

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5990595号  
(P5990595)

(45) 発行日 平成28年9月14日 (2016.9.14)

(24) 登録日 平成28年8月19日 (2016.8.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 A

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 21 (全 163 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-545388 (P2014-545388)  
 (86) (22) 出願日 平成24年12月12日 (2012.12.12)  
 (65) 公表番号 特表2015-500275 (P2015-500275A)  
 (43) 公表日 平成27年1月5日 (2015.1.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2012/003012  
 (87) 国際公開番号 W02013/088256  
 (87) 国際公開日 平成25年6月20日 (2013.6.20)  
 審査請求日 平成27年5月26日 (2015.5.26)  
 (31) 優先権主張番号 4329/CHE/2011  
 (32) 優先日 平成23年12月12日 (2011.12.12)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(73) 特許権者 512276315  
 ドクター レディズ ラボラトリーズ リ  
 ミテッド  
 インド国 500 034 アンドーラ  
 プラデシュ, ハイドラバード, バンジ  
 ャラ ヒルズ, ロード ナンバー3,  
 8-2-337  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

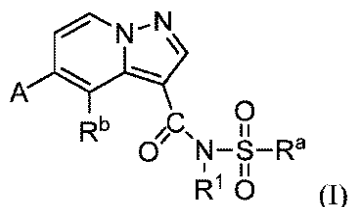
(54) 【発明の名称】 トロポミオシンレセプターキナーゼ (T r k) 阻害剤としての置換されたピラゾロ [1, 5-a]  
 ] ピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1 1 9】

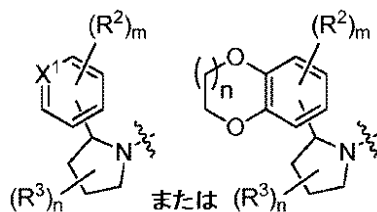


10

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体であって、式 (I) において

A は

## 【化 1 2 0】



であり； $X^1$  は、 $CH$  または  $N$  であり；

$R^1$  は、水素または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルを表し；

$R^2$  は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ -、必要に応じて 1 個 ~ 3 個のハロゲンで置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された  $-O-$  ヘテロシクリルであり、ここで該必要に応じた置換基は、アルキル、 $-OR^i$  または  $-C(O)N(R^i)_2$  であり；

$X^1$  が  $CH$  である場合、必要に応じて、任意の 2 個の隣接する炭素原子上に存在する 2 個の  $R^2$  は結合して、5 員 ~ 7 員の複素環式環を形成し；

$R^3$  は独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OR^i$ 、または  $-C(O)N(R^i)_2$  であるか、あるいは 2 個の  $R^3$  は、これらが結合している炭素原子と一緒に、ピロリジンにスピロ結合した  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル基を形成するか；あるいは 2 個の  $R^3$  は、隣接する炭素原子にこれらが結合している場合、該ピロリジンに縮合した  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル環を形成し；

$R^a$  は、

(i) 必要に応じて置換された  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - および  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから選択される基であって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ハロゲンまたは  $-(C_6 \sim C_{12})$  アリールであるもの、

(ii) 必要に応じて置換された  $-(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは  $-R^s$  であるもの、

(iii) 必要に応じて置換された  $-(C_6 \sim C_{12})$  アリールであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $-R^r$  であるもの、

(iv) 必要に応じて置換された 5 員 ~ 10 員のヘテロシクリルであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルであるもの、

(v) 必要に応じて置換された 5 員 ~ 10 員のヘテロアリールであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ  $(=O)$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-NR^cR^d$  または  $-R^r$  であるもの、

(vi)  $-NR^4R^5$ 、および

(vii)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(C_6 \sim C_{12})$  アリール

から選択され；

$R^b$  は、水素またはハロゲンを表し；

$R^4$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、アルコキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル -、ハロゲン  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルであり；

$R^5$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル -  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルであるか；

10

20

30

40

50

あるいは $R^4$ および $R^5$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された5員～10員の複素環式環を形成し、該複素環式環は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ および $-S(=O)_2-$ から選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子または基を必要に応じて含み、ここで該必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メシルまたは $COOR^e$ であり；

$R^c$ および $R^d$ は独立して、水素および $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

$R^e$ は、水素またはアルキルであり；

$R^i$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-H$ （ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、または必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここで該必要に応じた置換基は、ハロゲンであるか、または1個～3個のヒドロキシ基で置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$R^f$ は独立して、5員～10員のヘテロシクリルまたは5員～10員のヘテロアリールであり、ここで必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシであり；

$R^s$ は、必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $-(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで該必要に応じた置換基は、ハロゲンであり；

$m$ は独立して、0、1、2、3または4を表し；そして

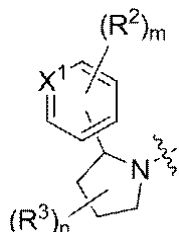
$n$ は独立して、0、1、2、または3を表す、

化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

#### 【請求項2】

Aは

#### 【化121】



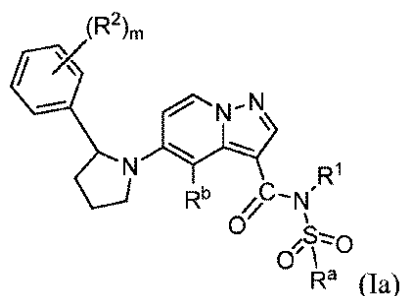
であり； $X^1$ は、 $CH$ または $N$ である；

請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

#### 【請求項3】

式(Ia)

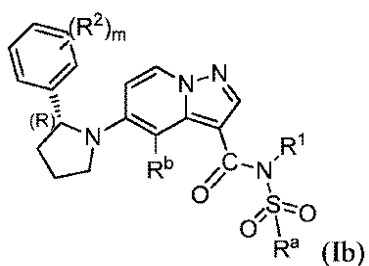
#### 【化122】



を有する、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

#### 【請求項4】

式 ( I b )  
【化 1 2 3】

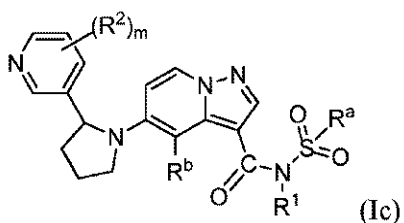


10

を有し、式 ( I b ) において、全ての可変物の値は、式 ( I ) の化合物について記載されたとおりである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

【請求項 5】

式 ( I c )  
【化 1 2 4】

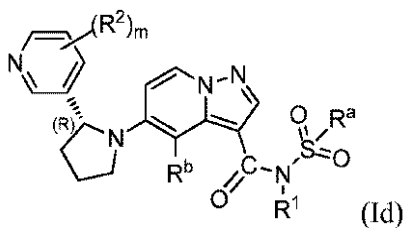


20

を有するか、もしくは

式 ( I d ) :

【化 1 2 5】

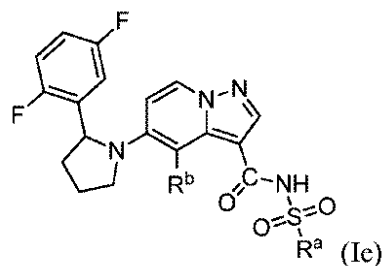


30

を有するか、もしくは

式 ( I e )

【化 1 2 6】



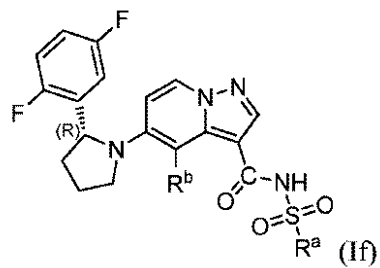
40

を有するか、もしくは

式 ( I f )

50

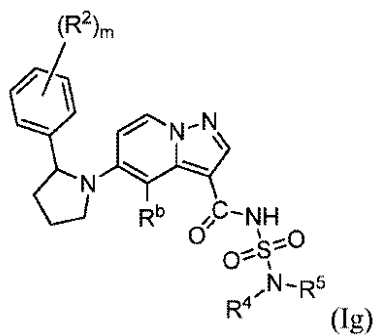
## 【化 1 2 7】



10

を有するか、もしくは  
式 ( I g )

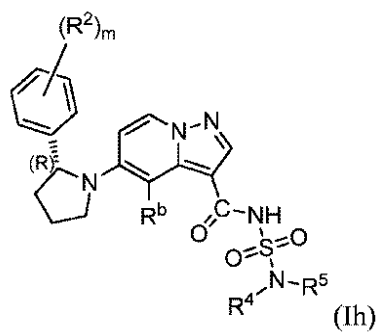
## 【化 1 2 8】



20

を有するか、もしくは  
式 ( I h ) :

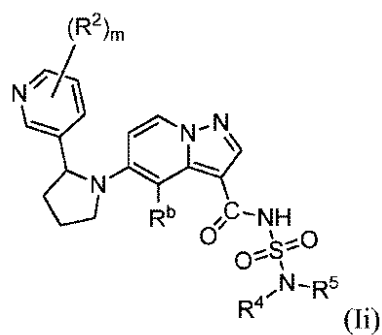
## 【化 1 2 9】



30

を有するか、もしくは  
式 ( I i )

## 【化 1 3 0】

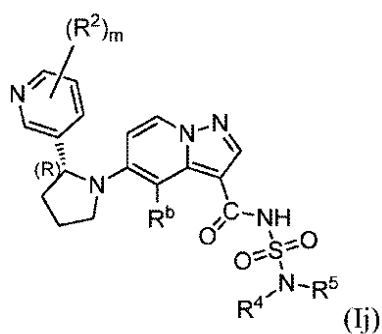


40

を有するか、もしくは

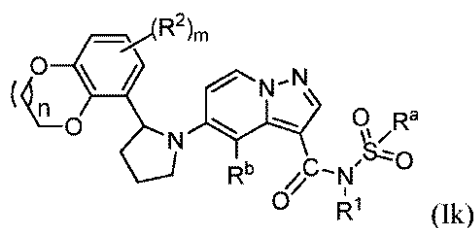
50

式 ( I j )  
【化 1 3 1】



10

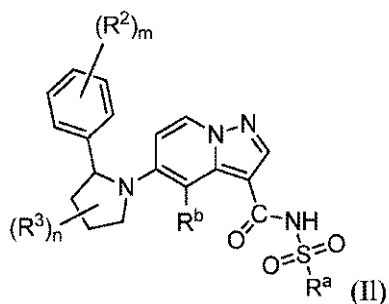
を有するか、もしくは  
式 ( I k )  
【化 1 3 2】



20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

【請求項 6】  
式 ( I l )  
【化 1 3 3】



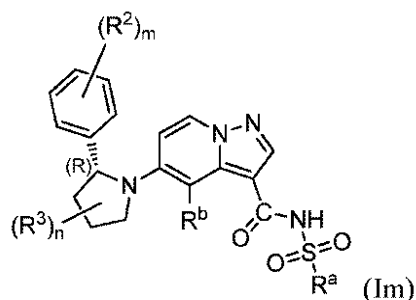
30

を有し、式 ( I l ) において、 $R^3$  はフッ素であり、 $n$  は 1 または 2 である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、  
またはその立体異性体。

40

【請求項 7】  
式 ( I m )

## 【化 1 3 4】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

## 【請求項 8】

R<sup>b</sup> は水素であるか、または

R<sup>b</sup> はフッ素であるか、または

R<sup>2</sup> はフッ素であるか、または

R<sup>3</sup> はフッ素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

## 【請求項 9】

20

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

(R) - N - (tert - ブチルスルホニル) - 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]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

(R) - N - ((3 - シアノフェニル)スルホニル) - 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]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

(R) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 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]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

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

40

(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N - (プロピルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - 5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル) - N - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル)スルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - N - (シクロヘキシルスルホニル) - 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]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

(R) - N - (シクロペンチルスルホニル) - 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]ピリジン - 3 - カルボキサミド、

50

- ル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソブチルスルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ピペリジン - 4 - イルスルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチル - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 6 - ( ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 2 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 6 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 4 - モルホリノフェニル) スルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルスルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

20

30

40

50



- 、  
 ( R ) - N - ( ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) スルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( ( 2 , 5 - ジクロロチオフエン - 3 - イル ) スルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( シクロブチルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) スルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - エチルシクロプロピル ) スルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ネオペンチルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチルシクロプロピル ) スルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( o - トリルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( ベンジルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - ( 4 - フルオロベンジル ) シクロプロピル ) スルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - エトキシ - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 ( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、  
 N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ

ン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシ - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 異性体 - I ) 、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシ - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 異性体 - I I ) 、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 異性体 - I ) 、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 異性体 - I I ) 、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 4 , 4 ' - ジフルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( S ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 R ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 2

10

20

30

40

50

- メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( 2 - メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( tert - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)フェニル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

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

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

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル )ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( ( 6 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)スルホニル) - 5 - ( 2 - ( 3 , 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

20

5 - ( ( R ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル )ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 6 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)スルホニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( ( 1 - メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

30

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル )ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル )ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

40

( R ) - N - ( N - ( シクロプロピルメチル ) - N - メチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N , N - ジエチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリ

50

ジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

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

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

( R ) - N - ( N , N - ジエチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N , N - ジエチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

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

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

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - フルオロエトキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I )

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - II )、

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I )、

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒ

10

20

30

40

50

ドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I I ) 、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I ) 、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I I ) 、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( R ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( R ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - スルファモイルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I ) 、

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - 2 ) ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - イソブチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 3 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) メトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

( R ) - N - ( N , N - ビス ( シクロプロピルメチル ) スルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ジアステレオマー - I I ) 、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( ラセミ混合物 ) ;

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - 5 - ( 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - 4 - フルオロ - 5 - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

である化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

#### 【請求項 10】

請求項 1 または 9 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物。

#### 【請求項 11】

患者においてトログミオシンレセプターキナーゼ A ( T r k A ) を阻害することにおいて使用するため、あるいは

異常なまたは調節されない T r k A キナーゼ活性に関連する状態、疾患および / または障害の処置または予防において使用するため、あるいは

T r k キナーゼ活性の阻害によって処置可能または予防可能である状態、疾患および / または障害の処置または予防において使用するためであって、該状態、疾患および / または障害は例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、

10

20

30

40

50

乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患、髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷、またはクルーズトリパノソーマ感染などの特定の感染症である、あるいは

患者における疼痛の処置において使用するための組成物であって、請求項 1 または 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体を含む組成物。

【請求項 1 2】

前記疼痛が、慢性疼痛および急性疼痛を包含するか、または

前記疼痛が、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、間質性膀胱炎、慢性膵臓炎、内臓痛、炎症性疼痛、片頭痛、慢性腰部疼痛、膀胱疼痛症候群およびニューロパシー性疼痛に関連している、請求項 1 1 に記載の組成物。

10

【請求項 1 3】

ナトリウム (tert - ブチルスルホニル) (5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (R) - (tert - ブチルスルホニル) (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] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (R) - (tert - ブチルスルホニル) (5 - (2 - (7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

20

ナトリウム (tert - ブチルスルホニル) (5 - ((2R, 4R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (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] ピリジン - 3 - カルボニル) (N, N - ジメチルスルファモイル) アミド、

ナトリウム (tert - ブチルスルホニル) (5 - (2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

30

ナトリウム (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] ピリジン - 3 - カルボニル) ((1 - メチルシクロプロピル) スルホニル) アミド、

ナトリウム (tert - ブチルスルホニル) (5 - ((2R) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (5 - ((2R, 4S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) (N, N - ジメチルスルファモイル) アミド、

40

ナトリウム (tert - ブチルスルホニル) (4 - フルオロ - 5 - ((2R, 4S) - 4 - 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] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (R) - (N, N - ジメチルスルファモイル) (4 - フルオロ - 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] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (N - エチル - N - メチルスルファモイル) (5 - ((2R) - 2 - (5 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボニル) アミド、

ナトリウム (R) - (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]ピリジン-3-カルボニル)(o-トリルスルホニル)アミド、

ナトリウム(4-フルオロ-5-( (2R, 4S) - 4-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]ピリジン-3-カルボニル)(イソプロピルスルホニル)アミド、

ナトリウム(5-( (2R, 4S) - 2-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボニル)(1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド

、または

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド

10

である、請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

【請求項14】

(R)-5-(2-(2, 5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

(R)-N-(N-シクロプロピル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド；

20

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

30

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

40

5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

5-( (2R, 4S) - 2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-( (2R, 4S) - 4-フルオロ-2-(5-フルオロ-2-( (テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド；

50



N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - ( 2 - フルオロエチル ) - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( アゼチジン - 1 - イルスルホニル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( N - ( 2 - シアノエチル ) - N - メチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ; または

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

である化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

#### 【請求項 15】

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R ) - 2 - ( 7 - フルオロ - 3 - ( フルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 3 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモ

10

20

30

40

50

イル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 - シクロプロボキシ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 - シクロプロボキシ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 - シクロプロボキシ - 5 - フルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 9 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 7 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 8 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 9 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキセピン - 7 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

30

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - ( ( 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロブチル ) メチル ) - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

40

( R ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

( R ) - 5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) フェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

