセイを実施することを含む、［３７］、［４０］、および［４２］のいずれか記載の方法。
［４４］
前記患者から試料を得ることをさらに含む、［４３］に記載の方法。
［４５］
前記試料が、生検試料である、［４４］に記載の方法。
［４６］
前記アッセイが、配列決定、免疫組織化学、酵素結合免疫吸着アッセイ、および蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）からなる群から選択される、［４３］～［４５］のいずれかに記載の方法。
［４７］
前記ＦＩＳＨが、分解ＦＩＳＨ分析である、［４６］に記載の方法。
［４８］
前記配列決定が、パイロシーケンシングまたは次世代配列決定である、［４６］に記載

の方法。
［４９］
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異である、［４３］～［４８］のいずれかに記載の方法。
［５０］
ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１３６、１４５、１８０、２００、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３７３、３９３、４２３、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６２、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［４９］に記載の方法。
［５１］
ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１４５、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３９３、４２３、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［５０］に記載の方法。
［５２］
ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸置換：Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６

２０Ｆ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ　Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｅ７３２Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｇ７４８Ｃ、Ａ７５０Ｐ、Ｓ７６５Ｐ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｌ８６５Ｖ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ｅ８８４Ｋ、Ｒ８８６Ｗ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｄ８９８Ｖ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ｅ９２１Ｋ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｍ１０６４Ｔ、およびＹ１０９６Ｆ、のうちの１つ以上を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［５１］に記載の方法。

［５３］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上において生じる、［４９］に記載の方法。

［５４］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、ＲＥＴ遺伝子融合である、［４３］～［４８］のいずれか記載の方法。

［５５］

前記ＲＥＴ遺伝子融合体が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＭＢＤ１、ＲＥＴ－ＲＡＢ６１Ｐ２、ＲＥＴ－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＲＥＴ－ＴＲＩＭ２４、ＲＥＴ－ＧＯＬＧＡ５、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１／ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８／ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１／ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、およびＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、からなる群から選択される、［５４］に記載の方法。

［５６］

前記ＲＥＴ関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍２Ａ型または２Ｂ型（それぞれＭＥＮ

２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌、からなる群から選択される、［３６］、［３７］、および［４０］～［５５］のいずれかに記載の方法。

［５７］

前記肺癌が、ＲＥＴ融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺髄様癌である、［５６］に記載の方法。

［５８］

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、［５６］に記載の方法。

［５９］

前記式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が経口投与される、［３４］～［５８］のいずれかに記載の方法。

［６０］

前記患者に、さらなる療法または治療薬を投与することをさらに含む、［３４］～［５９］のいずれかに記載の方法。

［６１］

前記さらなる療法または治療薬が、放射線療法、細胞傷害性化学療法薬、キナーゼ標的治療薬、アポトーシスモジュレーター、シグナル伝達阻害剤、免疫標的療法、および血管新生標的療法から選択される、［６０］に記載の方法。

［６２］

前記さらなる治療薬が、１つ以上のキナーゼ標的治療薬から選択される、［６１］に記載の方法。

［６３］

［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物、および前記さらなる治療薬が、別々の投与量として同時に投与される、［６０］～［６２］のいずれかに記載の方法。

［６４］

［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物、および前記さらなる治療薬が、任意の順序で連続して別々の投与量として投与される、［６０］～［６２］のいずれかに記載の方法。

［６５］

患者におけるＲＥＴ関連癌を治療するための薬剤の製造のための、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

［６６］

前記ＲＥＴ関連癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、［６５］に記載の使用。

［６７］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異である、［６６］に記載の使用。

［６８］

ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異が、以下のアミノ酸位置：２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１３６、１４５、１８０、２００、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３７３、３９３、４２３、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１

、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６２、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［６７］に記載の使用。

［６９］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１４５、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３９３、４２３、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［６８］に記載の使用。

［７０］

ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異が、アミノ酸置換：
Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ　Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｅ７３２Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｇ７４８Ｃ、Ａ７５０Ｐ、Ｓ７６５Ｐ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｇ８２３

Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｌ８６５Ｖ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ｅ８８４Ｋ、Ｒ８８６Ｗ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｄ８９８Ｖ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ｅ９２１Ｋ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｍ１０６４Ｔ、およびＹ１０９６Ｆ、のうちの１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［６９］に記載の使用。

