

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-210816

(P2016-210816A)

(43) 公開日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 142	4C050
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP	4C086
<b>A61P 19/00 (2006.01)</b>	A61K 31/519	
<b>A61P 25/00 (2006.01)</b>	A61P 19/00	
<b>A61P 25/04 (2006.01)</b>	A61P 25/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-182689 (P2016-182689)	(71) 出願人	504344509
(22) 出願日	平成28年9月20日 (2016.9.20)		アレイ バイオフィーマ、インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2015-170033 (P2015-170033) の分割		アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボールドー、ウォールナット ストリート 3200
原出願日	平成21年10月21日 (2009.10.21)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/107,616		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成20年10月22日 (2008.10.22)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ジュリア ハース
			アメリカ合衆国 コロラド 80301、 ボールドー、ウォールナット ストリート 3200、アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付
			最終頁に続く

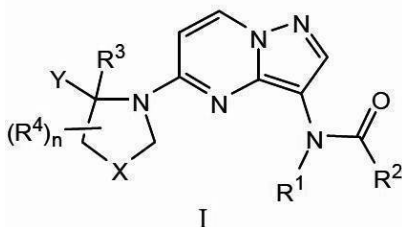
(54) 【発明の名称】 TRKキナーゼ阻害剤としての置換ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン化合物

(57) 【要約】

【課題】 TRKキナーゼ阻害剤を提供すること。

【解決手段】

式 I



の化合物は、Trkキナーゼの阻害剤であり、Trkキナーゼ阻害剤で治療可能な疾患の治療に有用であり、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、およびnは、明細書中に記載される意味を有する。哺乳動物における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、またはクルーズ・トリパノソーマ感染を治療するための方法であって、治療上有効な量の請求項1~32のいずれか一項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、前記哺乳動物に投与することを含む、方法もまた提供される。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

TRKキナーゼ阻害剤としての置換ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物など。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規化合物、この化合物を含む薬学的組成物、この化合物を作製するためのプロセス、治療におけるこの化合物の使用に関する。より具体的には、本発明は、Trkファミリータンパク質チロシンキナーゼ阻害を示し、疼痛、炎症、癌、および特定の感染性疾患の治療において有用である、特定の置換ピラゾロ[1,2-b]ピリミジン化合物に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

疼痛状態に対する現在の治療計画は、いくつかのクラスの化合物を利用する。オピオイド（モルヒネ等）は、催吐作用、止瀉作用、および陰性の呼吸作用だけでなく、依存症の可能性を含む、いくつかの欠点を有する。非ステロイド系抗炎症鎮痛剤（NSAID、例えばCOX-1またはCOX-2型）はまた、重度の疼痛の治療において効能が不十分である等の欠点を有する。さらに、COX-1阻害剤は、粘膜の潰瘍を引き起こす可能性がある。したがって、疼痛、特に慢性疼痛の緩和のための新規でより効果的な治療が、依然として必要とされている。

20

## 【0003】

Trkは、ニューロトロフィン（NT）と呼ばれる溶解性成長因子の一群により活性化される、高親和性受容体チロシンキナーゼである。Trk受容体ファミリーは、3つの膜、TrkA、TrkB、およびTrkCを有する。ニューロトロフィンの中には、(i) TrkAを活性化する神経成長因子（NGF）、(ii) TrkBを活性化する脳由来神経栄養因子（BDNF）およびNT-4/5、ならびに(iii) TrkCを活性化するNT3がある。Trkは、神経組織において広く発現し、神経細胞の維持、信号伝達、および生存に関係している（非特許文献1）。

## 【0004】

Trk/ニューロトロフィン経路の阻害剤は、疼痛の数々の前臨床動物モデルにおいて効果的であることが実証されている。例えば、アンタゴニストNGFおよびTrkA抗体（例えば、RN-624）炎症性、ならびに神経因性疼痛動物モデルおよびヒト臨床試験において有効であることが示されている（Woolf, C. J. et al. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331、Zahn, P. K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163、McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780、Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810、Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497、Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361、Jaggard, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448)。加えて、最近の文献は、炎症後、後根神経節においてBDNFレベルおよびTrkB信号伝達が増加することを示しており（Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358）、またいくつかの研究は、BDNF/TrkB経路を介した信号伝達を減少させる抗体が、神経過剰感作および関連疼痛を阻害することを示している（Chang-Qi, L. et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27）。

30

40

## 【0005】

さらに、腫瘍細胞および腫瘍浸潤マクロファージが、末梢疼痛繊維上に位置するTrkAを直接刺激することが示されている。マウスおよびラットの両方における様々な腫瘍モ

50

デルを使用して、モノクローナル抗体でNGFを中性化することにより、モルヒネの最高耐量と同程度またはそれより高い程度まで、癌関連疼痛が阻害されることが示された。さらに、BDNF/TrkB経路の活性化は、炎症痛(Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95)、神経因性疼痛(Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18)、および術後疼痛(Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11)を含む、様々な種類の疼痛の修飾因子として、数々の研究に関係している。TrkAおよびTrkキナーゼは、NGF駆動型の生物学的反応の媒介因子として作用し得るため、TrkAおよび/または他のTrkキナーゼの阻害剤は、慢性疼痛状態の効果的な治療を提供し得る。

10

## 【0006】

最近の文献はまた、Trkの過剰発現、活性化、増幅、および/または変異が、神経芽細胞腫(Brodeur, G.M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216)、卵巣癌(Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259)、乳癌(Kruettgen et al., *Brain Pathology* 2006, 16:304-310)、前立腺癌(Dionne et al., *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8):1887-1898)、膵臓癌(Dang et al., *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5):850-858)、多発性骨髄腫(Hu et al., *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178:1-10)、星状細胞腫および髄芽細胞腫(Kruettgen et al., *Brain Pathology* 2006, 16:304-310)、神経膠腫(Hansen et al., *Journal of Neurochemistry* 2007, 103:259-275)、メラノーマ(Truzzi et al., *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8):2031-2040)、甲状腺癌(Brzezianska et al., *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28(3), 221-229.)、肺腺癌(Perez-Pinera et al., *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295(1&2), 19-26)、大細胞神経内分泌腫瘍(Marchetti et al., *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616)、ならびに結腸直腸癌(Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949)を含む多くの癌と関連することを示している。癌の前臨床モデルにおいて、Trk阻害剤は、腫瘍成長の阻害および腫瘍転移の停止の両方において有効である。特に、TrkA、B、およびC、ならびにTrk/Fcキメラの非選択的小分子阻害剤は、腫瘍成長の阻害および腫瘍転移の停止の両方において有効であった(Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114、Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10、Pierrottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98、Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2)346-351)(Truzzi et al., *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8):2031-2040。したがって、キナーゼのTrkファミリーの阻害剤は、癌の治療における実用性を有することが期待されている。

20

30

40

## 【0007】

さらに、ニューロトロフィン/Trk経路の阻害は、炎症性疾患の前臨床モデルの治療において効果的であることが示されている。例えば、ニューロトロフィン/Trk経路の阻害は、喘息(Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76)等の炎症性肺疾患、間質性膀胱炎(Hu Vivian Y; et al. *The*

50

Journal of Urology (2005), 173 (3), 1016 - 21)、潰瘍性大腸炎およびクローン病 (Di Mola, F. F, et al., Gut (2000), 46 (5), 670 - 678) を含む炎症性腸疾患、ならびにアトピー性皮膚炎 (Dou, Y. - C.; et al. Archives of Dermatological Research (2006), 298 (1), 31 - 37)、湿疹および乾癬 (Raychaudhuri, S. P.; et al. Journal of Investigative Dermatology (2004), 122 (3), 812 - 819) 等の炎症性皮膚疾患の前臨床モデルに関係している。

【0008】

ニューロトロフィン / Trk 経路、特に BDNF / TrkB はまた、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を含む神経変性疾患の病因に関係している (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27 (4), 404 - 414)。ニューロトロフィン / Trk 経路の調節は、これらの疾患および関連疾患の治療における実用性を有し得る。

10

【0009】

TrkA 受容体はまた、ヒト宿主におけるクルーズ・トリパノソーマの寄生虫感染 (シャーガス病) の感染における疾患過程に重要であると考えられている (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1 (4), 251 - 261)。したがって、TrkA 阻害は、シャーガス病および関連原虫感染症の治療における実用性を有し得る。

20

【0010】

Trk 阻害剤はまた、骨粗しょう症、関節リウマチ、および骨転移等、骨再形成の調製の不均衡に関連した疾患の治療における使用を見出すことができる。骨転移は、癌によく見られる合併症であり、進行した乳癌または前立腺癌 (1) に罹患した患者の最大 70 パーセント、および肺、結腸、胃、膀胱、子宮、直腸、甲状腺、または腎臓の癌腫に罹患した患者の約 15 ~ 30 パーセントに生じる。溶骨型骨転移は、重度の疼痛、病学的骨折、致命的な高カルシウム血症、脊髄圧迫、および他の神経圧迫症候群を引き起こす可能性がある。これらの理由により、骨転移は、重大で費用を要する癌の合併症である。したがって、増殖骨芽細胞のアポトーシスを誘導し得る薬剤が、極めて有利である。TrkA および TrkC 受容体の発現は、骨折のマウスモデルにおける骨形成領域に観察されている (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26 (6) 625 - 633)。さらに、NGF の局在化が、ほぼ全ての骨形成細胞において観察された (K. Asaumi, et al.)。最近、pan-Trk 阻害剤が、ヒト hFOB 骨芽細胞における Trk 受容体の 3 つ全てに結合するニューロトロフィンにより活性化されたチロシン信号伝達を阻害することが実証された (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986 - 989)。これらのデータは、癌患者における骨転移等の骨再形成疾患の治療における Trk 阻害剤の使用の理論的根拠を裏付けている。

30

【0011】

疼痛または癌の治療に有用であると言われている Trk キナーゼのいくつかのクラスの小分子阻害剤が知られている (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19 (3))。

40

【0012】

国際公開第 2006 / 115452 号および同第 2006 / 087538 号は、疼痛または癌の治療に有用であり得る阻害剤または Trk キナーゼであると言われているいくつかのクラスの小分子を記載している。

【0013】

ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン化合物が知られている。例えば、国際公開第 2008 / 037477 号は、アルキル、アリール、またはヘテロ環式基を 3 位に保持するピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン化合物を開示している。これらの化合物は、PI3K およ

50

び/またはmTOR脂質キナーゼ阻害剤であることが断定される。

【0014】

国際公開第2008/058126号は、フェニル基を3位に保持するピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物を開示する。これらの化合物は、Pimキナーゼ阻害剤であると断定される。

【0015】

米国特許出願公開第2006/0094699号は、-C(=O)NH-フェニル、-C(=O)(4-メチルピペリジニル)、または-C(=O)NMe(CH<sub>2</sub>-トリメチルピラゾリル)基を3位に保持するピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物を、グルココルチコイド受容体アゴニストを用いる併用療法における使用のため、開示する。

10

【0016】

ここで、アリールまたはヘテロアリール置換ヘテロ環式基を5位に、ならびにR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が本明細書において定義される通りである式NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>を有する基を3位に保持する特定のピラゾロ[1,5a]ピリミジン化合物は、Trkキナーゼの阻害剤、特にTrkAおよび/またはTrkBの阻害剤であり、これらは、Trk-Aおよび/またはTrk-Bキナーゼを阻害することにより治療され得る障害および疾患、例えば慢性および急性疼痛または癌等の治療に有用であることが見出された。TrkAおよび/またはTrkBの阻害剤である特定の化合物は、炎症性疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、ならびに、癌、手術、および骨折に関連した疼痛を含む、複数種類の疼痛の治療に有用となり得る。TrkAおよび/またはTrkBの選択性は、疼痛の治療における使用のため、化合物において特に望ましい。さらに、本発明の化合物は、癌、炎症、神経変性疾患、および特定の感染性疾患の治療に有用となり得る。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280

【発明の概要】

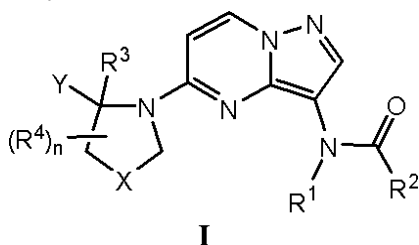
【課題を解決するための手段】

【0018】

したがって、本発明の一実施形態は、一般式I

30

【化1】



【0019】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、

40

【0020】

式中、R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

【0021】

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、(1-4C)ヒドロキシアルキル、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、-(1-4Cアルキル)NH<sub>2</sub>、-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)、-(1-4Cアルキル)N(1-4Cアルキル)<sub>2</sub>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>1</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任意にNHSO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されたフェニル、または任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、CF<sub>3</sub>、

50

$\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ 、もしくは $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ で置換された(3 - 6 C)<sup>e</sup>シクロアルキルであり、

【0022】

$\text{R}^b$ は、Hまたは(1 - 6 C アルキル)であり、

【0023】

$\text{R}^c$ は、H、(1 - 4 C)アルキル、(1 - 4 C)ヒドロキシアルキル、 $\text{hetAr}^3$ 、またはフェニルであり、このフェニルは、任意にハロゲン、CN、 $\text{CF}_3$ 、および-O(1 - 4 C アルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか、

【0024】

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ は、窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にハロゲン、OH、(1 - 4 C アルキル)、(1 - 4 C)アルコキシ、 $-\text{OC}(=\text{O})(1 - 4 \text{C} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1 - 4 \text{C} \text{ アルキル})$ 、および(1 - 4 C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか、

【0025】

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、および $\text{SO}_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5 ~ 6員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、(1 - 4 C)アルキル、 $\text{CO}_2$ (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1 - 4 \text{C} \text{ アルキル})$ 、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

【0026】

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ は、窒素原子を有し、任意にNおよびOから選択される第2の環ヘテロ原子を有する、7 ~ 8員架橋ヘテロ環式環を形成し、この環は任意に $\text{CO}_2$ (1 - 4 C アルキル)で置換され、

【0027】

$\text{hetAr}^1$ は、1 ~ 3個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル環であり、

【0028】

$\text{hetAr}^2$ は、少なくとも1個の窒素環原子を有し、任意にNおよびSから独立して選択される第2の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6員ヘテロアリアル環であり、このヘテロアリアル環は、任意に(1 - 4 C アルキル)、ハロゲン、 $-(1 - 4 \text{C})$ アルコキシ、および $\text{NH}(1 - 4 \text{C} \text{ アルキル})$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

【0029】

$\text{hetCyc}^1$ は、任意に(1 - 4 C アルキル)および $\text{CO}_2$ (1 - 4 C アルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換された、炭素結合4 ~ 6員アザ環式環であり、

【0030】

$\text{hetCyc}^2$ は、(1 - 4 C)アルキルから選択される置換基で置換されたピリジノンまたはピリダジノン環であり、

【0031】

$\text{hetAr}^3$ 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し、任意に(1 - 4 C)アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換された、5 ~ 6員ヘテロアリアル環であり、

【0032】

$\text{R}^e$ は、Hまたは(1 - 4 C)アルキルであり、

【0033】

$\text{R}^f$ は、H、(1 - 4 C)アルキル、または(3 - 6 C)シクロアルキルであり、

【0034】

あるいは、 $\text{NR}^e\text{R}^f$ は、任意にNおよびOから選択される追加の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6員アザ環式環を形成し、このアザ環式環は、任意にOHで置換され、

【0035】

10

20

30

40

50

$R^g$  は、H または (1 - 6 C) アルキルであり、

【0036】

Y は、(i) 任意にハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、 $CF_3$ 、および  $CHF_2$  から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されたフェニル、または (ii) N および S から選択される環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は、任意に 1 個以上のハロゲン原子で置換され、

【0037】

X は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、または  $-CH_2NR^d-$  であり、

【0038】

$R^d$  は、H または (1 - 4 C アルキル) であり、

【0039】

$R^3$  は、H または (1 - 4 C アルキル) であり、

【0040】

各  $R^4$  は、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、OH、(1 - 4 C) アルコキシ、 $NH_2$ 、 $NH(1 - 4 C$  アルキル)、および  $CH_2OH$  から独立して選択され、

【0041】

n は、0、1、2、3、4、5、または 6 である。

【0042】

式 I の特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $C(=O)NR^eR^f$  または  $C(=O)OR^g$  以外である、上記の値のいずれかから選択される。

【0043】

式 I の特定の実施形態において、 $R^1$  は、水素である。

【0044】

式 I の特定の実施形態において、 $R^1$  は、(1 - 6 C) アルキルである。具体例は、メチルである。

【0045】

式 I の特定の実施形態において、 $R^2$  は、式  $NR^bR^c$  を有する基であり、式 I のピラゾロ [1, 5 a] ピリミジン核の 3 位の基が、式  $-NR^1C(=O)NR^bR^c$  を有する。

【0046】

特定の実施形態において、 $R^b$  は、H または (1 - 6 C アルキル) である。

【0047】

特定の実施形態において、 $R^b$  は、H である。特定の実施形態において、 $R^b$  は、(1 - 6 C アルキル)、例えば Me である。

【0048】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $NR^bR^c$  であり、 $R^c$  は H、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、het Ar<sup>3</sup>、またはフェニルであり、このフェニルは、任意にハロゲン、CN、 $CF_3$ 、および  $-O(1 - 4 C$  アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている。

【0049】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $NR^bR^c$  であり、 $R^c$  は、水素である。特定の実施形態において、 $NR^bR^c$  で表される基は、 $NH_2$  である。<0>

【0050】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $NR^bR^c$  であり、 $R^c$  は、(1 - 4 C) アルキルである。例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等が含まれる。特定の実施形態において、 $NR^bR^c$  で表される基は、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、および  $NH(t$  - ブチル) を含む。

【0051】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $NR^bR^c$  であり、 $R^c$  は、(1 - 4 C) ヒドロキ

10

20

30

40

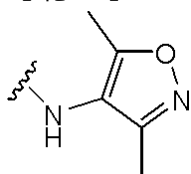
50

シアルキルである。例には、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ が含まれる。特定の実施形態において、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ で表される基は、 $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ を含む。

【0052】

特定の実施形態において、 $\text{R}^2$ は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ であり、 $\text{R}^c$ は、 $\text{hetAr}^3$ であり、 $\text{hetAr}^3$ 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、任意に置換された5~6員ヘテロアリール環である。 $\text{hetAr}^3$ の例には、イソオキサゾリルが含まれる。特定の実施形態では、 $\text{hetAr}^3$ は、非置換である。他の実施形態において、 $\text{hetAr}^3$ は、(1-4C)アルキルから独立して選択される1個以上の置換基、例えば、メチルおよびエチルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。 $\text{hetAr}^3$ の例には、ジメチルイソオキサゾリルが含まれる。具体的な実施形態において、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ で表される基は、以下の構造を有する基を含む：

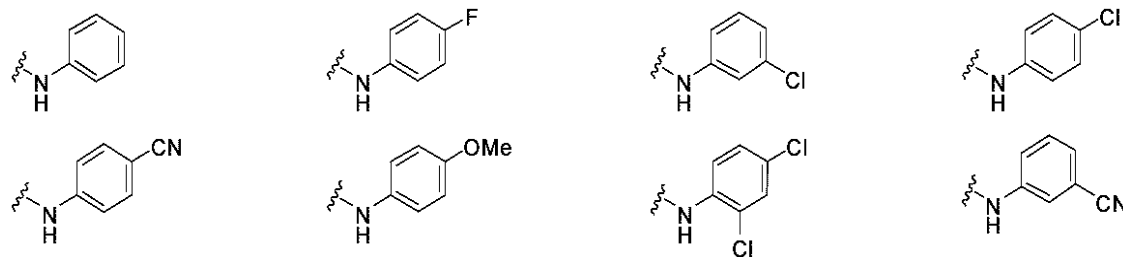
【化2】



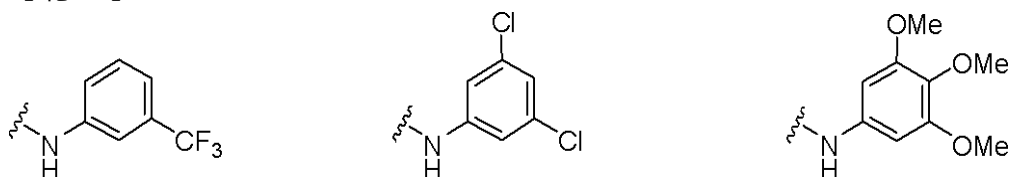
【0053】

特定の実施形態において、 $\text{R}^2$ は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ であり、式中、 $\text{R}^c$ は、任意にハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、およびO-(1-4Cアルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニル基である。 $\text{R}^c$ の例には、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、シアノフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、およびトリメトキシフェニルが含まれる。より具体的な例には、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ジクロロフェニル、および3,4,5-トリメトキシフェニルが含まれる。具体的な実施形態において、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ で表される基は、以下の構造を含む：

【化3】



【化4】



【0054】

特定の実施形態において、 $\text{R}^2$ は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ であり、 $\text{R}^c$ は、H、Me、t-ブチル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、ジメチルイソオキサゾリル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、シアノフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、およびトリメトキシフェニルから選択される。よ

10

20

30

40

50

り具体的な例には、4 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - 4 - ジクロロフェニル、3 - (トリフルオロメチル)フェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、および3, 4, 5 - トリメトキシフェニルが含まれる。一実施形態において、 $R^b$  は、Hである。一実施形態において、 $R^b$  は、(1 - 6 Cアルキル)、例えばメチルである。

## 【0055】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $-NR^bR^c$  であり、式中、

## 【0056】

(i)  $NR^bR^c$  は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、この環は、任意にハロゲン、OH、(1 - 4 Cアルキル)、(1 - 4 C)アルコキシ、 $-OC(=O)$ (1 - 4 Cアルキル)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$ (1 - 4 Cアルキル)、および(1 - 4 C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

10

## 【0057】

(ii)  $NR^bR^c$  は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、および $SO_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する5 ~ 6員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $CF_3$ 、(1 - 4 C)アルキル、 $CO_2$ (1 - 4 Cアルキル)、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O$ (1 - 4 Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか、あるいは、

## 【0058】

(iii)  $NR^bR^c$  は、環窒素原子を有し、任意にNおよびOから選択される第2の環ヘテロ原子を有する7 ~ 8員架橋ヘテロ環式環を形成し、この環は、任意に $CO_2$ (1 - 4 Cアルキル)で置換されている。

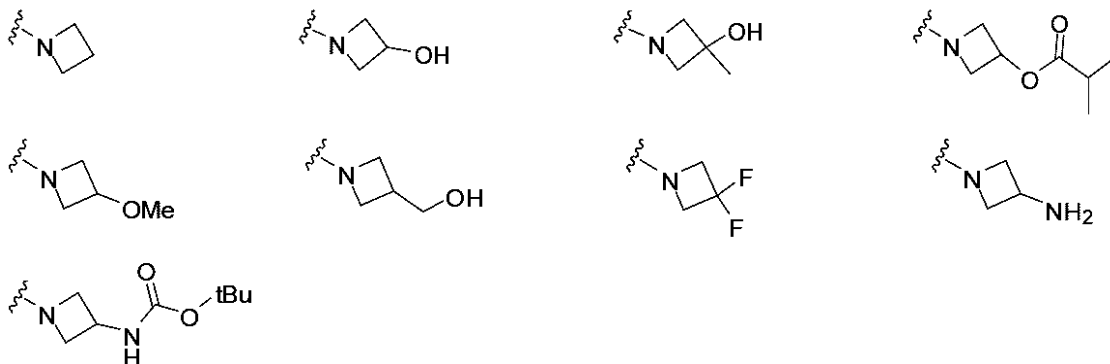
20

## 【0059】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $-NR^bR^c$  であり、 $-NR^bR^c$  は、環窒素原子を有し、任意にF、OH、(1 - 4 Cアルキル)、 $-O$ (1 - 4 Cアルキル)、 $-OC(=O)$ (1 - 4 Cアルキル)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$ (1 - 4 Cアルキル)、および(1 - 4 C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換された、4員ヘテロ環式環を形成する。例には、任意にOH、メチル、OMe、 $OC(=O)C(CH_3)_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $CH_2OH$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたアゼチジニル環が含まれる。 $-NR^bR^c$  ( $-NR^bR^c$  は、4員ヘテロ環式環を形成する)で表される場合の $R^2$ の具体例には、以下の構造が含まれる：。

30

## 【化5】



40

## 【0060】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $-NR^bR^c$  であり、 $-NR^bR^c$  は、任意にOH、(1 - 4 Cアルキル)、および $-O$ (1 - 4 Cアルキル)から独立して選択される、1個または2個の置換基、例えばOH、Me、およびOMe、で置換された4員a z環式環を形成する。

## 【0061】

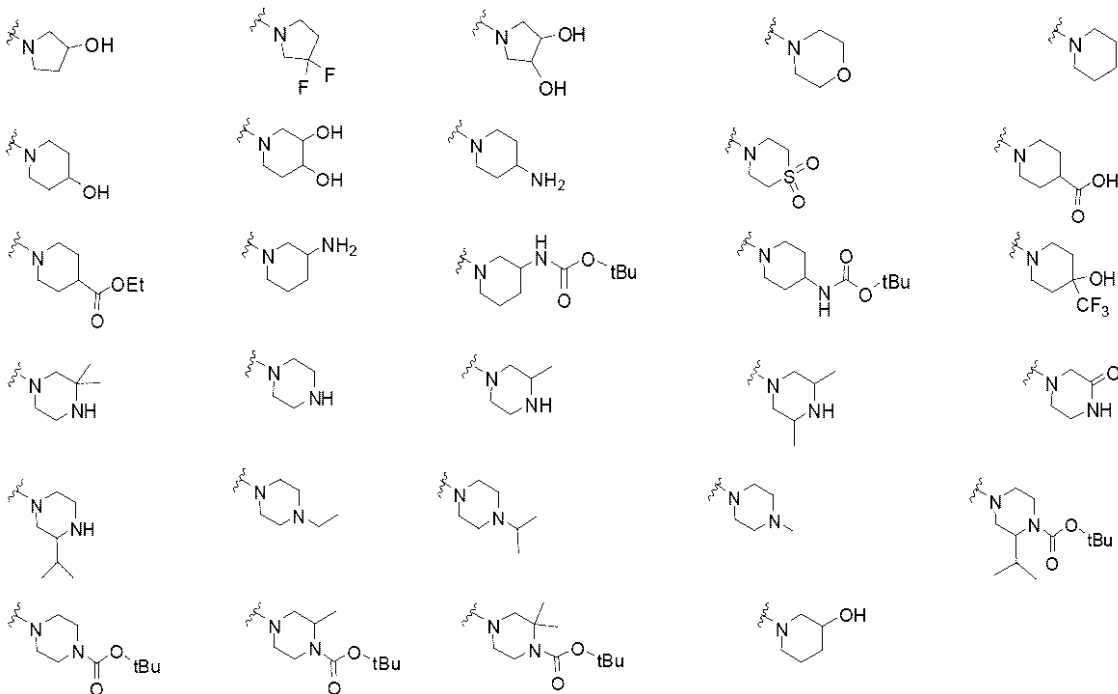
特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $-NR^bR^c$  であり、 $-NR^bR^c$  は、窒素である

50

環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、およびSO<sub>2</sub>から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する5～6員ヘテロ環式環を形成し、ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、(1-4C)アルキル、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。例には、任意に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびピペリジンスルホン環が含まれる。5～6員ヘテロ環式環上の置換基の例には、OH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソが含まれる。一実施形態において、ヘテロ環式環は、任意に1個または2個の前述の置換基で置換されている。-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>(-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、5～6員ヘテロ環式環を形成する)で表される場合のR<sup>2</sup>の具体例には、以下の構造が含まれる：