50

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( アゼチジン - 1 - イルスルホニル ) - 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - 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 ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 4 - フルオロ - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - イソブチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( t e r t - ブチルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロ - N - ( イソプロピルスルホニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N - エチル - N - メチルスルファモイル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - N - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ( アゼチジン - 1 - イルスルホニル ) - 5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロ - N - ( N - イソブチル - N - メチルスルファモイル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ; または

5 - ( ( 2 R , 4 S ) - 2 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 4 - フルオロ - N - スルファモイルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

である化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

#### 【請求項 16】

請求項 14 または 15 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物。

#### 【請求項 17】

疼痛の処置において使用するための組成物であって、請求項 14 または 15 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体を含む、組成物。

#### 【請求項 18】

患者におけるトロポミオシンレセプターキナーゼ A ( T r k A ) の阻害において使用するため、あるいは

異常なまたは調節されない T r k A キナーゼ活性に関連する状態、疾患および / または

10

20

30

40

50

障害の処置または予防において使用するため、あるいは

T r k キナーゼ活性の阻害によって処置可能または予防可能である状態、疾患および / または障害の処置または予防において使用するためであって、該状態、疾患および / または障害は例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患、髄鞘発育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷、またはクルーズトリパノソーマ感染などの特定の感染症である、あるいは

患者における疼痛の処置において使用するための組成物であって、請求項 1 4 または 1 5 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体を含有する組成物。

10

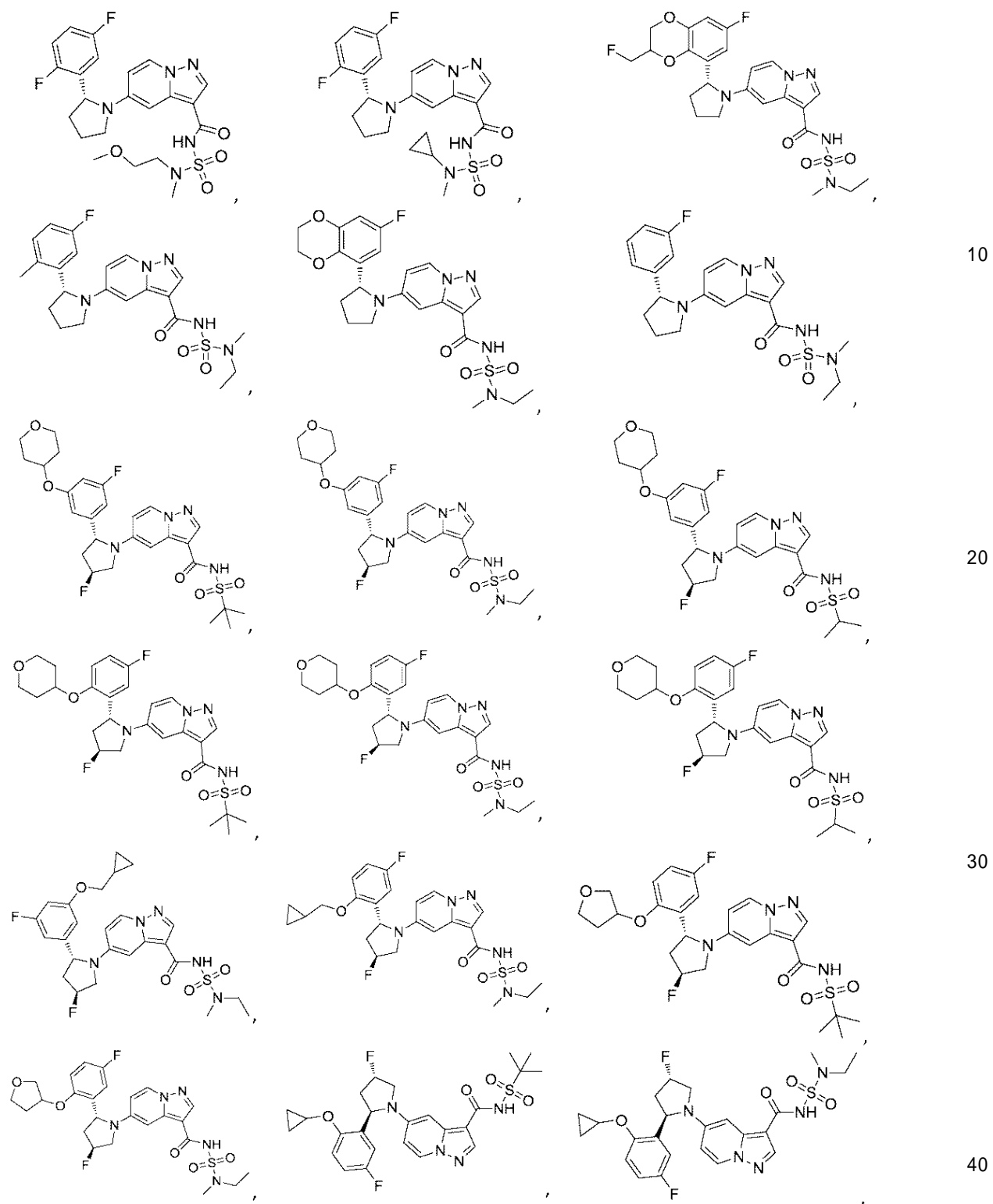
【請求項 1 9】

前記疼痛が、慢性疼痛および急性疼痛を包含するか、または

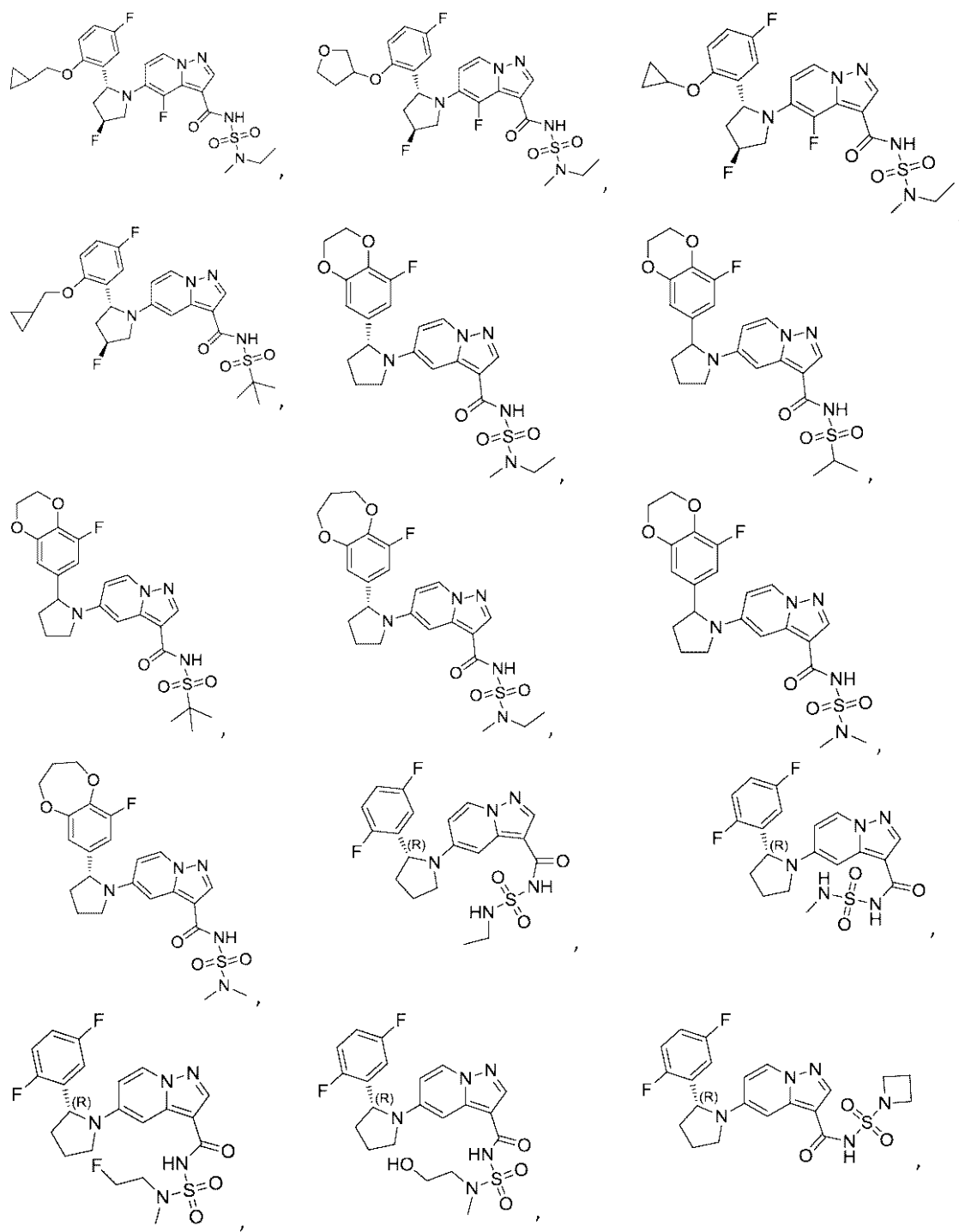
前記疼痛が、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、間質性膀胱炎、慢性膵臓炎、内臓痛、炎症性疼痛、片頭痛、慢性腰部疼痛、膀胱疼痛症候群およびニューロパシー性疼痛に関連している、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

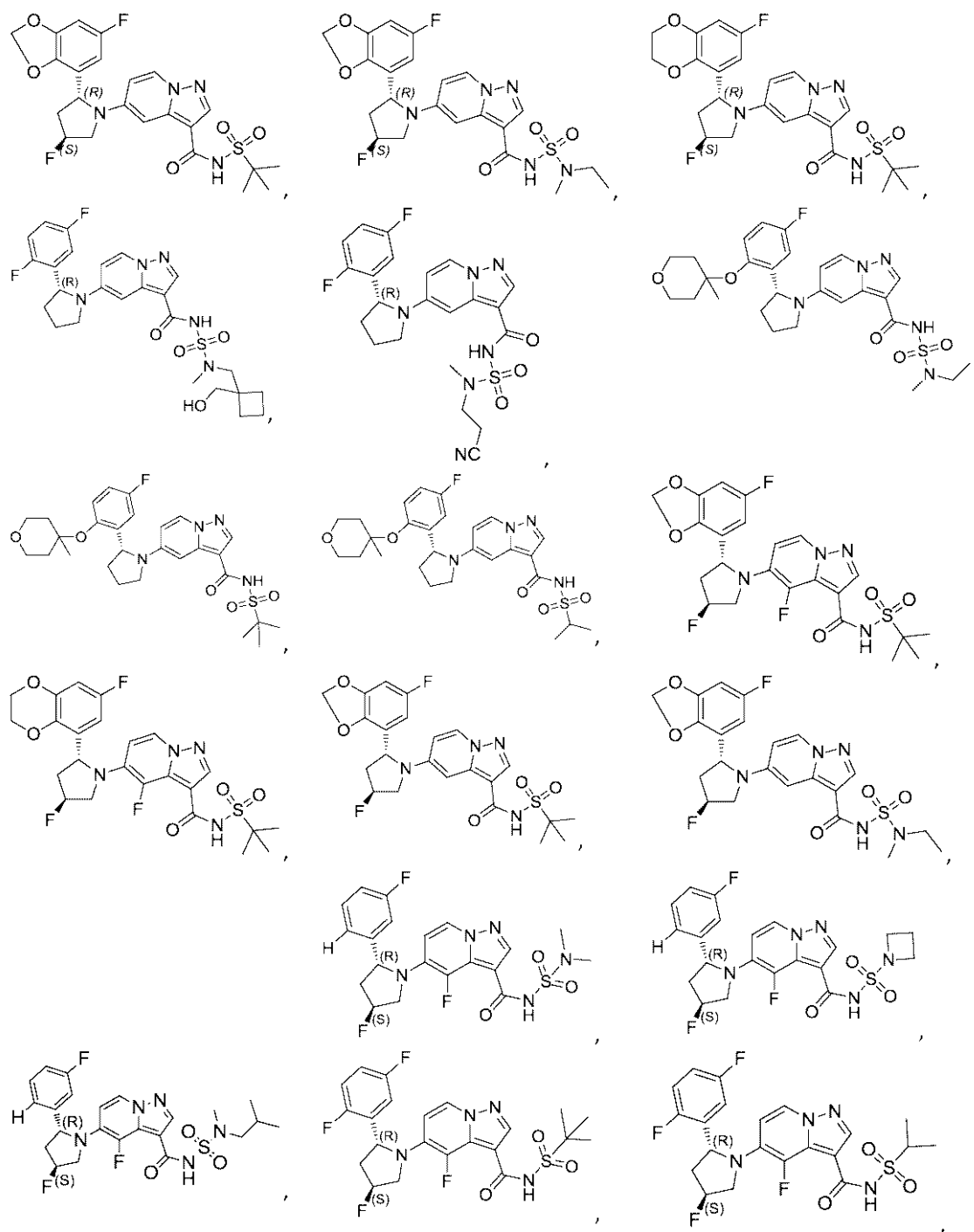
【化 201】



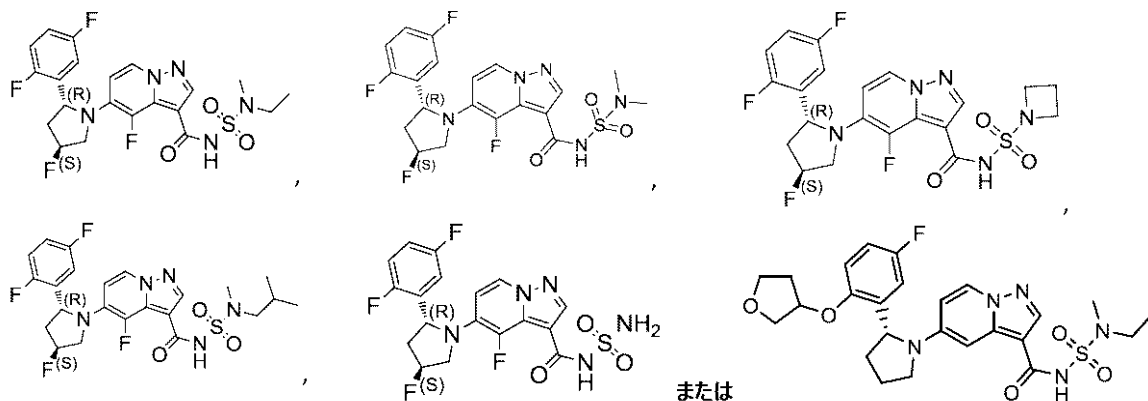
【化 202】



【化 203】



## 【化 2 0 4】



10

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

## 【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の少なくとも 1 種の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 技術分野

本願は、一連の置換されたピラゾロ[1,5-a]ピリジン化合物に関する。本願は、トロボミオシンレセプターキナーゼ(Trk)ファミリーのプロテインキナーゼ阻害剤としての、このような化合物の使用にさらに関する。本願はまた、このような化合物を作製する方法、およびこのような化合物を含有する薬学的組成物を記載する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

## 背景

Trkレセプターファミリーを構成する、TrkA、TrkBおよびTrkCは、ニューロトロフィン(NT)と呼ばれる可溶性成長因子の群によって活性化される、高親和性レセプターチロシンキナーゼである(Curr Opin Neurobiol, 2001, 11, 272-280)。

## 【0 0 0 3】

Trk/ニューロトロフィン経路の阻害剤は、疼痛の多数の動物モデルにおいて有効であることが実証されている。例えば、ニューロトロフィンレセプターTrkA、TrkBおよびTrkCの持続的な遮断は、非悪性の骨格痛を減少させる(Bone, 2011, 48(2), 389-398)。NGFレセプター(TrkA)阻害剤K252aの投与は、動物モデルにおいて、機械的痛覚過敏(筋筋膜疼痛症候群(MPS)の病因に関連する)の有意な抑制を示した(J.Pain, 印刷中の論文, 2011, 12(10), 1059-1068)。拮抗NGFおよびTrkA抗体は、炎症性およびニューロパシー性の疼痛の動物モデル(Neuroscience, 1994, 62, 327-331; J.Pain, 2004, 5, 157-163; Nat. Med., 1995, 1, 774-780; Pain, 2005, 116, 8-16; Pain, 2003, 105, 489-497)ならびにニューロパシー性疼痛の動物モデル(Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 837-846; Pain, 1999, 79, 265-274; Pain, 1999, 81, 245-255; Neurosci. Lett., 2003, 336, 117-120)において、有効であることが示されている。

40

## 【0 0 0 4】

腫瘍細胞および腫瘍に浸潤するマクロファージにより分泌されるNGFは、末梢疼痛線維に位置するTrkAを直接刺激することが示されている。マウスとラットとの両方における種々の腫瘍モデルにおいて、モノクローナル抗体でのNGFの中和は、がんに関連する疼痛を抑制することもまた、示されている。さらに、BDNF/TrkB経路の活性化は、多数の研究に

50



において、種々の型の疼痛のモジュレーターであると解釈されている。これらの疼痛としては、炎症性疼痛(J.Physiol.2005,569:685-95)、ニューロパシー性疼痛(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1999,96:7714-18)および外科手術の疼痛(Molecular Pain,2008,4(28),1-11)が挙げられる。TrkAキナーゼは、NGFにより駆動される生物学的応答の媒介物質として働くことが実証されているので、TrkAおよび/または他のTrkキナーゼの阻害剤は、種々の疼痛状態に対する効果的な処置を提供し得る。