［７１］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上において生じる、［６７］に記載の使用。

［７２］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、ＲＥＴ遺伝子融合である、［６６］に記載の使用。

［７３］

前記ＲＥＴ遺伝子融合体が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＭＢＤ１、ＲＥＴ－ＲＡＢ６１Ｐ２、ＲＥＴ－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＲＥＴ－ＴＲＩＭ２４、ＲＥＴ－ＧＯＬＧＡ５、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１／ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８／ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１／ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、およびＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、からなる群から選択される、［７２］に記載の使用。

［７４］

前記ＲＥＴ関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍２Ａ型または２Ｂ型（それぞれＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌、からなる群から選択される、［６５］～［７３］のいずれかに記載の使用。

［７５］

前記肺癌が、ＲＥＴ融合肺癌である、または前記癌が甲状腺髄様癌である、［７４］に記載の使用。

［７６］

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、［７４］に記載の使用。

［７７］

前記薬剤が、経口投与用に製剤化されている、［６５］～［７６］のいずれかに記載の使用。

［７８］

ＲＥＴ関連癌を有すると同定または診断された患者を治療するのに使用するための、［

１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物。

［７９］

前記ＲＥＴ関連癌が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、［７８］に記載の化合物。

［８０］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異である、［７９］に記載の化合物。

［８１］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１３６、１４５、１８０、２００、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３７３、３９３、４２３、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６２、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［８０］に記載の化合物。

［８２］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１４５、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３９３、４２３、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［８１］に記載の化合物。

［８３］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸置換：
Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３

Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ　Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｅ７３２Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｇ７４８Ｃ、Ａ７５０Ｐ、Ｓ７６５Ｐ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｌ８６５Ｖ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ｅ８８４Ｋ、Ｒ８８６Ｗ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｄ８９８Ｖ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ｅ９２１Ｋ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１７Ｎ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｍ１０６４Ｔ、およびＹ１０９６Ｆ、のうちの１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［８２］に記載の化合物。

［８４］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上において生じる、［８０］に記載の化合物。

［８５］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、ＲＥＴ遺伝子融合である、［７９］に記載の化合物。

［８６］

前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＭＢＤ１、ＲＥＴ－ＲＡＢ６１Ｐ２、ＲＥＴ－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＲＥＴ－ＴＲＩＭ２４、ＲＥＴ－ＧＯＬＧＡ５、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１／ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８／ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１／ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、およびＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、からなる群から選

択される、［８５］に記載の化合物。
［８７］
前記ＲＥＴ関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍２Ａ型または２Ｂ型（それぞれＭＥＮ２ＡまたはＭＥＮ２Ｂ）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌、からなる群から選択される、［７８］～［８６］のいずれかに記載の化合物。
［８８］
前記肺癌が、ＲＥＴ融合肺癌である、または前記癌が甲状腺髄様癌である、［８７］に記載の化合物。
［８９］
前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、［８７］に記載の化合物。
［９０］
哺乳動物細胞におけるＲＥＴキナーゼ活性を阻害するための方法であって、前記哺乳動物細胞を、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させることを含む、方法。
［９１］
前記接触が、インビボで生じる、［９０］に記載の方法。
［９２］
前記接触が、インビトロで生じる、［９０］に記載の方法。
［９３］
前記哺乳動物細胞が、哺乳動物癌細胞である、［９０］～［９２］のいずれかに記載の方法。
［９４］
前記哺乳動物細胞が、哺乳動物ＲＥＴ関連癌細胞である、［９３］に記載の方法。
［９５］
前記細胞が、ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する、［９０］～［９４］のいずれかに記載の方法。
［９６］
ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、前記ＲＥＴ遺伝子における１つ以上の点突然変異である、［９５］に記載の方法。
［９７］
ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：２、３、４、５、６、７、８、１１、１２、１３、２０、３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１３６、１４５、１８０、２００、２９２、２９４、３２１、３３０、３３８、３６０、３７３、３９３、４２３、４３２、４４６、５０５、５０６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０２、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８２、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６２、