10

## 【化6】



20

30

## 【0062】

特定の実施形態において、R<sup>2</sup>は、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、任意にOHおよび(1-4C)アルキル、から独立して選択される1個または2個の置換基、例えばOHおよびMe、で置換された5員ヘテロ環式環を形成する。特定の実施形態において、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、任意にOHおよびMeから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されたアザ環式環を形成する。

## 【0063】

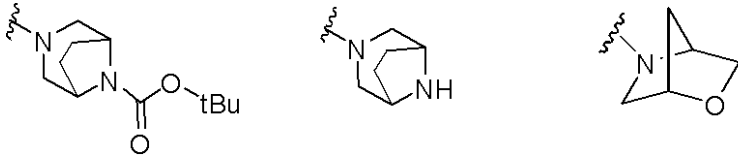
特定の実施形態において、R<sup>2</sup>は、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、OHおよび(1-4C)アルキル、から独立して選択される1個または2個の置換基、例えばOHおよびMeで置換された6員ヘテロ環式環を形成する。

40

## 【0064】

特定の実施形態において、R<sup>2</sup>は、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、環窒素原子を有し任意にNおよびOから選択される第2の環ヘテロ原子を有する7～8員架橋ヘテロ環式環を形成し、この環は、任意にCO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されている。架橋ヘテロ環式環の例には、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタンおよびオキサアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環等のジアザビシクロオクタン環を含み、任意にCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>等のCO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されている。-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>(-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、7～8員架橋ヘテロ環式環を形成する)で表される場合のR<sup>2</sup>の具体例には、以下の構造が含まれる：

## 【化7】



## 【0065】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、 $CF_3$ 、-(1-4C)ヒドロキシアルキル、(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、および-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)から選択される。

## 【0066】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、(1-4C)アルキルである。具体例には、メチル、イソプロピル、およびtert-ブチルが含まれる。

## 【0067】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、(1-4C)フルオロアルキルである。具体例には、 $CF(CH_3)_2$ が含まれる。

## 【0068】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、 $CF_3$ である。

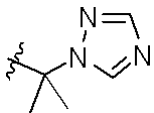
## 【0069】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、(1-4C)ヒドロキシアルキルである。具体例には、 $C(CH_3)_2OH$ および $C(CH_3)_2CH_2OH$ が含まれる。

## 【0070】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>であり、hetAr<sup>1</sup>は、1~3個の環窒素原子を有する5員ヘテロアリアル環である。hetAr<sup>1</sup>の例は、1,2,4-トリアゾリル等のトリアゾリル環である。(1-4C)アルキル部分の例には、メチレン、エチレン、ジメチルメチレン等が含まれる。-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>で表される場合の $R^2$ の具体的な値は、以下の構造である：。

## 【化8】



## 【0071】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)である。例には、式(1-4Cアルキル)NHCH<sub>3</sub>を有する基が含まれる。具体的な値には、- $C(CH_3)_2NHCH_3$ が含まれる。

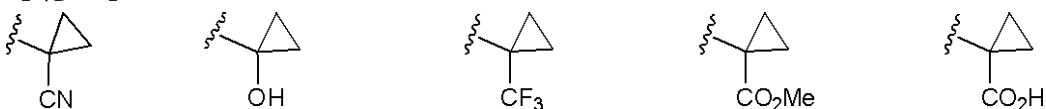
## 【0072】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $CF(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、および $C(CH_3)_2CH_2OH$ 、2-(1,2,4-トリアゾリル)プロパン-2-イル、ならびに- $C(CH_3)_2NHCH_3$ から選択される。

## 【0073】

特定の実施形態において、 $R^2$ は、任意に(1-4C)アルキル、CN、OH、Ome、NH<sub>2</sub>、NHMe、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、またはCO<sub>2</sub>Hで置換された、(3-6Cシクロアルキル)である。特定の実施形態において、 $R^2$ は、任意に(1-4C)アルキル、CN、OH、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、またはCO<sub>2</sub>Hで置換された、シクロプロピル環である。 $R^2$ の具体例には、以下の構造が含まれる：。

## 【化9】



10

20

30

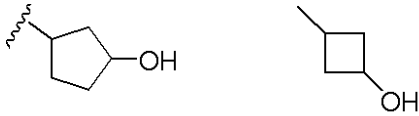
40

50

## 【0074】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、 $CF_3$ 、 $CO_2$ (1-4Cアルキル)、または $CO_2H$ で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル環を含む(3-6Cシクロアルキル)である。例には、任意にOHで置換されたシクロブチルおよびシクロペンチル環が含まれる。 $R^2$ のさらなる例には、以下の構造が含まれる：

## 【化10】



10

## 【0075】

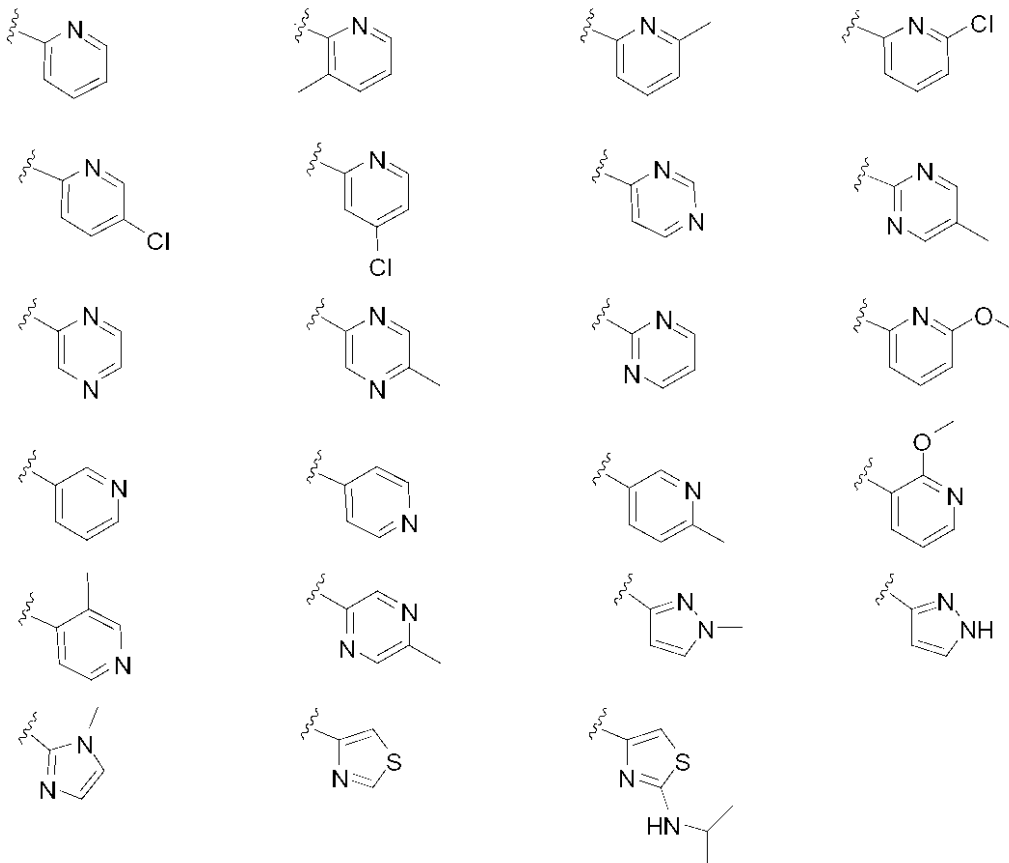
特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $hetAr^2$ 、 $hetCyc^1$ 、および $hetCyc^2$ から選択される。

## 【0076】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $hetAr^2$ である。 $hetAr^2$ の例には、任意に(1-4Cアルキル)、ハロゲン、(1-4C)アルコキシ、およびNH(1-4Cアルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換された、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリル環が含まれる。 $Ar^2$ に対する置換基の具体例には、メチル、エチル、クロロ、OMe、およびNHCH( $CH_3$ )<sub>2</sub>を含む。特定の実施形態において、 $hetAr^2$ は、任意に1個または2個の前述の置換基で置換されている。 $hetCyc^2$ で表される場合の $R^2$ の具体的な値には、以下の構造が含まれる：

20

## 【化11】



30

40

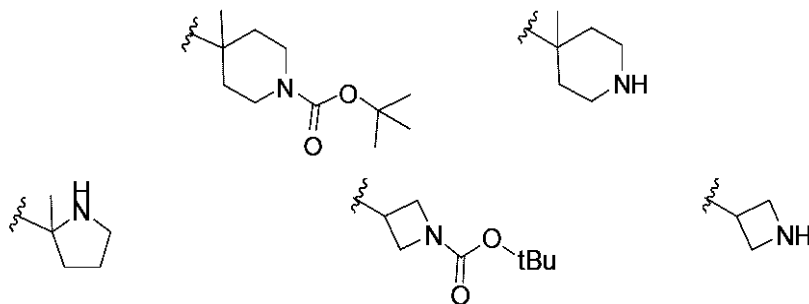
## 【0077】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $hetCyc^1$ である。 $hetCyc^1$ の例には、任意に(1-4Cアルキル)、 $CO_2H$ 、および $CO_2$ (1-4Cアルキル)から独立し

50

て選択される 1 個以上の置換基で置換された、炭素結合アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニル環が含まれる。置換基の例には、メチル、エチル、プロピル、 $\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $\text{CO}_2\text{Et}$ 、および  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  を含む。一実施形態において、 $\text{hetCyc}^1$  は、任意に 1 個または 2 個の前述の置換基で置換されている。 $\text{hetCyc}^1$  で表される  $\text{R}^2$  の具体的な値には、以下の構造が含まれる：

## 【化 1 2】



10

## 【0078】

特定の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、 $\text{hetCyc}^2$  である。例には、任意にメチルまたはエチル基等の (1 - 4 C) アルキルから選択される置換基で置換された、ピリジノンまたはピリダジノン環が含まれる。 $\text{hetCyc}^2$  で表される場合の  $\text{R}^2$  の具体的な値には、以下の構造が含まれる：

20

## 【化 1 3】



## 【0079】

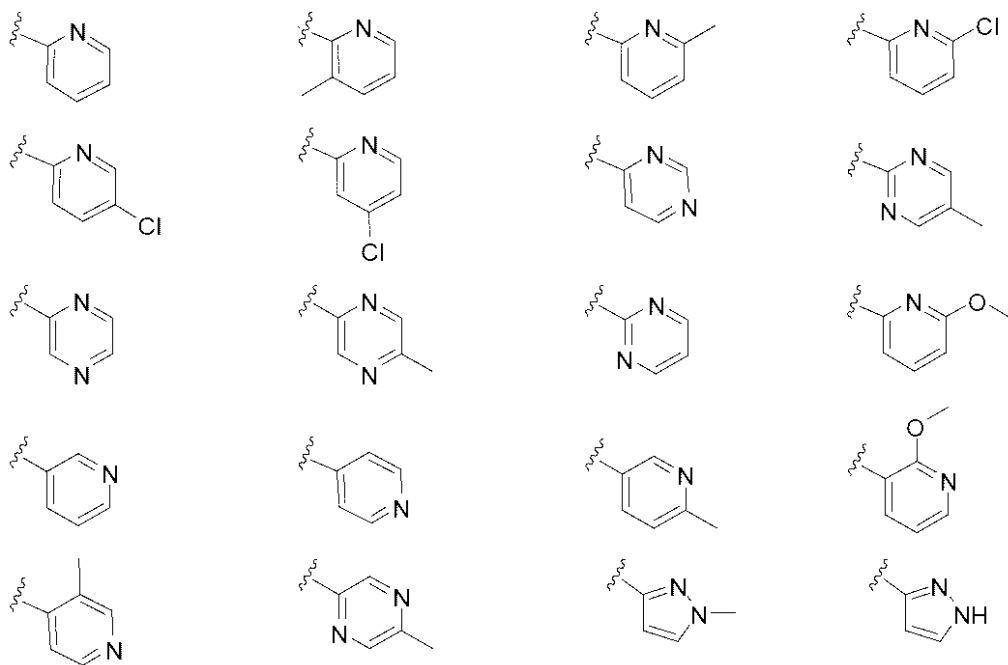
特定の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、(i) 任意に (1 - 4 C アルキル)、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、および  $\text{NH}$  (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリル環が含まれる、(ii) 任意に (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、および  $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、炭素結合アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニル環が含まれる、ならびに (iii) (1 - 4 C) アルキルから選択される置換基で置換されたピリジノンまたはピリダジノン環である、から選択される。

30

## 【0080】

特定の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、以下の構造から選択される：

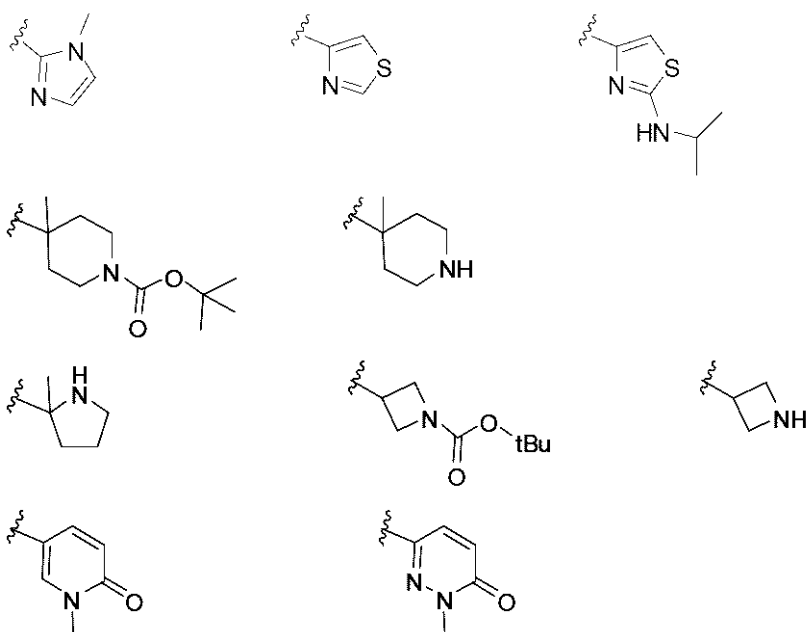
## 【化 1 4】



10

20

## 【化 1 5】



30

## 【0081】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、任意にメタンスルホンアミドまたはエタンスルホンアミド基等の  $\text{NHSO}_2$  (1 - 4 Cアルキル) 基で置換されたフェニルである。 $R^2$  の具体的な値には、以下の構造が含まれる：

40

## 【化 1 6】



## 【0082】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$  または  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$  である。

## 【0083】

50

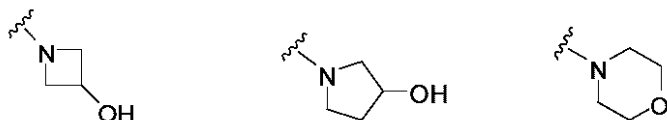
特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $C(=O)NR^eR^f$  である。特定の実施形態において、 $R^e$  は、Hまたは(1-4C)アルキル、ならびに $R^f$  は、H、(1-4C)アルキル、または(3-6C)シクロアルキルである。 $R^2$  の具体的な値には、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)Nme$ 、 $C(=O)NMe_2$ 、および $C(=O)NH$ -シクロプロピルが含まれる。

## 【0084】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $C(=O)NR^eR^f$  であり、 $NR^eR^f$  は、任意にNおよびOから選択される追加の環ヘテロ原子を有する4~6員アザ環式環を形成し、このアザ環式環は、任意にOHで置換されている。 $R^2$  の具体的な値には、以下の構造が含まれる：

10

## 【化17】



## 【0085】

特定の実施形態において、 $R^2$  は、 $C(=O)OR^g$  である。具体例には、 $C(=O)OH$  および  $C(=O)Me$  が含まれる。

## 【0086】

ここで、式Iの5位における環上の置換基を参照すると、一実施形態において、Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態において、Yは、任意にF、Cl、OMe、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。特定の実施形態において、Yは、任意に前述の置換基のうちの1個または2個で置換されたフェニルである。Yの具体的な値には、フェニル、3-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチル-5-フルオロフェニル、2-ジフルオロメチル-5-フルオロフェニル、および3-クロロ-5-フルオロフェニルが含まれる。

20

## 【0087】

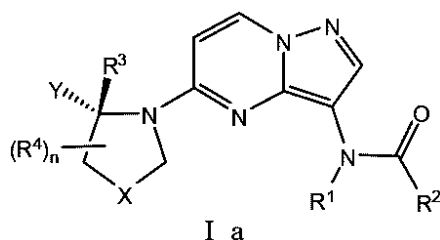
一実施形態において、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員ヘテロアリアル環であり、この環は任意に一個以上のハロゲン原子で置換されている。例には、任意に一個以上のハロゲン原子で置換されたピリジルおよびチエニル基が含まれる、例えば一個以上のフルオロ原子である。Yの具体的な値には、2-ピリジル、3-ピリジル、5-フルオロピリド-3-イル、および2-チエニルが含まれる。

30

## 【0088】

一実施形態において、Y基は、図Iaに示される絶対配置を有する：

## 【化18】



40

## 【0089】

$R^3$  置換基を参照すると、一実施形態において、 $R^3$  はHである。一実施形態において、 $R^3$  は、(1-4C)アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチルである。 $R^3$  の具体的な値には、水素およびメチルが含まれる。

## 【0090】

50

$R^4$  置換基を参照すると、一実施形態において、 $R^4$  は、ハロゲンである。具体例には、フルオロおよびクロロが含まれる。

## 【0091】

一実施形態において、 $R^4$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチル等の(1-4C)アルキルである。具体例は、メチルである。

## 【0092】

一実施形態において、 $R^4$  は、OHである。

## 【0093】

一実施形態において、 $R^4$  は、(1-4C)アルコキシ、例えば、OMeおよびOEtである。

## 【0094】

一実施形態において、 $R^4$  は、 $NH_2$  である。

## 【0095】

一実施形態において、 $R^4$  は、 $NH$ (1-4Cアルキル)、例えば、NHMe、NHEt、NHPr、NH*i*Pr、またはNH*Bu*である。具体例は、NHMeである。

## 【0096】

一実施形態において、 $R^4$  は、 $CH_2OH$  である。

## 【0097】

一実施形態において、各 $R^4$  は、F、Cl、OH、OMe、 $NH_2$ 、Me、 $CH_2OH$ 、およびNHMeから独立して選択される。

## 【0098】

一実施形態において、 $n$  は、0、1、2、3、または4である。一実施形態において、 $n$  は、0、1、2、または3である。一実施形態において、 $n$  は、0、1、または2である。

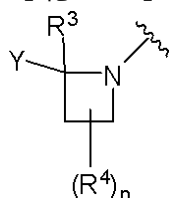
## 【0099】

引き続き式Iの5位における環を参照すると、特定の実施形態において、 $X$  は、存在しないか、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$  である。

## 【0100】

一実施形態において、 $X$  は、存在せず、式Iの5位におけるヘテロ環式環は、以下の構造：

## 【化19】



## 【0101】

を有し、式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y$ 、および $n$ は、本明細書において定義される通りである。一実施形態において、 $Y$  は、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態において、 $Y$  は、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。一実施形態において、 $R^3$  は、水素である。別の実施形態において、 $R^3$  は、メチルである。 $X$  が存在しない場合の式Iの5位における環の具体例には、以下の構造が含まれる：。

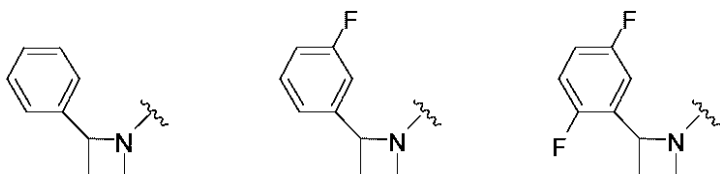
10

20

30

40

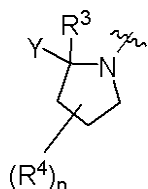
## 【化20】



## 【0102】

一実施形態において、Xは、 $\text{CH}_2$ であり、式Iの5位におけるヘテロ環式環は以下の構造：

## 【化21】



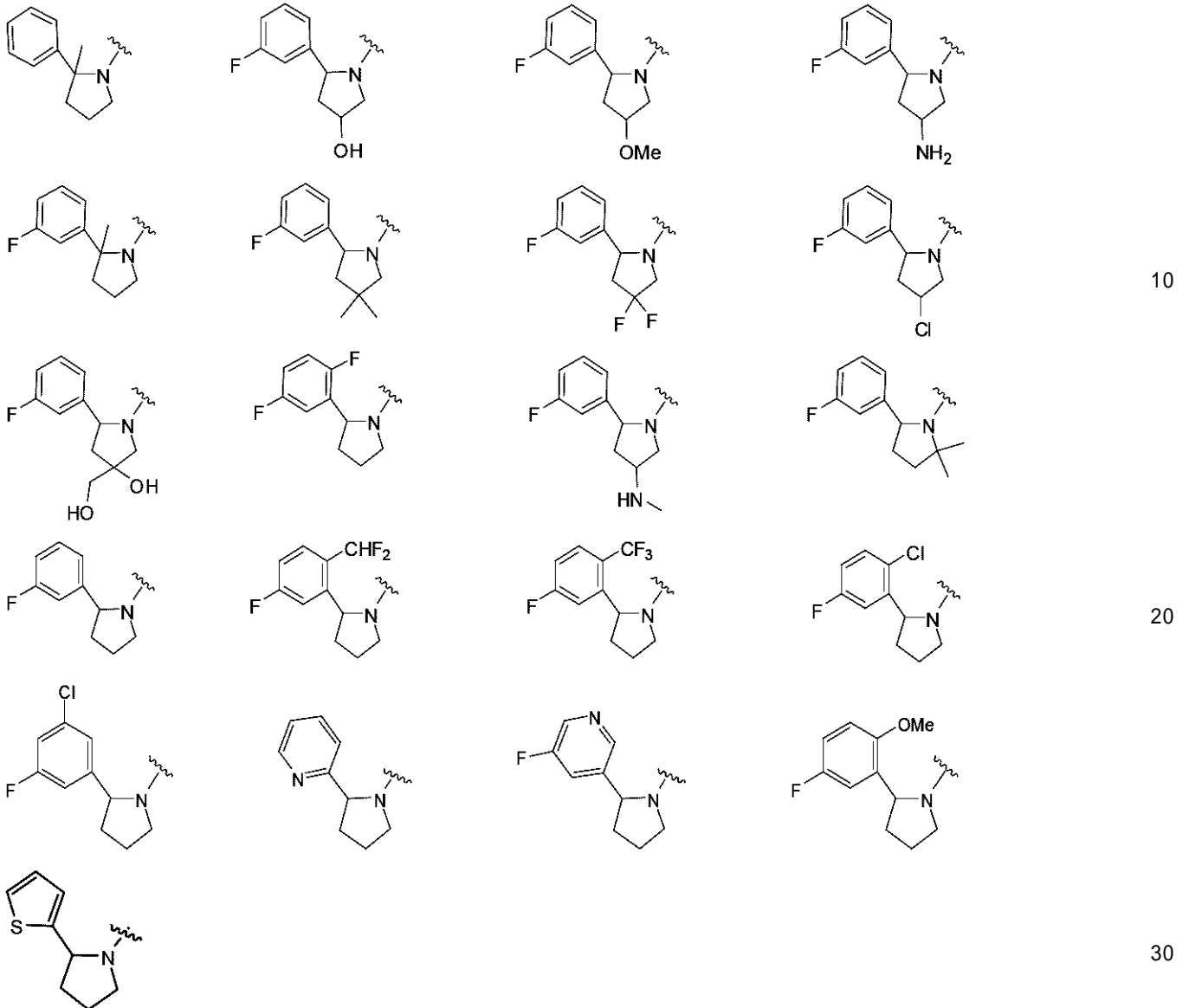
## 【0103】

を有し、式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、Y、およびnは、本明細書において定義される通りである。一実施形態において、Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、および $\text{CHF}_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態において、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。一実施形態において、 $\text{R}^3$ は、水素である。別の実施形態において、 $\text{R}^3$ は、メチルである。一実施形態において、各 $\text{R}^4$ は、F、Cl、Me、OH、OMe、 $\text{NH}_2$ 、NHMe、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、および $\text{CF}_3$ から独立して選択される。一実施形態において、nは、0、1、または2である。Xが $\text{CH}_2$ である場合の式Iの5位における環の具体例には、以下の構造が含まれる：。

10

20

## 【化 2 2】



10

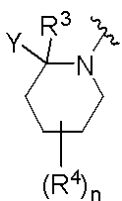
20

30

## 【0104】

一実施形態において、Xは、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ であり、式Iの5位におけるヘテロ環式環は、以下の構造：

## 【化 2 3】



40

## 【0105】

を有し、式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、Y、およびnは、本明細書において定義される通りである。一実施形態において、Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、および $\text{CHF}_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態においては、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。一実施形態において、 $\text{R}^3$ は、水素である。別の実施形態において、 $\text{R}^3$ は、メチルである。一実施形態において、nは、0、1、または2である。一実施形態において、nは、0である。Xが $\text{CH}_2\text{CH}_2$ である場合の式Iの5位における環の具体例には

50

、以下の構造が含まれる：。

【化24】

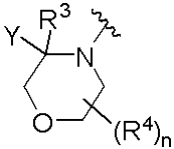


【0106】

一実施形態において、Xは、 $-CH_2O-$ である。一実施形態において、式Iの5位におけるヘテロ環式環は、以下の構造：

10

【化25】

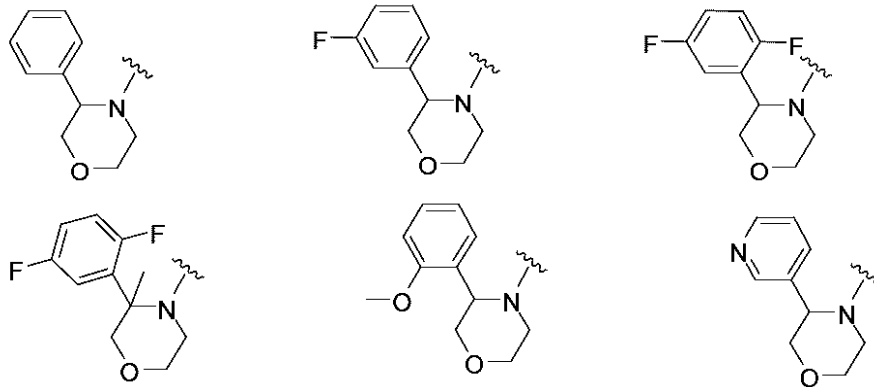


【0107】

を有し、式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Y、およびnは、本明細書において定義される通りである。一実施形態において、Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態において、Yは、任意にFおよび(1-4C)アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態においては、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。一実施形態において、 $R^3$ は、水素である。別の実施形態において、 $R^3$ は、メチルである。一実施形態においては、nは、0、1、または2である。Xが $CH_2O-$ である場合の式Iの5位における環の具体例には、以下の構造が含まれる：。