【0005】

NGF抗体またはTrk A、BおよびCの非選択的低分子阻害剤での、ニューロトロフィン/Trk経路の阻害は、炎症性疾患の臨床前モデルの処置において効果的であることが示されている。これらの炎症性疾患は例えば、喘息(Pharmacol.Therapeut.,2008,117(1),52-76)、間質性膀胱炎(J.Urology,2005,173(3),1016-21)、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎およびクローン病が挙げられる)(Gut,2000,46(5),670-678)ならびに炎症性皮肤病(例えば、アトピー性皮膚炎(Arc Dermatol Res.,2006,298(1),31-37)、湿疹および乾癬(J.Investig Dermatol.,2004,122(3),812-819))である。

【0006】

疼痛状態のための現行の処置計画は、数クラスの化合物を利用する。アヘン製剤は、潜在的に依存性であることのみならず、数種の有害な影響(例えば、嘔吐、便秘、用量に関連する呼吸低下)を有する。非ステロイド性抗炎症鎮痛薬(NSAID)もまた、胃潰瘍、消化不良、および重篤な疼痛を処置する際の不十分な効力などの欠点を有する。従って、疼痛(特に、慢性疼痛)の軽減のための新規かつより効果的な処置に対する必要性が、引き続き存在する。疼痛またはがんを処置するために有用であるといわれている、Trkキナーゼの数クラスの低分子阻害剤が公知である(Expert Opin.Ther.Patents,2009,19(3),305-319)。

【0007】

米国特許出願公開第20110195948号は、Trkキナーゼ阻害剤としての置換されたピラゾロ[1,5-a]ピリミジン化合物を記載する。

【0008】

特開2003231687号は、Trk阻害剤としての、一連のピラゾリル縮合した環状化合物を記載する。

【0009】

国際公開第200505427号は、TrkA阻害剤としての、1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾールの二環式足場を含む化合物を記載する。

【0010】

国際公開第2004011461号は、Trk阻害剤としての一連のイソチアゾール誘導体を記載する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許出願公開第20110195948号明細書

【特許文献2】特開2003231687号公報

【特許文献3】国際公開第200505427号

【特許文献4】国際公開第2004011461

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Curr Opin Neurobiol,2001,11,272-280

【非特許文献2】Bone,2011,48(2),389-398

【非特許文献3】J.Pain,印刷中の論文,2011,12(10),1059-1068

【非特許文献4】Neuroscience,1994,62,327-331

【非特許文献5】J.Pain,2004,5,157-163

【非特許文献6】Nat.Med.,1995,1,774-780

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 7】Pain, 2005, 116, 8-16  
 【非特許文献 8】Pain, 2003, 105, 489-497  
 【非特許文献 9】Eur. J. Neurosci., 1999, 11, 837-846  
 【非特許文献 10】Pain, 1999, 79, 265-274  
 【非特許文献 11】Pain, 1999, 81, 245-255  
 【非特許文献 12】Neurosci. Lett., 2003, 336, 117-120  
 【非特許文献 13】J. Physiol. 2005, 569: 685-95  
 【非特許文献 14】Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96: 7714-18  
 【非特許文献 15】Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11  
 【非特許文献 16】Pharmacol. Therapeut., 2008, 117(1), 52-76  
 【非特許文献 17】J. Urology, 2005, 173(3), 1016-21  
 【非特許文献 18】Gut, 2000, 46(5), 670-678  
 【非特許文献 19】Arc Dermatol Res., 2006, 298(1), 31-37  
 【非特許文献 20】J. Investig Dermatol., 2004, 122(3), 812-819  
 【非特許文献 21】Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(3), 305-319

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

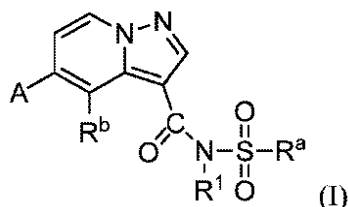
【0013】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式(I)

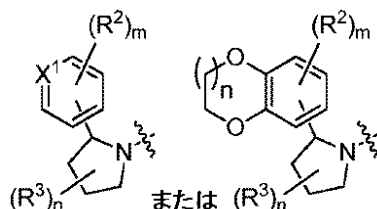
【化 1 19】



の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体であって、式(I)において

Aは

【化 1 20】



であり；X<sub>1</sub>は、CHまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、水素または-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルを表し；

R<sup>2</sup>は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、必要に応じて1個~3個のハロゲンで置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された-O-ヘテロシクリルから選択され、ここで該必要に応じた置換基は、アルキル、-OR<sup>i</sup>または-C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

X<sup>1</sup>がCHである場合、必要に応じて、任意の2個の隣接する炭素原子上に存在する2個のR<sup>2</sup>は結合して、5員~7員の複素環式環を形成し；

R<sup>3</sup>は独立して、ハロゲン、シアノ、-OR<sup>i</sup>、-C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>から選択されるか、あるいは2

個の $R^3$ は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、ピロリジンにスピロ結合した( $C_3 \sim C_7$ )シクロアルキル基を形成するか;あるいは2個の $R^3$ は、隣接する炭素原子にこれらが結合している場合、該ピロリジンに縮合した( $C_3 \sim C_7$ )シクロアルキル環を形成し;

$R^a$ は、

(i) 必要に応じて置換された-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシから選択される基であって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ハロゲンまたは-( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールから選択されるもの、

(ii) 必要に応じて置換された-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは- $R^s$ から選択されるもの、

(iii) 必要に応じて置換された-( $C_6 \sim C_{12}$ )アリールであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは- $R'$ から選択されるもの、

(iv) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルから選択されるもの、

(v) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであって、ここで該必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、- $NR^dR^d$ または- $R'$ から選択されるもの、

(vi) - $NR^4R^5$ 、

(vii) -( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_6 \sim C_{12}$ )アリール

から選択され;

$R^b$ は、水素またはハロゲンを表し;

$R^4$ は、水素、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、-ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-ハロゲン( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルから選択され;

$R^5$ は、水素または-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルから選択されるか;

あるいは $R^4$ および $R^5$ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された5員～10員の複素環式環を形成し得、該複素環式環は、-O-、-S-、-N-、-C(=O)-、-S(=O)-または-S(=O)<sub>2</sub>-から選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子または基を必要に応じて含み、ここで該必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-C(=O)-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、メシルまたはCOOR<sup>e</sup>から選択され;

$R^c$ および $R^d$ は独立して、水素または-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルから選択され;

$R^e$ は、水素またはアルキルから選択され;

$R^f$ は、水素、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-ハロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキル、必要に応じて置換された-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ )シクロアルキルであり、ここで該必要に応じた置換基は、ハロゲンであるか、または1個～3個のヒドロキシ基で置換された-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり;

$R'$ は独立して、5員～10員のヘテロシクリルまたは5員～10員のヘテロアリールから選択され、ここで必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、-( $C_1 \sim C_6$ )アルキルまたは-( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシから選択され;

$R^s$ は、必要に応じて置換された-( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-( $C_6 \sim C_{10}$ )アリールであり、ここで該必要に応じた置換基は、ハロゲンであり;

mは独立して、0、1、2、3または4を表し;そして

nは独立して、0、1、2、または3を表す、

化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目2)

Aは

10

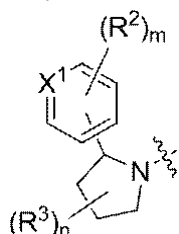
20

30

40

50

## 【化 1 2 1】



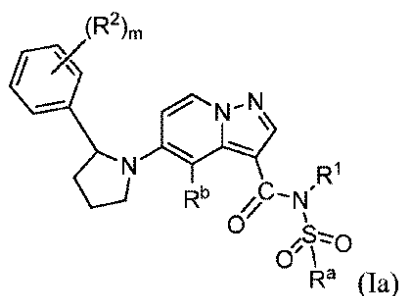
であり;X<sub>1</sub>は、CHまたはNである;

式(1)の化合物。

(項目 3)

式(1a)

## 【化 1 2 2】

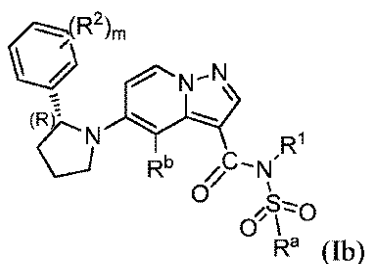


を有する、項目2に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 4)

式(1b)

## 【化 1 2 3】

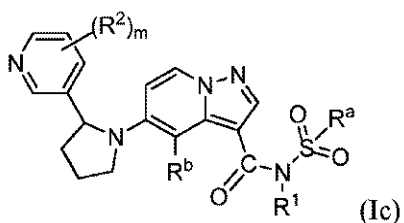


を有し、式(1b)において、全ての可変物の値は、式(1b)の化合物について記載されたとおりである、項目3に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 5)

式(1c)

## 【化 1 2 4】



10

20

30

40

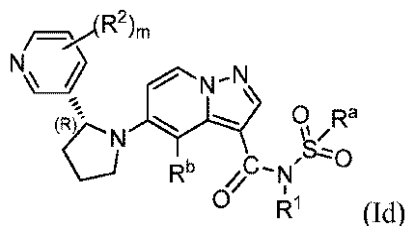
50

を有する、項目1に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目6)

式(Id):

【化125】



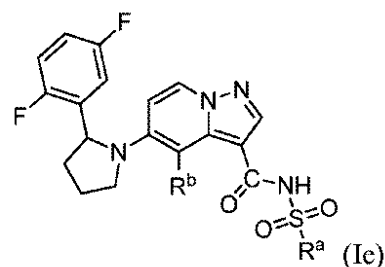
10

を有する、項目5に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目7)

式(Ie)

【化126】



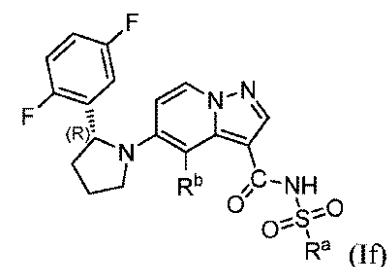
20

を有する、項目3に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目8)

式(If)

【化127】



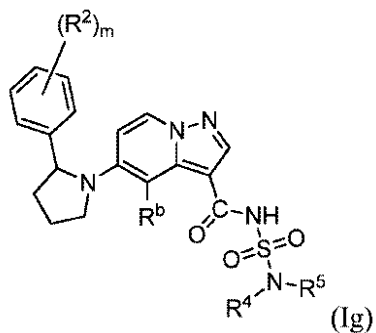
40

を有する、項目4に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目9)

式(Ig)

## 【化 1 2 8】



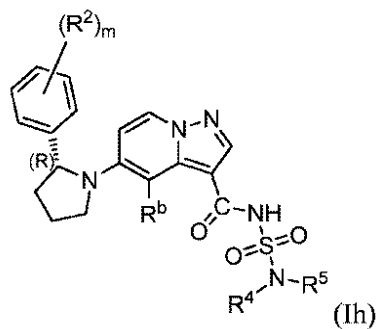
10

を有する、項目1に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 1 0 )

式 (Ih) :

## 【化 1 2 9】



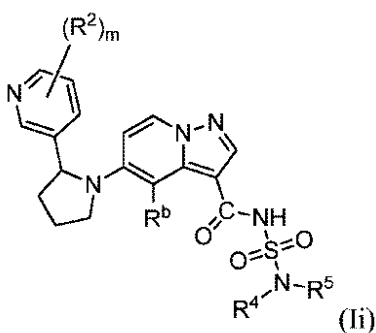
20

を有する、項目9に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 1 1 )

式 (Ii)

## 【化 1 3 0】



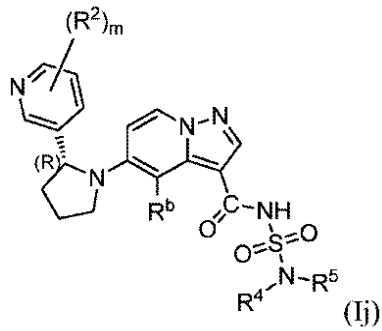
40

を有する、項目1に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 1 2 )

式 (Ij)

## 【化 1 3 1】



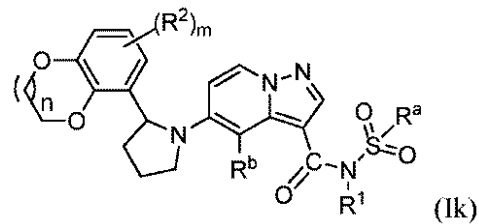
10

を有する、項目11に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

## ( 項目 1 3 )

## 式 (Ik)

## 【化 1 3 2】



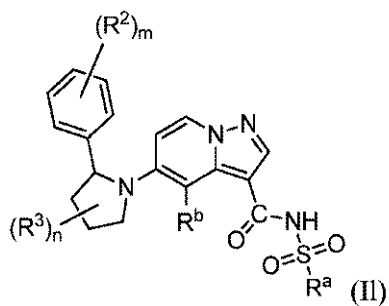
20

を有する、項目1に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

## ( 項目 1 4 )

## 式 (II)

## 【化 1 3 3】



30

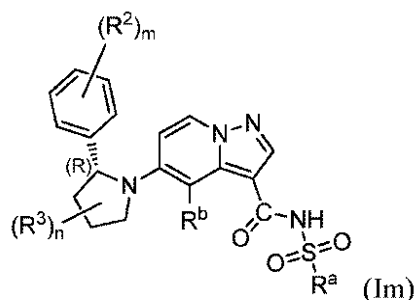
を有し、式(II)において、R³はフッ素であり、nは1または2である、項目1に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

40

## ( 項目 1 5 )

## 式 (Im)

## 【化 1 3 4】



10

を有する、項目14に記載の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体。

(項目 1 6 )

$R^b$  は水素である、項目1に記載の化合物。

(項目 1 7 )

$R^b$  はフッ素である、項目1に記載の化合物。

(項目 1 8 )

$R^2$  はフッ素である、項目1に記載の化合物。

(項目 1 9 )

$R^3$  はフッ素である、項目1に記載の化合物。

20

(項目 2 0 )

$R^2$  は独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し; $R^4$  および $R^5$  は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表し、そして $m$ は、1または2である、項目4に記載の化合物。

(項目 2 1 )

$R^a$  は独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチルを表す、項目20に記載の化合物。

(項目 2 2 )

$R^2$  は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し、そして $m$ は1または2である、項目10に記載の化合物。

30

(項目 2 3 )

$R^4$  および $R^5$  は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す、項目22に記載の化合物。

(項目 2 4 )

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

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

40

(R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-((S)-3-ヒドロキシビ

50



ロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(プロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(シクロヘキシルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(シクロペンチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソブチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-((2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(R)-N-(シクロブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-エチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ネオペンチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(o-トリルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンジルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-I)、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-II)

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-I)、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-II)、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(S)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)

10

20

30

40

50

ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロ  
リジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)  
オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)  
オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-  
4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)  
ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)  
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)  
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)  
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)  
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(3-フルオロ-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)  
オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-フルオロフェニル)ス  
ルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-((S)-3-ヒドロキシピ  
ロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(2-(3,5-  
ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピ  
ロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサ  
ミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-((1-メチ  
ルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-N-(イソプロピル  
スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモ  
イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルフ  
ァモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメ  
チルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル  
-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

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

(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)；

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-イソブチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R)-2-(3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ビス(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ混合物)；

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-フルオロ-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

20

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、

30

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(N,N-ジメチルスルファモイル)(4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(N-エチル-N-メチルスルファモイル)(5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(o-トリルスルホニル)アミド、

ナトリウム(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)(イソプロピルスルホニル)アミド、

40

ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド、

もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド

である化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目 25)

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-フルオロフェニル)ス

50

ルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(o-トリルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド、もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(o-トリルスルホニル)アミド

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目26)

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(プロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソブチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ネオペンチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンジルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(3-フルオロ-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ混合物)、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-フルオロ-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フル

10

20

30

40

50



オロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、  
ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしくは

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1  
,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミ  
ド

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容  
可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目27)

(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロヘキシルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロペンチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-エチルシクロプロピル)  
スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)  
スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-(4-フルオロベンジル)  
シクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-N-(イソプロピル)  
スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、もしくは

ナトリウム(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]  
ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド、

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容  
可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目28)

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((3,5-ジメチルイソオキサ  
ゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダ  
ゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾ  
ール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール  
-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-2-オキシイン  
ドリン-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリ  
ジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピ  
ロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサ  
ミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-メトキシピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-N-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

もしくは

5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目29)

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、もしくは

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

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目30)

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロ  
リジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-((1-メチ  
ルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメ  
チルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル  
-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメ  
チルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル  
-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(  
イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
ナトリウム(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)(イソプロピルスルホニル)アミド、  
ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド  
、  
ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオ  
ロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、  
ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)  
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、  
ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしくは  
ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ  
ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド  
 である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容  
 可能な溶媒和物またはその立体異性体。  
 (項目31)  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモ  
イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスル  
ファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェ  
ニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-  
メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