１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［９６］に記載の方法。

［９８］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸位置：３２、３４、４０、５６、６４、６７、１１４、１４５、２９２、３２１、３３０、３３８、３６０、３９３、４２３、４４６、５１０、５１１、５１３、５１５、５２５、５３１、５３２、５３３、５５０、５９１、５９３、５９５、６００、６０２、６０３、６０６、６０９、６１１、６１６、６１８、６１９、６２０、６２３、６２４、６３０、６３１、６３２、６３４、６３５、６３６、６４０、６４１、６４８、６４９、６６４、６６５、６６６、６７５、６８６、６８９、６９１、６９４、７００、７０６、７１３、７３２、７３６、７４８、７５０、７６５、７６６、７６８、７６９、７７０、７７１、７７７、７７８、７８１、７８８、７９０、７９１、８０４、８０５、８０６、８１０、８１８、８１９、８２３、８２６、８３３、８３６、８４１、８４３、８４４、８４８、８５２、８６５、８７０、８７３、８７６、８８１、８８３、８８４、８８６、８９１、８９７、８９８、９００、９０１、９０４、９０５、９０７、９０８、９１１、９１２、９１８、９１９、９２１、９２２、９３０、９６１、９７２、９８１、９８２、１００９、１０１５、１０１７、１０４１、１０６４、および１０９６、のうちの１つ以上で、１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［９７］に記載の方法。