20

【化26】



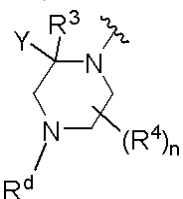
30

【0108】

一実施形態において、Xは、 $-CH_2NR^d-$ である。一実施形態において、式Iの5位におけるヘテロ環式環は、以下の構造：

40

【化27】



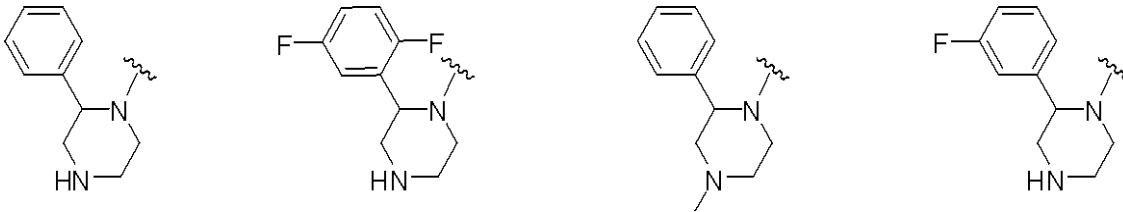
【0109】

を有し、式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Y、 $R^d$ 、およびnは、本明細書において定義される通りである。一実施形態において、 $R^d$ は、Hである。一実施形態において、 $R^d$ は、(1-

50

4 Cアルキル)、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはブチルである。具体例は、メチルである。一実施形態において、Yは、任意にハロゲン、(1-4 C)アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。一実施形態において、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリールであり、このヘテロアリール環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。一実施形態において、nは、0である。Xが $-CH_2NR^d-$ である場合の式Iの5位における環の具体例には、以下の構造が含まれる:

## 【化28】



10

## 【0110】

式Iの化合物は、式Ibの化合物を含み、式中、

## 【0111】

$R^1$ は、Hまたは(1-6 Cアルキル)であり、

## 【0112】

$R^2$ は、 $NR^bR^c$ であり、

20

## 【0113】

$NR^bR^c$ は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にハロゲン、OH、(1-4 Cアルキル)、(1-4 C)アルコキシ、 $-OC(=O)$ (1-4 Cアルキル)、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O$ (1-4 Cアルキル)、および(1-4 C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

## 【0114】

あるいは、 $NR^bR^c$ は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、Oおよび $SO_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $CF_3$ 、(1-4 C)アルキル、 $CO_2$ (1-4 Cアルキル)、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O$ (1-4 Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

30

## 【0115】

Yは、任意にハロゲン、(1-4 C)アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

## 【0116】

Xは、存在しないか、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり、

## 【0117】

$R^3$ は、Hまたは(1-4 Cアルキル)であり、

## 【0118】

各 $R^4$ は、ハロゲン、(1-4 C)アルキル、OH、(1-4 C)アルコキシ、 $NH_2$ 、 $NH$ (1-4 Cアルキル)、および $CH_2OH$ から独立して選択され、

40

## 【0119】

nは、0、1、または2である。

## 【0120】

式Ibの一実施形態において、Yは、任意に1個以上のハロゲン原子で置換されたフェニルである。式Ibの一実施形態において、Yは、任意に1個または2個のフッ素原子で置換されたフェニルである。

## 【0121】

式Ibの一実施形態において、(i)  $NR^bR^c$ は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、この環は、任意にハロゲン、OH、(1-4 Cアルキル)、(1-4 C)

50

アルコキシ、 $-OC(=O)(1-4Cアルキル)$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O(1-4Cアルキル)$ 、および $(1-4C)$ ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、あるいは、(ii)  $NR^bR^c$ は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、および $SO_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子もしくは基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $(1-4C)$ アルキル、 $CO_2(1-4Cアルキル)$ 、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O(1-4Cアルキル)$ 、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

## 【0122】

式I bの一実施形態においては、 $NR^bR^c$ は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、および $SO_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子もしくは基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $(1-4C)$ アルキル、 $CO_2(1-4Cアルキル)$ 、 $CO_2H$ 、 $NH_2$ 、 $NHC(=O)O(1-4Cアルキル)$ 、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

10

## 【0123】

式I bの一実施形態において、nは、0または1である。

## 【0124】

式I bの一実施形態において、 $R^3$ は、水素である。

## 【0125】

式I bの化合物は、式I cの化合物を含み、式中、

20

## 【0126】

$R^1$ は、Hまたは $(1-6Cアルキル)$ であり、

## 【0127】

$R^2$ は、 $NR^bR^c$ であり、

## 【0128】

$NR^bR^c$ は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にハロゲン、OH、 $(1-4Cアルキル)$ 、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $-OC(=O)(1-4Cアルキル)$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)O(1-4Cアルキル)$ 、および $(1-4C)$ ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

30

## 【0129】

Yは、任意にハロゲン、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $CF_3$ 、および $CHF_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

## 【0130】

Xは、 $-CH_2-$ であり、

## 【0131】

$R^3$ は、Hまたは $(1-4Cアルキル)$ であり、

## 【0132】

各 $R^4$ は、ハロゲン、 $(1-4C)$ アルキル、OH、 $(1-4C)$ アルコキシ、 $NH_2$ 、 $NH(1-4Cアルキル)$ 、および $CH_2OH$ から独立して選択され、

40

## 【0133】

nは、0、1、または2である。

## 【0134】

式I cの一実施形態において、 $NR^bR^c$ により形成されたヘテロ環式環は、任意にF、OH、メチル、OMe、 $OC(=O)C(CH_3)_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $CH_2OH$ から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている。

## 【0135】

式I cの一実施形態において、 $NR^bR^c$ により形成されたヘテロ環式環は、任意にOH、 $(1-4Cアルキル)$ 、および $-O(1-4Cアルキル)$ から独立して選択される、

50

1個または2個の置換基、例えばOH、Me、およびOMe、で置換された4員アザ環式(cyclic)環である。

【0136】

式Ibの一実施形態において、Yは、任意に1個以上のハロゲン原子で置換されたフェニルである。式Icの一実施形態において、Yは、任意に1個または2個のフッ素原子で置換されたフェニルである。

【0137】

式Ibの化合物はまた、式Idの化合物を含み、式中、

【0138】

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

10

【0139】

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、

【0140】

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にまたはN、O、およびSO<sub>2</sub>から選択される第2の環ヘテロ原子基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、(1-4C)アルキル、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

【0141】

Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

20

【0142】

Xは、-CH<sub>2</sub>-であり、

【0143】

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

【0144】

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)、およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

【0145】

nは、0、1、または2である。

30

【0146】

式Idの一実施形態において、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にOH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている。

【0147】

式Idの一実施形態において、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にOH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。

40

【0148】

式Idの一実施形態において、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にOH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている5員アザ環式環である。

【0149】

式Idの特定の実施形態において、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、任意にOHおよびMeから独立して選択される1個または2個の置換基で置換された5員アザ環式環を形成する。

【0150】

式Idの一実施形態において、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にO

50

H、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換された6員アザ環式環である。

【0151】

式I dの一実施形態において、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にOHおよび(1-4C)アルキルから独立して選択される1個または2個の置換基、例えばOHおよびMe、で置換された6員アザ環式環である。

【0152】

式I dの一実施形態において、Yは、任意に1個以上のハロゲン原子で置換されたフェニルである。式I dの一実施形態において、Yは、任意に1個または2個のフッ素原子で置換されたフェニルである。

10

【0153】

式I cまたはI dの一実施形態において、nは、0または1である。

【0154】

式I cまたはI dの一実施形態において、R<sup>3</sup>は、水素である。

【0155】

式I cまたはI dの一実施形態において、R<sup>1</sup>は、水素である。

【0156】

式Iの化合物は、式I eの化合物を含み、式中、

【0157】

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

20

【0158】

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、

【0159】

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にハロゲン、OH、(1-4Cアルキル)、(1-4C)アルコキシ、-OC(=O)(1-4Cアルキル)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、および(1-4C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

【0160】

あるいは、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、O、およびSO<sub>2</sub>から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、このヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、(1-4C)アルキル、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

30

【0161】

Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換され、

【0162】

Xは、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

【0163】

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

40

【0164】

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)、およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

【0165】

nは、0、1、または2である。

【0166】

式Iの化合物は、式I fの化合物を含み、式中、

【0167】

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

50

## 【0168】

R<sup>2</sup>は、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、(1-4C)ヒドロキシアルキル、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、-(1-4Cアルキル)NH<sub>2</sub>、-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)、-(1-4Cアルキル)N(1-4Cアルキル)<sub>2</sub>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>1</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任意にNH SO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されたフェニル、または任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NHMe、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、またはC(=O)OR<sup>g</sup>で置換された(3-6C)<sup>e</sup>シクロアルキルであり、

## 【0169】

hetAr<sup>1</sup>は、1~3個の窒素原子を有する5員ヘテロアリアル環であり、

10

## 【0170】

hetAr<sup>2</sup>は、少なくとも1個の窒素環原子を有し、任意にNおよびSから独立して選択される第2の環ヘテロ原子を有する、5~6員ヘテロアリアル環であり、このヘテロアリアル環は、任意に(1-4Cアルキル)、ハロゲン、-(1-4C)アルコキシ、およびNH(1-4Cアルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

## 【0171】

hetCyc<sup>1</sup>は、任意に(1-4Cアルキル)およびCO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換された、炭素結合4~6員アザ環式環であり、

20

## 【0172】

hetCyc<sup>2</sup>は、(1-4C)アルキルから選択される置換基で置換されたピリジノンまたはピリダジノン環であり、

## 【0173】

R<sup>e</sup>は、Hまたは(1-4C)アルキルであり、

## 【0174】

R<sup>f</sup>は、H、(1-4C)アルキル、または(3-6C)シクロアルキルであり、

## 【0175】

あるいは、NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>は、任意にNおよびOから選択される追加の環ヘテロ原子を有する、5~6員アザ環式環を形成し、このアザ環式環は、任意にOHで置換され、

30

## 【0176】

R<sup>g</sup>は、Hまたは(1-6C)アルキルであり、

## 【0177】

Yは、(i)任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニル、あるいは(ii)NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアル環であり、このヘテロアリアル環は、1個以上のハロゲン原子で置換され、

## 【0178】

Xは、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

## 【0179】

R<sup>d</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

40

## 【0180】

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

## 【0181】

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)、およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

## 【0182】

nは、0、1、2、3、4、5、または6である。

## 【0183】

式Ifの一実施形態において、Yは、ハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、お

50

よび  $\text{CHF}_2$  から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されたフェニルである。

【0184】

式 I f の一実施形態において、Y は、N および S から選択される環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環ヘテロアリールであり、このヘテロアリール環は任意に 1 個以上のハロゲン原子で置換されている。

【0185】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) フルオロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、-(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、(1 - 4 C アルキル)  $\text{hetAr}^1$ 、および -(1 - 4 C アルキル)  $\text{NH}$  (1 - 4 C アルキル) から選択される。

【0186】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、メチル、イソプロピル、tert - ブチル、 $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、および  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、2 - (1, 2, 4 - トリアゾリル) プロパン - 2 - イル、ならびに  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$  から選択される。

【0187】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、任意に (1 - 4 C アルキル)、CN、OH、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル)、または  $\text{CO}_2\text{H}$  で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチル環である。

【0188】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、 $\text{hetAr}^2$ 、 $\text{hetCyc}^1$ 、および  $\text{hetCyc}^2$  から選択される。

【0189】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、(i) 任意に (1 - 4 C アルキル)、ハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、および  $\text{NH}$  (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリル環が含まれる、(ii) 任意に (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、および  $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、炭素結合アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニル環が含まれる、ならびに (iii) (1 - 4 C) アルキルから選択される置換基で置換されたピリジノンまたはピリダジノン環である、から選択される。

【0190】

式 I f の一実施形態において、 $R^2$  は、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$  または  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$  である。

【0191】

式 I の化合物は、式 I g の化合物を含み、式中、

【0192】

$R^1$  は、H または (1 - 6 C アルキル) であり、

【0193】

$R^2$  は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  であり、

【0194】

$R^b$  は、H または (1 - 6 C アルキル) であり、

【0195】

$R^c$  は、H、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、 $\text{hetAr}^3$ 、またはフェニルであり、このフェニルは、任意にハロゲン、CN、 $\text{CF}_3$ 、および -(1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換され、

【0196】

$\text{hetAr}^3$  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し、任意に (1 - 4 C) アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり、

【0197】

10

20

30

40

50

Yは、(i)任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニル、あるいは(ii)NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は、1個以上のハロゲン原子で置換され、

【0198】

Xは、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり、

【0199】

R<sup>d</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

【0200】

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

【0201】

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)、およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

【0202】

nは、0、1、2、3、4、5、または6である。

【0203】

式I gの一実施形態において、Yは、ハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである。

【0204】

式I gの一実施形態において、Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員環ヘテロアリアルであり、このヘテロアリアル環は任意に1個以上のハロゲン原子で置換されている。

【0205】

式I gの一実施形態において、R<sup>c</sup>は、H、Me、t-ブチル、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、およびCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、ジチルイソオキサゾリル、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、シアノフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、およびトリメトキシフェニルから選択される。より具体的な例には、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、2-4-ジクロロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ジクロロフェニル、および3,4,5-トリメトキシフェニルが含まれる。

【0206】

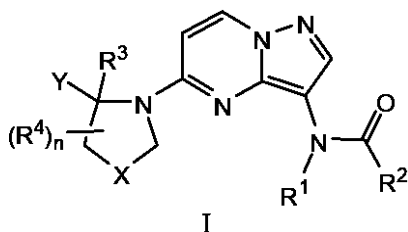
式I gの一実施形態において、nは、0、1、または2である。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

一般式I

【化155】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、(1-4C)ヒドロキシアルキル、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、-(1-4Cアルキル)NH<sub>2</sub>、-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)、-(1-4Cアルキル)N(1-4Cアルキル)<sub>2</sub>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>1</sup>、hetCyc<sup>2</sup>

10

20

30

40

50

、任意に  $\text{NHSO}_2$  (1 - 4 C アルキル) で置換されたフェニル、または任意に (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OMe}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHMe}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$  もしくは  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$  で置換された (3 - 6 C) シクロアルキルであり、

$\text{R}^b$  は、 $\text{H}$  または (1 - 6 C アルキル) であり、

$\text{R}^c$  は、 $\text{H}$ 、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、 $\text{hetAr}^3$ 、またはフェニルであり、前記フェニルは、任意にハロゲン、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、および - O (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換され、

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  は、環窒素原子を有する 4 員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にハロゲン、 $\text{OH}$ 、(1 - 4 C アルキル)、(1 - 4 C) アルコキシ、 $-\text{OC}(=\text{O})(1 - 4 \text{C アルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1 - 4 \text{C アルキル})$ 、および (1 - 4 C) ヒドロキシアルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか、

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意に  $\text{N}$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{SO}_2$  から選択される第 2 の環ヘテロ原子または基を有する、5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意に  $\text{OH}$ 、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、(1 - 4 C) アルキル、 $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル)、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1 - 4 \text{C アルキル})$ 、およびオキソから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されているか、

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  は、環窒素原子を有し、任意に  $\text{N}$  および  $\text{O}$  から選択される第 2 の環ヘテロ原子を有する、7 ~ 8 員架橋ヘテロ環式環を形成し、前記環は、任意に  $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル) で置換され、

$\text{hetAr}^1$  は、1 ~ 3 個の環窒素原子を有する 5 員ヘテロアリアル環であり、

$\text{hetAr}^2$  は、少なくとも 1 個の窒素環原子を有し、任意に  $\text{N}$  および  $\text{S}$  から独立して選択される第 2 の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、前記ヘテロアリアル環は、任意に (1 - 4 C アルキル)、ハロゲン、-(1 - 4 C) アルコキシ、および  $\text{NH}(1 - 4 \text{C アルキル})$  から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換され、

$\text{hetCyc}^1$  は、任意に (1 - 4 C アルキル)、および  $\text{CO}_2$  (1 - 4 C アルキル) から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、炭素結合 4 ~ 6 員アザ環式環であり、

$\text{hetCyc}^2$  は、任意に (1 - 4 C) アルキルから選択される置換基で置換されたピリジノンまたはピリダジノン環であり、

$\text{hetAr}^3$  は、 $\text{N}$  および  $\text{O}$  から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有し、任意に (1 - 4 C) アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換された、5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、

$\text{R}^e$  は、 $\text{H}$  または (1 - 4 C) アルキルであり、

$\text{R}^f$  は、 $\text{H}$ 、(1 - 4 C) アルキル、または (3 - 6 C) シクロアルキルであり、

あるいは、 $\text{NR}^e\text{R}^f$  は、任意に  $\text{N}$  および  $\text{O}$  から選択される追加の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員アザ環式環を形成し、前記アザ環式環は、任意に  $\text{OH}$  で置換され、

$\text{R}^g$  は、 $\text{H}$  または (1 - 6 C) アルキルであり、

$\text{Y}$  は、(i) 任意にハロゲン、(1 - 4 C) アルコキシ、 $\text{CF}_3$ 、および  $\text{CHF}_2$  から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されたフェニル、または (ii)  $\text{N}$  および  $\text{S}$  から選択される環ヘテロ原子を有する、5 ~ 6 員環ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアル環は、任意に 1 個以上のハロゲン原子で置換され、 $\text{X}$  は、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、または  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$  であり、

$\text{R}^d$  は、 $\text{H}$  または (1 - 4 C アルキル) であり、

$\text{R}^3$  は、 $\text{H}$  または (1 - 4 C アルキル) であり、

各  $\text{R}^4$  は、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、 $\text{OH}$ 、(1 - 4 C) アルコキシ、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(1 - 4 \text{C アルキル})$ 、および  $\text{CH}_2\text{OH}$  から独立して選択され、

$n$  は、0、1、2、3、4、5、または 6 である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(項目2)

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、(1-4C)ヒドロキシアルキル、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、-(1-4Cアルキル)NH<sub>2</sub>、-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)、-(1-4Cアルキル)N(1-4Cアルキル)<sub>2</sub>、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>1</sup>、hetCyc<sup>2</sup>、任意にNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されたフェニル、または任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、Ome、NH<sub>2</sub>、NHMe、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、もしくはCO<sub>2</sub>Hで置換された(3-6C)シクロアルキルである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>である、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、前記環は、任意にハロゲン、OH、(1-4Cアルキル)、(1-4C)アルコキシ、-OC(=O)(1-4Cアルキル)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、および(1-4C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されたか、

あるいは、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、OおよびSO<sub>2</sub>から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、(1-4C)アルキル、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4Cアルキル)およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか、

あるいは、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、環窒素原子を有し、任意にNおよびOから選択される第2の環ヘテロ原子を有する、7~8員架橋ヘテロ環式環を形成し、前記環は、任意にCO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されている、項目1~3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

R<sup>c</sup>は、H、(1-4C)アルキル、(1-4C)ヒドロキシアルキル、hetAr<sup>3</sup>、またはフェニルであり、前記フェニルは、任意にハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>および-O(1-4Cアルキル)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されている、項目1~3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

R<sup>2</sup>は、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、-(1-4Cアルキル)hetAr<sup>1</sup>、または-(1-4Cアルキル)NH(1-4Cアルキル)である、項目1または2に記載の化合物。

(項目7)

R<sup>2</sup>は、hetAr<sup>2</sup>、hetCyc<sup>1</sup>、またはhetCyc<sup>2</sup>である、項目1または2に記載の化合物。

(項目8)

R<sup>2</sup>は、任意にNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)で置換されたフェニルである、項目1または2に記載の化合物。

(項目9)

R<sup>2</sup>は、任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、またはCO<sub>2</sub>Hで置換された、(3-6C)シクロアルキルである、項目1に記載の化合物。

(項目10)

R<sup>2</sup>は、C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>またはC(=O)OR<sup>g</sup>である、項目1に記載の化合物。

(項目11)

Xは、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である、項目1~10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

Xは、-CH<sub>2</sub>-である、項目11に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目13)

Xは、 $\text{CH}_2\text{O}$ -である、項目1~10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目14)

Xは、 $-\text{CH}_2\text{NR}^d$ -である、項目1~10のいずれか一項に記載の化合物。

(項目15)

Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $\text{CF}_3$ および $\text{CHF}_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルである、項目1~14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

Yは、フェニル、3-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチル-5-フルオロフェニル、2-ジフルオロメチル-5-フルオロフェニル、または3-クロロ-5-フルオロフェニルである、項目15に記載の化合物。

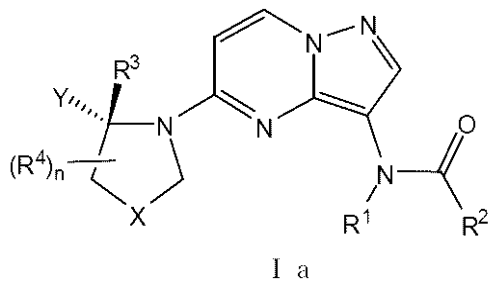
(項目17)

Yは、NおよびSから選択される環ヘテロ原子を有する、5~6員ヘテロアリアル環であり、前記環は、任意に一個以上のハロゲン原子で置換されている、項目1~14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

Yは、図Ia。

【化156】



の絶対配置を有する、項目1~17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

$R^3$ は、Hである、項目1~18のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

$R^1$ は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

$R^2$ は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ であり、

$\text{NR}^b\text{R}^c$ は、窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にハロゲン、OH、(1-4Cアルキル)、(1-4C)アルコキシ、 $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{Cアルキル})$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{Cアルキル})$ 、および(1-4C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されているか、

あるいは、 $\text{NR}^b\text{R}^c$ は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、Oおよび $\text{SO}_2$ から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、(1-4C)アルキル、 $\text{CO}_2(1-4\text{Cアルキル})$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{Cアルキル})$ 、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、 $\text{CF}_3$ および $\text{CHF}_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

Xは、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、

$R^3$ は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

各 $R^4$ は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、 $\text{NH}_2$

、NH(1-4Cアルキル)およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、  
nは、0、1、または2である、項目1に記載の化合物。

(項目21)

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、窒素である環ヘテロ原子を有し、任意にN、OおよびSO<sub>2</sub>から選択される第2の環ヘテロ原子または基を有する、5~6員ヘテロ環式環を形成し、前記ヘテロ環式環は、任意にOH、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、(1-4C)アルキル、CO<sub>2</sub>(1-4Cアルキル)、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、およびオキソから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、Yは、任意に(1-4C)アルキル、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

Xは、-CH<sub>2</sub>-であり、

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

nは、0、1、または2である、項目20に記載の化合物。

(項目22)

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成された前記ヘテロ環式環は、任意にOH、F、NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、メチル、エチル、イソプロピル、CO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、およびオキソから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている、項目21に記載の化合物。

(項目23)

Yは、任意に1個以上のハロゲン原子で置換されたフェニルである、項目22に記載の化合物。

(項目24)

Yは、任意に1個または2個のフッ素原子で置換されたフェニルである、項目23に記載の化合物。

(項目25)

R<sup>1</sup>は、Hまたは(1-6Cアルキル)であり、

R<sup>2</sup>は、NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>であり、

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>は、環窒素原子を有する4員ヘテロ環式環を形成し、前記環は、任意にハロゲン、OH、(1-4Cアルキル)、(1-4C)アルコキシ、-OC(=O)(1-4Cアルキル)、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)O(1-4Cアルキル)、および(1-4C)ヒドロキシアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され、

Yは、任意にハロゲン、(1-4C)アルコキシ、CF<sub>3</sub>、およびCHF<sub>2</sub>から独立して選択される1個以上の置換基で置換されたフェニルであり、

Xは、-CH<sub>2</sub>-であり、

R<sup>3</sup>は、Hまたは(1-4Cアルキル)であり、

各R<sup>4</sup>は、ハロゲン、(1-4C)アルキル、OH、(1-4C)アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH(1-4Cアルキル)およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択され、

nは、0、1、または2である、項目20に記載の化合物。

(項目26)

NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>により形成されたヘテロ環式環は、任意にF、OH、メチル、OMe、OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、およびCH<sub>2</sub>OHから独立して選択される1個または2個の置換基で置換されている、項目25に記載の化合物。

(項目27)

Yは、任意に1個以上のハロゲン原子で置換されたフェニルである、項目26に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 28)

Y は、任意に 1 個または 2 個のフッ素原子で置換されたフェニルである、項目 27 に記載の化合物。

(項目 29)

n は、0 または 1 である、項目 20 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 30)

R<sup>3</sup> は、水素である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

R<sup>1</sup> は、水素である、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、または塩酸塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤またはキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 34)

哺乳動物における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、またはクルーズ・トリパノソーマ感染を治療するための方法であって、治療上有効な量の項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 35)

哺乳動物における骨溶解疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

(項目 36)

哺乳動物における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、またはクルーズ・トリパノソーマ感染の治療における使用のための、項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 37)

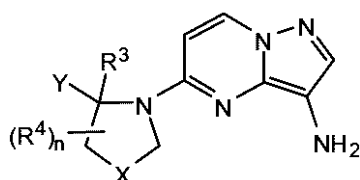
哺乳動物における骨溶解疾患の治療における使用のための、項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 38)

項目 1 に記載の化合物の調製のためのプロセスであって、前記プロセスは、

(a) R<sup>2</sup> が NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> である式 I の化合物の場合、式 I I

【化 157】



I I

の対応する化合物を、式 HNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> を有する化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させること、または、

(b) R<sup>2</sup> が NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> であり、R<sup>b</sup> が H である式 I の化合物の場合、式 I I の対応する化合物を、式 O=C=N-R<sup>c</sup> を有する化合物と反応させること、または、

(c) R<sup>2</sup> が hetAr<sup>2</sup>、または任意に NHSO<sub>2</sub> (1-4Cアルキル) で置換されたフェニル環である式 I の化合物の場合、式 I I の対応する化合物を、式 HOC(=O)R<sup>2</sup> を有する対応する化合物と、カップリング試薬および塩基の存在下で反応させること、または、

10

20

30

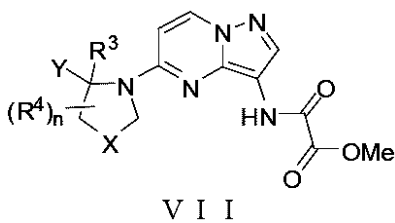
40

50

(d)  $R^2$  が (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) フルオロアルキル、 $CF_3$ 、(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、または任意に (1 - 4 C アルキル)、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $CO_2$  (1 - 4 C アルキル) もしくは  $CO_2H$  で置換された (3 - 6 C) シクロアルキルである式 I の化合物の場合、式 I I の対応する化合物を、式  $(R^2CO)_2O$  を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、または、

(e)  $R^2$  が (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) フルオロアルキル、 $CF_3$ 、(1 - 4 C) ヒドロキシアルキル、または任意に (1 - 4 C アルキル)、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $CO_2$  (1 - 4 C アルキル)、もしくは  $CO_2H$  で置換された (3 - 6 C) シクロアルキルである式 I の化合物の場合、式 I I の対応する化合物を、式  $HOC(=O)R^2$  を有する対応する化合物と、カップリング試薬および塩基の存在下で反応させること、

(f)  $R^2$  が  $C(=O)NR^eR^f$  である式 I の化合物の場合、式 V I I



の化合物を、式  $HNR^eR^f$  を有する化合物と、塩基の存在下で反応させること、または

(g)  $R^2$  が  $C(=O)OR^g$  である式 I の化合物の場合、式 I I の化合物を、メチル 2 - クロロ - 2 - オキソアセテートと反応させ、 $R^g$  が H である式 I の化合物を調製するために、水酸化アルカリで処理することと、