20

4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-イソブチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

30

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R)-2-(3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ビス(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

40

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

ナトリウム(R)-(N,N-ジメチルスルファモイル)(4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(N-エチル-N-メチルスルファモイル)(5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒ

50

ドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目32)

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、もしくは

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2)

である、項目1に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

(項目33)

項目1または24のいずれかに記載の少なくとも1種の化合物および少なくとも1種の薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物。

(項目34)

患者においてトロポミオシンレセプターキナーゼA(TrkA)を阻害する方法であって、該患者に、治療有効量の項目1または24のいずれかに記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項目35)

異常なまたは調節されないTrkAキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防する方法であって、その必要がある患者に、有効量の項目1または24のいずれかに記載の化合物を投与することによる、方法。

(項目36)

Trkキナーゼ活性の阻害によって処置可能または予防可能である状態、疾患および/または障害を処置する方法であって、該状態、疾患および/または障害は例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患、髄鞘発育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷、またはクルーズトリパノソーマ感染などの特定の感染症であり、該方法は、その必要がある患者に、治療有効量の項目1または24のいずれかに記載の化合物を投与することによる、方法。

(項目37)

10

20

30

40

50

患者において疼痛を処置する方法であって、その必要がある患者に、治療有効量の項目1または24のいずれかに記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

(項目38)

前記疼痛が、慢性疼痛および急性疼痛を包含する、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記疼痛が、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、間質性膀胱炎、慢性膵臓炎、内臓痛、炎症性疼痛、片頭痛、慢性腰部疼痛、膀胱疼痛症候群およびニューロパシー性疼痛に関連している、項目37に記載の方法。

(項目40)

TR-FRETアッセイを使用して、約1 $\mu$ M未満のTrkA阻害活性を有する、項目1に記載の化合物。

(項目41)

TR-FRETアッセイを使用して、約100nm未満のTrkA阻害活性を有する、項目1に記載の化合物。

(項目42)

TR-FRETアッセイを使用して、約50nM未満のTrkA阻害活性を有する、項目1に記載の化合物。

(項目43)

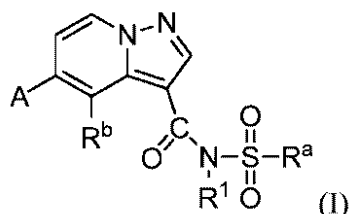
疼痛を処置する方法であって、その必要がある患者に、有効量の項目40～42のいずれか1項に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

要旨

本願は、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、式(I)

【0014】

【化1】



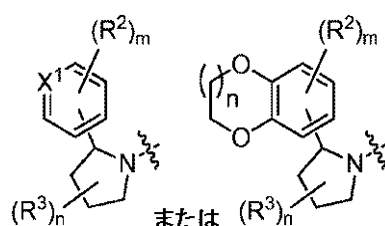
【0015】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体に関し、式(I)において

Aは

【0016】

【化2】



【0017】

であり;X<sub>1</sub>は、CHまたはNであり;

R<sup>1</sup>は、水素または-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルを表し;

R<sup>2</sup>は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、必要に応じて1個~3個のハロゲンで置換されたフェニルま

10

20

30

40

50

たは必要に応じて置換された-O-ヘテロシクリルから選択され、ここでこの必要に応じた置換基は、アルキル、 $-OR^i$ または $-C(O)N(R^i)_2$ から選択され;

$X^1$ がCHである場合、必要に応じて、任意の2個の隣接する炭素原子上に存在する2個の $R^2$ は結合して、5員~7員の複素環式環を形成し;

$R^3$ は独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OR^i$ 、 $-C(O)N(R^i)_2$ から選択されるか、あるいは2個の $R^3$ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、ピロリジンにスピロ結合した( $C_3 \sim C_7$ )シクロアルキル基を形成するか;あるいは2個の $R^3$ は、隣接する炭素原子にこれらが結合している場合、このピロリジンに縮合した( $C_3 \sim C_7$ )シクロアルキル環を形成し;

$R^a$ は、

(i)必要に応じて置換された- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-または- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択される基であって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ハロゲンまたは- $(C_6 \sim C_{12})$ アリールから選択されるもの、

(ii)必要に応じて置換された- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-R^s$ から選択されるもの、

(iii)必要に応じて置換された- $(C_6 \sim C_{12})$ アリールであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-R^r$ から選択されるもの、

(iv)必要に応じて置換された5員~10員のヘテロシクリルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択されるもの、

(v)必要に応じて置換された5員~10員のヘテロアリールであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NR^dR^d$ または $-R^r$ から選択されるもの、

(vi)- $NR^4R^5$ 、

(vii)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{12})$ アリール

から選択され;

$R^b$ は、水素またはハロゲンを表し;

$R^4$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-、アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-、ハロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-または- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択され;

$R^5$ は、水素または- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択されるか;

あるいは $R^4$ および $R^5$ は、これらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された5員~10員の複素環式環を形成し得、この複素環式環は、-O-、-S-、-N-、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ から選択される1個~2個のさらなるヘテロ原子または基を必要に応じて含み、ここでこの必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メシルまたは $COOR^e$ から選択され;

$R^c$ および $R^d$ は独立して、水素または- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され;

$R^e$ は、水素またはアルキルから選択され;

$R^i$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル-、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、必要に応じて置換された- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであるか、または1個~3個のヒドロキシ基で置換された- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり;

$R^r$ は独立して、5員~10員のヘテロシクリルまたは5員~10員のヘテロアリールから選択され、ここで必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択され;

$R^s$ は、必要に応じて置換された- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであり;

mは独立して、0、1、2、3または4を表し;そして

10

20

30

40

50

nは独立して、0、1、2、または3を表す。

【0018】

本願は、異常なまたは調節されないTrkキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防する方法にさらに関し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式(I)の化合物を投与することによる。

【0019】

本願の1つの局面は、異常なまたは調節されないTrkAキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防する方法を提供し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式(I)の化合物を投与することによる。

【0020】

本願の1つの局面は、その必要がある患者に治療有効量の式(I)の化合物を投与することによる、Trkキナーゼ活性の阻害によって処置可能または予防可能である状態、疾患および/または障害(例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患、または髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害もしくは損傷)を提供する。

【0021】

本願はまた、有効量の式(I)の化合物および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含有する薬学的組成物、ならびにその必要がある患者におけるTrkAの阻害に関連する疾患(例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患、髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷、またはクルーズトリパノソーマ感染などの特定の感染症)の処置および/または予防におけるこのような組成物の使用に関する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

本明細書中で使用される場合、「ハロゲンまたはハロ」基とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0023】

本明細書中で使用される場合、「(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」とは、1個~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。例示的な(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、およびイソ-ペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキルとは、1個~3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基(例えば、メチル、エチルプロピルまたはイソ-プロピル)をいう。

【0024】

本明細書中で使用される場合、「ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」とは、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基の少なくとも1個の水素原子がヒドロキシル基によって置き換えられている基をいう。(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基は、上で定義されたとおりである。ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基の代表的な例としては、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチルなどのうちの1つまたは1つより多くが挙げられるが、これらに限定されない。他に特定されない限り、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基は、1個~6個の炭素原子を有する。本明細書中で使用される場合、「ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」とは、各例において独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基の少なくとも1個の水素原子がハロゲン基によって置き換えられているものを意味する。ハロゲンおよび(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基は、上で定義されたとおりである。ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基の代表的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、およびトリフルオロプロピルのうちの1つまたは1つより多くが挙げられるが、これらに限定されない。

【0025】



本明細書中で使用される場合、「 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル」とは、3個～10個の炭素原子を有する、単環式、二環式、多環式または縮合/有橋環系であり得る、環状アルキル基をいう。例示的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な有橋シクロアルキルとしては、アダマンチル、ノルアダマンチル、ビスシクロ[1.1.0]ブタニル、およびノルボルニル(ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル)などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書中で使用される場合、2個の $R^3$ は、2個の隣接する炭素原子に結合してピロリジンにスピロ結合した $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルを形成している場合、シクロプロピルおよびシクロブチルなどから選択される。

10

【0027】

本明細書中で使用される場合、「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル」とは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基が少なくとも1個の $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルで必要に応じて置換されている基をいい、ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルは、上で定義されたとおりである。例示的な $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル基としては、メチル-シクロブチルおよびエチル-シクロブチルなどが挙げられる。

【0028】

本明細書中で使用される場合、「 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ」とは、-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基をいい、ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は、上で定義されたとおりである。例示的な $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、およびt-ブトキシなどが挙げられる。 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシとは、1個～3個の炭素原子を有するアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシ)をいう。

20

【0029】

本明細書中で使用される場合、「ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ」とは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子がハロゲン基によって置き換えられている基をいう。ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基は、上で定義されたとおりである。ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基の代表的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、ジフルオロプロポキシ、およびトリフルオロプロポキシなどのうちの1つまたは1つより多くが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0030】

本明細書中で使用される場合、「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール」とは、6個～12個の炭素原子を有する、単環式または多環式の芳香環系をいう。例示的なアリール基としては、フェニルおよびナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

本明細書中で使用される場合、「アラルキル」とは、少なくとも1個の $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基をいい、ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、上で定義されたとおりである。例示的なアラルキル基としては、ベンジルおよびエチル-フェニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基とは、少なくとも1個の $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基で置換された $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基をいい、ここで $(C_1 \sim C_3)$ は、1個～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、そして $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基は、上で定義されたとおりである。例示的な $(C_1 \sim C_3)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{12})$ アリール基としては、メチル-フェニルおよびエチル-フェニルなどが挙げられる。

40

【0032】

本明細書中で使用される場合、「5員～10員のヘテロシクリル」または「5員～10員の複素環式環」とは、O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはCOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、単環式または多環式の環系をいう。例示的なヘテロシクリル

50

基または複素環式環基としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1-オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラニル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、およびアゼパニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0033】

本明細書中で使用される場合、「5員～7員のヘテロシクリル」または「5員～7員の複素環式環」とは、O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはCOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、単環式環系をいう。例示的なヘテロシクリル基または複素環式基としては、1,4-ジオキサンおよび1,4-ジオキセパンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0034】

本明細書中で使用される場合、「5員～10員のヘテロアリール基」とは、不飽和の、芳香族または非芳香族であり、-O-、-N-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>、または-C(=O)-から選択される少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ基を有する、単環式または多環式の環系をいう。例示的なヘテロアリール環基、芳香環または非芳香環としては、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾール、イミダゾリル、トリアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、チアジニル、ピラジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾチアゾリル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾール、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、チアジニル、ピラジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、イミダゾチアゾリル、インドリジジニル、インドリニル、オキシインドリニル、インドリル、オキシインドリル、キノリニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、キノキサリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサリル、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾリル、2H-インダゾリル、1H-インダゾリル、キノキサリン-2-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニル、5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、およびピラゾロ[1,5a]ピリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0035】

Trkは、3つのファミリーメンバーTrkA、TrkBおよびTrkCから構成され、これらは、ニューロトロフィンに結合し、そしてニューロトロフィン由来のシグナル伝達を媒介する。Trk/ニューロトロフィン経路の阻害は、疼痛の多数の臨床前動物モデルにおいて、非常に効果的であることが実証されている。本発明の化合物は、Trkレセプター、特に、TrkAのモジュレーターである。

#### 【0036】

本明細書中で使用される場合、用語TrkAとは、ニューロトロフィン(NT)(可溶性成長因子である神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)およびニューロトロフィン3-5(NT3-5)の群)によって活性化されるプロテインキナーゼレセプターに高い親和性で結合する、Trkのうちの1つをいう。

#### 【0037】

「必要に応じて置換された」とは、その置換が任意であり、従って、その指定された原子または基が置換されていないことが可能であることを意味する。置換が望ましい場合、このような置換は、指定された原子上の任意の数の水素が、指定された基から選択されたもので置き換えられていることを意味し、ただし、指定された原子の通常の価数を超えることはなく、そしてその置換は安定な化合物を与えることを条件とする。例えば、式(1)

において、置換基がオキソ(すなわち、=O)である場合、その原子上の2個の水素が置き換えられ、そしてその置換がフルオロである場合、その原子上の1個の水素が置き換えられる、などである。1個より多くの置換基が1個の原子上または基上に存在する場合、選択される置換基は、互いと無関係である(すなわち、同じかまたは異なる)。

【0038】

本明細書中および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、「および「the」は、その文脈が明示的にそうではないことを示さない限り、複数の参照物を包含する。

【0039】

本明細書中で使用される場合、用語「被験体」または「患者」とは、哺乳動物(例えば、ヒトおよび他の動物であり、ウマ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヒツジ、ブタ、サル、チンパンジーまたは他の尾なし猿もしくは霊長類が挙げられる)を意味する。例示的な実施形態において、被験体としては、本明細書中に記載される状態の処置および/または予防が有利である被験体が挙げられ得る。

【0040】

参照を容易にするために、本願において、ヒト被験体への投与の観点で記載される。しかし、このような記載はヒトへの投与に限定されるのではなく、他のことが明示的に記載されない限り、他の動物への投与もまた包含することが、理解される。

【0041】

「治療有効量」とは、被験体の生物学的応答または医学的応答(例えば、酵素もしくはタンパク質の活性の低下もしくは阻害)を発生させること、あるいは症状の緩和、状態の軽減、疾患進行を遅らせるかもしくは遅延させること、または疾患の予防に有効である、本願の化合物の量である。

【0042】

1つの実施形態において、用語「治療有効量」とは、被験体に投与される場合に、(i)TrkA、TrkBおよび/またはTrkCにより媒介されるか、TrkA、TrkBおよび/またはTrkCの活性に関連するか、またはTrkA、TrkBおよび/またはTrkCの活性(正常または異常な)により特徴付けられる、状態、または障害または疾患を、少なくとも部分的に軽減、阻害、予防および/または緩和する際;(ii)TrkA、TrkBおよび/またはTrkCの活性を低下させるかまたは阻害する際;あるいは(iii)TrkA、TrkBおよび/またはTrkCの発現を低下させるかまたは阻害する際に有効である、本願の化合物の量をいう。

【0043】

別の実施形態において、用語「治療有効量」とは、細胞、または組織、または非細胞生物学的物質、または培地に投与される場合に、TrkA、TrkBおよび/またはTrkCの活性を少なくとも部分的に低下させるかまたは阻害するため;あるいはTrkA、TrkBおよび/またはTrkCの発現を少なくとも部分的に低下させるかまたは阻害するために有効である、本発明の化合物の量をいう。

【0044】

用語「処置」または「処置する」とは、症状を緩和すること、原因を一時的または永続的のいずれかのペースで排除すること、あるいは症状の発生を予防するかまたは遅くすることを意味する。用語「処置」は、上に記載された疾患または障害のいずれかの、緩和、原因の排除、または予防を包含する。本明細書中に記載される化合物は代表的に、1種以上の薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアと混合されて、薬学的組成物の形態で投与される。「組成物」は、1種の化合物を含有しても、複数の化合物の混合物を含有してもよい。「薬学的組成物」は、このような薬学的組成物が投与される被験体において、少なくとも1つの生理学的応答を生じさせるために有用な、任意の組成物である。

【0045】

用語「実質的に純粋」とは、単離された物質が、当該分野において公知である適切な分析技術によって測定される場合に、少なくとも80%純粋、好ましくは90%純粋、より好ましくは95%純粋、そしてなおより好ましくは99%純粋であることを意味する。

## 【 0 0 4 6 】

他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者に一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

## 【 0 0 4 7 】

1つまたは1つより多くの式(1)の化合物は、治療用組成物の形態で供給され得、これは、本願の範囲内である。

## 【 0 0 4 8 】

用語「薬学的に受容可能な塩」とは、レシipientに投与される場合に、本明細書中に記載されるような化合物を（直接または間接的に）提供することが可能である、化合物の任意の酸塩または塩基塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、あるいは任意の複合体をいう。しかし、薬学的に受容可能ではない塩もまた、本願の範囲内であることが理解されるべきである。塩の調製は、公知の方法を使用して行われ得る。

10

## 【 0 0 4 9 】

例えば、想定される式(1)の化合物の薬学的に受容可能な塩とは、酸または塩基（無機性もしくは有機性の酸および無機性もしくは有機性の塩基が挙げられる）から、式(1)の化合物を使用して従来の化学的方法により調製された、塩をいう。一般に、このような塩は、例えば、これらの化合物の遊離塩基を作製し、そして化学量論的量の適切な酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはこれらの2つの混合物中で反応させることによって、調製され得る（酸と塩基は逆でもよい）。本願の化合物は、モノ塩、ジ塩またはトリス塩を形成し得る。

20

## 【 0 0 5 0 】

式(1)の化合物が塩基性である場合、塩は、酸（無機酸または有機酸が挙げられる）から調製され得る（酸付加塩）。このような酸の例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン（embonic）酸（パモ酸）、硝酸、塩酸塩、臭化水素酸塩、イソエチオン酸、ヨウ化水素酸塩、リン酸、硫酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ムチン酸、パントテン酸、p-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン（algenic）酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、およびガラクトツロン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 0 5 1 】