［９９］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、アミノ酸置換：Ｓ３２Ｌ、Ｄ３４Ｓ、Ｌ４０Ｐ、Ｌ５６Ｍ、Ｐ６４Ｌ、Ｒ６７Ｈ、Ｒ１１４Ｈ、Ｖ１４５Ｇ、Ｖ２９２Ｍ、Ｇ３２１Ｒ、Ｒ３３０Ｑ、Ｔ３３８Ｉ、Ｒ３６０Ｗ、Ｆ３９３Ｌ、Ｇ４２３Ｒ、Ｇ４４６Ｒ、Ａ５１０Ｖ、Ｅ５１１Ｋ、Ｇ５１３Ｄ、Ｃ５１５Ｓ、Ｃ５１５Ｗ、Ｒ５２５Ｗ、Ｃ５３１Ｒ、Ｇ５３３Ｃ、Ｇ５３３Ｓ、Ｇ５５０Ｅ、Ｖ５９１Ｉ、Ｇ５９３Ｅ、Ｅ５９５Ｄ、Ｅ５９５Ａ、Ｒ６００Ｑ、Ｉ６０２Ｖ、Ｋ６０３Ｑ、Ｋ６０３Ｅ、Ｙ６０６Ｃ、Ｃ６０９Ｃ、Ｃ６０９Ｙ、Ｃ６０９Ｓ、Ｃ６０９Ｇ、Ｃ６０９Ｒ、Ｃ６０９Ｆ、Ｃ６０９Ｗ、Ｃ６１１Ｒ、Ｃ６１１Ｓ、Ｃ６１１Ｇ、Ｃ６１１Ｙ、Ｃ６１１Ｆ、Ｃ６１１Ｗ、Ｅ６１６Ｑ、Ｃ６１８Ｓ、Ｃ６１８Ｙ、Ｃ６１８Ｒ、Ｃ６１８Ｇ、Ｃ６１８Ｆ、Ｃ６１８Ｗ、Ｆ６１９Ｆ、Ｃ６２０Ｓ、Ｃ６２０Ｗ、Ｃ６２０Ｒ、Ｃ６２０Ｇ、Ｃ６２０Ｌ、Ｃ６２０Ｙ、Ｃ６２０Ｆ、Ｅ６２３Ｋ、Ｄ６２４Ｎ、Ｃ６３０Ａ、Ｃ６３０Ｒ、Ｃ６３０Ｓ、Ｃ６３０Ｙ、Ｃ６３０Ｆ、Ｃ６３０Ｗ、Ｄ６３１Ｎ、Ｄ６３１Ｙ、Ｄ６３１Ａ、Ｄ６３１Ｇ、Ｄ６３１Ｖ、Ｄ６３１Ｅ、Ｅ６３２Ｋ、Ｅ６３２Ｇ、Ｃ６３４Ｗ、Ｃ６３４Ｙ、Ｃ６３４Ｓ、Ｃ６３４Ｒ、Ｃ６３４Ｆ、Ｃ６３４Ｇ、Ｃ６３４Ｌ、Ｃ６３４Ａ、Ｃ６３４Ｔ、Ｒ６３５Ｇ、Ｔ６３６Ｐ、Ｔ６３６Ｍ、Ａ６４０Ｇ、Ａ６４１Ｓ、Ａ６４１Ｔ、Ｖ６４８Ｉ、Ｓ６４９Ｌ、Ａ６６４Ｄ、Ｈ６６５Ｑ、Ｋ６６６Ｅ、Ｋ６６６Ｍ、Ｋ６６６Ｎ、Ｋ６６６Ｒ、Ｔ６７５Ｔ　Ｓ６８６Ｎ、Ｓ６８９Ｔ、Ｇ６９１Ｓ、Ｒ６９４Ｑ、Ｍ７００Ｌ、Ｖ７０６Ｍ、Ｖ７０６Ａ、Ｅ７１３Ｋ、Ｅ７３２Ｋ、Ｇ７３６Ｒ、Ｇ７４８Ｃ、Ａ７５０Ｐ、Ｓ７６５Ｐ、Ｐ７６６Ｓ、Ｐ７６６Ｍ、Ｅ７６８Ｑ、Ｅ７６８Ｄ、Ｌ７６９Ｌ、Ｒ７７０Ｑ、Ｄ７７１Ｎ、Ｎ７７７Ｓ、Ｖ７７８Ｉ、Ｑ７８１Ｒ、Ｉ７８８Ｉ、Ｌ７９０Ｆ、Ｙ７９１Ｆ、Ｙ７９１Ｎ、Ｖ８０４Ｌ、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｅ、Ｅ８０５Ｋ、Ｙ８０６Ｅ、Ｙ８０６Ｆ、Ｙ８０６Ｓ、Ｙ８０６Ｇ、Ｙ８０６Ｃ、Ｙ８０６Ｈ、Ｙ８０６Ｎ、Ｙ８０６Ｙ、Ｇ８１０Ｒ、Ｇ８１０Ｓ、Ｇ８１０Ａ、Ｅ８１８Ｋ、Ｓ８１９Ｉ、Ｇ８２３Ｅ、Ｙ８２６Ｍ、Ｙ８２６Ｓ、Ｒ８３３Ｃ、Ｓ８３６Ｓ、Ｐ８４１Ｌ、Ｐ８４１Ｐ、Ｅ８４３Ｄ、Ｒ８４４Ｗ、Ｒ８４４Ｑ、Ｒ８４４Ｌ、Ｍ８４８Ｔ、Ｉ８５２Ｍ、Ｌ８６５Ｖ、Ｌ８７０Ｆ、Ｒ８７３Ｗ、Ａ８７６Ｖ、Ｌ８８１Ｖ、Ａ８８３Ｆ、Ａ８８３Ｓ、Ａ８８３Ｔ、Ｅ８８４Ｋ、Ｒ８８６Ｗ、Ｓ８９１Ａ、Ｓ８９１Ｓ、Ｒ８９７Ｑ、Ｄ８９８Ｖ、Ｙ９００Ｆ、Ｅ９０１Ｋ、Ｓ９０４Ｆ、Ｓ９０４Ｓ、Ｓ９０４Ｃ、Ｙ９０５Ｆ、Ｋ９０７Ｅ、Ｋ９０７Ｍ、Ｒ９０８Ｋ、Ｇ９１１Ｄ、Ｒ９１２Ｐ、Ｒ９１２Ｑ、Ｍ９１８Ｔ、Ｍ９１８Ｖ、Ｍ９１８Ｌ、Ａ９１９Ｖ、Ｅ９２１Ｋ、Ｓ９２２Ｐ、Ｓ９２２Ｙ、Ｔ９３０Ｍ、Ｆ９６１Ｌ、Ｒ９７２Ｇ、Ｙ９８１Ｆ、Ｒ９８２Ｃ、Ｍ１００９Ｖ、Ｙ１０１５Ｆ、Ｄ１０１

７Ｎ、Ｖ１０４１Ｇ、Ｍ１０６４Ｔ、およびＹ１０９６Ｆ、のうちの１つ以上のアミノ酸置換を有するＲＥＴタンパク質の翻訳をもたらす、［９８］に記載の方法。

［１００］

ＲＥＴ遺伝子における前記１つ以上の点突然変異が、ヒトＲＥＴ遺伝子のエクソン１０、１１、１３、１４、１５、および１６のうちの１つ以上において生じる、［９６］に記載の方法。