所望により任意の保護基を除去もしくは付加し、所望により塩を形成することと、を含む、プロセス。

【発明を実施するための形態】

【0 2 0 7】

本発明による特定の化合物は、1 個以上の不斉中心を含有してもよく、したがってラセミ混合物またはジアステレオマー混合物等の異性体の混合物として、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る。ジアステレオマー、鏡像異性体、およびアトロプ異性体、ならびに、ラセミ混合物等のそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体が、本発明の一部を形成することが意図される。

【0 2 0 8】

本明細書に示される構造において、任意の特定のキラル原子の立体化学が指定されている場合、全ての立体異性体が本発明の化合物として企図され、含まれる。立体化学が、具体的配置を表す塗りつぶされた楔形または点線により指定される場合、その立体異性体はそのように指定、かつ定義される。

【0 2 0 9】

また、式 I の特定の化合物は、式 I のさらなる化合物の中間体として使用され得ることが理解される。

【0 2 1 0】

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 の化合物の調製および / または精製のための、ならびに / または式 I の化合物の鏡像異性体の分離のための中間体として有用となり得る、そのような化合物の他の塩を含む。塩の具体例には、硫酸水素塩、塩酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【0 2 1 1】

さらに、式 I の化合物またはその塩は、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は、本発明の範囲に含まれることが理解される。

【0212】

式Iの化合物はまた、1個以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含む。例えば、本発明の化合物は、1個以上の水素原子が、重水素またはトリチウムで置換された、あるいは1個以上の炭素原子が、 $^{13}\text{C}$  - または  $^{14}\text{C}$  濃縮炭素で置換された化合物を含み、本発明の範囲内である。

【0213】

「(1-4C)アルキル」という用語は、本明細書において使用されるとき、それぞれ1~4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。例には、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-ブチル、および2-メチル-2-プロピルが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0214】

「(1-4C)アルコキシ」という用語は、本明細書において使用されるとき、それぞれ1~4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し、このラジカルは酸素原子上にある。

【0215】

「(1-4C)ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書において使用されるとき、それぞれ1~4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し、水素原子のうちの一つは、OH基で置換されている。

【0216】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを含む。

20

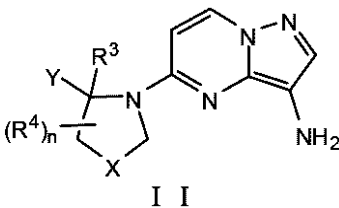
【0217】

別の態様によれば、本発明は、本明細書において定義されるような式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩の調製のためのプロセスを提供し、

【0218】

(a)  $\text{R}^2$  が、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  である式Iの化合物の場合、式II

【化29】



30

【0219】

の対応する化合物を、式  $\text{HN R}^b\text{R}^c$  を有する化合物と、カップリング試薬の存在下で反応させること、または、

【0220】

(b)  $\text{R}^2$  は、 $\text{NR}^b\text{R}^c$  であり、 $\text{R}^b$  が、Hである式Iの化合物の場合、式IIの対応する化合物を、式  $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^c$  を有する化合物と反応させること、または、

【0221】

(c)  $\text{R}^2$  が、het Ar<sup>2</sup> または任意に  $\text{NH SO}_2$  (1-4Cアルキル) で置換されたフェニル環である式Iの化合物の場合、式IIの対応する化合物を、式  $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$  を有する対応する化合物と、カップリング試薬および塩基の存在下で反応させること、または、

40

【0222】

(d)  $\text{R}^2$  が、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、(1-4C)ヒドロキシアルキル、または任意に(1-4Cアルキル)、CN、OH、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CO}_2$  (1-4Cアルキル)、もしくは  $\text{CO}_2\text{H}$  で置換された(3-6C)シクロアルキルである式Iの化合物の場合、式IIの対応する化合物を、式  $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$  を有する対応する化合物と、塩基の存在下で反応させること、または、

50

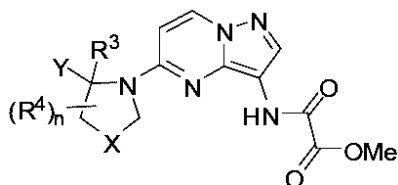
## 【0223】

(e)  $R^2$  が、(1-4C)アルキル、(1-4C)フルオロアルキル、 $CF_3$ 、(1-4C)ヒドロキシアリル、または任意に(1-4Cアルキル)、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $CO_2$ (1-4Cアルキル)、もしくは $CO_2H$ で置換された(3-6C)シクロアルキルである式Iの化合物の場合、式IIの対応する化合物を、式 $HOC(=O)R^2$ を有する対応する化合物と、カップリング試薬および塩基の存在下で反応させること、または

## 【0224】

(f)  $R^2$  が、 $C(=O)NR^eR^f$ である式Iの化合物の場合、式VII

## 【化30】



VII

10

## 【0225】

の化合物を、式 $HNR^eR^f$ を有する化合物と、塩基下で反応させること、または、

## 【0226】

(g)  $R^2$  が、 $C(=O)OR^g$ である式Iの化合物の場合、式IIの化合物を、メチル2-クロロ-2-オキサセテートと反応させ、 $R^g$ がHである式Iの化合物を調製するため、水酸化アルカリで処理すること、

20

## 【0227】

所望により任意の保護基を除くは付加し、所望により塩を形成すること、を含む。

## 【0228】

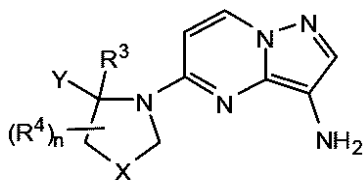
方法(a)および(e)を参照すると、好適なカップリング試薬の例には、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ホスゲン、およびbis(トリクロロメチル)炭酸塩が含まれる。反応は、任意にDIEA(ジイソプロピルエチルアミン)等のアミン塩基の存在下で行われる。好適な溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、THF、およびDMFを含む。反応は、周囲温度で都合よく行われる。

## 【0229】

式II

30

## 【化31】



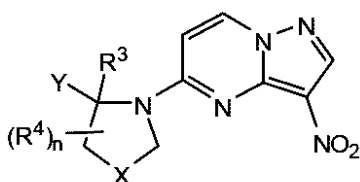
II

## 【0230】

の化合物を、式III

40

## 【化32】



III

## 【0231】

の対応する化合物を、標準的還元条件下で還元することにより、例えば、式IIの化合

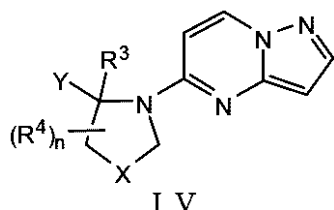
50

物を、酸性条件下、例えば  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和水溶性)、 $\text{HCl}$ 、または酢酸等の酸の存在下で亜鉛粉と反応させることにより、調製することができる。そのような標準的還元条件の別の例は、式 I I の対応する化合物に対し、貴金属触媒の存在下において水素雰囲気下で反応する式 I I I の化合物を含む。

【 0 2 3 2 】

式 I I I の化合物は、式 I V

【 化 3 3 】



10

【 0 2 3 3 】

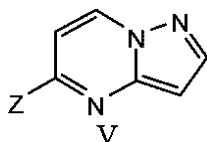
の化合物を有する対応の化合物を、ニトロ化することにより、当該技術分野において知られた標準的ニトロ化条件下を使用して、例えば、式 I V の対応する化合物を、TFA または濃硫酸等の活性化剤の存在下で硝酸と反応させることにより、調製することができる。

【 0 2 3 4 】

式 I V の化合物は、Z がハロゲン (例えば Cl) 等の脱離基または原子である式 V

20

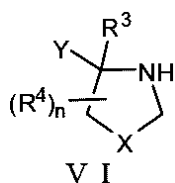
【 化 3 4 】



【 0 2 3 5 】

を有する対応する化合物を、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $n$ 、 $X$ 、および  $Y$  が本明細書において定義される通りである式 V I

【 化 3 5 】



30

【 0 2 3 6 】

を有する対応する化合物と、アルコール (例えば  $n$ -ブタノールまたはイソプロパノール) 等の好適な溶媒中で、高温、例えば  $100 \sim 180$  の温度、例えば約  $140$  の温度でカップリングすることにより、調製することができる。式 V の化合物は、市販されているか、または当該技術分野において知られた標準的方法により調製することができる。

40

【 0 2 3 7 】

式 I I および I I I の化合物はまた、新規であり、本発明のさらなる実施形態を提供すると考えられる。

【 0 2 3 8 】

方法 (b) を参照すると、好適な溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、THF、および DMF を含む。反応は、周囲温度で都合よく行われる。

【 0 2 3 9 】

方法 (c) を参照すると、好適なカップリン試薬は、HATU、HBTU、TBTU、DCC ( $N, N'$ -ジクロロヘキシルカルボジイミド)、DIEC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)、および当業者に周知の他のいずれのカ

50

カップリング試薬も含む。好適な塩基は、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) およびトリエチルアミン等のアミン塩基を含む。好適な溶媒は、DMF および  $CH_3CN$  を含む。反応は、0 ~ 周囲温度で都合よく行われる。

【0240】

方法 (d) を参照すると、好適な塩基は、ピリジンまたはトリエチルアミン等のアミン塩基を含み、かつ好適なカップリング試薬は、HATU、HBTU、TBTU、DCC (N, N'-ジクロロヘキシルカルボジイミド)、DIEC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)、および当業者に周知の他のいずれのカップリング試薬も含む。好適な溶媒は、ジクロロメタンおよびジクロロエタンを含む。反応は、0 ~ 周囲温度で都合よく行われる。

10

【0241】

TrkA 阻害剤として作用する化合物の能力は、実施例 A および B に記載されるアッセイにより実証され得る。TrkB 阻害剤として作用する化合物の能力は、実施例 B に記載されるアッセイにより実証され得る。

【0242】

式 I の化合物は、癌、手術、および骨折に関連した急性および慢性疼痛の治療に有用である。TrkA および / または TrkB の阻害剤である特定の化合物は、炎症性疼痛、神経因性疼痛、ならびに、癌、手術、および骨折に関連した疼痛を含む、複数種類の疼痛の治療に有用となり得る。

20

【0243】

式 I の化合物はまた、神経芽細胞腫、卵巣、膵臓、および結腸直腸癌を含む癌の治療に有用である。

【0244】

式 I の化合物はまた、炎症および特定の感染性疾患の治療に有用である。

【0245】

さらに、式 I の化合物はまた、間質性膀胱炎 (IC)、膀胱痛症候群 (PBS)、尿失禁、喘息、拒食症、アトピー性皮膚炎、および乾癬の治療に使用することができる。

【0246】

式 I の化合物はまた、Sp35 - TrkA 相互作用のブロックにより、髄鞘形成、ニューロンの生存、およびオリゴデンドロサイト分化を促進することで、脱髄および髄鞘形成不全の治療に使用することもできる。

30

【0247】

TrkA および TrkB の阻害剤である式 I の化合物は、炎症性疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、ならびに、癌に関連した疼痛を含む、複数種類の疼痛の治療に有用となり得る。

【0248】

式 I の化合物は、骨関連疾患 (例えば、骨吸収が関与する疾患) の治療における有効性により、治療価値を有し得る。骨関連疾患の例には、転移性骨疾患、治療誘導性の骨量減少、骨粗しょう症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、パジェット病、および歯周病が含まれる。骨粗しょう症は、(1) 女性における閉経、(2) 男性もしくは女性における加齢、(3) 最大骨量に到達しない結果となる、小児期および青年期の間の準最適な骨成長、ならびに / または (4) 他の疾患状態、摂食障害、薬物療法、および / または医療に続発する骨量減少に起因し得る。

40

【0249】

本発明により治療され得る他の骨溶解疾患は、より限局性である。具体例は、転移性腫瘍誘導性骨溶解である。この状態においては、骨癌または骨転移は、疼痛、骨の弱体化および骨折を引き起こす限局性骨溶解を誘導する。そのような限局性骨溶解はまた、骨中に腫瘍のためのより広い空間を形成し、骨基質から成長因子を放出することにより、腫瘍をより大きく成長させる。現在腫瘍誘導性骨溶解をもたらすことが知られている癌には、血液悪性腫瘍 (例えば、骨髄腫およびリンパ腫) ならびに充実性腫瘍 (例えば、乳癌、前立

50

腺癌、肺癌、腎臓癌、および甲状腺癌)が含まれ、これらの全てが、本発明により治療されることが企図される。

【0250】

本明細書において使用されるとき、治療という用語は、予防および既存の状態の治療を含む。

【0251】

したがって、本発明の別の態様は、哺乳動物における疾患または病状を治療する方法を提供し、疾患または病状は、阻害剤、またはTrkAおよび/またはTrkBで治療可能であり、方法は、障害を治療または予防するために効果的な量の、式Iの1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することを含む。具体的実施形態において、本発明は、哺乳動物における疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、またはクルーズ・トリパノソーマ感染を治療する方法であって、治療上有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

10

【0252】

別の実施形態において、本発明は、哺乳動物における骨溶解疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0253】

本発明の化合物は、同じまたは異なる作用機序により機能する、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用することができる。かかる結合治療は、治療の個々の成分の同時、連続的、または別々の投与を経由することにより達成することができる。例には、抗炎症性化合物、ステロイド(例えば、デキサメタゾン、コルチゾン、およびフルチカゾン)、NSAID(例えば、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、およびケトプロフェン)およびオピオイド(例えば、モルヒネ)等の鎮痛薬、ならびに化学療法薬剤が含まれる。

20

【0254】

腫瘍内科学の分野において、各癌患者を治療するため、治療の異なる形態の組み合わせの使用の実践が一般である。腫瘍内科学において、本発明の組成物に加え、かかる結合治療の他の成分(複数可)は、例えば、手術、放射線療法、化学療法、シグナル伝達阻害剤および/またはモノクローナル抗体で有り得る。

30

【0255】

したがって、式Iの化合物は、阻害剤、アルキル化試薬、代謝拮抗薬、アンチセンスDNA、またはRNA、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、シグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答修飾物質、抗ホルモン薬、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン細胞増殖抑制剤、標的抗体、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ならびにプレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害剤から選択される、1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0256】

「有効な量」という語句が、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与される場合、(i)阻害剤またはTrkAおよび/またはTrkBで治療され得る特定の疾患、状態、または障害を治療または予防する、(ii)特定の疾患、状態、または障害の1つ以上の症状を軽減、改善、または排除する、あるいは、(iii)本明細書に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つ以上の症状の発症を予防または遅延させるために十分な化合物の量を意味する。

40

【0257】

そのような量に対応する式Iの化合物の量は、具体的な化合物、疾患状態およびその重症度、治療を必要とする哺乳動物の識別情報(例えば、体重)等の因子に依存して変動するが、それでも当業者により慣例的に決定され得る。

【0258】

50

本明細書において使用されるとき、「哺乳動物」は、本明細書に記載の疾患を有する、またはその発症のリスクを有する温血動物を指し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、ネズミ、ハムスター、およびヒトを含む霊長類を含むが、これらに限定されない。

【0259】

本発明の化合物は、任意の好都合な経路で、例えば、胃腸管（例えば、経直腸もしくは経口で）、鼻、肺、筋肉、または脈管内に、あるいは皮膚を通してまたは経皮的に投与することができる。化合物は、任意の好都合な投与形態で、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、溶液、懸濁液、シロップ、噴霧剤、坐剤、ゲル剤、エマルジョン、パッチ等で投与することができる。そのような組成物は、医薬製剤において従来の成分、例えば、希釈剤、キャリア、pH調製剤、甘味剤、充填剤、およびさらなる活性剤を含有することができる。非経口投与が望ましい場合、組成物は無菌であり、注射または輸液に好適な溶液または懸濁液の形態である。そのような組成物は、本発明のさらなる態様を形成する。

10

【0260】

別の態様によれば、本発明は、上に定義されるような式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。一実施形態において、薬学的組成物は、薬学的に許容される希釈剤またはキャリアとともに式Iの化合物を含む。

【0261】

別の態様によれば、本発明は、本明細書に記載される1つ以上の状態等のTrkAおよび/またはTrkB媒介状態等、阻害剤、またはTrkAおよび/またはTrkBで治療可能な状態の治療等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を提供する。

20

【0262】

さらなる態様によれば、本発明は、上に記載のような状態等のTrkAおよび/またはTrkB媒介状態等、TrkAおよび/またはTrkBの阻害剤で治療可能な状態の治療における、式Iの化合物またはその薬学的に受容される塩の使用を提供する。一実施形態において、本発明は、疼痛、癌、炎症、神経変性疾患、またはクルーズ・トリパノソーマ感染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を提供する。

【0263】

一実施形態において、本発明の化合物は、以下のいずれかから選択される：

30

【0264】

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド、

【0265】

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素、

【0266】

(R)-1-tert-ブチル-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)尿素、

40

【0267】

(R)-1-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-フェニル尿素、

【0268】

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)イソブチラミド(イソブチラミド)、

【0269】

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキサミド、

50

- 【0270】  
 (R) - N - (5 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、
- 【0271】  
 (R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、
- 【0272】  
 (R) - N - (5 - (2 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)モルホリン - 4 - カルボキサミド； 10
- 【0273】  
 N - (5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、
- 【0274】  
 (R) - N - (5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、
- 【0275】  
 (R) - N - (5 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、 20
- 【0276】  
 (R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)モルホリン - 4 - カルボキサミド、
- 【0277】  
 (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、 30
- 【0278】  
 (3R, 4R) - N - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、
- 【0279】  
 (R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド、
- 【0280】  
 (R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド、 40
- 【0281】  
 (R) - 1 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル)尿素、
- 【0282】  
 (R) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)尿素、
- 【0283】  
 (R) - 1 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピ 50

ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) 尿素、  
【 0 2 8 4 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 8 5 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチアゼチジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 8 6 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) モルホリン - 4 - カルボキサミド、

【 0 2 8 7 】

( S ) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

【 0 2 8 8 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 8 9 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 9 0 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - エチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 9 1 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 9 2 】

N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 9 3 】

( S ) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

【 0 2 9 4 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロライド、

【 0 2 9 5 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド、

【 0 2 9 6 】

( R ) - メチル 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシレート、

【0297】

(R)-1-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸、

【0298】

(S)-N-(5-(R)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、

【0299】

(R)-N-(5-(R)-2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、

【0300】

(S)-N-(5-(R)-2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、

【0301】

(R)-N-(5-(2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0302】

(R)-N-(5-(R)-2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0303】

(S)-N-(5-(R)-2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0304】

(R)-N-(5-(R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド、

【0305】

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0306】

(R)-N-(5-(R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0307】

(S)-N-(5-(R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド、

【0308】

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピバルアミド

【0309】

(R)-tert-ブチル3-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

【 0 3 1 0 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) アゼチジン - 3 - カルボキサミド、

【 0 3 1 1 】

( R ) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、

【 0 3 1 2 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド、

【 0 3 1 3 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド、

【 0 3 1 4 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロパンカルボキサミド、

【 0 3 1 5 】

( R ) - 1 - シアノ - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) シクロプロパンカルボキサミド、

【 0 3 1 6 】

( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド、

【 0 3 1 7 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパンアミド、

【 0 3 1 8 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( イソプロピルアミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミド、

【 0 3 1 9 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - メチル - 2 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル ) プロパンアミド、

【 0 3 2 0 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド、

【 0 3 2 1 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、

【 0 3 2 2 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ

10

20

30

40

50

- ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド、  
 【 0 3 2 3 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メチルピコリンアミド、  
 【 0 3 2 4 】  
 ( R ) - 5 - クロロ - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン -  
 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド、  
 【 0 3 2 5 】  
 ( R ) - 4 - クロロ - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン -  
 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド、 10  
 【 0 3 2 6 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピコリンアミド、  
 【 0 3 2 7 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロ  
 パンアミド、  
 【 0 3 2 8 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - ヒドロキシシクロプロパンカルボキ 20  
 サミド、  
 【 0 3 2 9 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) プロ  
 パンアミド、  
 【 0 3 3 0 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ  
 ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピリミジン e - 2 - カルボキサミド、  
 【 0 3 3 1 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ 30  
 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド、  
 【 0 3 3 2 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピコリンアミド、  
 【 0 3 3 3 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピ  
 リジン - 4 - カルボキサミド、  
 【 0 3 3 4 】  
 ( R ) - 6 - クロロ - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 40  
 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド、  
 【 0 3 3 5 】  
 ( R ) - 4 - ( エチルスルホンアミド ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル )  
 ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ベンズアミド、  
 【 0 3 3 6 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキ  
 サミド、  
 【 0 3 3 7 】  
 ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ 50

[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、  
【 0 3 3 8 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メトキシピコリンアミド、  
【 0 3 3 9 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ニコチンアミド、  
【 0 3 4 0 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) イソニコチンアミド、  
【 0 3 4 1 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メチルニコチンアミド、  
【 0 3 4 2 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - メトキシニコチンアミド、  
【 0 3 4 3 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルイソニコチンアミド、  
【 0 3 4 4 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン  
- 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジ  
ン - 1 - カルボキサミド、  
【 0 3 4 5 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、  
【 0 3 4 6 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ  
[ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボ  
キサミド、  
【 0 3 4 7 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
ニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒ  
ドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、  
【 0 3 4 8 】

( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
ニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒ  
ドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、  
【 0 3 4 9 】

( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
ニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒ  
ドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド、  
【 0 3 5 0 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェ  
ニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒ  
ドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド、  
【 0 3 5 1 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) ピロリジン -  
1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン  
- 1 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

## 【 0 3 5 2 】

( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、

## 【 0 3 5 3 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、

## 【 0 3 5 4 】

( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド、

10

## 【 0 3 5 5 】

( 1 S , 4 S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 5 - カルボキサミド、

## 【 0 3 5 6 】

( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド、

20

## 【 0 3 5 7 】

( 1 S , 3 R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド、

## 【 0 3 5 8 】

( 1 S , 3 S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド、

## 【 0 3 5 9 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボキサミド、

30

## 【 0 3 6 0 】

( R ) - N<sup>1</sup> - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> , N<sup>2</sup> - ジメチルオキサミド、

## 【 0 3 6 1 】

( R ) - N<sup>1</sup> - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - N<sup>2</sup> - メチルオキサミド、

## 【 0 3 6 2 】

( R ) - N<sup>1</sup> - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) オキサミド、

40

## 【 0 3 6 3 】

( R ) - N<sup>1</sup> - シクロプロピル - N<sup>2</sup> - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) オキサミド、

## 【 0 3 6 4 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキサアセトアミド、

## 【 0 3 6 5 】

N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ

50

ラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソアセトアミド、

【 0 3 6 6 】

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - モルホリノ - 2 - オキソアセトアミド、

【 0 3 6 7 】

( R ) - メチル 2 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルアミノ ) - 2 - オキソアセテート、

【 0 3 6 8 】

( R ) - 2 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルアミノ ) - 2 - オキソ酢酸、

【 0 3 6 9 】

およびその塩。

【 0 3 7 0 】

上記化合物の塩の具体例には、硫酸水素塩、塩酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【 実施例 】

【 0 3 7 1 】

実施例

以下の実施例は、本発明を例示する。以下に記載の実施例において、別段の指定がない限り、全ての温度は摂氏温度で記載される。試薬は、Aldrich Chemical Company社、Lancaster社、TCI社、またはMaybridge社等の商業的供給業者から購入し、別段の指定がない限りさらなる精製を行わず使用した。テトラヒドロフラン ( THF )、ジクロロメタン ( DCM、塩化メチレン )、トルエン、およびジオキサンは、Aldrich社からSure/Seal ( 商標 ) 容器に入ったものを購入し、受け取った状態のまま使用した。

【 0 3 7 2 】

以下に記載する反応は、概して、窒素またはアルゴンの陽圧下、もしくは無水溶媒中で、乾燥管で ( 別段の指定がない限り ) 行い、反応フラスコには、典型的には、基質および試薬をシリンジで導入するためにゴム隔膜を取り付けた。ガラス類は、炉内乾燥および/または加熱乾燥した。

【 0 3 7 3 】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルまたはC - 18逆相カラム、もしくはシリカSep Pakカートリッジ ( 製造者 : Dyax Corporation ) を有するBiota System ( 製造者 : Dyax Corporation ) で行った。

【 0 3 7 4 】

実施例に見出される頭字語は、以下の意味を有する。

【 表 1 A 】

CDI	カルボニルジイミダゾール
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DCM	ジクロロメタン
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾル-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リン酸塩
PS-DMAP	ポリスチレン結合ジメチルアミノピリジン
TFA	トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

## 実施例 A

TrkA ELISAアッセイ

## 【0375】

酵素免疫測定法 (ELISA) を使用して、阻害剤の存在下での TrkA キナーゼ活性を評価した。Immulon 4 HBX 384 ウェルマイクロタイタープレート (Thermo 品番 8755) を、0.025 mg/mL のポリ (Glu、Ala、Tyr; 6:3:1; Sigma P3899) の溶液で被覆した。様々な濃度の試験化合物、2.5 nM TrkA (Invitrogen Corp. 製、ヒスチジntag組み換えヒト TrkA、細胞質ドメイン)、および 500 μM ATP を、被覆したプレート内で、周囲温度で 25 分間振盪しながらインキュベートした。アッセイ緩衝液は、25 mM MOPS pH 7.5、0.005% (v/v) Triton X-100 および 5 mM MgCl<sub>2</sub> から成っていた。反応混合物は、0.1% (v/v) Tween 20 を含有する PBS で洗浄することによりプレートから除去した。リン酸化反応生成物は、TMB Peroxidase Substrate System (KPL) と併せて、ホースラディッシュペルオキシダーゼに共役した 0.2 μg/mL のホスホチロシン特異的モノクローナル抗体 (クローン PY20) を使用して検出した。1 M リン酸の添加後、発色基質の色の強さは、450 nm での吸光度から定量した。IC<sub>50</sub> 値は、4 または 5 パラメーター対数曲線フィッティングを使用して計算した。

10

## 【0376】

このアッセイにおいて、本発明の化合物は、1000 nM 未満の平均 IC<sub>50</sub> を有していた。特定の化合物は、100 nM 未満の平均 IC<sub>50</sub> を有していた。表 1 は、このアッセイにおいて試験された時の本発明の化合物の IC<sub>50</sub> 値を示している。

20

## 【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	TrkA Elisa 酵素 IC <sub>50</sub> (nM)
1	20.7
2	15.8
3	22.2
4	5
5	12.1
6	19.2
7	77.5
8	13.7
9	820.8
10	187.9
11	171
12	26.5
13	32.2

30

40

【表 1 - 2】

実施例番号	TrkA Elisa酵素 IC <sub>50</sub> (nM)
14	9.7
15	13.3
16	27.5
17	19.7
18	4.6
19	10.1
20	4.8
21	27.9
22	11.5
23	41.7
24	55
25	82.3
26	45
27	106.7
28	57.4
29	98
30	153.7
31	88.3
32	115.6
33	4.7
34	98.2
35	20.2
36	18
37	8.7
38	85.5
39	25.7
40	30.8
41	4.1
42	28.3
43	11.7
44	13.4
45	6.3
46	37.3
47	190.3
48	15.3
49	29.2
50	12.4
51	5.2
52	4.2
53	31
54	14.2
55	3.1
56	14.4
57	2.2
58	3.1
59	1.7
60	4.2
61	4
62	4
63	1.7