無機塩基から形成される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、銅塩、マグネシウム塩、マンガン塩、第一マンガン塩、亜鉛塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩、第二鉄塩、および第一鉄塩などが挙げられる。

## 【 0 0 5 2 】

有機塩基から誘導される塩としては、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンが挙げられる）、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂（例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレン-ジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロメタミンなど）の塩が挙げられる。

40

## 【 0 0 5 3 】

固体形態の「薬学的に受容可能な塩」は、1より多くの結晶構造で存在し得、そしてまた、水和物の形態であり得る。

50

## 【 0 0 5 4 】

用語「立体異性体」は、空間内での原子の配向のみが異なる、個々の分子の全ての異性体について使用される一般的な用語である。本願による化合物が1つまたはより多くの不斉中心を有する場合、不斉中心を有する化合物は、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはこれらの両方を、純粋な化合物または部分的に精製された化合物として、与える。本発明の化合物の全ての立体異性体形態（ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロプ異性体が挙げられるが、これらに限定されない）、ならびにこれらの混合物（例えば、形態）は、本願の範囲内に含まれることが理解されるべきである。式(1)の化合物のこのような立体異性体形態の調製は、当該分野において公知である方法論の適切な改変によって、達成され得る。それらの絶対立体化学は、適切な方法によって決定され得る。必要であれば、式(1)の化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーを単離するために、分離され得る。このような分離は、当該分野において公知である方法（例えば、式(1)の化合物のラセミ混合物を、エナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせて、ジアステレオマーを形成すること、その後、標準的な方法（例えば、分別結晶化またはクロマトグラフィー）による、個々のジアステレオマーの分離）によって行われ得る。このカップリング反応は頻繁に、エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を使用する、塩の形成である。次いで、このジアステレオマー誘導体は、付加されたキラル残基の切断により、純粋なエナンチオマーに転換され得る。化合物のラセミ混合物はまた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、直接分離され得る。これらの方法は、当該分野において周知である。あるいは、化合物の任意のエナンチオマーまたは

10

20

## 【 0 0 5 5 】

本明細書中に開示される任意の特定の化合物について、任意の特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合、全ての立体異性体が、本願の化合物として想定され、包含される。立体化学が、特定の構成を表す塗りつぶされた楔、または破線の楔の結合、または破線によって特定される場合、その立体異性体は、そのように特定され、定義される。標準的な化学文献の記載の実施に従って、本明細書中で使用される場合、実線の楔の結合は、環の面より上を意味し、そして破線の楔の結合または破線は、環の面より下を意味する。

30

## 【 0 0 5 6 】

式(1)の化合物の薬学的に受容可能な溶媒和物は、水和物であり得るか、または他の結晶化溶媒（例えば、アルコール）を含み得る。式(1)の化合物の薬学的に受容可能な溶媒和物は、従来の方法（例えば、式(1)の化合物を溶媒（例えば、水、メタノール、エタノールなどであり、好ましくは水）に溶解させ、そして異なる結晶化技術を使用することによって再結晶すること）によって調製され得る。

## 【 0 0 5 7 】

本明細書中に図示される式において、置換基への結合および/または分子のフラグメントを化合物の残部に結合させる結合は、環構造において1つまたは1つより多くの結合を交差するように示され得る。このことは、この結合が、その環構造を構成する原子の任意の1つに結合し得る（この結合が存在しない場合には水素原子がその原子に存在し得る限り）ことを示す。特定の置換基（単数または複数）が、ある構造内の特定の位置について識別されない場合、その位置には水素（単数または複数）が存在する。

40

## 【 0 0 5 8 】

ここで、本発明の実施形態が詳細に参照される。これらの1つ以上の実施例が、以下に記載される。各実施例は、本発明の例示によって与えられるのであり、本発明の限定によって与えられるのではない。実際に、種々の改変およびバリエーションが、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、本発明においてなされ得ることが、当業者に明らかである。例えば、1つの実施形態の一部として図示または説明されている特徴が、別の実施形態において使用されて、なおさらなる実施形態を与え得る。従って、本発明は、このよ

50

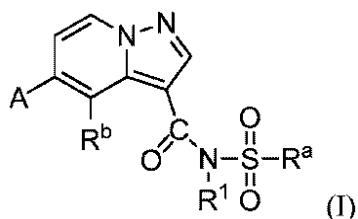
うな改変およびバリエーションを、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内に入るものとして、網羅することが意図される。本発明の他の目的、特徴、および局面は、以下の詳細な説明に開示されるか、または以下の詳細な説明から明らかである。本開示は、例示的な実施形態の説明のみであって、本発明のより広い局面を限定すると解釈されるべきではないことが、当業者によって理解されるべきである。

【0059】

従って、本願によれば、一般式(I)

【0060】

【化3】



10

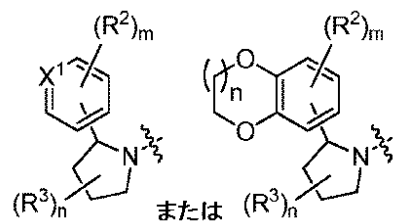
【0061】

を有する一連の置換されたピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体が提供され、一般式(I)において

20

【0062】

【化4】



【0063】

;X<sub>1</sub>は、CHまたはNであり;

R<sup>1</sup>は、水素または-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルを表し;

R<sup>2</sup>は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、必要に応じて1個~3個のハロゲンで置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された-O-ヘテロシクリルから選択され、ここでこの必要に応じた置換基は、アルキル、-OR<sup>i</sup>または-C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>から選択され;

X<sup>1</sup>がCHである場合、必要に応じて、任意の2個の隣接する炭素原子上に存在する2個のR<sup>2</sup>は結合して、5員~7員の複素環式環を形成し;

R<sup>3</sup>は独立して、ハロゲン、シアノ、-OR<sup>i</sup>、-C(O)N(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>から選択されるか、あるいは2個のR<sup>3</sup>は、これらが結合している炭素原子と一緒に、ピロリジンにスピロ結合した(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>)シクロアルキル基を形成するか;あるいは2個のR<sup>3</sup>は、隣接する炭素原子にこれらが結合している場合、このピロリジンに縮合した(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>)シクロアルキル環を形成し;

R<sup>a</sup>は、

(i)必要に応じて置換された-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたは-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシから選択される基であって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ハロゲンまたは-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>)アリールから選択されるもの、

(ii)必要に応じて置換された-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>)シクロアルキルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロシル、ハロゲンまたは-R<sup>s</sup>から選択されるもの、

(iii)必要に応じて置換された-(C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>)アリールであって、ここでこの必要に応じ

30

40

50

た置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-R^r$ から選択されるもの、

(iv) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択されるもの、

(v) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NR^cR^d$ または $-R^r$ から選択されるもの、

(vi)  $-NR^4R^5$ 、

(vii)  $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{12})$ アリール

10

から選択され；

$R^b$ は、水素またはハロゲンを表し；

$R^4$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、-アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択され；

$R^5$ は、水素または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルから選択されるか；

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された5員～10員の複素環式環を形成し得、この複素環式環は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ または $-S(=O)_2-$ から選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子または基を必要に応じて含み、ここでこの必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メシルまたは $COOR^e$ から選択され；

20

$R^c$ および $R^d$ は独立して、水素または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

$R^e$ は、水素またはアルキルから選択され；

$R^i$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-ハロ(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであるか、または1個～3個のヒドロキシ基で置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$R^r$ は独立して、5員～10員のヘテロシクリルまたは5員～10員のヘテロアリールから選択され、ここで必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択され；

30

$R^s$ は、必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであり；

$m$ は独立して、0、1、2、3または4を表し；そして

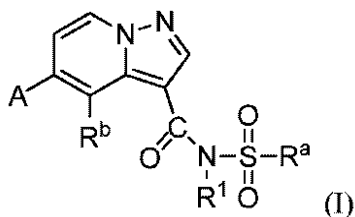
$n$ は独立して、0、1、2、または3を表す。

【0064】

1つの実施形態において、式(I)

【0065】

【化5】



40

【0066】

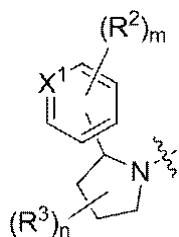
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体が提供され、式(I)において

Aは

50

【 0 0 6 7 】

【 化 6 】



【 0 0 6 8 】

であり;  $X_1$  は、CHまたはNであり;

$R^1$  は、水素または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルを表し;

$R^2$  は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ-、必要に応じて1個～3個のハロゲンで置換されたフェニルまたは必要に応じて置換された-O-ヘテロシクリルから選択され、ここでこの必要に応じた置換基は、アルキル、 $-OR^i$  または  $-C(O)N(R^i)_2$  から選択され;

$X^1$  がCHである場合、必要に応じて、任意の2個の隣接する炭素原子上に存在する2個の  $R^2$  は結合して、5員～7員の複素環式環を形成し;

$R^3$  は独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OR^i$ 、 $-C(O)N(R^i)_2$  から選択されるか、あるいは2個の  $R^3$  は、これらが結合している炭素原子と一緒に、ピロリジンにスピロ結合した  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル基を形成するか;あるいは2個の  $R^3$  は、隣接する炭素原子にこれらが結合している場合、このピロリジンに縮合した  $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル環を形成し;

$R^a$  は、

(i) 必要に応じて置換された  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル- または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから選択される基であって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ハロゲンまたは  $-(C_6 \sim C_{12})$  アリールから選択されるもの、

(ii) 必要に応じて置換された  $-(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは  $-R^s$  から選択されるもの、

(iii) 必要に応じて置換された  $-(C_6 \sim C_{12})$  アリールであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $-R^r$  から選択されるもの、

(iv) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルから選択されるもの、

(v) 必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであって、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-NR^dR^d$  または  $-R^r$  から選択されるもの、

(vi)  $-NR^4R^5$ 、

(vii)  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-  $(C_6 \sim C_{12})$  アリール

から選択され;

$R^b$  は、水素またはハロゲンを表し;

$R^4$  は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキル、ヒドロキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、アルコキシ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル-、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル- または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルから選択され;

$R^5$  は、水素または  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたは  $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル-  $(C_3 \sim C_{10})$  シクロアルキルから選択されるか;

あるいは  $R^4$  および  $R^5$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された5員～10員の複素環式環を形成し得、この複素環式環は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$  または  $-S(=O)_2-$  から選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子または基を必要に応じて含み、ここでこの必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル

10

20

30

40

50



、 $-C(=O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メシルまたは $COOR^e$ から選択され；

$R^c$ および $R^d$ は独立して、水素または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され；

$R^e$ は、水素またはアルキルから選択され；

$R^i$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-\text{ハロ}(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであるか、または1個～3個のヒドロキシ基で置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

$R^j$ は独立して、5員～10員のヘテロシクリルまたは5員～10員のヘテロアリールから選択され、ここで必要に応じた置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択され；

$R^s$ は、必要に応じて置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、ハロゲンであり；

$m$ は独立して、0、1、2、3または4を表し；そして

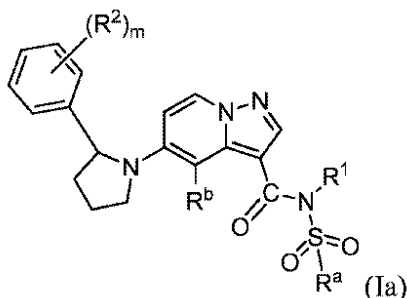
$n$ は独立して、0、1、2、または3を表す。

【0069】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ia)

【0070】

【化7】



【0071】

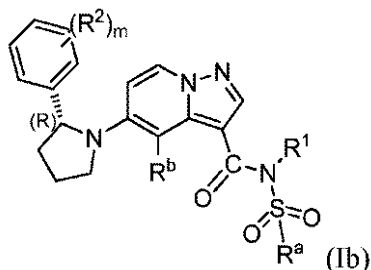
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

【0072】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib)

【0073】

【化8】



【0074】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

【0075】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ic)

【0076】

10

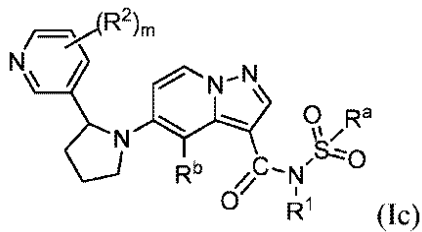
20

30

40

50

## 【化 9】



## 【 0 0 7 7 】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

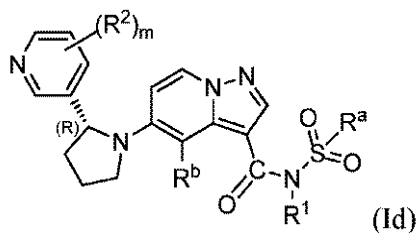
10

## 【 0 0 7 8 】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Id)

## 【 0 0 7 9 】

## 【化 1 0】



20

## 【 0 0 8 0 】

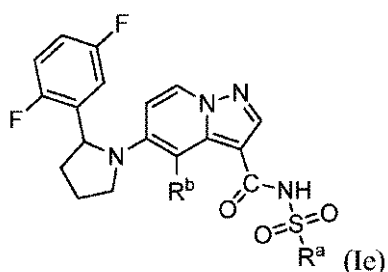
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

## 【 0 0 8 1 】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ie)

## 【 0 0 8 2 】

## 【化 1 1】



30

## 【 0 0 8 3 】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

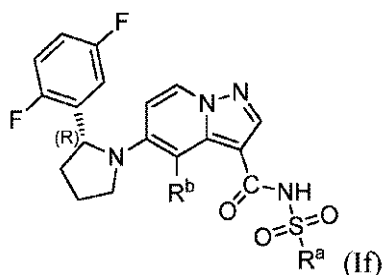
40

## 【 0 0 8 4 】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(I f)

## 【 0 0 8 5 】

## 【化 1 2】



## 【 0 0 8 6】

10

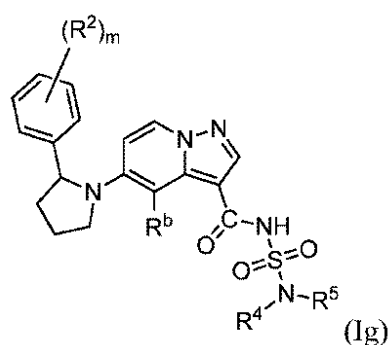
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

## 【 0 0 8 7】

別の実施形態において、式(1)の化合物は、式(1g)

## 【 0 0 8 8】

## 【化 1 3】



20

## 【 0 0 8 9】

の化合物として表され、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

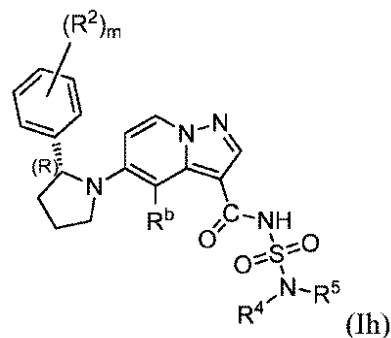
30

## 【 0 0 9 0】

別の実施形態において、式(1)の化合物は、式(1h)

## 【 0 0 9 1】

## 【化 1 4】



40

## 【 0 0 9 2】

の化合物として表され、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

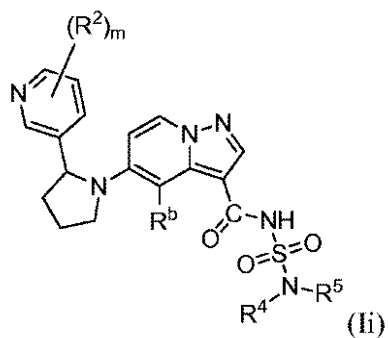
## 【 0 0 9 3】

別の実施形態において、式(1)の化合物は、式(1i)

## 【 0 0 9 4】

50

## 【化15】



10

## 【0095】

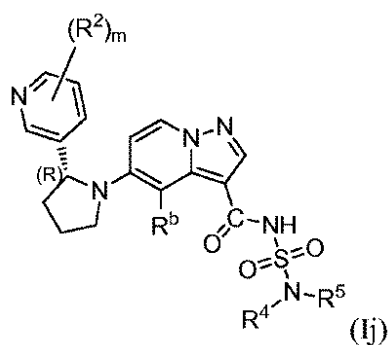
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

## 【0096】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ij)

## 【0097】

## 【化16】



20

## 【0098】

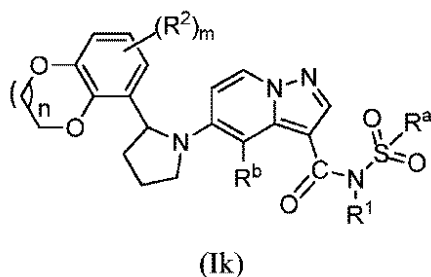
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

## 【0099】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ik)

## 【0100】

## 【化17】



40

## 【0101】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

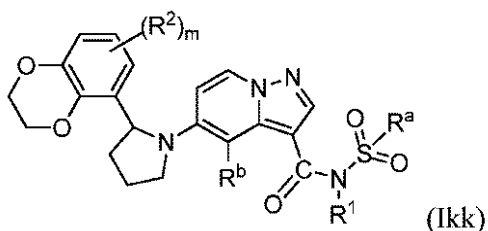
## 【0102】

50

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ikk)