［１０１］

ＲＥＴ遺伝子、ＲＥＴキナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常が、ＲＥＴ遺伝子融合である、［９５］に記載の方法。

［１０２］

前記ＲＥＴ遺伝子融合が、ＢＣＲ－ＲＥＴ、ＣＬＩＰ１－ＲＥＴ、ＫＩＦ５Ｂ－ＲＥＴ、ＣＣＤＣ６－ＲＥＴ、ＮＣＯＡ４－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ３３－ＲＥＴ、ＥＲＣ１－ＲＥＴ、ＦＧＦＲ１ＯＰ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＭＢＤ１、ＲＥＴ－ＲＡＢ６１Ｐ２、ＲＥＴ－ＰＲＫＡＲ１Ａ、ＲＥＴ－ＴＲＩＭ２４、ＲＥＴ－ＧＯＬＧＡ５、ＨＯＯＫ３－ＲＥＴ、ＫＴＮ１－ＲＥＴ、ＴＲＩＭ２７－ＲＥＴ、ＡＫＡＰ１３－ＲＥＴ、ＦＫＢＰ１５－ＲＥＴ、ＳＰＥＣＣ１Ｌ－ＲＥＴ、ＴＢＬ１ＸＲ１／ＲＥＴ、ＣＥＰ５５－ＲＥＴ、ＣＵＸ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１４６８－ＲＥＴ、ＲＦＧ８／ＲＥＴ、ＡＣＢＤ５－ＲＥＴ、ＰＴＣ１ｅｘ９－ＲＥＴ、ＭＹＨ１３－ＲＥＴ、ＰＩＢＦ１－ＲＥＴ、ＫＩＡＡ１２１７－ＲＥＴ、ＭＰＲＩＰ－ＲＥＴ、ＨＲＨ４－ＲＥＴ、Ｒｉａ－ＲＥＴ、ＲＥＴ－ＰＴＣ４、ＦＲＭＤ４Ａ－ＲＥＴ、ＳＱＳＴＭ１－ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１Ｌ２－ＲＥＴ、ＰＰＦＩＢＰ２－ＲＥＴ、ＥＭＬ４－ＲＥＴ、ＰＡＲＤ３－ＲＥＴ、ＭＹＨ１０－ＲＥＴ、ＨＴＩＦ１／ＲＥＴ、ＡＦＡＰ１－ＲＥＴ、ＲＡＳＧＥＦ１Ａ－ＲＥＴ、ＴＥＬ－ＲＥＴ、ＲＵＦＹ１－ＲＥＴ、ＵＥＶＬＤ－ＲＥＴ、ＤＬＧ５－ＲＥＴ、ＦＯＸＰ４－ＲＥＴ、ＴＩＦ１Ｇ－ＲＥＴ、Ｈ４Ｌ－ＲＥＴ、ＯＦＬＭ４－ＲＥＴ、およびＲＲＢＰ１－ＲＥＴ、からなる群から選択される、［１０１］に記載の方法。

［１０３］

患者における過敏性腸症候群を治療する方法であって、過敏性腸症候群を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［１０４］

疼痛の軽減を必要とする患者において、過敏性腸症候群に関連する疼痛を軽減するための方法であって、過敏性腸症候群を有すると同定または診断された患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［１０５］

癌の転移の阻害を必要とする患者において、癌の転移を阻害するための方法であって、前記患者に、治療有効量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

［１０６］

［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または［３１］に記載の医薬組成物が、別の化学療法剤と組み合わせて使用される、［１０５］に記載の方法。