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例番号	TrkA Elisa酵素 IC <sub>50</sub> (nM)
64	7.5
65	16.5
66	52.5
67	3
68	4
69	6.2
70	55.6
71	3.5
72	45.5
73	8.5
74	15.3
75	7.4
76	53.3
77	71.8
78	47
79	5.7
80	320.2
81	8
82	6.6
83	35.4
84	3.2
85	5.7
86	14
87	14.6
88	156.1
89	896.1
90	11.3
91	10.2
92	107.4
93	28.5
94	20.3
95	42.5
96	27.4
97	47.45
98	7.65
99	4.65
100	15.85
101	10.1
102	12.75
103	82.4
104	7.65
105	4.7

10

20

30

40

## 実施例 B

## TrkA および TrkB Omnia アッセイ

## 【0377】

Trk 酵素選択性を、Invitrogen Corp 製 Omnia (商標) Kinase Assay 試薬を使用して評価した。酵素 (Invitrogen Corp. からの TrkA または TrkB) および試験化合物 (様々な濃度) を、384 ウェル白色ポリプロピレンプレート (Nunc カタログ番号 267462) 内で、周囲温度で 10 分間インキュベートした。次いで、Omnia Tyr Peptide #4 (TrkA 用) または #5 (TrkB 用)、および ATP を、プレートに添加した。最終濃度は以下の通りであった: 酵素 20 nM、TrkA アッセイ用 ATP 500 μM または TrkB アッ

50

セイ用 ATP 1 mM、ペプチド基質 10  $\mu$ M。アッセイ緩衝液は、25 mM MOPS pH 7.5、0.005% (v/v) Triton X-100 および 5 mM MgCl<sub>2</sub> から成っていた。リン酸化ペプチドの産生は、Molecular Devices FlexStation II<sup>384</sup> マイクロプレートリーダー (励起 = 360 nm; 発光 = 485 nm) を使用して、70 分間連続的に監視した。初期速度は、進行曲線から計算した。次いで、これらの速度から、IC<sub>50</sub> 値を 4 または 5 パラメーター対数曲線フィッティングを使用して計算した。

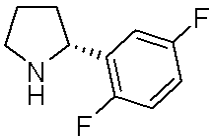
【0378】

このアッセイにおいて、本発明の化合物は、1000 nM 未満の平均 IC<sub>50</sub> を有していた。特定の化合物は、100 nM 未満の平均 IC<sub>50</sub> を有していた。

10

調製 A

【化36】



(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンの調製

【0379】

ステップ A: (R)-tert-ブチル 2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製: tert-ブチルピロリジン-1-カルボキシレート (20 g、116.8 mmol) および (-) スパルテイン (32.9、140 mmol) の MTBE (360 mL) 中の溶液を -78 に冷却し、カニユレを介して sec-Buli (シクロヘキサン中 100 mL、140 mmol、1.4 M) を滴下により導入し、内部温度を -70 未満に維持した。得られた溶液を -78 で 3 時間攪拌し、続いて、急速に攪拌しながら ZnCl<sub>2</sub> (Et<sub>2</sub>O 中 93.4 mL、93.4 mmol、1 M) を滴下により添加し、内部温度を -65 未満に維持した。得られた薄い懸濁液を -78 で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度に温めた。得られた混合物に、2-プロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (14.5.8 mL、128 mmol)、続いて Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.31 g、5.8 mmol) および t-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub> (2.03 g、7.0 mmol) を一度に入れた。周囲温度で一晩攪拌後、10.5 mL の NH<sub>4</sub>OH 溶液を添加し、反応物をさらに 1 時間攪拌した。CELITE を通して得られたスラリーを濾過し、Et<sub>2</sub>O (1 L) で洗浄した。濾液を HCl (0.5 L、1 M 水溶液) およびブラインで洗浄した。有機層を濾過して濃縮し、粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィーで 5~10% EtOAc/ヘキサンで溶出しながら精製すると、生成物 (R)-tert-ブチル 2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートが黄色の油として得られた (23.9 g、収率 72%)。

20

30

【0380】

ステップ B: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンの調製: (R)-tert-ブチル 2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (23.9 g、84.4 mmol) に、56.2 mL の 4 N HCl (ジオキサン) を添加した。周囲温度で 2 時間攪拌後、200 mL のエーテルを添加し、混合物を 10 分間攪拌した。得られたスラリーを濾過すると、生成物の塩酸塩が白色の固体として得られた (17.2 g)。遊離塩基を得るために、HCl 塩生成物を、EtOAc (200 mL) および NaOH 溶液 (100 mL、2 N 水溶液) の混合物に分散させた。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を濾過して濃縮すると、所望の生成物が液体として得られた (13.2 g、収率 85%)。

40

【0381】

ステップ C: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンの鏡像異性体過剰率 (ee%) の決定: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンのエタ

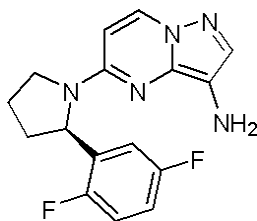
50

ノール溶液に、過剰のN-(2,4-ジニトロ-5-フルオロフェニル)-L-アラニンアミド(FDAA、Marfey試薬)を添加した。混合物を約2分間還流加熱した。周囲温度に冷却後、反応混合物をアセトニトリルで希釈し、HPLC(YMC ODS-AQ 4.6×50mm 3μm 120カラム;移動相:5~95%の溶媒A中の溶媒B;溶媒A:H<sub>2</sub>O/1%IPA/10mM酢酸アンモニウム、および溶媒B:ACN/1%IPA/10mM酢酸アンモニウム;流速:2mL/分)に注入して、形成された2つのジアステレオマー誘導体のピーク面積を計算することにより、生成物の鏡像異性体過剰率を決定した。1:1のラセミ化合物の試料を、本明細書に記載の手順と同じ手順に従い、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを(rac)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンで置き換えて調製した。上記のように得られた生成物のee%は、>93%であると決定された。

10

調製B

【化37】



20

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製

【0382】

ステップA:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの調製:5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(4.2g、27mmol)、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン(調製A;5.3g、29mmol)、無水n-ブタノール(5mL、55mmol)、およびDIEA(9.5mL、55mmol)を、圧力反応管内に添加した。黄色の懸濁液を、封止し、油浴(160)中で一晩加熱した。反応物を、周囲温度に冷却し、EtOAc(250mL)で希釈し、濾過し、EtOAcで固体を濯いだ。濾液(330mL)を、水(2×150mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、濃縮し、シリカクロマトグラフィーで2:1EtOAc/ヘキサンで溶出しながら精製すると、生成物が明黄色の固体として得られた(5.6g、収率68%)。

30

【0383】

ステップB:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの調製:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(3.3g、10.99mmol)を、周囲温度で25mLのTFAに溶解し、透明な黄色の溶液を得、次いで硝酸(3.434mL、54.94mmol)を急速に攪拌しながら、溶液へと滴下した。添加後、反応物を周囲温度でさらに15分攪拌し、次いで急速に攪拌しながら、氷に注ぐことにより、消光した。得られた黄色の懸濁液を、濾過し、水で濯ぎ、次いで固体をMeOH(50mL、短時間の超音波処理を用いる)で粉碎し、真空濾過し、純粋な生成物がオフホワイトの微細粉末として得られた(2.2g、収率58%)。

40

【0384】

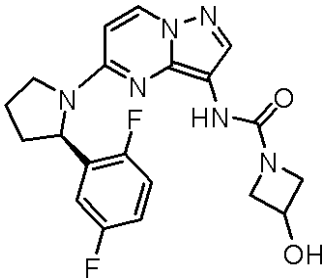
ステップC:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.3g、6.66mmol)の黄色の溶液に対し、MeOH/DCM(30mL/30mL)の1:1の混合物中に、Zn末(4.36g、66.6mmol)[

50

< 10ミクロン、Aldrich社]を、攪拌しながら添加した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)を急速に攪拌しながら、この懸濁液へと滴下した。NH<sub>4</sub>Cl添加完了後、反応物を周囲温度まで冷却させ、さらに15分攪拌した。反応物を、DCM(50mL)で希釈し、GF/F紙を通して濾過し、DCMでウェットケーキを濯いだ。濾液の有機層を分離し、水層をDCM(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮すると、茶色の発泡固体(2.08g、収率99%)として基本的に純粋な生成物が得られ、さらに精製をおこなわずに使用した。

実施例 1

【化38】



10

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド

20

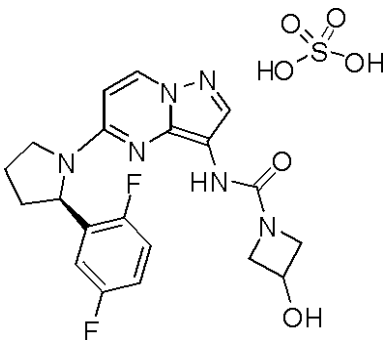
【0385】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 50mg、0.16mmol)のDCM(1.0mL)溶液に、CDI(39mg、0.24mmol)を、周囲温度で一度に添加した。1時間攪拌後、アゼチジン-3-オール塩酸塩(35mg、0.32mmol)[Oakwood社から購入]を一度に添加し、続いてDIEA(0.083μL、0.48mmol)を添加した。5分攪拌後、反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~48%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた(45mg、収率69%)。MS(apci)m/z = 415.2.3(M+H)。

30

実施例 1 A

【化39】



40

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド硫酸塩

【0386】

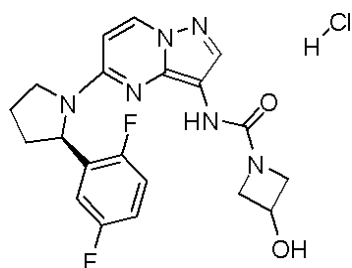
メタノール(531μL、0.11mmol)中の(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3

50

-イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミドの溶液 (44 mg、0.11 mmol) に周囲温度で硫酸を添加した。得られた溶液を30分攪拌し、濃縮すると、(R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド硫酸塩が黄色の固体として得られた (38 mg、0.074 mmol、収率70%)。

実施例 1 B

【化 40】



10

(R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

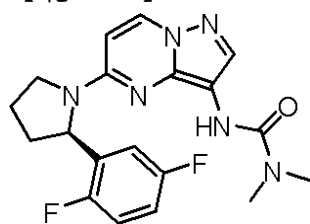
【0387】

(R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド (5.2 mg、0.013 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、HCl をジオキサン中溶液 (30 μL) として添加した。30分後、反応物を濃縮すると、(R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩が黄色の固体として得られた (5.7 mg、0.013 mmol、収率101%)。

20

実施例 2

【化 41】



30

(R) - 3 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 1, 1 - ジメチル尿素

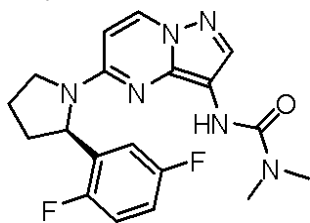
【0388】

(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (調製 B; 30 mg、0.095 mmol) の DCM (1 mL) 溶液に、CDI (39 mg、0.24 mmol) を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、ジメチルアミン (0.095 mL x 2N THF、0.19 mmol) を一度に添加した。反応物を、5分攪拌し、濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで、0 ~ 60%アセトニリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた (33 mg、収率90%)。MS (apci) m/z = 387.2.3 (M + H)。

40

実施例 2 A

## 【化 4 2】



(R) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル尿素

10

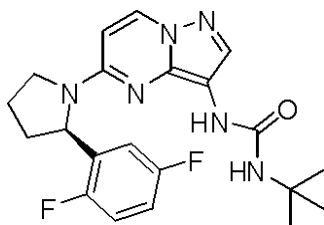
## 【 0 3 8 9 】

(R) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル尿素 ( 8 . 5 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l ) のメタノール ( 1 m L ) 溶液に、H C l をジオキサン中溶液 ( 3 0 μ L ) として添加した。3 0 分後、反応物を濃縮すると、( R ) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル尿素塩酸塩 ( 6 . 7 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l 、 収率 7 2 % ) が黄色の固体として得られた ( 8 . 3 m g 、 0 . 0 1 7 9 m m o l 、 収率 7 5 . 0 % ) 。

## 実施例 3

20

## 【化 4 3】



(R) - 1 - tert - ブチル - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) 尿素

30

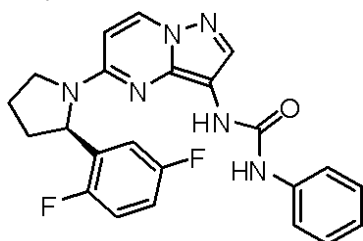
## 【 0 3 9 0 】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 5 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l ) の D C M ( 0 . 8 m L ) 溶液に、2 - イソシアナト - 2 - メチルプロパン ( 9 . 4 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l ) を周囲温度で滴下し、続いて D I E A ( 0 . 0 2 8 m L 、 0 . 1 6 m m o l ) を添加した。反応物を、4 時間攪拌し、濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで、5 ~ 6 5 % アセトニリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄白色の固体として得られた ( 2 7 m g 、 収率 8 2 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 4 1 5 . 1 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 4

40

## 【化 4 4】



(R) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラ

50

ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル尿素

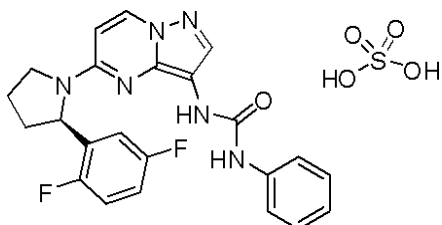
【 0 3 9 1 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 5 m g , 0 . 0 7 9 m m o l ) の D C M ( 0 . 8 m L ) 溶液に、イソシアナトベンゼン ( 1 9 m g , 0 . 1 6 m m o l ) を、周囲温度で滴下した。周囲温度で5分間の攪拌後、反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5 ~ 6 0 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄白色の固体として得られた ( 3 0 m g , 収率 8 7 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 4 3 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 4 A

10

【 化 4 5 】



( R ) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル尿素硫酸

20

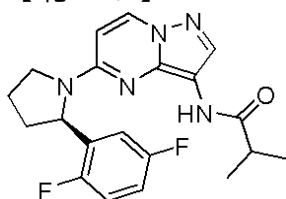
【 0 3 9 2 】

メタノール ( 0 . 5 m L ) 中の ( R ) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル尿素の溶液 ( 1 0 . 1 m g , 0 . 0 2 3 2 m m o l ) に、メタノール内の硫酸 ( 2 3 2 μ L , 0 . 0 2 3 2 m m o l ) を周囲温度で添加した。得られた溶液を30分攪拌し、濃縮すると、( R ) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - フェニル尿素硫酸が、黄色の固体として得られた ( 1 2 m g , 0 . 0 2 2 5 m m o l , 収率 9 6 . 9 % ) 。

実施例 5

30

【 化 4 6 】



( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) イソブチラミド

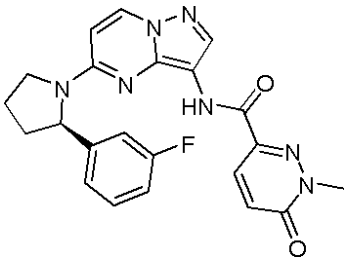
40

【 0 3 9 3 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 0 m g , 0 . 0 6 3 m m o l ) の D C M ( 0 . 5 m L ) 溶液を氷浴中で冷却し、続いて無水イソ酪酸 ( 1 1 . 0 m g , 0 . 0 7 0 m m o l ) およびピリジン ( 1 0 m g , 0 . 1 2 m m o l ) を滴下した。反応物を周囲温度に温め、1時間攪拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーで5 ~ 6 0 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡固体として得られた ( 1 7 m g , 7 1 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 3 8 6 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 6

## 【化 47】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド

10

## 【 0394 】

ステップ A : (R) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンの調製 : 調製 B の方法に従い、ステップ A の (R) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジンを (R) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジンで置換し、調製した。

## 【 0395 】

ステップ B : (R) - 2 - ( 3 - ジフルオロフェニル ) ピロリジンの調製 : 調製 A の方法により、2 - プロモ - 1 , 4 - ジフルオロベンゼンを、ステップ A の 1 - プロモ - 3 - フルオロベンゼンで置換し、調製した。

20

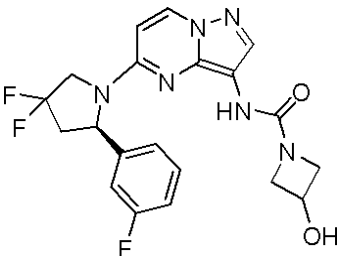
## 【 0396 】

ステップ C : (R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド : (R) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 30 mg 、 0 . 10 mmol ) 、 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 ( 34 mg 、 0 . 22 mmol ) 、 および HATU ( 84 mg 、 0 . 22 mmol ) の混合物に、0 . 8 mL の DMF を添加し、溶液を作製した。氷浴中で 10 分冷却後、DIEA ( 0 . 053 mL 、 0 . 30 mmol ) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晚攪拌した。反応混合物から得られた黄色の微細粒子懸濁液を、濾過し、最初 DMF 、次いでエーテルで濯ぎ、最終生成物が黄色の固体として得られた ( 14 . 4 mg 、 収率 33 % ) MS ( apci ) m / z = 434 . 2 . 3 ( M + H ) 。

30

## 実施例 7

## 【化 48】



40

(R) - N - ( 5 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド

## 【 0397 】

ステップ A 1 ~ A 6 : (R) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ピロリジンの調製 :

## 【 0398 】

50

ステップA1. (R) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロールの調製: 120 mLのMTBE中の(R) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - クロロブタンニトリルの溶液(9.5 g、40.6 mmol)に、(3 - フルオロフェニル)臭化マグネシウム(203.2 mL × 0.5 Mエーテル、102 mmol)を、徐々に添加(シリンジを通し)した。反応物を2時間攪拌し、次いでDME(35 mL)、続いてEtOH(23 mL)を15分以上徐々に添加した。一晩攪拌後、ブラインおよび1 M NaOH(各50 mL)を反応物に添加した。1時間攪拌後、反応混合物を、Celiteを通して濾過し、固体をEtOAcで濯いだ。濾液を1 N NaOHおよびブラインで洗浄し、Phase Separator濾紙を通して濾過し、濃縮し、粗生成物が得られ、さらに精製をおこなわずに次のステップへと進めた(12.8 g、収率107%)。

10

【0399】

ステップA2. (3R, 5R) - 5 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - オールの調製: (R) - 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール(5.0 g、17.0 mmol)を、50 mLのメタノールおよび10 mLのAcOHに溶解し、-40 に冷却した。NaBH<sub>4</sub>(1.6 g、43 mmol)を、少量で徐々に添加した。反応物を、周囲温度に温めた。溶媒の大部分を、回転蒸発により除去した。反応物を200 mLのEtOAc中で採取し、1 N NaOHで洗浄し、Phase Separator濾紙を通して濾過し、濃縮した。粗生成物を、20 mLのジオキサン内の2 N HCl中で採取した。反応物を濃縮し、200 mLのEtOAc中で採取し、1 N NaOHで洗浄し、濾過し、濃縮し、粗生成物が得られ、さらに精製をおこなわずに次のステップへと進めた(2.93 g、収率95%)。

20

【0400】

ステップA3. (2R, 4R) - tert - ブチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製: (3R, 5R) - 5 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - オール(3.4 g、18.8 mmol)、二炭酸ジtert - ブチル(4.91 g、22.5 mmol)、およびPS - DMAP(2.29 g、18.8 mmol)の混合物に、100 mLのDCMおよび50 mLのTHFを添加し、反応物を一週間放置し、定期的に超音波処置を行った。混合物を濾過し、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで2 ~ 10% MeOH / DCMで溶出しながら精製すると、純粋な生成物が得られた(4 g、収率76%)。

30

【0401】

ステップA4. (R) - tert - ブチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製: (2R, 4R) - tert - ブチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート(1.4 g、4.98 mmol)およびDess - Martin periodinane(デスマーチンペルヨージナン)(2.53 g、5.97 mmol)を50 mLのDCM中で混合し、周囲温度で一晩攪拌する。ワークアップのため、20 mLの1 N NaOHを反応物に添加し、30分攪拌し、続いて20 mLのブラインを添加した。反応混合物を、DCMで数回に分けて抽出した。合わせた有機抽出物をPhase Separator濾紙を通して濾過し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーで20 ~ 70%アセトニトリル / 水で溶出しながら精製すると、生成物が黄色の油として得られた(600 mg、収率43%)。

40

【0402】

ステップA5. (R) - tert - ブチル4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製: (R) - tert - ブチル2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート(200 mg、0.72 mmol)およびBis(2 - メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(238 mg、1.07 mmol)を25 mLのDCM中で混合し、周囲温度で一晩攪拌した。ワークアップのため、5 mLの1 N NaOHを添加し、反応物を30分攪拌した。反応

50

物を、Celiteを通して濾過し、DCMで濯いだ。ブライン(2 mL)を濾液に添加し、混合物をBiotage Phase Separator fritを通して濾過し、DCMで数回に分けて洗浄した。合わせた有機抽出物を、濃縮し、逆相クロマトグラフィーで20~90%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、生成物が透明の油として得られた(180 mg、83%)。

【0403】

ステップA6: (R)-4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジンの調製: 圧力反応管内の(R)-tert-ブチル4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(180 mg、0.6 mmol)にHCl(2 mL、4 Nジオキサン、8 mmol)の溶液を添加し、反応物を封止し、60  
10  
で4時間加熱した。ワークアップのため、反応物を氷および1 M NaOHの混合物に注ぎ、EtOAcで数回に分けて抽出した。合わせた有機抽出物を、Phase Separator濾紙を通して濾過し、濃縮し、最終生成物が透明の油として得られ、次のステップでさらなる精製無しに使用した。

【0404】

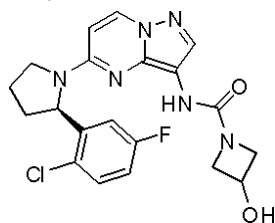
ステップB: (R)-5-(4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製: 調製Bの方法に従い、ステップ1の(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを(R)  
20  
) - 4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-ピロリジンで置換し、調製した。

【0405】

ステップC: (R)-N-(5-(4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチン-1-カルボキサミドの調製: (R)-5-(4,4-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(25 mg、0.074 mmol)のDCM(0.7 mL)溶液に、CDI(18 mg、0.11 mmol)を周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、アゼチジン-3-オール塩酸塩(16 mg、0.15 mmol)を一度に添加し、続いてDIEA(0.039 mL、0.22 mmol)を添加した。反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで0~45%アセトニトリル/水で溶出しながら直接  
30  
精製すると、最終生成物が黄色の油として得られた(15 mg、収率48%)。MS (apci) m/z = 433.1.3 (M+H)。

実施例8

【化49】



(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチン-1-カルボキサミド

【0406】

ステップA: (R)-5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製: 調製Bの方法に従い、ステップ1の(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを(R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジンで置換し、調製した。

【0407】

10

20

30

40

50

ステップ B : (R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンの調製 : 調製 A の方法により、2 - プロモ - 1, 4 - ジフルオロベンゼンをステップ A の 2 - プロモ - 1 - クロロ - 4 - フルオロベンゼンで置換し、調製した。

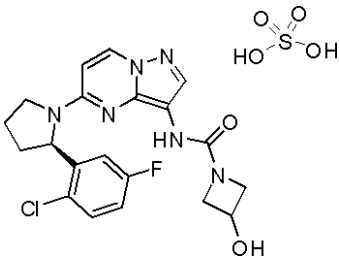
【0408】

ステップ C : (R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミドの調製 : (R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - アミン (30 mg、0.090 mmol) の DCM (0.8 mL) 溶液に、CDI (29 mg、0.18 mmol) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (20 mg、0.18 mmol) を一度に添加し、続いて DIEA (0.047 mL、0.27 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 50 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた (33 mg、収率 85%)。MS (apci) m/z = 431.1.3 (M+H)。

10

実施例 8 A

【化 50】



20

(R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド

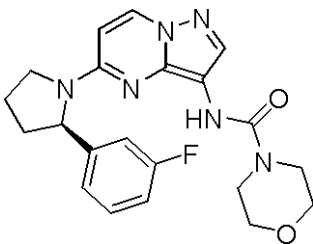
【0409】

メタノール (1 mL) 中の (R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド (11.1 mg、0.0258 mmol) の溶液に周囲温度でメタノール (258 μL、0.0258 mmol) 内の硫酸を添加した。得られた溶液を 30 分攪拌し、次いで濃縮し、(R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド硫酸 (10 mg、0.0189 mmol、収率 73.4%) が黄色の固体として得られた。

30

実施例 9

【化 51】



40

(R) - N - (5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキサミド

【0410】

50

ステップ A : ( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンの調製 : 調製 B の方法に従い、ステップ A の ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジンを ( R ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジンで置換し、調製した。

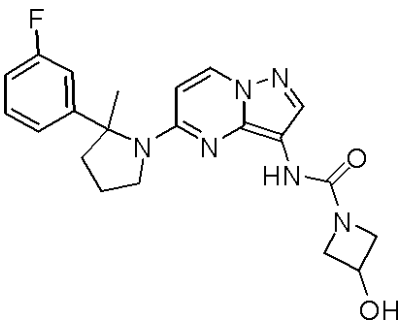
【 0 4 1 1 】

ステップ B : ( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) モルホリン - 4 - カルボキサミドの調製 : ( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) の D C M ( 0 . 8 m L ) 溶液に、C D I ( 4 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) を、周囲温度で攪拌しながら一度に添加した。2 時間攪拌後、モルホリン ( 2 2 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 5 4 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 6 9 m g 、 収率 1 0 0 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 4 1 1 . 2 . 3 ( M + H ) 。

10

実施例 1 0

【 化 5 2 】



20

N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド

【 0 4 1 2 】

ステップ A : t e r t - ブチル 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - オキシブチルカルバメートの調製 : 丸底フラスコ内に、t e r t - ブチル 2 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 . 2 g 、 1 1 . 9 m m o l ) および T H F ( 2 5 m L ) を入れた。混合物を、最初に - 7 8 に冷却し、続いて ( 3 - フルオロフェニル ) 臭化マグネシウム ( 1 7 . 8 m L 、 1 7 . 8 m m o l 、 T H F 内の 1 . 0 M 溶液 ) を、1 5 分以上徐々に添加した。混合物を 3 時間攪拌し、その間浴温が - 7 8 ~ - 1 0 に上昇した。反応物を、1 N H C l ( 2 m L ) の滴下により消光し、周囲温度に温め、続いて E t O A c および水を添加した。有機層の分離後、水相を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 で乾燥し、濃縮し、生成物が透明の油として得られた。

30

【 0 4 1 3 】

ステップ B : 5 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロールの調製 : 粗 s t e r t - ブチル 4 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - オキシブチルカルバメートを、最初に 1 0 m L の C H 2 C l 2 に溶解し、続いて 1 0 m L の 4 N H C l ( ジオキサン ) を添加した。反応物を周囲温度で 4 時間攪拌し、濾過し、所望の生成物の H C l 塩が白色の固体として得られた ( ~ 2 g ) 。遊離塩基生成物を得るために、E t O A c および飽和 N a H C O 3 ( 水溶液 ) 溶液を生成物の H C l 塩に添加した。有機層を分離した後、水相を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を N a 2 S O 4 で乾燥し、濃縮し、5 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール ( 1 . 4 6 g 、 7 5 % ) が得られた。