【0103】

【化18】



10

【0104】

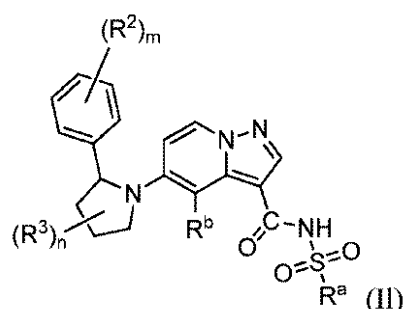
の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここで全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

【0105】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)

【0106】

【化19】



20

【0107】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここでR³はフッ素であり、nは1または2であり、そして他の全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

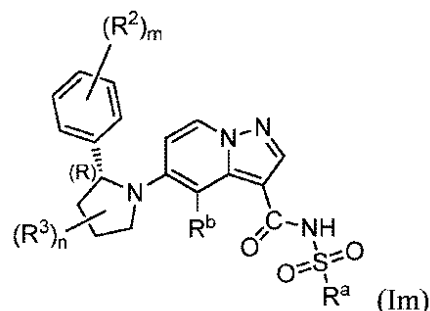
30

【0108】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、式(Im)

【0109】

【化20】



40

【0110】

の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体として表され、ここでR³はフッ素であり、nは1または2であり、そして他の全ての可変物の値は、式(I)の化合物について記載されたとおりである。

【0111】

式(Ia)の1つの実施形態において、R¹は水素であり、Rᵃは、-(C₁~C₆)アルキルまたは

50

必要に応じて置換された $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル基であり、ここでこの必要に応じた置換基は独立して、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-R^s$ から選択される。

【0112】

式(Ia)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、必要に応じて置換された $-(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-R^r$ から選択される。

【0113】

式(Ia)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、独立してシアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される1個～3個の置換基で必要に応じて置換された、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルである。

10

【0114】

式(Ia)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は $-NR^4R^5$ である。

【0115】

式(Ia)の1つの実施形態において、 $R^a$ は、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NR^cR^d$ または $-R^t$ から選択される。

【0116】

別の実施形態において、上記実施形態の式(Ia)の化合物は、式(Ib)の化合物として定義される。

20

【0117】

上で定義されたような式(Ib)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し、 $m$ は1または2である。

【0118】

上で定義されたような式(Ib)の特定の実施形態において、 $R^1$ は水素である。

【0119】

式(Ib)の特定の実施形態において、 $R^4$ および $R^5$ は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す。

【0120】

30

式(Ib)の特定の実施形態において、 $R^a$ は独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチルを表す。

【0121】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは必要に応じて置換された $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここでこの必要に応じた置換基は独立して、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-R^s$ から選択される。

【0122】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、必要に応じて置換された $-(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-R^r$ から選択される。

40

【0123】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される。

【0124】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は $-NR^4R^5$ である。

【0125】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^a$ は、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル

50

、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NR^cR^d$ または $-R^t$ から選択される。

【0126】

別の実施形態において、上記実施形態の式(Ic)の化合物は、式(Id)の化合物として定義される。

【0127】

上で定義されたような式(Id)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し; $m$ は1または2である。

【0128】

上で定義されたような式(Id)の特定の実施形態において、 $R^1$ は水素である。

10

【0129】

式(Id)の特定の実施形態において、 $R^4$ および $R^5$ は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す。

【0130】

式(Id)の特定の実施形態において、 $R^a$ は独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチルを表す。

【0131】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは必要に応じて置換された $-(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルであり、ここでこの必要に応じた置換基は独立して、シアノ、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-R^s$ から選択される。

20

【0132】

式(Ic)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、必要に応じて置換された $-(C_6 \sim C_{12})$ アリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-R^r$ から選択される。

【0133】

式(Ie)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、 $R^a$ は、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロシクリルであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、ヒドロキシル、ハロゲンまたは $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択される。

【0134】

30

式(Ie)の1つの実施形態において、 $R^1$ は水素であり、そして $R^a$ は $-NR^4R^5$ である。

【0135】

式(Ie)の1つの実施形態において、 $R^a$ は、必要に応じて置換された5員～10員のヘテロアリールであり、ここでこの必要に応じた置換基は、シアノ、オキソ(=O)、ヒドロキシル、ハロゲン、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NR^cR^d$ または $-R^t$ から選択される。

【0136】

別の実施形態において、上記実施形態の式(Ie)の化合物は、式(If)の化合物として定義される。

【0137】

40

上で定義されたような式(If)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し; $m$ は1または2である。

【0138】

上で定義されたような式(If)の特定の実施形態において、 $R^1$ は水素である。

【0139】

式(If)の特定の実施形態において、 $R^4$ および $R^5$ は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す。

【0140】

式(If)の特定の実施形態において、 $R^a$ は独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはtert-ブチルを表す。

50

## 【 0 1 4 1 】

別の実施形態において、上記実施形態の式(1g)の化合物は、式(1h)の化合物として定義される。

## 【 0 1 4 2 】

上で定義されたような式(1h)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し、そしてmは1または2である。

## 【 0 1 4 3 】

上で定義されたような式(1h)の特定の実施形態において、 $R^1$ は水素である。

## 【 0 1 4 4 】

式(1h)の特定の実施形態において、 $R^4$ および $R^5$ は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す。

10

## 【 0 1 4 5 】

別の実施形態において、上記実施形態の式(1i)の化合物は、式(1j)の化合物として定義される。

## 【 0 1 4 6 】

上で定義されたような式(1j)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、ハロゲン、シアノまたはハロアルキルを表し、そしてmは1または2である。

## 【 0 1 4 7 】

上で定義されたような式(1j)の特定の実施形態において、 $R^1$ は水素である。

## 【 0 1 4 8 】

20

式(1j)の特定の実施形態において、 $R^4$ および $R^5$ は独立して、メチル、エチルまたはプロピルを表す。

## 【 0 1 4 9 】

式(1)、(1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(1f)、(1g)、(1h)、(1i)、(1j)および(1k)の特定の実施形態において、 $R^b$ は水素である。

## 【 0 1 5 0 】

式(1)、(1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(1f)、(1g)、(1h)、(1i)、(1j)および(1k)の特定の実施形態において、 $R^b$ はフッ素である。

## 【 0 1 5 1 】

式(1)、(1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(1f)、(1g)、(1h)、(1i)、(1j)および(1k)の特定の実施形態において、 $R^2$ は、各存在において独立して、フッ素を表す。

30

## 【 0 1 5 2 】

式(1)、(1a)、(1b)、(1c)、(1d)、(1e)、(1f)、(1g)、(1h)、(1i)、(1j)および(1k)の特定の実施形態において、 $R^3$ は、各存在において独立して、フッ素を表す。

## 【 0 1 5 3 】

式(1)の化合物はまた、薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体の形態で存在し得る。

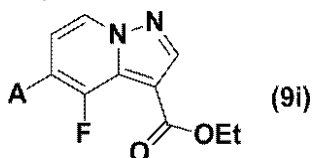
## 【 0 1 5 4 】

別の実施形態において、本願は、式(9i)

## 【 0 1 5 5 】

40

## 【 化 2 1 】



## 【 0 1 5 6 】

の化合物、またはその立体異性体を提供し、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

## 【 0 1 5 7 】

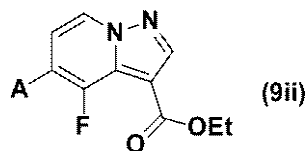
別の実施形態において、本願は、式(9ii)

50



【 0 1 5 8 】

【 化 2 2 】

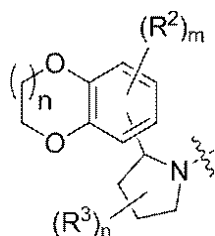


【 0 1 5 9 】

の化合物、またはその立体異性体を提供し、ここでAは

【 0 1 6 0 】

【 化 2 3 】



【 0 1 6 1 】

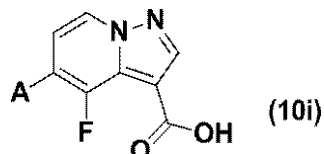
を表し、そして他の全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

【 0 1 6 2 】

別の実施形態において、本願は、式(10i)

【 0 1 6 3 】

【 化 2 4 】



【 0 1 6 4 】

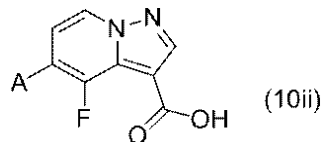
の化合物、またはその立体異性体を提供し、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

【 0 1 6 5 】

別の実施形態において、本願は、式(10ii)

【 0 1 6 6 】

【 化 2 5 】

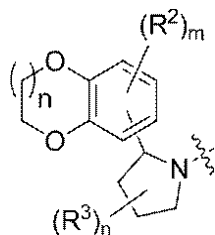


【 0 1 6 7 】

の化合物、またはその立体異性体を提供し、ここでAは

【 0 1 6 8 】

【 化 2 6 】



【 0 1 6 9 】

を表し、そして他の全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりであ

10

20

30

40

50

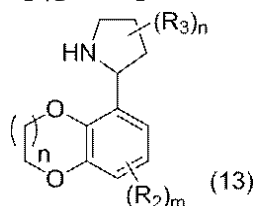
る。

【 0 1 7 0 】

別の実施形態において、本願は、式(13)

【 0 1 7 1 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 7 2 】

の化合物、またはその立体異性体を提供し、ここで全ての可変物の値は、式(1)の化合物について記載されたとおりである。

【 0 1 7 3 】

本願は、TrkA、TrkBおよび/またはTrkCキナーゼ活性に関連する疾患または状態または障害の処置または予防のための、TrkA、TrkBおよび/またはTrkCキナーゼ活性の阻害剤である、式(1)の化合物に関する。

【 0 1 7 4 】

本願の1つの実施形態は、TrkA、TrkBおよび/またはTrkCキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防する方法をさらに提供し、この方法は、その必要がある患者への、治療有効量の式(1)の化合物の投与を包含する。

20

【 0 1 7 5 】

本願の1つの実施形態は、その必要がある患者に治療有効量の式(1)の化合物を投与することによる、Trkキナーゼ活性の阻害によって処置可能または予防可能である状態、疾患および/または障害(例えば、疼痛、炎症、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、線維症、神経変性疾患;髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害もしくはは損傷、または感染症(例えば、クルーズトリパノソーマ感染))を提供する。

【 0 1 7 6 】

本願の1つの実施形態は、TrkAに関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防する方法をさらに提供し、この方法は、その必要がある患者への、治療有効量の式(1)の化合物の投与を包含する。

30

【 0 1 7 7 】

別の実施形態において、疼痛または疼痛障害の処置を必要とする患者において、疼痛または疼痛障害を処置または予防する方法を提供し、この方法は、この患者への、治療有効量の式(1)の化合物の投与を包含する。

【 0 1 7 8 】

別の実施形態において、疼痛としては、慢性疼痛および急性疼痛が挙げられ、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、間質性膀胱炎、慢性膵臓炎、内臓痛、炎症性疼痛、片頭痛、慢性腰部疼痛、膀胱疼痛症候群およびニューロパシー性疼痛に関連する疼痛であるが、これらに限定されない。

40

【 0 1 7 9 】

1つの実施形態において、そのような処置を必要とする患者において、TrkAタンパク質に結合する方法が提供され、この方法は、この患者への、治療有効量の式(1)の化合物の投与を包含する。

【 0 1 8 0 】

本願は、異常なまたは調節されないTrkキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を処置または予防するための、式(1)の化合物の使用にさらに関する。

50

## 【0181】

本願の1つの局面は、異常なまたは調節されないTrkAキナーゼ活性に関連する状態、疾患および/または障害を、必要がある患者において処置または予防するための、式(1)の化合物の使用を提供する。

## 【0182】

別の実施形態において、疼痛または疼痛障害の処置または予防を必要とする患者において、疼痛または疼痛障害を処置または予防するための、式(1)の化合物の使用が提供され、この方法は、この患者への、治療有効量の式(1)の化合物の投与を包含する。

## 【0183】

本願の別の実施形態において、疼痛としては、慢性疼痛および急性疼痛が挙げられ、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、内臓痛、炎症性疼痛およびニューロパシー性疼痛に関連する疼痛であるが、これらに限定されない。

## 【0184】

なお別の実施形態において、本願の化合物は、疼痛障害に対して有用であり得、これらの疼痛障害としては、ニューロパシー性疼痛(例えば、ヘルペス後神経痛、神経損傷、「痛み(dynias)」)、例えば、外陰部の痛み(vulvodynia)、幻肢痛、神経根引き抜き損傷、疼痛性糖尿病性ニューロパシー、疼痛性外傷性モノニューロパシー、疼痛性多発性ニューロパシー);中枢痛症候群(潜在的に、神経系の任意のレベルで事実上任意の病変により引き起こされる);術後疼痛症候群(例えば、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、断端痛);骨および関節の疼痛(変形性関節症)、反復運動疼痛、歯痛、がん性疼痛、筋肉痛(筋肉の損傷、線維筋痛症);手術時の疼痛(一般外科、婦人科学)、慢性疼痛、月経困難症、ならびにアンギナに関連する疼痛、および種々の起源の炎症性疼痛(例えば、変形性関節症、慢性関節リウマチ、リウマチ病、腱滑膜炎および痛風)、頭痛、片頭痛および群発性頭痛、頭痛、原発性痛覚過敏、続発性痛覚過敏、原発性異痛症、続発性異痛症、または中枢感作により引き起こされる他の疼痛が挙げられる。

## 【0185】

上記局面の別の実施形態において、疼痛を処置または予防する方法が提供され、この方法は、この被験体に、有効量の式(1)の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

## 【0186】

本願の別の実施形態は、TrkAの阻害に関連する疾患(例えば、疼痛、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、神経変性疾患、髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷、またはクルーズトリパノソーマ感染などの特定の感染症)の処置および/または予防における、このような組成物の使用を提供する。

## 【0187】

別の実施形態において、式(1)の化合物は、神経変性疾患を処置または予防する際に有用である。

## 【0188】

1つの実施形態において、神経変性疾患は、パーキンソン病またはアルツハイマー病である。

## 【0189】

別の局面において、本願は、神経変性疾患を処置または予防する方法を提供する。

## 【0190】

1つの実施形態において、上記のような神経変性疾患は、パーキンソン病またはアルツハイマー病である。

## 【0191】

別の実施形態において、本願は、特定の感染症(例えば、クルーズトリパノソーマ感染)を、その必要がある患者に有効量の式(1)の化合物を投与することによって、処置または予防する方法を提供する。

## 【0192】

別の実施形態において、本願は、クルーズトリパノソーマ感染を、その必要がある患者に有効量の式(1)の化合物を投与することによって、処置または予防する方法を提供する。

【0193】

別の実施形態において、式(1)の特定の化合物は、30より長い、具体的には60より長い、より具体的には80より長い、なおさらにより具体的には90より長い、ラット肝ミクロソーム(RLM)安定性(分単位での半減期)を有する。

【0194】

別の実施形態において、式(1)の特定の化合物は、30より長い、具体的には60より長い、より具体的には80より長い、なおさらにより具体的には90より長い、ヒト肝ミクロソーム(HLM)安定性(分単位での半減期)を有する。

10

【0195】

本願の1つの実施形態において、治療有効量の1種または1種より多くの式(1)の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物が提供される。

【0196】

本願の別の実施形態は、TrkA阻害剤を被験体(すなわち、患者)に投与する方法を提供し、この方法は、この被験体(すなわち、患者)に、治療有効量の式(1)の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「被験体」と「患者」とは同じであり得、そして交換可能に使用され得る。

20

【0197】

別の実施形態において、TrkAを阻害する方法が提供され、この方法は、その被験体に、有効量の式(1)の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0198】

1つの実施形態において、式(1)の特定の化合物は、いかなる限定もなしで、以下に列挙される(リスト-1):

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

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

30

(R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

40

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(プロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロヘキシルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロペンチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソブチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-N-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-エチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ネオペンチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(o-トリルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンジルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

20

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-I)、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-II)

、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-I)、

30

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(異性体-II)、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(S)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

40

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)

50

- ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(3-フルオロ-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(モルホリノスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

20

30

40

50



4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-1)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2);

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-イソブチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R)-2-(3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ビス(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ混合物);

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-フルオロ-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

10

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、

20

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(N,N-ジメチルスルファモイル)(4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(N-エチル-N-メチルスルファモイル)(5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(o-トリルスルホニル)アミド、

ナトリウム(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)(イソプロピルスルホニル)アミド、

30

ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド、もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体。

#### 【 0 1 9 9 】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

40

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

(R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

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

50

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(o-トリルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド、もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル(o-トリルスルホニル)アミド;

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

【 0 2 0 0 】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(プロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソブチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ネオペンチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンジルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R)-2-(3-フルオロ-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

20

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ混合物)；

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

30

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-4-フルオロ-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

40

ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしくは

ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシ-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

50

## 【 0 2 0 1 】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロヘキシルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロペンチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(シクロブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