［１０７］

癌を有する対象を治療する方法であって、

（ａ）１回以上の用量の第１のＲＥＴ阻害剤を前記対象に一定期間投与すること、

（ｂ）（ａ）の後に、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（ｃ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは
（ｄ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量のステップ（ａ）の第１のＲＥＴ阻害剤を投与すること、を含む、方法。
［１０８］
ステップ（ｃ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１０７］に記載の方法。
［１０９］
ステップ（ｃ）の前記抗癌剤が、ステップ（ａ）で投与される前記第１のＲＥＴ阻害剤である、［１０７］に記載の方法。
［１１０］
前記対象に、さらなる用量のステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与し、前記方法が、（ｅ）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１０７］に記載の方法。
［１１１］
ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、［１１０］に記載の方法。
［１１２］
ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１１１］に記載の方法。
［１１３］
癌を有する対象を治療する方法であって、
（ａ）１回以上の用量の第１のＲＥＴ阻害剤を一定期間対象に投与すること、
（ｂ）（ａ）の後、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、
（ｃ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、または
（ｄ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量のステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与することと、を含み、前記変異が、アミノ酸位置８０４、例えば、Ｖ８０４Ｍ、Ｖ８０４Ｌ、またはＶ８０４Ｅでの置換である、方法。
［１１４］
ステップ（ｃ）の前記抗癌剤が、ステップ（ａ）で投与される前記第１のＲＥＴ阻害剤である、［１１３］に記載の方法。
［１１５］
前記対象に、さらなる用量のステップ（ａ）の前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与し、前記方法が、（ｅ）別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１１３］に記載の方法。
［１１６］
ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１１５］に記載の方法。
［１１７］

ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１１５］に記載の方法。

［１１８］

癌を有する対象を治療する方法であって、

（ａ）癌を有し、１回以上の用量の第１のＲＥＴ阻害剤を以前に投与されたことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（ｂ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

（ｃ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、前記対象に、さらなる用量の前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与すること、を含む、方法。

［１１９］

ステップ（ｂ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１１８］に記載の方法。

［１２０］

ステップ（ｂ）の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤である、［１１８］に記載の方法。

［１２１］

前記対象が、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与し、前記方法が、（ｄ）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１２０］に記載の方法。

［１２２］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法、またはそれらの組み合わせである、［１２１］に記載の方法。

［１２３］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１２１］に記載の方法。

［１２４］

癌を有する対象を治療する方法であって、

（ａ）癌を有し、１回以上の用量の第１のＲＥＴ阻害剤を以前に投与されたことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（ｂ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有する場合、前記対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤を投与すること、あるいは

（ｃ）前記対象が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する場合、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与すること、を含む、方法。

［１２５］

ステップ（ｂ）の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤である、［１２４］に記載の方法。

［１２６］
前記対象に、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された前記第１のＲＥＴ阻害剤を投与し、前記方法が、（ｄ）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１２４］に記載の方法。
［１２７］
ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１２６］に記載の方法。
［１２８］
ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１２６］に記載の方法。
［１２９］
癌を有する対象を治療する方法であって、
（ａ）１回以上の用量の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を一定期間投与すること、
（ｂ）（ａ）の後に、前記対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす少なくとも１つのＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、
（ｃ）癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有すると判定された対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤、または［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは
（ｄ）癌細胞または腫瘍に対して、ステップ（ａ）の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する対象に、さらなる用量のステップ（ａ）の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法。
［１３０］
前記第２のＲＥＴ阻害剤が、ステップ（ｃ）で投与される、［１２９］に記載の方法。
［１３１］
［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、ステップ（ｃ）で投与される、［１２９］に記載の方法。
［１３２］
ステップ（ｃ）の前記抗癌剤が、第１のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１２９］に記載の方法。
［１３３］
ステップ（ｃ）の前記抗癌剤が、ステップ（ａ）で投与されたものとは異なる、［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１２９］に記載の方法。
［１３４］
ステップ（ｃ）の抗癌剤が、ステップ（ａ）で投与された、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１２９］に記載の方法。
［１３５］
前記対象に、さらなる用量の、ステップ（ａ）の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与し、前記方法が、（ｅ）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１２９］に記載の方法。
［１３６］

ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１３５］に記載の方法。

［１３７］

ステップ（ｅ）の前記抗癌剤が、ステップ（ａ）の前記化合物とは異なる、［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１３５］に記載の方法。

［１３８］

癌を有する対象を治療する方法であって、

（ａ）癌を有し、１回以上の用量の［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を以前に投与されたことがある対象から得られた試料中の癌細胞が、癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有するかどうかを判定すること、

（ｂ）癌細胞または腫瘍に対して、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらす１つ以上のＲＥＴ阻害剤耐性変異を有する癌細胞を有すると判定された対象に、単剤療法としてまたは別の抗癌剤と組み合わせて、第２のＲＥＴ阻害剤、または［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、あるいは

（ｃ）癌細胞または腫瘍に対して、前記対象に以前に投与された、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物による治療に対する耐性の増加をもたらすＲＥＴ阻害剤耐性変異を有しない癌細胞を有する前記対象に、さらなる用量の、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与すること、を含む、方法。