40

【 0 4 1 4 】

50

ステップC：2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジンの調製：5 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール (6.1 g、37.4 mmol) の100 mLのTHF中の溶液を -78 に冷却し、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート (9.47 mL、74.8 mmol) を5分間にわたって滴下した。得られた濁った反応混合物を、-78 で40分撹拌した。MeLi (ジエチルエーテル中1.6 M、46.7 mL、74.8 mmol) を10分間にわたって滴下した。混合物を -78 でさらに2時間撹拌し、次いで周囲温度に一晩温めた。ワークアップのため、水およびEtOAcを反応混合物に添加し、水相をHCl溶液で酸性化した。有機層の分離および廃棄後、水相をNaOH (6 N、水溶液) でpH = 12へと塩基性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮し、所望の生成物 (2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン) の混合物および出発物質 (4.3 g、所望の生成物の1.3 : 1 : 出発物質、収率37%) が得られた。粗生成物をさらに精製をおこなわずに、次のステップで使用した。

10

【0415】

ステップD：5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - アミンの調製：調製Bの方法に従い、ステップ1の(R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンを2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジンで置換し、調製した。

【0416】

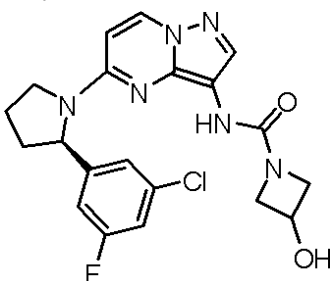
ステップE：N - (5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミドの調製：5 - (2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - アミン (25 mg、0.08 mmol) のDCM (0.7 mL) 溶液に、CDI (20 mg、0.12 mmol) を周囲温度で一度に添加した。1時間撹拌後、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (20 mg、0.12 mmol) を一度に添加し、続いてDIEA (0.028 mL、0.16 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に30分撹拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0 ~ 60% アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の油として得られた (18 mg、収率55%)。MS (apci) m/z = 411.2.3 (M + H)。

20

30

実施例 11

【化53】



40

(R) - N - (5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド

【0417】

ステップA：(R) - 5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - アミンの調製：調製Bの方法に従い、ステップAの(R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンを(R) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジンで置換し、調製した。

【0418】

50

ステップ B : (R) - 2 - (3 - クロロ - フルオロフェニル) ピロリジンの調製 : 調製 A の方法により、2 - プロモ - 1, 4 - ジフルオロベンゼンをステップ A の 1 - プロモ - 3 - クロロ - 5 - フルオロベンゼンで置換し、調製した。

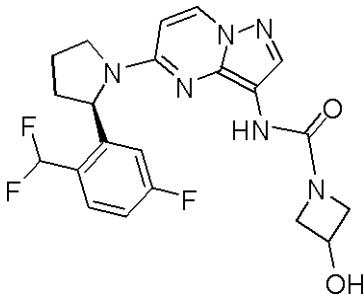
【0419】

ステップ C : (R) - N - (5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミドの調製 : (R) - 5 - (2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (20 mg、0.06 mmol、以下の項で記載されるように調製した) の DCM (0.7 mL) 溶液に、CDI (20 mg、0.12 mmol) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (20 mg、0.18 mmol) を度に添加し、続いて DIEA (0.032 mL、0.18 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 60 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた (29 mg、収率 74%)。MS (apci) m/z = 431.2.3 (M+H)。

10

実施例 12

【化 54】



20

(R) - N - (5 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミド

【0420】

ステップ A : (R) - 5 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミンの調製 : 調製 B の方法に従い、ステップ A の (R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンを (R) - 2 - (2 - ジフルオロメチル - 5 - フルオロフェニル) ピロリジンで置換し、調製した。

30

【0421】

ステップ B : (R) - 2 - (3 - クロロ - ジフルオロフェニル) ピロリジンの調製 : 調製 A の方法により、2 - プロモ - 1, 4 - ジフルオロベンゼンをステップ A の 2 - プロモ - 1 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロベンゼンで置換し、調製した。

【0422】

ステップ C : (R) - N - (5 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - カルボキサミドの調製 : (R) - 5 - (2 - (2 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (10 mg、0.028 mmol、以下の項で記載されるように調製した) の DCM (0.6 mL) 溶液に、CDI (9 mg、0.056 mmol) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (6 mg、0.056 mmol) を一度に添加し、続いて DIEA (0.015 mL、0.084 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 50 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得

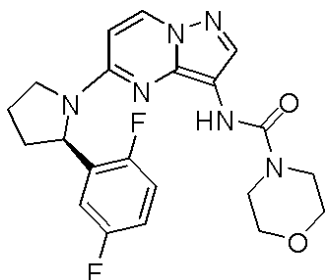
40

50

られた。MS (apci) m/z = 447.2.3 (M+H)。

実施例 13

【化55】



10

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)モルホリン-4-カルボキサミド

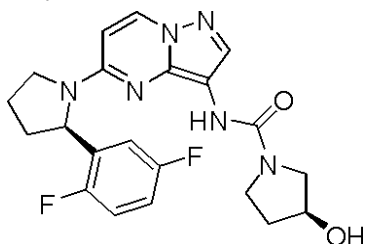
【0423】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 30 mg、0.095 mmol)のDCM(0.8 mL)溶液に、CDI(31 mg、0.19 mmol)を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、モルホリン(17 mg、0.19 mmol)を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~55%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた(37 mg、収率91%)。MS (apci) m/z = 429.2.3 (M+H)。

20

実施例 14

【化56】



30

(S)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

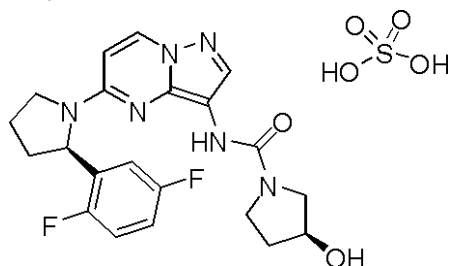
【0424】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 30 mg、0.095 mmol)のDCM(0.8 mL)溶液に、CDI(31 mg、0.19 mmol)を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(S)-ピロリジン-3-オール(17 mg、0.19 mmol)[Suven Life Sciences社から購入]を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0~50%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた(30 mg、収率74%)。MS (apci) m/z = 429.2.3 (M+H)。

40

実施例 14A

## 【化57】



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

10

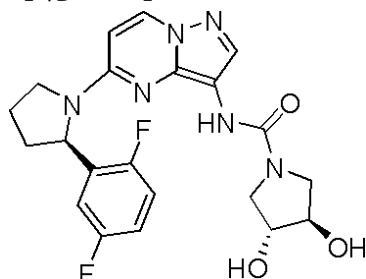
## 【0425】

メタノール(1 mL)中の(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド(4.5 mg、0.011 mmol)の溶液に、MeOH(105 μL、0.011 mmol)内の硫酸を周囲温度で添加した。得られた溶液を30分攪拌し、濃縮すると、(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド硫酸塩が黄色の固体として得られた(5.2 mg、0.0099 mmol、収率94%)。

20

## 実施例15

## 【化58】



30

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

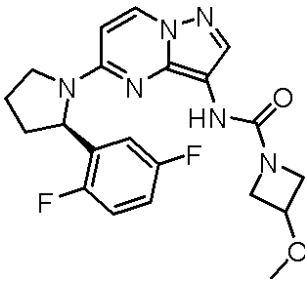
## 【0426】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 26 mg、0.08 mmol)のDCM(0.8 mL)溶液に、CDI(27 mg、0.16 mmol)を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(3R,4R)-ピロリジン-3,4-ジオール(17.3 mg、0.16 mmol)[市販の(3R,4R)-1-ベンジルピロリジン-3,4-ジオールのベンジル脱保護から得られる]を一度に添加した。数滴のDMSOを添加し、透明の反応溶液が得られた。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0~45%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた(27 mg、収率74%)。MS(apci)m/z = 445.2.3(M+H)。

40

## 実施例16

## 【化59】



10

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド

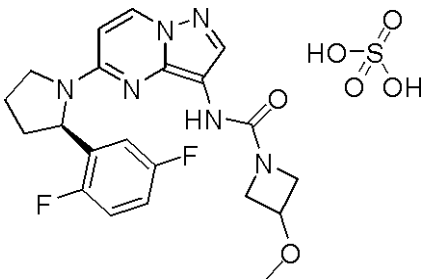
## 【0427】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 30 mg、0.095 mmol ) の DCM ( 0.8 mL ) 溶液に、CDI ( 31 mg、0.19 mmol ) を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、3 - メトキシアゼチジン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ( 38 mg、0.19 mmol ) [ DCM 内で TFA を使用する市販の tert - ブチル 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート の N - 脱保護 から得られた ] を一度に添加し、続いて DIEA ( 0.050 mL、0.29 mmol ) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 55 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 34 mg、収率 83 % )。MS ( apci ) m / z = 429.2.3 ( M + H )。

20

実施例 16A

## 【化60】



30

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド硫酸塩

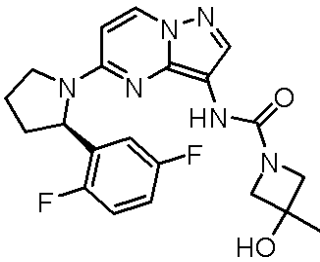
## 【0428】

メタノール ( 1 mL ) 中の (R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド ( 6.2 mg、0.014 mmol ) の溶液に、メタノール ( 145 μL、0.014 mmol ) 内の硫酸を周囲温度で添加した。得られた溶液を 30 分攪拌し、次いで濃縮すると、(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩が黄色固体として得られた ( 7.2 mg、0.014 mmol、収率 94 % )。<0}

40

実施例 17

## 【化 6 1】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

10

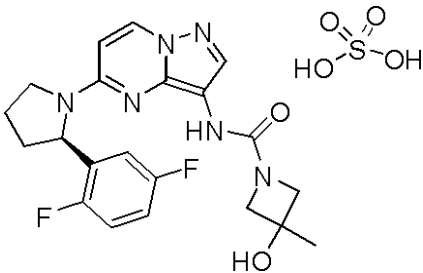
## 【 0 4 2 9 】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 3 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l ) の D C M ( 0 . 8 m L ) 溶液に、C D I ( 3 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) を、周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、3 - メトキシアゼチジン 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール塩酸塩 ( 2 6 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) [ E t O H および 1 % T F A 内の P d ( O H ) <sub>2</sub> により促進された水素化条件下、市販の 1 - ベンズヒドリル - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オールの N - 脱保護から得られた ] を一度に添加し、続いて D I E A ( 0 . 0 5 0 m L 、 0 . 2 9 m m o l ) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 5 0 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 2 7 m g 、 収率 6 6 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 4 2 9 . 2 . 3 ( M + H ) 。

20

実施例 1 7 A

## 【化 6 2】



30

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド硫酸塩

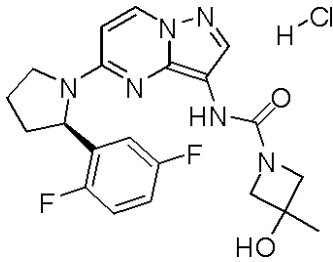
## 【 0 4 3 0 】

メタノール ( 1 m L ) 中の (R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド ( 3 . 1 m g 、 0 . 0 0 7 2 m m o l ) の溶液に、メタノール ( 1 4 5 μ L 、 0 . 0 1 4 m m o l ) 内の硫酸を周囲温度で添加した。得られた溶液を 3 0 分攪拌し、濃縮すると、(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド硫酸塩が黄色の固体として得られた ( 3 . 3 m g 、 0 . 0 0 6 3 m m o l 、 収率 8 7 % ) 。

40

実施例 1 7 B

## 【化 6 3】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

10

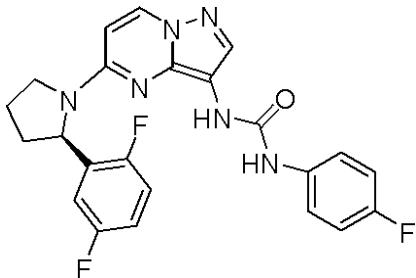
## 【 0 4 3 1】

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド ( 10 . 2 mg、0 . 0 2 3 8 mmol ) のメタノール ( 1 mL ) 溶液に、HCl をジオキサン中溶液 ( 30 μL ) として添加した。30分後、反応物を濃縮すると、(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩が黄色固体として得られた ( 8 . 3 mg、0 . 0 1 7 9 mmol、収率 7 5 . 0 % ) 。

20

## 実施例 1 8

## 【化 6 4】



30

(R) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) 尿素

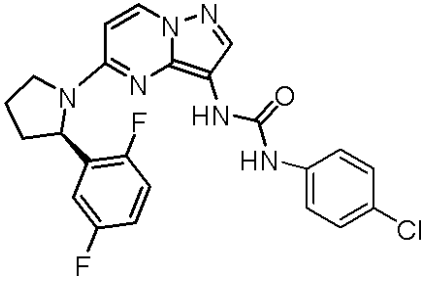
## 【 0 4 3 2】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 5 mg、0 . 0 7 9 mmol ) のDCM ( 0 . 8 mL ) 溶液に、1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼン ( 1 3 mg、0 . 0 9 5 mmol ) を周囲温度で滴下し、続いてDIEA ( 0 . 0 2 8 mL、0 . 1 6 mmol ) を添加した。反応物を、濃縮する前に90分攪拌し、シリカカラムクロマトグラフィーで3 : 1 EtOAc / ヘキサンで溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた ( 3 0 mg、収率 8 4 % ) MS ( apci ) m / z = 4 5 3 . 2 . 3 ( M + H ) 。

40

## 実施例 1 9

## 【化65】



10

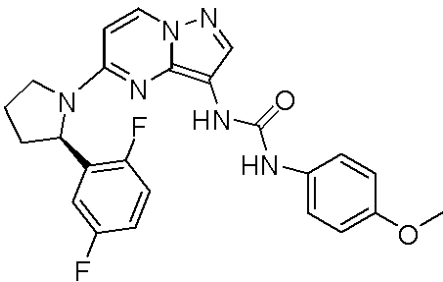
(R) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) 尿素

## 【0433】

実施例18に記載される方法により、1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼンを1-クロロ-4-イソシアナトベンゼンで置換し、最終生成物が白色の微細固体として得られ(33mg、89%)、調製した。MS (apci) m/z = 469.1.3 (M+H)。

## 実施例20

## 【化66】



20

(R) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - A ] ピリジジン - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) 尿素

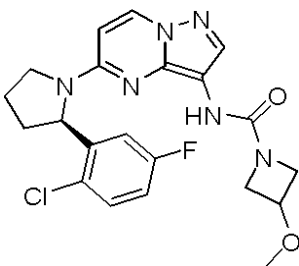
30

## 【0434】

実施例18に記載される方法により、1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼンを1-メトキシ-4-イソシアナトベンゼンで置換し、シリカカラムクロマトグラフィー精製ステップ中に、4:1 ETOAC / HEXANES、次いで100% ETOACで溶出し、最終生成物が白色の微細固体として得られ(34MG、92%)、調製した。MS (APCI) M/Z = 465.2.3 (M+H)。

## 実施例21

## 【化67】



40

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド

## 【0435】

50

ステップ A : (R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミンの調製 : 調製 B の方法に従い、ステップ A の (R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン を (R) - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン で置換し、調製した。

【0436】

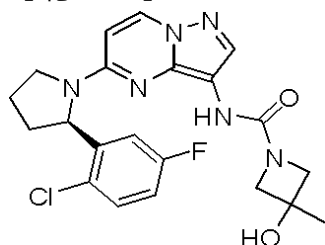
ステップ B : (R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキサミドの調製 : (R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (30 mg、0.090 mmol) の DCM (0.8 mL) 溶液に、CDI (29 mg、0.18 mmol) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、3 - メトキシアゼチジン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (36 mg、0.18 mmol) [DCM 内で TFA を使用する市販の tert - ブチル 3 - メトキシアゼチジン - 1 - カルボキシレート の N - 脱保護から得られる] を一度に添加し、続いて DIEA (0.047 mL、0.27 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 60 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた (36 mg、収率 89%)。MS (apci) m/z = 445.2.3 (M + H)。

10

実施例 22

【化 68】

20



(R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

30

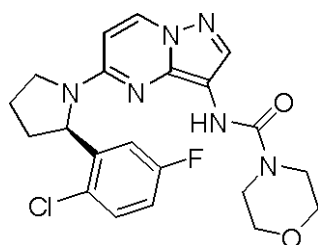
【0437】

(R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (実施例 8、ステップ A ; 22 mg、0.066 mmol) の DCM (0.8 mL) 溶液に、CDI (22 mg、0.13 mmol) を、周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、3 - メトキシアゼチジン 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (18 mg、0.13 mmol) を一度に添加し、続いて DIEA (0.035 mL、0.20 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 50 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた (21 mg、収率 71%)。MS (apci) m/z = 445.2.3 (M + H)。

40

実施例 23

【化 69】



50

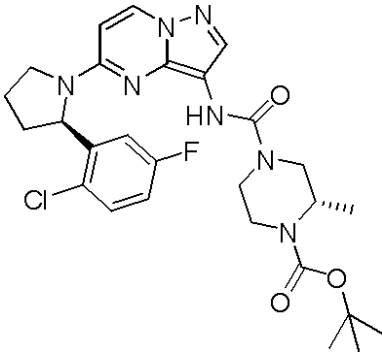
(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル )  
ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) モルホリン - 4 - カルボキサミド

【 0 4 3 8 】

実施例 2 2 の方法に従い、(R) - 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル )  
 ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンを、モルホリン  
 で置き換え、生成物を黄色の発泡粉末として得 ( 2 6 m g 、 収率 7 6 % ) 、調製した。M  
 S ( a p c i ) m / z = 4 4 5 . 1 . 3 ( M + H ) 。

実施例 2 4

【 化 7 0 】



10

20

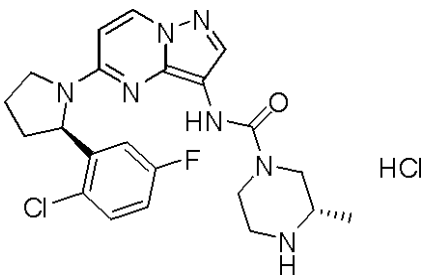
(S) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( (R) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル )  
ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル  
) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 4 3 9 】

実施例 2 2 の方法に従い、(R) - 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル )  
 ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンを、(S) - t  
 ert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートで置き換え、生成物を黄色  
 の発泡粉末として得 ( 4 7 m g 、 収率 8 0 % ) 、調製した。M S ( a p c i ) m / z = 5  
 5 8 . 1 . 3 ( M + H ) 。

実施例 2 5

【 化 7 1 】



30

40

(S) - N - ( 5 - ( (R) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン -  
1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1  
- カルボキサミド塩酸塩

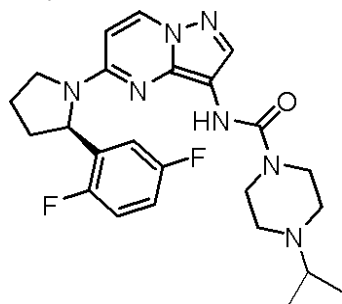
【 0 4 4 0 】

(S) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( (R) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェ  
 ニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイ  
 ル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 2 4 ; 4 7 m g 、 0 . 0 8  
 4 m m o l ) に、1 mL の 4 N H C l ( ジオキサン ) 溶液を添加し、周囲温度で 1 0 分  
 撹拌した。反応物を濃縮し、エーテルで処理し、濾過し、最終生成物 H C l 塩をペー  
 ジュ色の微細粉末として得た。M S ( a p c i ) m / z = 4 5 8 . 1 . 3 ( M + H ) 。

実施例 2 6

50

## 【化72】



10

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキサミド

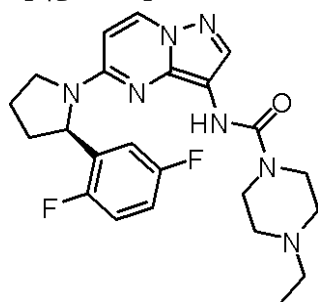
## 【0441】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 30 mg、0.095 mmol ) の DCM ( 0.8 mL ) 溶液に、CDI ( 31 mg、0.19 mmol ) を、周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、1 - イソプロピルピペラジン ( 24 mg、0.19 mmol ) を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで5 ~ 45 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 40 mg、収率90% )。MS ( apci ) m / z = 470.1.3 ( M + H )。

20

## 実施例27

## 【化73】



30

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - エチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

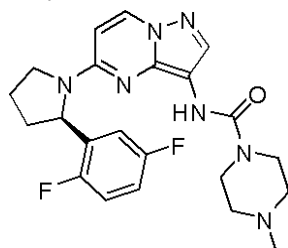
## 【0442】

実施例26に記載される方法により、1 - イソプロピルピペラジンを、1 - エチルピペラジンで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 40 mg、92% )、調製した。MS ( apci ) m / z = 456.1.3 ( M + H )。

40

## 実施例28

## 【化74】



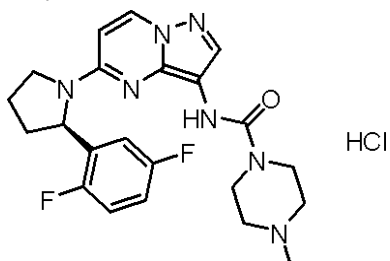
50

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

実施例 26 に記載される方法により、1 - イソプロピルピペラジンを、1 - メチルピペラジンで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 38 mg、90% )、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 442 . 2 . ( M + H ) 。

実施例 28 A

【化 75】



10

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

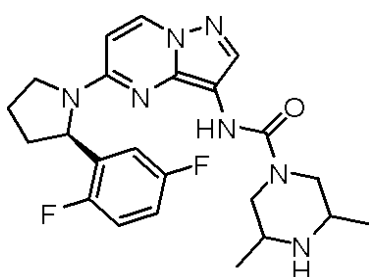
【0443】

20

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミドのメタノール ( 1 mL ) 溶液に、HCl をジオキサン中溶液 ( 30 μL ) として添加した。30 分後、反応物を濃縮すると、(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩が黄色の固体として得られた。

実施例 29

【化 76】



30

N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

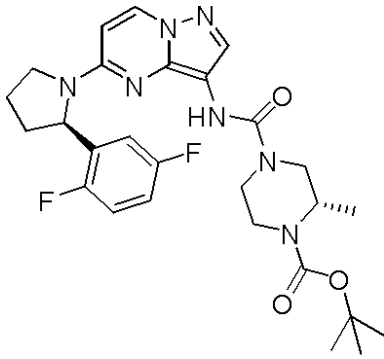
【0444】

40

実施例 26 に記載される方法により、1 - イソプロピルピペラジンを、2,6 - ジメチルピペラジン [ 大部分は cis、Aldrich 社 ] で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 34 mg、78% )、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 456 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 30

## 【化 77】



10

(S) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

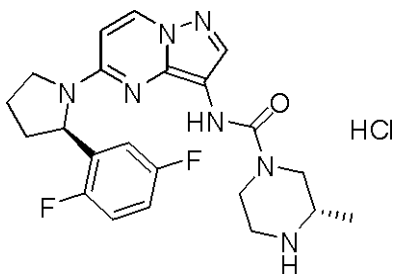
## 【 0 4 4 5 】

実施例 26 に記載される方法により、1 - イソプロピルピペラジンを、(S) - tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 47 mg、90% )、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 542 . 2 . 3 ( M + H )。

20

## 実施例 31

## 【化 78】



30

(S) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド塩酸塩

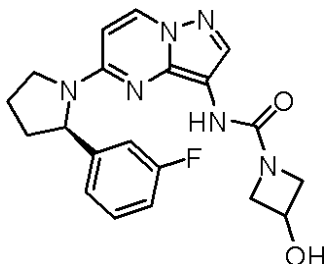
## 【 0 4 4 6 】

(S) - tert - ブチル 4 - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 30 ; 47 mg、0 . 087 mmol ) に、1 mL の 4 N HCl ( ジオキサン ) 溶液を添加し、周囲温度で 1 時間撹拌した。反応物を濃縮し、エーテルで処理し、濾過し、最終生成物 HCl 塩を黄色の微細粉末として得た。MS ( a p c i ) m / z = 442 . 2 . 3 ( M + H )。

40

## 実施例 32

## 【化 79】



50

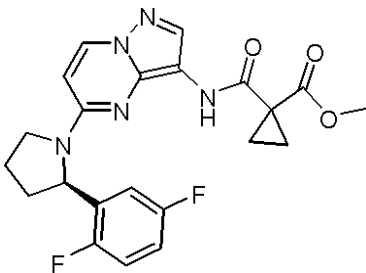
(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキサミド  
【 0 4 4 7 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 実施例 6、ステップ A ; 5 0 m g、0 . 1 7 m m o l ) D C M ( 0 . 8 m L ) の溶液に、C D I ( 4 1 m g、0 . 2 5 m m o l ) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 ( 2 8 m g、0 . 1 8 m m o l ) を一度に添加し、続いて D I E A ( 0 . 0 5 9 m L、0 . 3 4 m m o l ) を添加した。反応物を、濃縮する前に 5 分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 5 5 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 6 4 m g、収率 9 6 % )。M S ( a p c i ) m / z = 3 9 7 . 2 . 3 ( M + H )。

10

実施例 3 3

【化 8 0】



20

( R ) - メチル 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) シクロプロパンカルボキシレート

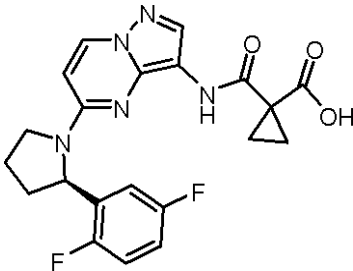
【 0 4 4 8 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 4 3 m g、0 . 1 4 m m o l )、1 - ( メトキシカルボニル ) シクロプロパンカルボン酸 ( 2 4 m g、0 . 1 6 m m o l )、および H A T U ( 6 2 m g、0 . 1 6 m m o l ) の混合物に、0 . 7 m L の D M F を添加し、溶液を作製した。氷浴中で 1 0 分冷却後、D I E A ( 0 . 0 5 3 m L、0 . 3 0 m m o l ) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、1 0 分攪拌した。反応混合物を E t O A c ( 1 5 m L ) で希釈し、水、ブライン ( 各 5 m L ) で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 7 2 % アセトニトリル / 水で溶出しながら精製し、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた ( 3 6 m g、収率 6 0 % )。M S ( a p c i ) m / z = 4 4 2 . 2 . 3 ( M + H )。

30

実施例 3 4

【化 8 1】



40

( R ) - 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) シクロプロパンカルボン酸

【 0 4 4 9 】

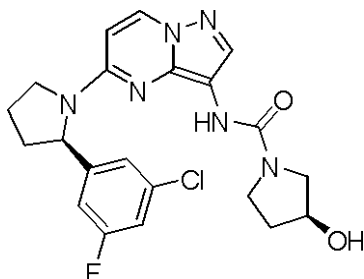
( R ) - メチル 1 - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イ

50

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバモイル)シクロプロパンカルボキシレート(実施例33、24mg、0.054mmol)を、THF/MeOH/水(0.3/0.3/0.2mL)の混合溶媒に溶解し、続いてリチウム-水和物(6mg、0.14mmol)を添加した。周囲温度で5時間攪拌し、反応混合物を水(15mL)で希釈し、1N HCl(水溶液)でpH~3に酸性化し、濾過し、最終生成物を白色の微細固体として得た(19mg、収率82%)。MS(apci)m/z=428.2.3(M+H)。