10

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-エチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、もしくは

ナトリウム(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]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド；

20

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

## 【 0 2 0 2 】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

30

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

40

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルスルホニル)

50

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
もしくは

5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド;

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

#### 【0203】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

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

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

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、もしくは

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

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

#### 【0204】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-((1-メチ

10

20

30

40

50

ルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメ  
 チルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル  
 -N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメ  
 チルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル  
 -N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(  
 イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 ナトリウム(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)(イソプロピルスルホニル)アミド、  
 ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)  
 ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド  
 、  
 ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-((2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオ  
 ロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、  
 ナトリウム(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)  
 ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド、  
 ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしく  
 は  
 ナトリウム(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロ  
 ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド；  
 あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異  
 性体として表される。

# 【 0 2 0 5 】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモ  
 イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスル  
 ファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェ  
 ニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-  
 メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、  
 (R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ

)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

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

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-I)、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-イソブチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

5-((2R)-2-(3-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

(R)-N-(N,N-ビス(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

ナトリウム(R)-(N,N-ジメチルスルファモイル)(4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド、

ナトリウム(N-エチル-N-メチルスルファモイル)(5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド、もしくは

ナトリウム(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]

10

20

30

40

50



ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド;  
あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

【0206】

1つの実施形態において、式(1)の化合物は、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-I)、

N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-II)、もしくは

N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ジアステレオマー-2);

あるいはその薬学的に受容可能な塩、その薬学的に受容可能な溶媒和物またはその立体異性体として表される。

【0207】

別の実施形態において、疼痛または疼痛障害の処置を必要とする患者において、疼痛または疼痛障害を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、リスト-1に列挙される式(1)の化合物、あるいはその立体異性体またはその薬学的に受容可能な塩の、この患者への投与を包含する。

【0208】

本願は、神経成長因子(NGF)レセプター(特に、TrkA)が関与する疾患または障害(例えば、疼痛、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、または髄鞘発育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷)を、治療有効量の、リスト-1に列挙されるような式(1)の化合物を患者に投与することによって、この患者を処置する方法にさらに関する。

【0209】

別の実施形態において、疼痛または疼痛障害の処置を必要とする患者において、疼痛または疼痛障害を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量のリスト-1に列挙されるような式(1)の化合物の、この患者への投与を包含する。

【0210】

別の実施形態において、疼痛としては、慢性疼痛および急性疼痛が挙げられ、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、内臓痛、炎症性疼痛およびニューロパシー性疼痛に関連する疼痛であるが、これらに限定されない。

【0211】

1つの実施形態において、そのような処置を必要とする患者において、NGFレセプター-TrkAタンパク質に結合する方法が提供され、この方法は、治療有効量のリスト-1に列挙さ

10

20

30

40

50

れるような式(1)の化合物の、この患者への投与を包含する。

【0212】

本願は、NGFレセプター（特に、TrkA）が関与する疾患または障害（例えば、疼痛、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、または髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷）について、患者を処置するための、式(1)の化合物の使用にさらに関し、この処置は、治療有効量のリスト-1に列挙されるような式(1)の化合物をこの患者に投与することによる。

【0213】

別の実施形態において、疼痛または疼痛障害の処置を必要とする患者において、疼痛または疼痛障害を処置または予防するための、式(1)の化合物の使用が提供され、この処置は、治療有効量のリスト-1に列挙されるような式(1)の化合物の、この患者への投与を包含する。

10

【0214】

別の実施形態において、疼痛としては、慢性疼痛および急性疼痛が挙げられ、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移により引き起こされる骨格痛、変形性関節症、内臓痛、炎症性疼痛およびニューロパシー性疼痛に関連する疼痛であるが、これらに限定されない。

【0215】

上記局面の別の実施形態において、疼痛を処置または予防する方法が提供され、この方法は、被験体に、有効量のリスト-1に列挙されるような式(1)の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0216】

本願の別の実施形態は、NGFレセプターTrkAの阻害に関連する疾患（例えば、疼痛、がん、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血栓症、または髄鞘發育不全もしくは脱髄に関連する疾患、障害、もしくは損傷）の処置または予防における、このような組成物の使用を提供する。

【0217】

本願の1つの実施形態は、

2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン、  
5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-I)、  
5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(異性体-II)、  
5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-III)、  
5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(異性体-III)  
としての中間体を提供する。

30

【0218】

式(1)の化合物の薬学的組成物は、経腸的および/または非経口的に投与され得る。非経口投与としては、皮下、筋肉内、皮内、乳腺内、静脈内、および当該分野において公知である他の投与方法が挙げられる。経腸投与としては、液剤、錠剤、徐放性カプセル、腸溶コーティングカプセル、シロップ、飲料、食物、および他の栄養サプリメントが挙げられる。投与される場合、本発明の薬学的組成物は、体温またはその近くであり得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的組成物は、体温より低温であり得る。他の実施形態において、本発明の薬学的組成物は、体温より高温であり得る。

40

【0219】

本発明の化合物は、広範な種々の異なる剤形で投与され得る。例えば、これらは、種々の薬学的に受容可能な不活性キャリアと、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、トローチ、ハードキャンディー、散剤、スプレー、クリーム、軟膏剤、坐剤、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁物、注射可能溶液、エリキシルおよびシロップなどであるが

50

これらに限定されない形態で、組み合わせられ得る。このようなキャリアとしては、固体の希釈剤または充填剤、滅菌水性媒体、および種々の非毒性有機溶媒などが挙げられ得る。さらに、経口薬学的組成物は、甘味付けおよび/または矯味矯臭され得る。一般に、本発明の化合物は、約0.1重量%～約90重量%の範囲の濃度レベルで、このような剤形中に存在し得る。

#### 【0220】

一般に、処置用の本発明の化合物は、約0.01～約100mg/レシピエントの体重のキログラム/日の範囲、いくつかの実施形態においては、約0.5～約50mg/レシピエントの体重のキログラム/日の範囲、なお他の実施形態においては、約0.1～約20mg/レシピエントの体重のキログラム/日の範囲の、適切な有効用量で、被験体に投与され得る。例示的な用量は、1日1回適切に投与され得るか、または数回の部分用量（例えば、2～5の部分用量が、その日の間の適切な間隔で、または他の適切なスケジュールで、投与され得る。

10

#### 【0221】

本発明の実施形態は、以下の手順に従う、適切な材料を使用する、式(I)の化合物の調製を提供する。当業者は、以下の調製手順の条件およびプロセスの公知のバリエーションが、これらの化合物を調製するために使用され得ることを理解する。さらに、詳細に記載される手順を利用することによって、当業者は、本明細書中で特許請求される本発明のさらなる化合物を調製し得る。他に記載されない限り、全ての温度は、セ氏の度( )である。

#### 【0222】

以下の頭字語、略語、用語および定義が、反応スキームおよび実験節全体にわたって使用された。

20

#### 【0223】

ACN(アセトニトリル)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、CDCl<sub>3</sub>(重水素化クロロホルム)、CD<sub>3</sub>OD(重水素化メタノール)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸セシウム)、DCM(ジクロロメタン)、DIPEA[(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(Huenig塩基)]、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DMAP(ジメチルアミノピリジン)、EtOH(エタノール)、EtOAc(酢酸エチル)、Et<sub>3</sub>N(トリエチルアミン)、EDCI(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HCl(塩酸)、HATU[O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート]、MeOH(メタノール)、LiHMDS(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、LiOH(水酸化リチウム)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸カリウム)、KOBU<sub>t</sub>(カリウムtert-ブトキシド)、Pd(パラジウム)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(酢酸パラジウム(II))、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、POCl<sub>3</sub>(オキシ塩化リン)、NaHCO<sub>3</sub>(重炭酸ナトリウム)、NaOH(水酸化ナトリウム)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(硫酸ナトリウム)、NaBH<sub>4</sub>(水素化ホウ素ナトリウム)、NH<sub>4</sub>Cl(塩化アンモニウム)、TFA(トリフルオロ酢酸)、THF(テトラヒドロフラン)、H<sub>2</sub>O(水)。

30

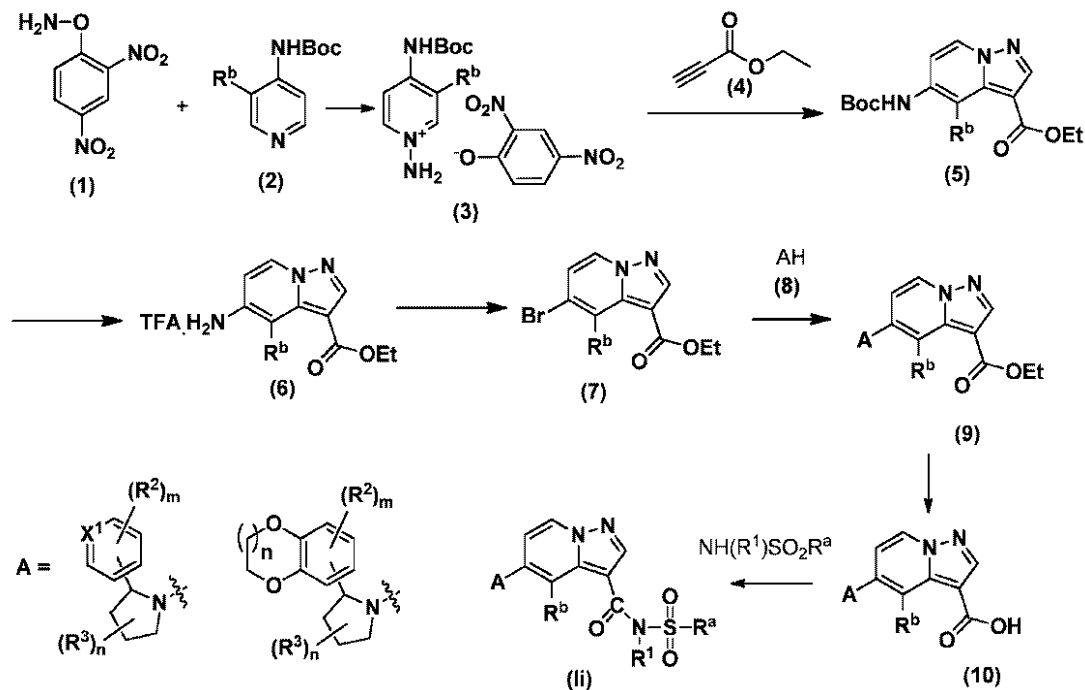
#### 【0224】

本発明の別の実施形態は、式(II)～(IX)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。これらの化合物は、式(I)の化合物の下位群をそれぞれ表す。ここで全ての記号/可変物は、他に記載されない限り、先に定義されたとおりである。このプロセスは、スキーム-1:

40

#### 【0225】

## 【化 2 8】



10

20

スキーム 1

## 【 0 2 2 6】

により表される。

## 【 0 2 2 7】

化合物(1)(J.Org.Chem.2003,68,7119-7122に記載される手順に従って調製した)および(2)から得られた式(3)の化合物を、化合物(4)と反応させて、式(5)を得た。ここでR<sup>b</sup>は、先に定義されたとおりである。

## 【 0 2 2 8】

式(6)の化合物は、式(5)の化合物をトリフルオロ酢酸とジクロロメタン中室温で反応させることによって、得られ得る。

30

## 【 0 2 2 9】

式(7)の化合物を、式(6)の化合物から、標準的なサンドマイヤー反応プロトコールによって得た。

## 【 0 2 3 0】

式(9)の化合物を、式(7)の化合物から、式(8)の化合物との、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>、BINAP、Et<sub>3</sub>NおよびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下溶媒(例えば、1,4-ジオキサンなど)中で、約60 ~ 約80 の温度で約12時間 ~ 約16時間の反応によって得た。ここでAは、先に定義されたとおりである。

## 【 0 2 3 1】

式(9)の化合物から式(10)へは、3MのLiOH溶液および5NのNaOH溶液などの試薬を使用して、適切な溶媒(例えば、THFおよびTHF-MeOHなど)の存在下で転換され得る。

40

## 【 0 2 3 2】

式(10)の化合物から式(11)へは、適切な試薬(例えば、HATU、DIPEAまたはHATU、HOBt、DIPEAまたはEDCI、HOBt、DIPEAまたはEDCI、DMAPまたはEDCI、HOBt、およびNaHなど)を、適切な溶媒(例えばDMFおよびDCM)の存在下で、約20 ~ 約65 の温度で約15時間 ~ 約18時間使用することによって、転換され得る。

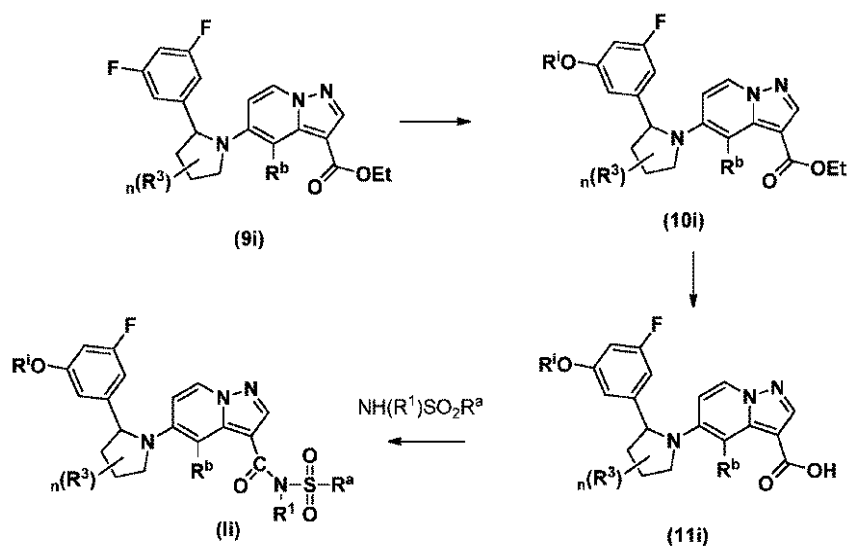
## 【 0 2 3 3】

本発明の別の実施形態は、式(10i)、(11i)および(1i)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。ここで全ての記号/可変物は、他に記載されない限り、先に定義されたとおりである。このプロセスは、スキーム-2:

50

【 0 2 3 4 】

【 化 2 9 】



スキーム-2

【 0 2 3 5 】

によって表される。

【 0 2 3 6 】

式(10i)の化合物は、式(9i)の化合物から、 $R^iOH$ などのヒドロキシル含有化合物（ここで $R^i$ は先に定義されたとおりである）と適切な条件下で反応させることによって、得られ得る。

【 0 2 3 7 】

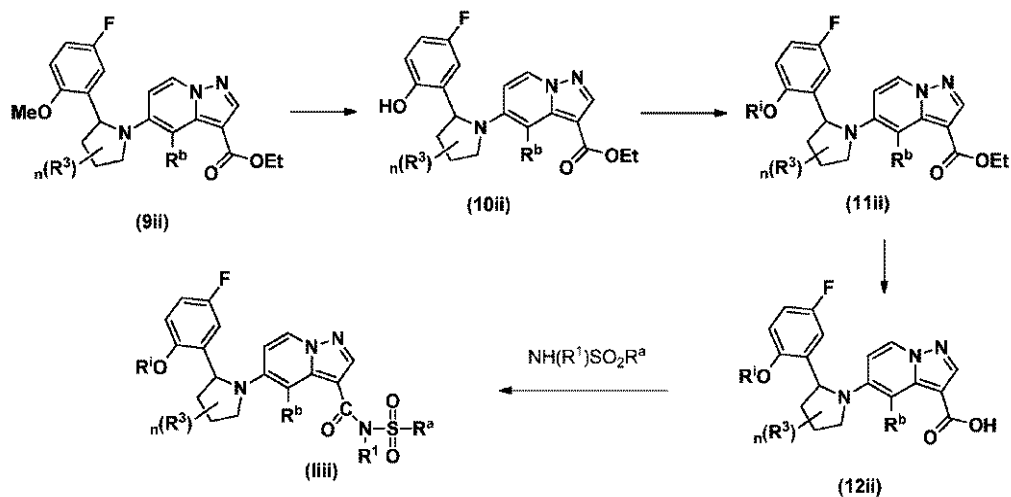
式(10i)の化合物は、式(11i)の化合物に転換され得、そしてその後、スキーム-1の下に記載されたような条件を使用して、式(1i)の化合物に転換され得る。

【 0 2 3 8 】

本発明の別の実施形態は、式(10ii)、(11ii)、(12i)および(11ii)の化合物の調製のためのプロセスを提供する。ここで全ての記号/可変物は、他に記載されない限り、先に定義されたとおりである。このプロセスは、スキーム-3:

【 0 2 3 9 】

【 化 3 0 】



スキーム-3

【 0 2 4 0 】

によって表される。

【0241】

式(10ii)の化合物は、式(9ii)の化合物から、 $\text{BBr}_3$ と、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中で反応させることによって、得られ得る。