［１３９］

前記第２のＲＥＴ阻害剤が、ステップ（ｂ）で投与される、［１３８］に記載の方法。

［１４０］

［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が、ステップ（ｂ）で投与される、［１３８］に記載の方法。

［１４１］

ステップ（ｂ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１３８］に記載の方法。

［１４２］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１３８］に記載の方法。

［１４３］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、前記対象に以前に投与された、［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１３８に記載の方法。

［１４４］

前記対象に、さらなる用量の、前記対象に以前に投与された［１］～［３０］のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与し、前記方法が、（ｄ）前記対象に別の抗癌剤を投与することをさらに含む、［１３８］に記載の方法。

［１４５］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、第２のＲＥＴ阻害剤、免疫療法剤、またはそれらの組み合わせである、［１４４］に記載の方法。

［１４６］

ステップ（ｄ）の前記抗癌剤が、［１］～［３０］のいずれかに記載の第２の化合物、

またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、［１４５］に記載の方法。
【配列表】
0006776446000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/496	***(2006.01)***	A61K	45/00	
C07D 519/00	***(2006.01)***	A61K	31/496	
A61K 31/444	***(2006.01)***	C07D	519/00	311
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/444	
A61K 31/5377	***(2006.01)***	A61K	31/506	
A61K 31/497	***(2006.01)***	A61K	31/5377	
A61K 31/537	***(2006.01)***	A61K	31/497	
A61K 31/551	***(2006.01)***	A61K	31/537	
G01N 33/50	***(2006.01)***	C07D	519/00	301
G01N 33/68	***(2006.01)***	A61K	31/551	
C12N 9/99	***(2006.01)***	G01N	33/50	P
C12N 5/09	***(2010.01)***	G01N	33/68	
C12Q 1/6869	***(2018.01)***	C12N	9/99	
C12N 15/54	*(2006.01)*	C12N	5/09	
		C12Q	1/6869	Z
		C12N	15/54	

(31)優先権主張番号 62/491,164
(32)優先日 平成29年4月27日(2017.4.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/554,817
(32)優先日 平成29年9月6日(2017.9.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/566,093
(32)優先日 平成29年9月29日(2017.9.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(72)発明者 アンドリュース，スティーヴン ダブリュ.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州，ボールダー，ウォールナット ストリート ３２００，アレイ バイオファーマ，インコーポレイテッド内
(72)発明者 アロナウ，ショーン
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州，ボールダー，ウォールナット ストリート ３２００，アレイ バイオファーマ，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ブレイク，ジェームズ エフ.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州，ボールダー，ウォールナット ストリート ３２００，アレイ バイオファーマ，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ブランダバー，バーバラ ジェイ.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州，ボールダー，ウォールナット ストリート ３２００，アレイ バイオファーマ，インコーポレイテッド内
(72)発明者 クック，アダム
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州，ボールダー，ウォールナット ストリート ３２００，アレイ バイオファーマ，インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハース, ジュリア
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 ジァン, ユトン
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 コラコウスキ, ガブリエル アール.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 マクファディン, エリザベス エー.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 マケニー, ミーガン エル.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 マクナルティ, オーレン ティー.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 メットカルフ, アンドリュー ティー.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 モレノ, デイヴィッド エー.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 タン, トニー ピー.
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内
(72)発明者 レン, リ
アメリカ合衆国 ８０３０１ コロラド州, ボールダー, ウォールナット ストリート ３２００, アレイ バイオファーマ, インコーポレイテッド内

審査官 佐藤 玲奈

(56)参考文献 特表２０１６－５０４３９２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１７／０１１７７６（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／０７１４５４（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／００２４３３（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／１４５４８５（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００９／０２９８８２０（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ ３１／４４４
Ａ６１Ｋ ３１／４９６
Ａ６１Ｋ ３１／４９７
Ａ６１Ｋ ３１／５０６
Ａ６１Ｋ ３１／５３７
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ａ６１Ｋ ３１／５５１
Ａ６１Ｋ ４５／００

A61P 1/04
A61P 35/00
A61P 43/00
C12N 5/09
C12N 9/99
C12Q 1/6869
G01N 33/50
G01N 33/68
C12N 15/54
CAplus/REGISTRY(STN)