実施例35

【化82】



10

(S)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

20

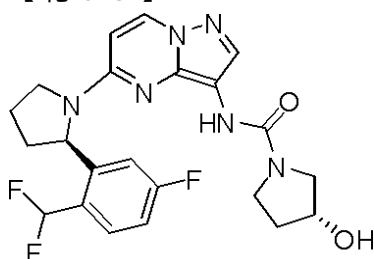
【0450】

(R)-5-(2-(3-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(実施例11、ステップA; 20mg、0.06mmol)のDCM(0.6mL)溶液に、CDI(20mg、0.12mmol)を周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(S)-ピロリジン-3-オール(16mg、0.18mmol)を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0~60%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた(50mg、収率83%)。MS(apci)m/z=445.2.3(M+H)。

30

実施例36

【化83】



40

(R)-N-(5-(2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

【0451】

ステップA：(R)-5-(2-(2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製：調製Bの方法に従い、ステップ1の(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを(R)-2-(2-ジフルオロメチル-5-フルオロフェニル)ピロリジンで置換し、調製した。

【0452】

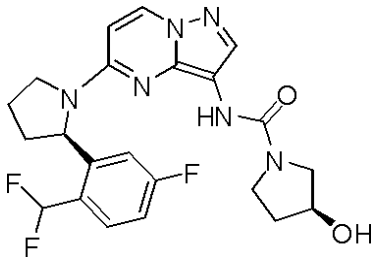
50

ステップ B : ( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミドの調製 : ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 10 mg、0.028 mmol、以下の項で説明されるように調製した ) の DCM ( 0.6 mL ) 溶液に、CDI ( 9 mg、0.056 mmol ) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、( S ) - ピロリジン - 3 - オール ( 8 mg、0.084 mmol ) を一度に添加した。反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 50 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた ( 9 mg、69 % )。MS ( apci ) m / z = 461.2.3 ( M + H )。

10

実施例 37

【化 84】



20

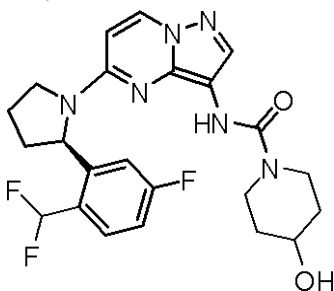
( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - ( ジフルオロフェニル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド

【0453】

実施例 36 に記載される方法により、( S ) - ピロリジン - 3 - オールを、( R ) - ピロリジン - 3 - オールで置換し、最終生成物を固体として得 ( 12 mg、89 % )、調製した。MS ( apci ) m / z = 461.2.3 ( M + H )。

実施例 38

【化 85】



30

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド

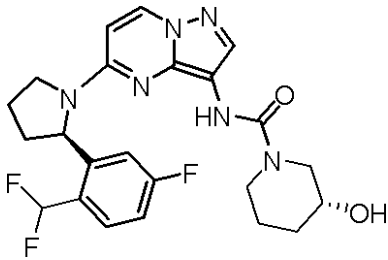
40

【0454】

実施例 36 に記載される方法により、( S ) - ピロリジン - 3 - オールを、ピペリジン - 4 - オールで置換し、最終生成物を固体として得 ( 11 mg、80 % )、調製した。MS ( apci ) m / z = 475.2.3 ( M + H )。

実施例 39

## 【化 8 6】



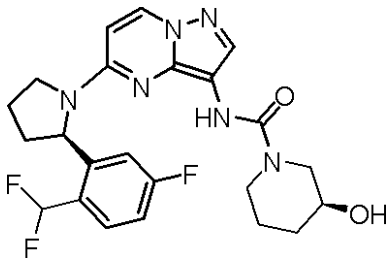
( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド 10

## 【 0 4 5 5 】

実施例 3 6 に記載される方法により、( S ) - ピロリジン - 3 - オールを、( R ) - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 ( 続いて 3 等量の D I E A を添加した ) で置換し、最終生成物を固体として得 ( 1 0 m g 、 7 4 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 7 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 4 0

## 【化 8 7】



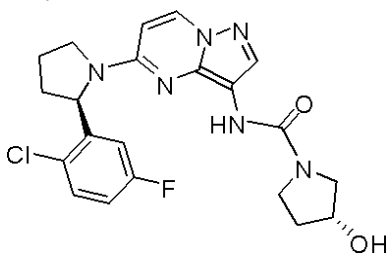
( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド 20 30

## 【 0 4 5 6 】

実施例 3 6 に記載される方法により、( S ) - ピロリジン - 3 - オールを、( R ) - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 ( 続いて 3 等量の D I E A を添加した ) で置換し、最終生成物を固体として得 ( 1 1 m g 、 8 0 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 7 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 4 1

## 【化 8 8】



( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド 40

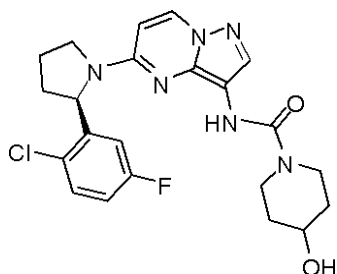
## 【 0 4 5 7 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピ 50

ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(10mg、0.030mmol、実施例8に記載されるように調製した)のDCM(0.8mL)溶液に、CDI(10mg、0.06mmol)を周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(S)-ピロリジン-3-オール(5mg、0.06mmol)を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に周囲温度で20時間攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~50%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた(9mg、収率67%)。MS(apci)m/z=445.2.3(M+H)。

実施例42

【化89】



10

(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペラジン-1-カルボキサミド

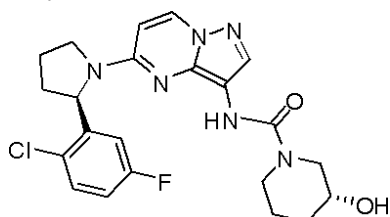
20

【0458】

実施例41に記載される方法により、(S)-ピロリジン-3-オールを、ピペリジン-4-オールで置換し、最終生成物を固体として得(8mg、60%)、調製した。MS(apci)m/z=459.2.3(M+H)。

実施例43

【化90】



30

(R)-N-(5-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

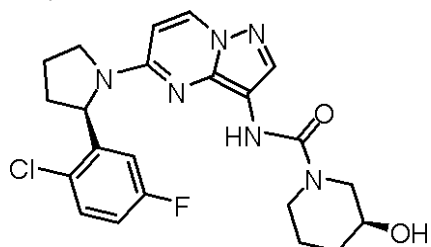
【0459】

実施例41に記載される方法により、(S)-ピロリジン-3-オールを、(R)-ピペリジン-3-オール塩酸塩(続いて3等量のDIEAを添加した)で置換し、最終生成物を固体として得(9.4mg、69%)、調製した。MS(apci)m/z=459.1.3(M+H)。

40

実施例44

## 【化 9 1】



(S) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド

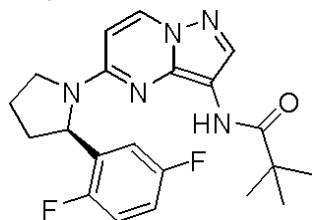
10

## 【 0 4 6 0 】

実施例 4 1 に記載される方法により、(S) - ピロリジン - 3 - オールを、(R) - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 ( 続いて 3 等量の DIEA を添加した ) で置換し、最終生成物を固体として得 ( 9 . 3 m g 、 6 8 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 5 9 . 2 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 4 5

## 【化 9 2】



20

( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) テルチルアミド

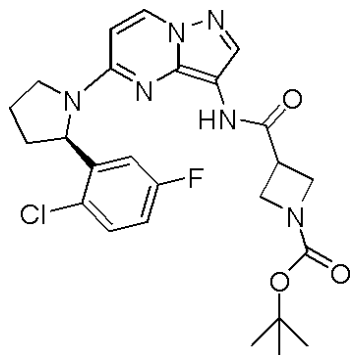
## 【 0 4 6 1 】

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l ) の D C M 溶液 ( 0 . 5 m L ) を氷浴中で冷却し、続いてピバリン酸無水物 ( 2 6 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l ) およびピリジン ( 1 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を滴下した。反応物を周囲温度に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 6 5 % アセトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡固体として得られた ( 1 9 m g 、 7 5 % ) 。MS ( a p c i ) m / z = 4 0 0 . 2 . 3 ( M + H ) 。

30

## 実施例 4 6

## 【化 9 3】



40

( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イルカルバモイル ) アゼチ

50

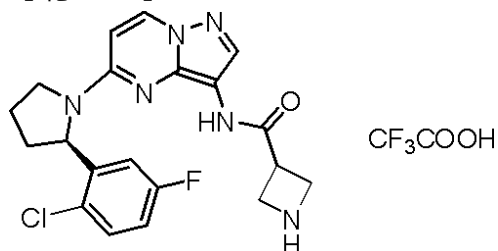
ジン - 1 - カルボキシレート

【0462】

(R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン(実施例 8、ステップ A; 20 mg、0.06 mmol)、1 - (tert - ブトキシカルボニル)アゼチジン - 3 - カルボン酸(15 mg、0.072 mmol)、および HATU (28 mg、0.072 mmol)の混合物に、0.6 mL のアセトニトリルを添加し、溶液を作製した。氷浴中で 10 分冷却後、DIEA (0.032 mL、0.18 mmol) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晩攪拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 70 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物がオフホワイトの固体として得られた(19 mg、61%)。MS (apci) m/z = 515.0.3 (M + H)。

実施例 47

【化94】



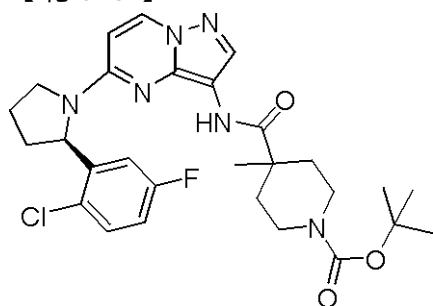
(R) - N - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)アゼチジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【0463】

(R) - tert - ブチル 3 - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルカルバモイル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート(実施例 46; 17 mg、0.033 mmol)に、DCM 中の 0.5 mL の 50 % TFA 溶液を添加し、周囲温度で 10 分攪拌した。反応物を濃縮し、エーテルで処理し、濾過し、最終生成物(TFA 塩)をベージュ色の微細粉末として得た(12 mg、収率 88%)。MS (apci) m/z = 415.2.3 (M + H)。

実施例 48

【化95】



(R) - tert - ブチル 4 - (5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルカルバモイル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

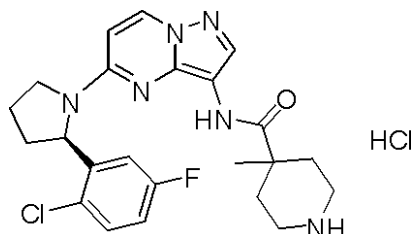
【0464】

(R) - 5 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン(実施例 8、ステップ A; 25 mg、0.075 mmol)、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4

- カルボン酸 (22 mg、0.090 mmol)、および HATU (34 mg、0.090 mmol) の混合物に、0.6 mL の DMF を添加し、溶液を作製した。氷浴中で 10 分冷却後、DIEA (0.039 mL、0.23 mmol) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晚撹拌した。反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 80 % アセトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた (28 mg、67%)。MS (apci) m/z = 557.1.3 (M+H)。

#### 実施例 49

##### 【化 96】



10

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

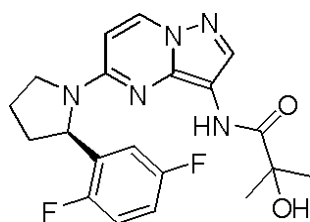
##### 【0465】

20

(R)-tert-ブチル 4-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバモイル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 48; 28 mg、0.05 mmol) に、ジオキサン中の 1 mL の 4 N HCl 溶液を添加し、周囲温度で 10 分撹拌した。反応物を濃縮し、エーテルで処理し、濾過し、最終生成物 (HCl 塩) をベージュ色の微細粉末として得た。MS (apci) m/z = 457.1.3 (M+H)。

#### 実施例 50

##### 【化 97】



30

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

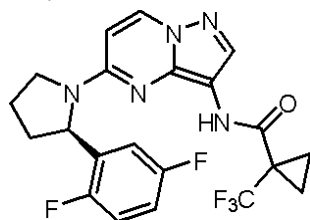
##### 【0466】

40

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン (調製 B; 25 mg、0.079 mmol)、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (10 mg、0.095 mmol)、および HATU (36 mg、0.095 mmol) の混合物に、0.6 mL のアセトニトリルを添加し、溶液を作製した。氷浴中で 10 分冷却後、DIEA (0.041 mL、0.24 mmol) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晚撹拌した。反応混合物を、濃縮し、メタノールに再溶解し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 55 % アセトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物がオフホワイトの固体として得られた (21 mg、66%)。MS (apci) m/z = 402.2.3 (M+H)。

#### 実施例 51

## 【化98】



(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド

10

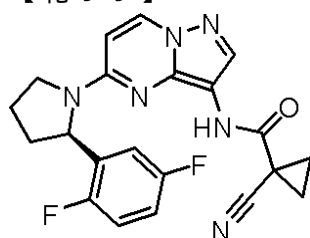
## 【0467】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 25 mg、0.079 mmol)、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸(15 mg、0.095 mmol)、およびHATU(36 mg、0.095 mmol)の混合物に、0.6 mLのDMFを添加し、溶液を作製した。氷浴中で10分冷却後、DIEA(0.041 mL、0.24 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晚撹拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水およびブライン(各5 mL)で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~72%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、最終生成物がベージュ色の固体として得られた(23 mg、収率63%)。MS(apci)m/z = 452.2.3 (M+H)。

20

実施例52

## 【化99】



30

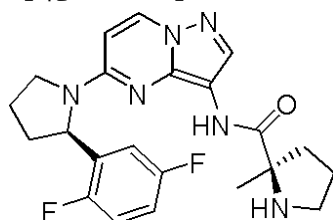
(R)-1-シアノ-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

## 【0468】

実施例51に記載される方法により、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸を、1-シアノシクロプロパンカルボン酸で置換し、最終生成物を白色の固体として得(18 mg、収率56%)、調製した。MS(apci)m/z = 409.2.3 (M+H)。

実施例53

## 【化100】



40

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

50

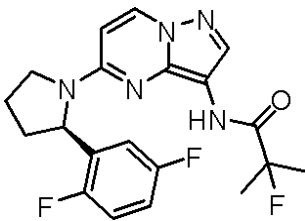
## 【0469】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 25 mg、0.079 mmol)、(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸(22 mg、0.095 mmol)、およびHATU(36 mg、0.095 mmol)の混合物に、0.6 mLのDMFを添加し、溶液を作製した。氷浴中で10分冷却後、DIEA(0.041 mL、0.24 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、一晚攪拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水およびブライン(各5 mL)で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~68%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、N-Boc保護生成物、(R)-tert-ブチル2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、がベージュ色の固体として得られた(32 mg、収率73%)。ジオキサンの1 mLの4N HCl溶液を上記の保護生成物に添加することにより、脱保護を行った。周囲温度で1時間後、反応混合物を濃縮し、エーテル(1 mL)で処理し、濾過し、最終生成物がオフホワイトの固体として得られた。MS(apci)m/z = 427.2.3 (M+H)。

10

## 実施例54

## 【化101】



20

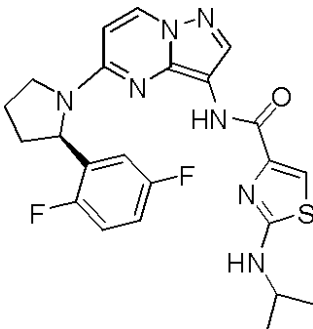
(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパンアミド  
【0470】

実施例51に記載される方法により、1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンカルボン酸を、2-フルオロ-2-メチルプロパン酸で置換し、最終生成物を黄白色の固体として得(25 mg、収率77%)、調製した。MS(apci)m/z = 404.2.3 (M+H)。

30

## 実施例55

## 【化102】



40

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-(イソプロピルアミノ)チアゾール-4-カルボキサミド  
【0471】

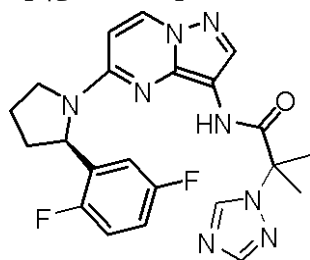
実施例51に記載される方法により、1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンカ

50

ルボン酸を、2-(イソプロピルアミノ)チアゾール-4-カルボン酸臭化水素酸塩で置換し、最終生成物をベージュ色の固体として得(34 mg、収率89%)、調製した。MS (apci) m/z = 484.2.3 (M+H)。

実施例 5 6

【化 1 0 3】



10

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)プロパンアミド

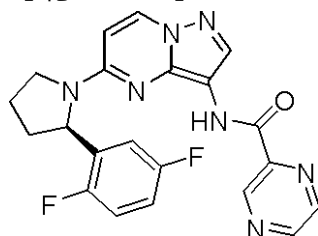
【0 4 7 2】

実施例 5 1 に記載される方法により、1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンカルボン酸を、2-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)プロパン酸で置換し、最終生成物を黄白色の固体として得(26 mg、収率72%)、調製した。MS (apci) m/z = 453.1.3 (M+H)。

20

実施例 5 7

【化 1 0 4】



30

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

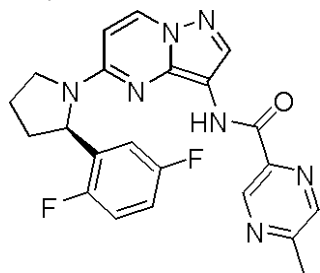
【0 4 7 3】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 25 mg、0.079 mmol)、ピラジン-2-カルボン酸(12 mg、0.095 mmol)、およびHATU(36 mg、0.095 mmol)の混合物に、0.6 mLのDMFを添加し、溶液を作製した。氷浴中で10分冷却後、DIEA(0.041 mL、0.24 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、10分撹拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水およびブライン(各5 mL)で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~65%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、最終生成物が黄色の固体として得られた(31 mg、収率93%)。MS (apci) m/z = 422.2.3 (M+H)。

40

実施例 5 8

## 【化105】

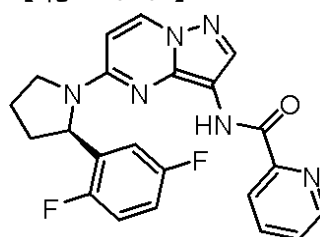


(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラ  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド  
【 0 4 7 4 】

実施例 57 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、5 - メチルピラジ  
ン - 2 - カルボン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 9 m g 、 収率 2 6 % )  
、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 3 6 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 59

## 【化106】



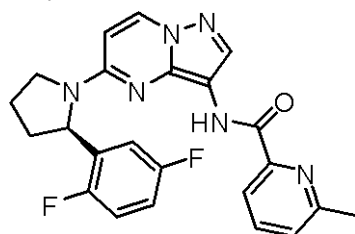
( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラ  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド

## 【 0 4 7 5 】

実施例 57 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、ピコリン酸で置換  
し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 3 1 m g 、 収率 9 3 % ) 、調製した。MS ( a p  
c i ) m / z = 4 2 1 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 60

## 【化107】



( R ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラ  
ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メチルピコリンアミド

## 【 0 4 7 6 】

実施例 57 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、6 - メチルピコリ  
ン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 3 0 m g 、 収率 8 7 % ) 、調製した。  
MS ( a p c i ) m / z = 4 3 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 60 A

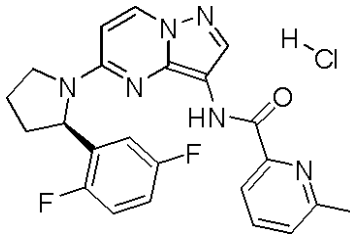
10

20

30

40

## 【化108】



(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-6-メチルピコリンアミド塩酸塩

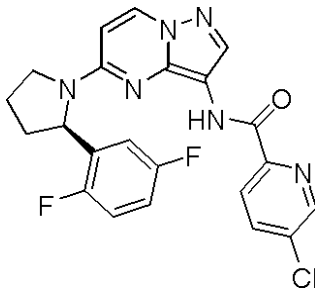
10

## 【0477】

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルピコリン酸(10.3mg、0.0237mmol)のメタノール(1mL)溶液に、HClをジオキサン中溶液(30 $\mu$ L)として添加した。30分後、反応物を濃縮すると、(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルピコリンアミド塩酸塩が、黄色の固体として得られた。

## 実施例61

## 【化109】



20

(R)-5-クロロ-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミド

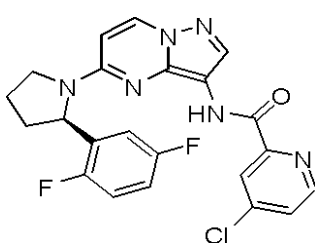
30

## 【0478】

実施例57に記載される方法により、ピラジン-2-カルボン酸を、5-クロロピコリン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得(24mg、収率67%)、調製した。MS(apci)m/z=455.2.3(M+H)。

## 実施例62

## 【化110】



40

(R)-4-クロロ-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミド

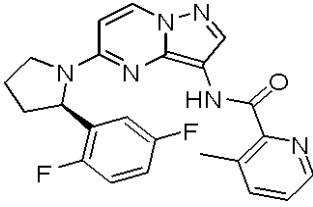
## 【0479】

実施例57に記載される方法により、ピラジン-2-カルボン酸を、4-クロロピコリン酸で置換し、最終生成物をベージュ色の固体として得(30mg、収率83%)、調製した。MS(apci)m/z=455.2.3(M+H)。

## 実施例63

50

## 【化 1 1 1】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピコリンアミド

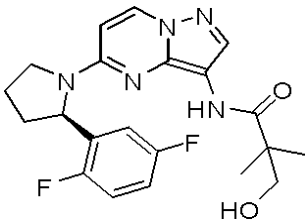
10

## 【 0 4 8 0 】

実施例 5 7 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、3 - メチルピコリン酸で置換し、最終生成物をベージュ色の固体として得 ( 3 3 m g 、 収率 9 6 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 3 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 6 4

## 【化 1 1 2】



20

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

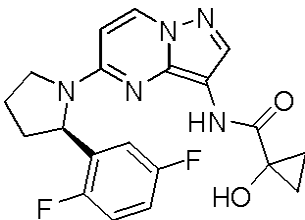
## 【 0 4 8 1 】

実施例 5 7 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 2 2 m g 、 収率 6 6 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 1 6 . 2 . 3 ( M + H ) 。

30

## 実施例 6 5

## 【化 1 1 3】



40

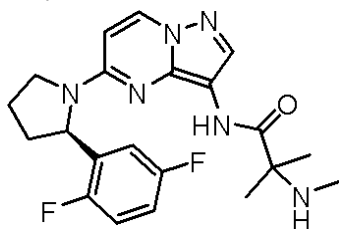
(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド

## 【 0 4 8 2 】

実施例 5 7 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を、1 - ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸で置換し、最終生成物をベージュ色の固体として得 ( 6 m g 、 収率 1 6 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 0 0 . 2 . 3 ( M + H ) 。

## 実施例 6 6

## 【化 1 1 4】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) プロパンアミド

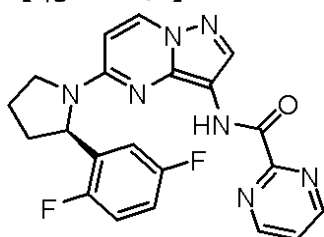
10

## 【 0 4 8 3 】

実施例 5 7 に記載される方法により、ピラジン - 2 - カルボン酸を 2 - メチル - 2 - ( メチルアミノ ) プロパン酸塩酸塩で置換し、最終生成物を固体として得 ( 2 m g 、 収率 6 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 1 5 . 1 . 3 ( M + H ) 。

実施例 6 7

## 【化 1 1 5】



20

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

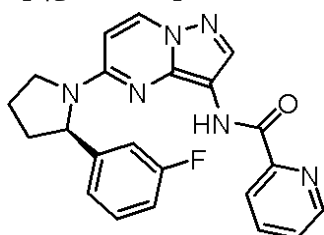
## 【 0 4 8 4 】

(R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ; 2 5 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l ) 、ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 1 2 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l ) 、および H A T U ( 3 6 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l ) の混合物に、0 . 6 m L の DMF を添加した。数滴の DMSO を添加し、溶液が得られた。氷浴中で 1 0 分冷却後、DIEA ( 0 . 0 4 1 m L 、 0 . 2 4 m m o l ) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め 1 時間攪拌し、次いで 8 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物は、ワークアップ前に完了には至らなかった。反応混合物を EtOAc ( 1 5 m L ) で希釈し、水およびブライン ( 各 5 m L ) で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 6 0 % アセトニトリル / 水で溶出しながら精製し、最終生成物が淡黄色の固体として得られた ( 3 m g 、 収率 9 % ) 。MS ( a p c i ) m / z = 4 2 2 . 2 . 3 ( M + H ) 。

30

実施例 6 8

## 【化 1 1 6】



40

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド

## 【 0 4 8 5 】

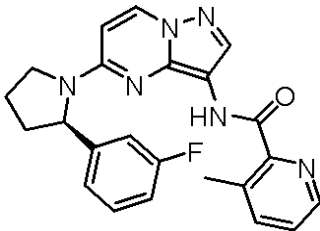
50

(R) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 実施例 6、ステップ A ; 30 mg、0.1 mmol )、ピコリン酸 ( 15 mg、0.12 mmol )、および HATU ( 46 mg、0.12 mmol ) の混合物に、0.7 mL の DMF を添加し、溶液を作製した。水浴中で 10 分冷却後、DIEA ( 0.053 mL、0.3 mmol ) を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、10 分撹拌した。反応混合物を EtOAc ( 15 mL ) で希釈し、水およびブライン ( 各 5 mL ) で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで 5 ~ 70 % アセトニトリル / 水で溶出しながら精製し、最終生成物が黄色の固体として得られた ( 35 mg、収率 86 % )。MS ( apci ) m / z = 403.2.3 ( M + H )。

実施例 69

10

【化 117】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - メチルピコリンアミド

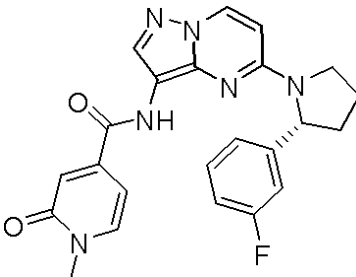
20

【0486】

実施例 68 に記載される方法により、ピコリン酸を 3 - メチルピコリン酸で置換し、最終生成物を固体として得 ( 35 mg、収率 83 % )、調製した。MS ( apci ) m / z = 417.2.3 ( M + H )。

実施例 70

【化 118】



30

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド

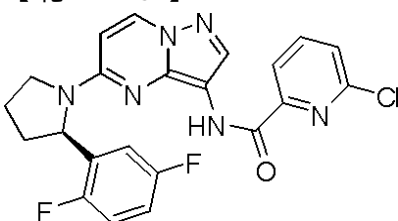
【0487】

実施例 68 に記載される方法により、ピコリン酸を 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 18 mg、収率 41 % )、調製した。MS ( apci ) m / z = 433.2.3 ( M + H )。

40

実施例 71

【化 119】



50

(R) - 6 - クロロ - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ピコリンアミド

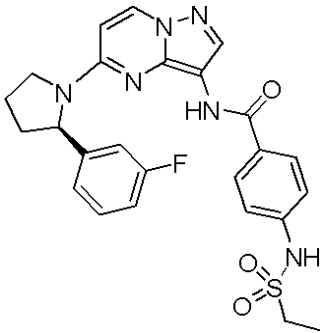
【 0 4 8 8 】

実施例 6 8 に記載される方法により、(R) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンを (R) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 調製 B ) で置換し、ピコリン酸を 6 - クロロピコリン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として ( 9 . 1 m g 、 収率 3 1 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 5 5 . 2 . 3 ( M + H ) 。

10

実施例 7 2

【 化 1 2 0 】



20

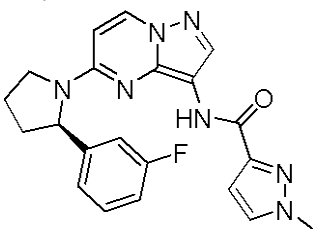
(R) - 4 - ( エチルスルホンアミド ) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) ベンズアミド

【 0 4 8 9 】

実施例 6 8 に記載される方法により、ピコリン酸を 4 - ( エチルスルホンアミド ) 安息香酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 3 2 m g 、 収率 6 2 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 5 0 9 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 7 3

【 化 1 2 1 】



30

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

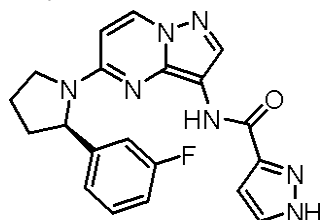
【 0 4 9 0 】

実施例 6 8 に記載される方法により、ピコリン酸を 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 3 2 m g 、 収率 7 8 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 0 6 . 3 . 3 ( M + H ) 。

実施例 7 4

40

## 【化 1 2 2】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

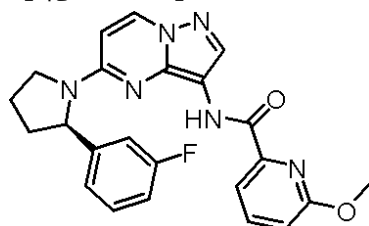
10

## 【 0 4 9 1】

実施例 6 8 に記載される方法により、ピコリン酸を 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 1 4 m g 、 収率 3 5 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 3 9 2 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 7 5

## 【化 1 2 3】



20

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メトキシピコリンアミド

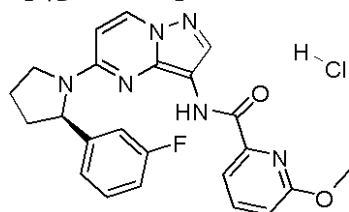
## 【 0 4 9 2】

実施例 6 8 に記載される方法により、ピコリン酸を 6 - メトキシピコリン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 2 8 m g 、 収率 6 4 % ) 、調製した。MS ( a p c i ) m / z = 4 3 3 . 2 . 3 ( M + H ) 。

実施例 7 5 A

30

## 【化 1 2 4】



(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メトキシピコリンアミド塩酸塩

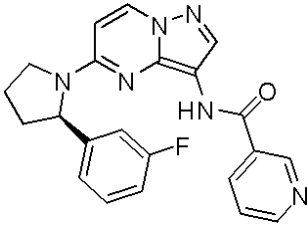
40

## 【 0 4 9 3】

(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メトキシピコリンアミド ( 1 0 . 1 m g 、 0 . 0 2 3 4 m m o l ) のメタノール ( 1 m L ) 溶液に、HCl をジオキサン中溶液 ( 3 0 μ L ) として添加した。30分後、反応物を濃縮し、(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 6 - メトキシピコリンアミド塩酸塩を黄色の固体として得た。

実施例 7 6

## 【化125】



(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ニコチンアミド

10

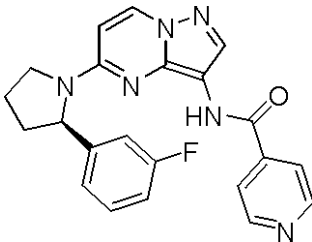
## 【0494】

(R)-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(実施例6、ステップA; 30 mg、0.1 mmol)、ニコチン酸(25 mg、0.2 mmol)、およびHATU(77 mg、0.2 mmol)の混合物に、0.7 mLのDMFを添加し、溶液を得た。水浴中で10分冷却後、DIEA(0.053 mL、0.3 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、3時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水およびブライン(各5 mL)で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~57%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、最終生成物が黄色の固体として得られた(30 mg、収率74%)。MS(apci)m/z = 403.2.3 (M+H)。

20

## 実施例77

## 【化126】



30

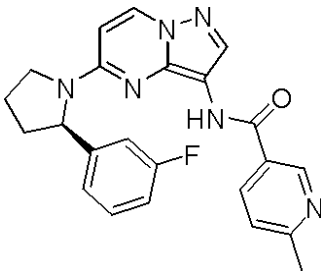
(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)イソニコチンアミド

## 【0495】

実施例76に記載される方法により、ニコチン酸をイソニコチン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得(20 mg、収率49%)、調製した。MS(apci)m/z = 403.2.3 (M+H)。

## 実施例78

## 【化127】



40

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-6-メチルニコチンアミド

## 【0496】

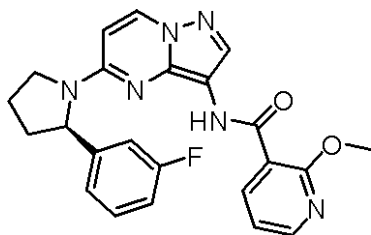
実施例76に記載される方法により、ニコチン酸を6-メチルニコチン酸で置換し、最

50

終生成物を黄色の固体として得(27 mg、収率64%)、調製した。MS (apci)  $m/z = 417.2.3 (M+H)$ 。

実施例79

【化128】



10

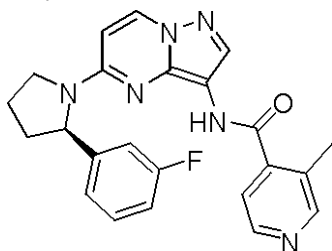
(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-メトキシニコチンアミド

【0497】

実施例76に記載される方法により、ニコチン酸を2-メトキシニコチン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得(32 mg、収率73%)、調製した。MS (apci)  $m/z = 433.2.3 (M+H)$ 。

実施例80

【化129】



20

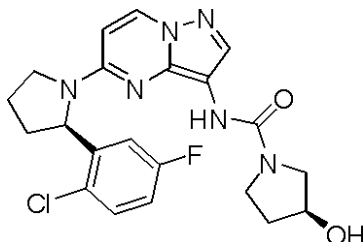
(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-メチルイソニコチンアミド

【0498】

実施例76に記載される方法により、ニコチン酸を3-メチルイソニコチン酸で置換し、最終生成物を黄色の固体として得(22 mg、収率52%)、調製した。MS (apci)  $m/z = 417.2.3 (M+H)$ 。

実施例81

【化130】



40

(S)-N-(5-(2-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

【0499】

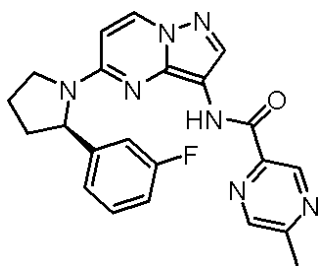
(R)-5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(実施例8、ステップA; 30 mg、0.09 mmol)のDCM(0.8 mL)溶液に、CDI(29 mg、0.18 mmol)

50

を周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(S)-ピロリジン-3-オール(15.8 mg、0.181 mmol)を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~53%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の発泡粉末として得られた(33 mg、収率81%)。MS (apci) m/z = 445.2.3 (M+H)。

### 実施例 8 2

#### 【化 1 3 1】



10

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-5-メチルピラジン-2-カルボキサミド

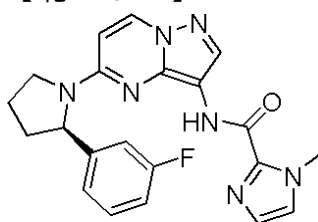
#### 【0500】

(R)-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(実施例6、ステップA; 50 mg、0.17 mmol、先の実施例に記載のように調製した)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(46 mg、0.34 mmol)、およびHATU(128 mg、0.34 mmol)の混合物に、0.7 mLのDMFを添加し、溶液を作製した。氷浴中で10分冷却後、DIEA(0.088 mL、0.5 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、2時間攪拌した。反応混合物を、アセトニトリル、次いでエーテルで濯ぎながら直接濾過し、最終生成物をベージュ色の固体として得た(44 mg、収率63%)。MS (apci) m/z = 418.2.3 (M+H)。

20

### 実施例 8 3

#### 【化 1 3 2】



30

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

#### 【0501】

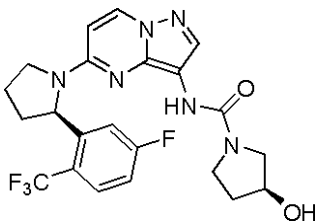
(R)-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(実施例6、ステップA; 40 mg、0.13 mmol、先の実施例に記載のように調製した)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(34 mg、0.27 mmol)、およびHATU(102 mg、0.27 mmol)の混合物に、1.0 mLのDMFを添加し、溶液を作製した。氷浴中で10分冷却後、DIEA(0.07 mL、0.4 mmol)を反応物に滴下した。反応物を周囲温度に温め、10分攪拌した。反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水およびブライン(各5 mL)で洗浄し、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~65%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、最終生成物が黄色の固体として得られた(37 mg、収率68%)。MS (apci) m/z = 406.2.3 (M+H)。

40

50

## 実施例 8 4

## 【化 1 3 3】



(S) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド

10

## 【 0 5 0 2 】

ステップ A : ( R ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミンの調製 : 調製 B に従い、ステップ 1 の ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジンを ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジンで調製した。

## 【 0 5 0 3 】

ステップ B : ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジンの調製 : 調製 A の方法により、2 - ブロモ - 1 , 4 - ジフルオロベンゼンをステップ A の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンで置換し、調製した。

20

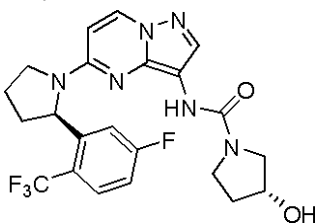
## 【 0 5 0 4 】

ステップ C : ( S ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミドの調製 : ( R ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - アミン ( 2 5 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l ) の D C M ( 1 m L ) 溶液に、C D I ( 2 2 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、( S ) - ピロリジン - 3 - オール ( 1 8 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l ) を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 6 0 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の固体として得られた ( 2 8 m g 、 収率 8 6 % ) 。 M S ( a p c i ) m / z = 4 7 9 . 2 . 3 ( M + H ) 。

30

## 実施例 8 5

## 【化 1 3 4】



( R ) - N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド

40

## 【 0 5 0 5 】

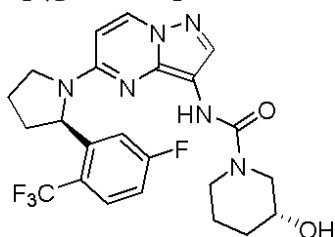
実施例 8 4 に記載される方法により、ステップ C の ( S ) - ピロリジン - 3 - オールを ( R ) - ピロリジン - 3 - オールで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 ( 2 6 m g

50

、79%)、調製した。MS (apci) m/z = 479.2.3 (M+H)。

実施例 86

【化135】



10

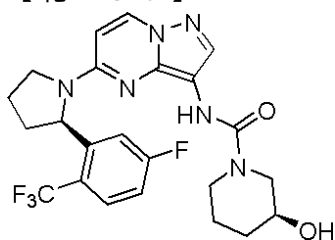
(R)-N-(5-((R)-2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

【0506】

実施例 84 に記載される方法により、ステップ C の (S)-ピロリジン-3-オールを (R)-ピロリジン-3-オールで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 (37 mg、91%)、調製した。MS (apci) m/z = 493.2.3 (M+H)。

実施例 87

【化136】



20

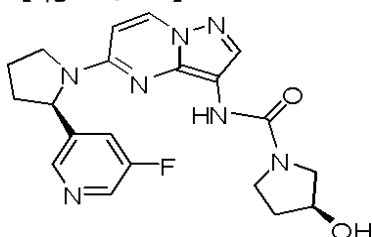
(S)-N-(5-((R)-2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキサミド

【0507】

実施例 84 に記載される方法により、ステップ C の (S)-ピロリジン-3-オールを (S)-ピペリジン-3-オールで置換し、最終生成物を黄色の固体として得 (39 mg、97%)、調製した。MS (apci) m/z = 493.2.3 (M+H)。

実施例 88

【化137】



40

(S)-N-(5-((R)-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

【0508】

ステップ A : (R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミンの調製 : 調製 B に従い、ステップ 1 の (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを (R)-3-フルオロ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジンで置換し、調製した。

50

## 【0509】

ステップB：(R) - 3 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 2 - イル)ピリジンの調製：  
調製Aの方法により、2 - プロモ - 1, 4 - ジフルオロベンゼンをステップAの3 - プロ  
モ - 5 - フルオロピリジンで置換し、調製した。

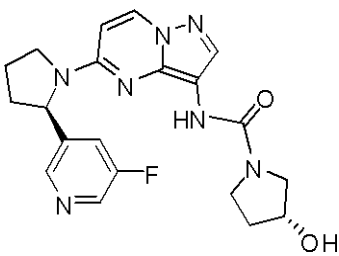
## 【0510】

ステップC：(S) - N - (5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミドの調製：(R) - 5 - (2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (25 mg、0.084 mmol)のDCM (1 mL)溶液に、CDI (27 mg、0.17 mmol)を周囲温度で一度に添加した。2時間攪拌後、(S) - ピロリジン - 3 - オール (15 mg、0.17 mmol)を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0 ~ 40%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が固体として得られた(27 mg、収率78%)。MS (apci) m/z = 412.2.3 (M+H)。

10

## 実施例89

## 【化138】



20

(R) - N - (5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド

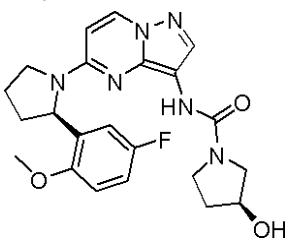
## 【0511】

実施例88に記載される方法により、ステップCの(S) - ピロリジン - 3 - オールを(R) - ピロリジン - 3 - オールで置換し、最終生成物を固体として得(28 mg、81%)、調製した。MS (apci) m/z = 412.2.3 (M+H)。

30

## 実施例90

## 【化139】



40

(S) - N - (5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミド

## 【0512】

ステップA：(R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミンの調製：調製Bに従い、ステップ1の(R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジンを(R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル)ピロリジンで置換し、調製した。

## 【0513】

50

ステップ B : (R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジンの調製  
: 調製 A の方法により、2 - ブロモ - 1, 4 - ジフルオロベンゼンをステップ A の 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - メトキシベンゼンで置換し、調製した。

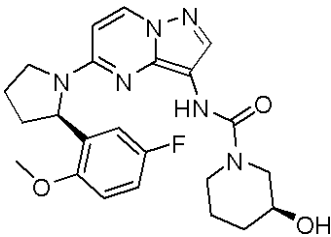
【0514】

ステップ C : (S) - N - (5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキサミドの調製: (R) - 5 - (2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (25 mg、0.076 mmol) および DIEA (0.04 mL、0.23 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、CDI (25 mg、0.15 mmol) を周囲温度で一度に添加した。2 時間攪拌後、(S) - ピロリジン - 3 - オール (20 mg、0.023 mmol) を一度に添加した。反応物を、濃縮する前に一晩攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで 0 ~ 60 % アセトニトリル / 水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄色の固体として得られた (28 mg、収率 83%)。MS (apci) m/z = 441.2.3 (M+H)。

10

実施例 9 1

【化 1 4 0】



20

(S) - N - (5 - ((R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキサミド

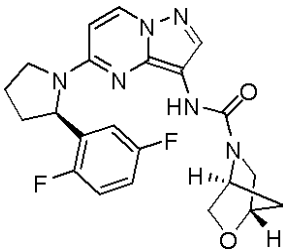
【0515】

実施例 9 0 に記載の方法により、ステップ C の (S) - ピロリジン - 3 - オールを (S) - ピペリジン - 3 - オールで置換し、最終生成物を黄色の固体として、調製した。MS (apci) m/z = 455.2.3 (M+H)。

30

実施例 9 2

【化 1 4 1】



40

(1S, 4S) - N - (5 - ((R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボキサミド

【0516】

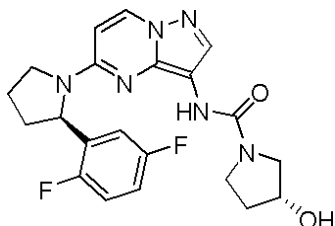
(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - アミン (調製 B ; 50 mg、0.16 mmol) の DCM (1.0 mL) 溶液に、CDI (51 mg、0.32 mmol) を、周囲温度で一度に添加した。90 分攪拌後、(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (43 mg、0.32 mmol) を一度に添加し、続いて DIEA (0

50

. 083 mL、0.48 mmol) を添加した。反応物を、濃縮する前に5分攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィーで0~60%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製すると、最終生成物が黄白色の粉末として得られた(60 mg、収率86%)。MS (apci) m/z = 441.2.3 (M+H)。

実施例 93

【化142】



10

(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミド

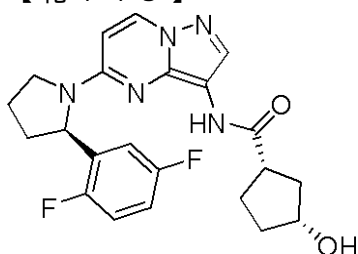
【0517】

実施例 92 に記載される方法により、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩を(R)-ピロリジン-3-オールで置換し、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~50%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が固体として得られた(3.2 mg、収率37%)。MS (apci) m/z = 429.2.3 (M+H)。

20

実施例 94

【化143】



30

(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド

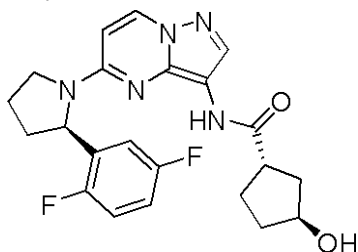
【0518】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 50 mg、0.16 mmol)、(1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸(23 mg、0.17 mmol) [AFID Therapeutics Inc.社から購入]および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(56 mg、0.17 mmol)のDMA(1 mL)溶液を、最初に氷水浴で冷却し、次いでDIEA(0.083 mL、0.48 mmol)を反応物に滴下した。次いで、氷浴を除去し、反応物を1時間攪拌し、完了に至った。反応混合物を水(10 mL)で希釈し、真空濾過し、粗生成物をベージュ色の固体として得た。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~57%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が固体として得られた(20 mg、収率30%)。MS (apci) m/z = 428.2.3 (M+H)。

40

実施例 95

## 【化144】



(1S, 3S) - N - (5 - ( (R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキサミド

10

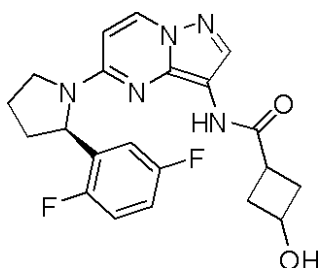
## 【0519】

実施例94に記載されるのと同じ方法により、(1S, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を(1S, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸(23 mg、0.17 mmol) [AFID Therapeutics Inc.社から購入]で置換した。粗生成物を、逆相カラムクロマトグラフィーで5 ~ 53%アセトニトリル/水で溶出しながら精製し、最終生成物を固体として得(35 mg、収率52%)、調製した。MS (apci) m/z = 428.2.3 (M+H)。

20

## 実施例96

## 【化145】



(R) - N - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボキサミド

30

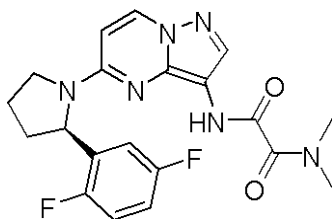
## 【0520】

実施例94に記載されるのと同じ方法により、(1S, 3R) - 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(20 mg、0.17 mmol) [Parkway Scientific社から購入]で置換し、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5 ~ 53%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が固体として得られた(35 mg、収率52%)。MS (apci) m/z = 414.2.3 (M+H)。

40

## 実施例97

## 【化146】



(R) - N<sup>1</sup> - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル) - N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup> - ジメチルオキサミド

50

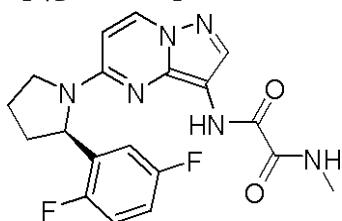
## 【0521】

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 50 mg、0.16 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、メチル2-クロロ-2-オキソアセテート(19.4 mg、0.159 mmol)を滴下し、続いてDIEA(0.0829 mL、0.476 mmol)添加した。軽度の発熱が鎮静し、反応物が周囲温度に冷却した後、ジメチルアミン(0.8 mL、1.6 mmol)[2 M、THF]を添加した。反応物を数分間穏やかな還流加熱し、周囲温度に冷却し、1時間攪拌し、完了に至った。反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーで5~60%アセトニトリル/水で溶出しながら直接精製し、最終生成物が黄白色の固体として得られた(48 mg、収率73%)。MS(apci)m/z = 415.1.3(M+H)。

10

## 実施例98

## 【化147】



20

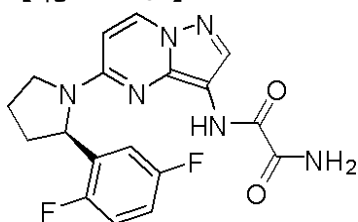
(R)-N<sup>1</sup>-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-メチルオキサミド

## 【0522】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンをメタンアミン(2 M、THF)で置換し、反応物を還流の代わりに周囲温度で行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~60%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、純粋な最終生成物が白色の固体として得られた(50 mg、収率79%)。MS(apci)m/z = 401.1.3(M+H)。

## 実施例99

## 【化148】



30

(R)-N<sup>1</sup>-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)オキサミド

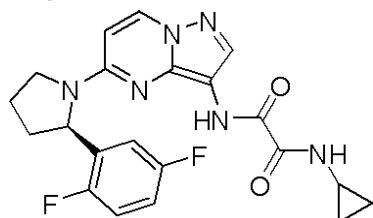
## 【0523】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンをアンモニア(7 M、メタノール)で置換し、反応物を50℃で一晩行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~55%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が白色の固体として得られた(50 mg、収率82%)。MS(apci)m/z = 387.1.3(M+H)。

40

## 実施例100

## 【化149】



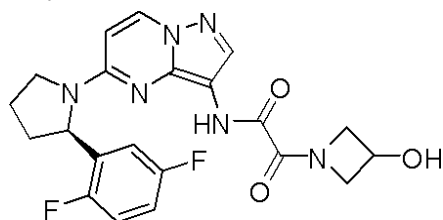
(R) - N<sup>1</sup> - シクロプロピル - N<sup>2</sup> - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) オキサミド

## 【0524】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンをシクロプロパンアミンで置換し、反応物を還流の代わりに周囲温度で行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~65%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が白色の固体として得られた(50mg、収率74%)。MS(apci)m/z = 427.2.3 (M+H)。

## 実施例101

## 【化150】



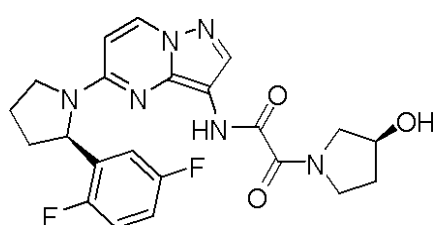
(R) - N - ( 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキサセトアミド

## 【0525】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンをアゼチジン-3-オールで置換し、反応物を50℃で一晩行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~55%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が黄白色の固体として得られた(53mg、収率75%)。MS(apci)m/z = 443.1.3 (M+H)。

## 実施例102

## 【化151】



N - ( 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキサセトアミド

## 【0526】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンを(S)-ピロリジン-3-オールで置換し、反応物を還流の代わりに周囲温度で1時間行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~55%アセトニトリル/水で溶出しながら精製す

10

20

30

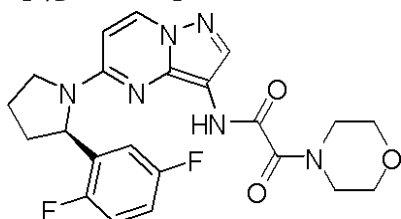
40

50

ると、最終生成物が黄白色の固体として得られた(54 mg、収率75%)。MS (apci) m/z = 457.2.3 (M+H)。

実施例103

【化152】



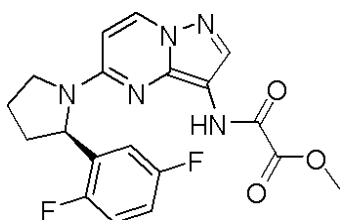
10

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-2-モルホリノ-2-オキソアセトアミド  
【0527】

実施例97に記載されるのと同じ方法により、ジメチルアミンをモルホリンで置換し、反応物を50で1時間行い、調製した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィーで5~60%アセトニトリル/水で溶出しながら精製すると、最終生成物が黄白色の固体として得られた(52 mg、収率72%)。MS (apci) m/z = 457.1.3 (M+H)。

実施例104

【化153】



20

(R)-メチル2-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルアミノ)-2-オキソアセテート  
【0528】

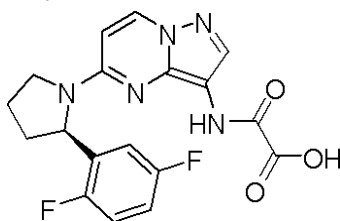
30

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(調製B; 250 mg、0.7928 mmol)およびDIEA(0.2071 mL、1.189 mmol)のDCM(5 mL、0.7928 mmol)溶液を最初に氷水浴で冷却し、次いでメチル2-クロロ-2-オキソアセテート(0.07657 mL、0.8325 mmol)を反応物に滴下した。氷浴を除去し、反応物を周囲温度で約10時間攪拌し、完了に至った。反応物を10%クエン酸(水性)で洗浄した。水相をDCMで逆洗浄した。合わせた有機層を1:1水/ブラインで洗浄し、(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)で乾燥し、濃縮した。原油残渣を、シリカクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサン1:1~2:1で溶出しながら直接精製し、最終生成物を黄白色の発泡粉末として得た(270 mg、収率85%)。MS (apci) m/z = 402.2.3 (M+H)。

40

実施例105

【化154】



50

(R) - 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラ  
ゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸

【0529】

(R) - メチル 2 - (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルアミノ) - 2 - オキソアセテート (実施例 104; 100 mg、0.249 mmol) を、THF : MeOH : 水 (2 : 2 : 1、1 mL) の混合溶媒に溶解し、続いて LiOH - H<sub>2</sub>O (31.4 mg、0.747 mmol) を添加した。反応物を、周囲温度で 10 分攪拌し、完了に至った。反応物を濃縮し、水 (20 mL) に再溶解し、6 N HCl で酸性化した。沈殿物を真空濾過し、水、ヘプタンで濯ぎ、高真空で乾燥し、最終生成物を黄白色の微細粉末として得た (50 mg、収率 52%)。MS (apci ネガティブ) m/z = 386.1.4 (M - H)。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
(72)発明者 スティーブン ダブリュー . アンドリューズ		
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1 , ボールダー , ウォルナット ストリート 3 2 0 0		
, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付		
(72)発明者 チアン ユートン		
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1 , ボールダー , ウォルナット ストリート 3 2 0 0		
, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付		
(72)発明者 ガン チャン		
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 3 0 1 , ボールダー , ウォルナット ストリート 3 2 0 0		
, アレイ バイオフィーマ インコーポレイテッド 気付		
Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF01 GG04 HH04		
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 GA13 GA14 MA01 MA04 NA14 ZA02		
ZA08 ZA96 ZB11 ZB26 ZB38 ZC20		

【外国語明細書】

2016210816000001.pdf