【0242】

式(10ii)の化合物は、当該分野において公知である適切な反応条件を使用して、式(11i)の化合物に転換され得る。

【0243】

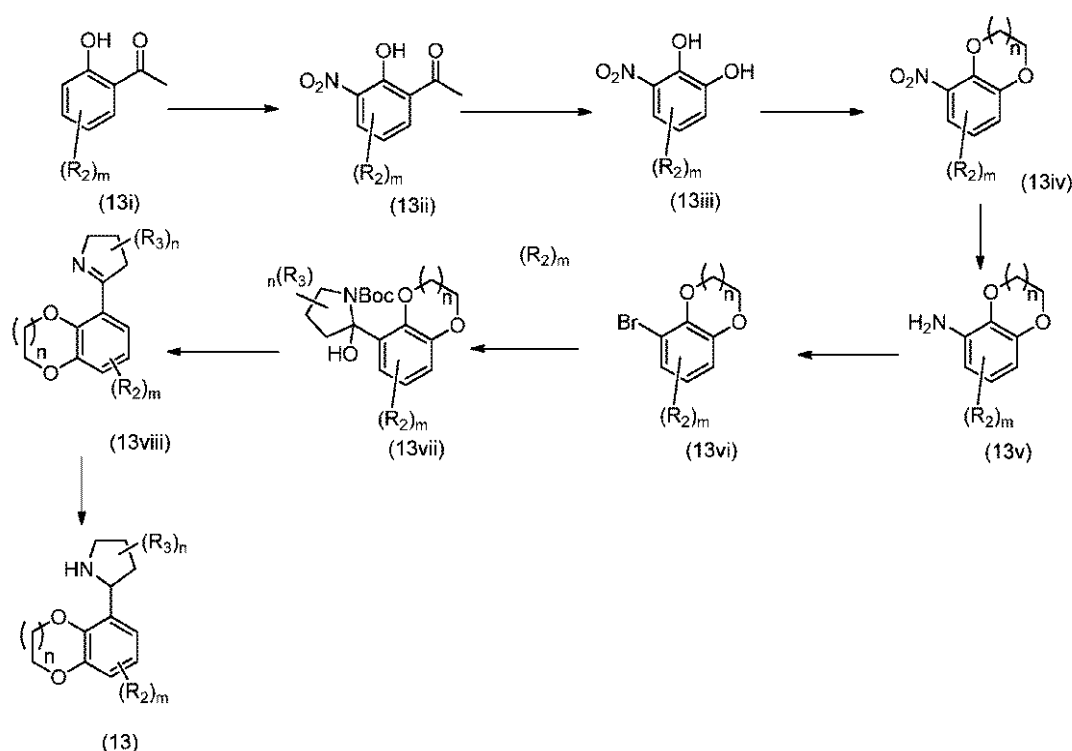
式(11ii)の化合物は、式(12ii)の化合物に転換され得、その後、スキーム-1の下に記載されたような条件を使用して、式(1ii)の化合物に転換され得る。

【0244】

本発明の別の実施形態は、式(13)の化合物の調製のためのプロセスを提供し、ここで全ての記号/可変物は、他に記載されない限り、先に定義されたとおりである。このプロセスは、スキーム-4:

【0245】

【化31】



スキーム-4

【0246】

によって表される。

【0247】

式(13ii)の化合物は、式(13i)の化合物から、発煙硝酸/酢酸または類似のニトロ化試薬の存在下でのニトロ化により、得られ得る。

【0248】

化合物(13ii)の、Dakin酸化でのニトロ化は、式(13iii)の化合物を与え、これは、適切な塩基および溶媒の条件下でジハロアルキルと反応させることにより、化合物(13iv)に環化し得る。

【0249】

式(13v)の化合物は、適切な還元剤の存在下での(13iv)の還元により得られ得、これは

10

20

30

40

50

次いで、適切なハロゲン化銅でのサンドマイヤー反応によって、式(13vi)の化合物に転換され得る。

【0250】

式(13vi)の化合物は、Boc保護されたピロリジン-2-オン誘導体との、マグネシウム金属により媒介される反応によって、式(13vii)の化合物に転換され得る。

【0251】

式(13vii)の化合物は、TFA脱保護し、その後、 $\text{NaBH}_4$ または適切な還元剤で媒介される還元によって、式(13)の化合物を与えた。

【0252】

以下の実施例および調製において使用される場合、そこで使用される用語は、示される意味を有する：「g」または「gm」とは、グラムをいい、「mg」とは、ミリグラムをいい、「 $\mu\text{g}$ 」とは、マイクログラムをいい、「mol」とは、モルをいい、「mmol」とは、ミリモルをいい、「L」とは、リットルをいい、「mL」または「ml」とは、ミリリットルをいい、「 $\mu\text{L}$ 」とは、マイクロリットルをいい、「mp」または「m.p.」とは、融点をいい、「Hgのmm」とは、水銀のミリメートル数であらわした圧力をいい、「cm」とは、センチメートルをいい、「nm」とは、ナノメートルをいい、「conc.」とは、濃をいい、「M」とは、モル濃度をいい、「mM」とは、ミリモル濃度をいい、「 $\mu\text{M}$ 」とは、マイクロモル濃度をいい、「nM」とは、ナノモル濃度をいい、「TLC」とは、薄層クロマトグラフィーをいい、「HPLC」とは、高速液体クロマトグラフィーをいい、「anhyd」とは、無水をいい、「aq」とは、水性をいい、「min」とは、分(単数)をいい、「mins」とは、分(複数)をいい、「h」または「hr」とは、時間をいい、「d」とは、日をいい、「atm」とは、気圧をいい、「sat.」とは、飽和をいい、「s」とは、一重線をいい、「d」とは、二重線をいい、「t」とは、三重線をいい、「q」とは、四重線をいい、「m」とは、多重線をいい、「dd」とは、「二重線の二重線」をいい、「br」とは、幅広をいい、「bs」とは、幅広一重線をいい、「LC」とは、液体クロマトグラフをいい、「MS」とは、質量分析をいい、「ESI」とは、エレクトロスプレーイオン化をいい、「CI」とは、化学イオン化をいい、「RT」とは、保持時間をいい、「M」とは、分子イオンをいい、「NMR」とは、核磁気共鳴分光法をいい、「MHz」とは、メガヘルツをいう。

【実施例】

【0253】

本願は、先の実施例のうちの特定のものによって説明されたが、本願は、それらの特定のものにより限定されると解釈されるべきではない。むしろ、本願は、本明細書中で上に開示されたような総括的範囲を包含する。種々の改変および実施形態が、その趣旨および範囲から逸脱することなくなされ得る。

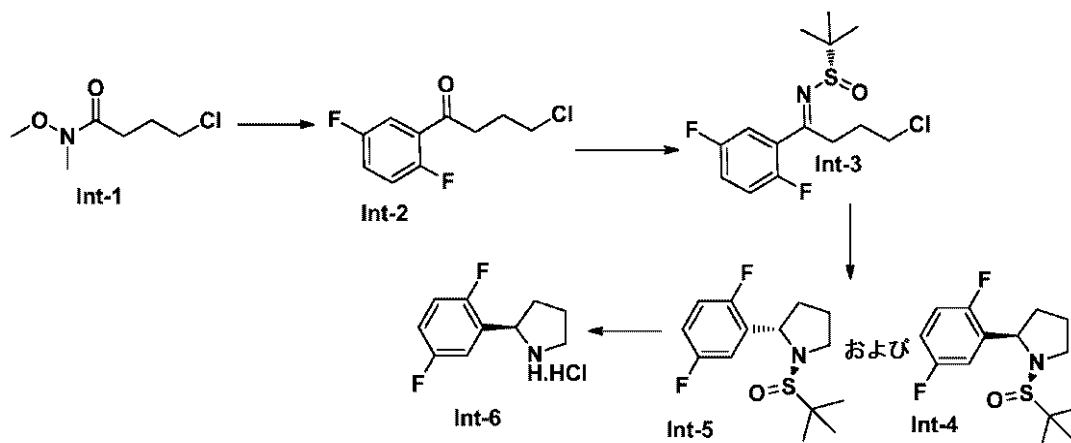
【0254】

中間体の合成：

Int-6: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

【0255】

## 【化 3 2】



10

## 【 0 2 5 6】

Int-1: 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

ピリジン (101.28g, 106.6mL 1281.79mmol) を、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (50g, 512.72mmol) の DCM (800mL) 中の溶液に 0 で添加し、そして撹拌を 15 分間続けた。次いで、クロロブチリルクロリド (72.29g, 512.72mmol) をこの混合物に添加し、そして 0 で 2 時間続けて撹拌した。この反応混合物を DCM で希釈し、そしてその有機層を水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄した。その有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、79g の表題化合物を淡褐色液体として得た。

MS(ESI): m/z 166.1 (M+H)。

## 【 0 2 5 7】

Int-2: 4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン

-50 に冷却した、THF 中の 2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (53.6g, 277.74mmol) を、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中 2M) (133mL, 266mmol) に添加した。このように得られた反応混合物を 0 まで温め、そして 1 時間撹拌した。この反応混合物を再度 -50 まで冷却した。THF (200mL) 中の 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (40g, 241.52mmol) を、撹拌しながらこの反応混合物に滴下により添加し、そして撹拌を 0 で 1 時間続けた。この反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水 (500mL) で洗浄し、次いでブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製液体残渣を得た。このように得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (60-120 シリカゲル および 溶出液として ヘキサン 中 5% の EtOAc を使用) により精製して、35g の表題化合物を無色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.6-7.53 (1H, m), 7.26-7.09 (2H, m), 3.7 (2H, t) 3.22-3.14 (2H, m), 2.28-2.16 (2H, m)。

## 【 0 2 5 8】

Int-3: (S,E)-N-(4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド

チタン (IV) エトキシド (54.77g, 240.13mmol) を、4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブタン-1-オン (35g, 160.09mmol) および (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド (29.1g, 240.13mmol) の THF (400mL) 中の溶液に撹拌しながら添加した。この混合物を 70 で 16 時間続けて撹拌した。次いで、反応混合物を 20 ~ 35 の温度まで冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そして濾過した。その濾液を水で洗浄し、その後、ブライン溶液で洗浄した。その有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、44.5g の表題化合物を無色液体として得た。

MS(ESI): m/z 322.3 (M+H)。

## 【 0 2 5 9】

Int-4: (R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

50



およびInt-5: (S)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

THF(500mL)中の(S,E)-N-(4-クロロ-1-(2,5-ジフルオロフェニル)ブチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(44g, 136.72mmol)を-78℃まで冷却し、そしてこれに冷(-78℃)リチウムトリエチルボロヒドリド(THF中1M)(17.38g, 165mL, かつ134.67mmol)を滴下により添加し、そして攪拌を-78℃で3時間続けた。次いで、LiHMDS(THF中1M)(25.26g, 150mL, 150mmol)を添加し、そして攪拌を-78℃~0℃で2時間続けた。得られた反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。分離した酢酸エチル層を水で洗浄し、その後、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製残渣を得た。このように得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより2回(10

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.1-6.85(3H, m), 5.0(1H, t) 3.93-3.85(1H, m), 3.02-2.94(1H, m), 2.32-2.2(1H, m), 2.0-1.72(3H, m), 1.16(9H, s)。および4gの表題化合物(S)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.1-6.8(3H, m), 5.42-5.2(1H, d, J=7.5Hz), 2.3-2.05(1H, m), 2.0-1.65(4H, m), 1.1(9H, s)。(20

【0260】

Int-6: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

4MのHCl溶液(ジオキサン中)(75mL)を、(R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン(15g, 52.19mmol)のジオキサン(25mL)中の攪拌溶液に添加し、そして攪拌を20℃~35℃で4時間続けた。その後、この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。この粗製生成物を酢酸エチルで洗浄することにより精製して、7.5gの表題化合物を白色固体として得た。

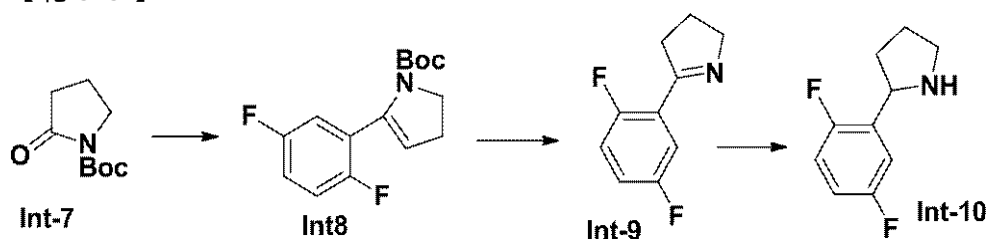
MS(ESI): m/z 184(M+H)。

【0261】

Int-10: 2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

【0262】

【化33】



【0263】

Int-7: 2-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ジ-tert-ブチルジカーボネート(154g, 154mL, 704mmol)を、2-ピロリジノン(50g, 587mmol)およびDMAP(36g, 293.7mmol)のアセトニトリル(500mL)中の溶液に0℃~5℃で添加し、そして攪拌を20℃~35℃で2時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これをEtOAcで希釈し、それを水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、73gの表題化合物を得た。

【0264】

Int-8: 5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

THF中2.0Mのイソプロピルマグネシウムクロリド溶液(163mL, 324.3mmol)を、2-ブromo-1,4-ジフルオロベンゼン(62.5g, 324.3mmol)のTHF(350mL)中の溶液に-40℃で添加し、そし

10

20

30

40

50

て攪拌を5 で1時間続けた。THF(150mL)中の2-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(工程-1)(73g,392mmol)を上記反応混合物に-40 で滴下により添加し、そして攪拌を10 で2時間続けた。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、76gの表題化合物を得た。

【0265】

Int-9:5-(2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール

TFA(108g,940mmol)を、5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(53g,188mmol)のDCM(300mL)中の溶液に0 で添加し、そして攪拌を20 ~35 で2時間続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをEtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、28.5gの表題化合物を得た。

MS(ESI):m/z 181.9(M+H)。

【0266】

Int-10:2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン

NaBH<sub>4</sub>(12g,314.9mmol)を、5-(2,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(28.5g,157.4mmol)の、MeOH:H<sub>2</sub>Oの混合物(4:1,250mL)中の溶液に添加し、そして攪拌を25 ~35 で2時間続けた。この反応混合物を1Nの水性HCl溶液でクエンチし、そして2Nの水性NaOH溶液で塩基性にし、DCMで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、23gの表題化合物を得た。

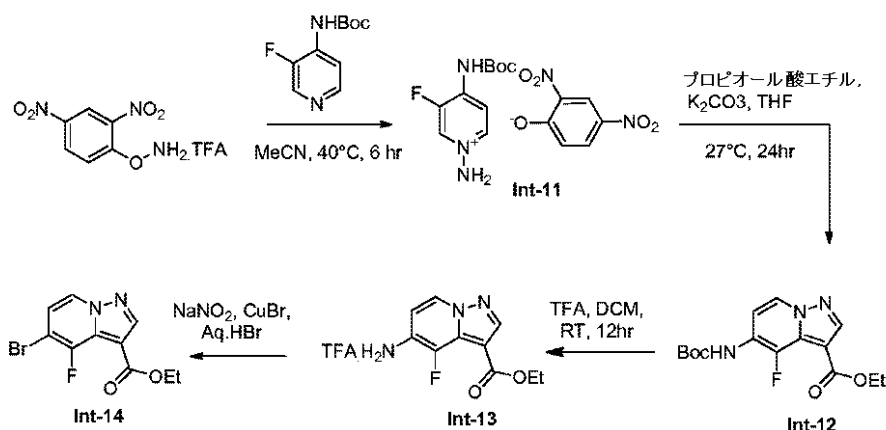
MS(ESI):m/z 184(M+H)。

【0267】

5-ブromo-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-14)の合成

【0268】

【化34】

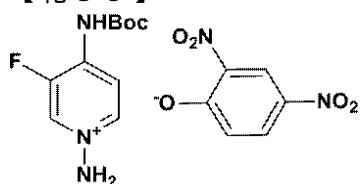


【0269】

Int-11:1-アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロピリジン-1-イウム-2,4-ジニトロフェノレート

【0270】

【化35】



【0271】

(3-フルオロピリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(25.0g,125mmol)のMeCN(200mL)中の溶液を、MeCN(200mL)中の0-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(26.64g,125mmol)に滴下により室温で30分間かけて添加し、反応塊を40 で12時間攪拌し、反応塊を

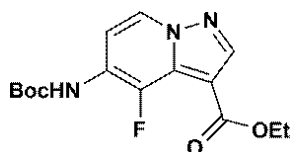
減圧下40 未満の温度で濃縮して、Int-11(50g)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【 0 2 7 2 】

Int-12:5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【 0 2 7 3 】

【 化 3 6 】



10

【 0 2 7 4 】

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(36.96g,267mmol)を、2,4-ジニトロフェノール酸1-アミノ-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロピリジン-1-イウム(50g,121mmol)のTHF(500mL)中の溶液に28 で添加し、そして同じ温度で30分間撹拌を続けた。プロピオール酸エチル(14.3g,145mmol)を上記溶液に添加し、そして撹拌を28 で16時間続けた。反応混合物を濾過して塩を除去し、集めた濾液をEtOAcで希釈し、それを水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。得られた粗製物をカラム精製(60-120シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中10%のEtOAcを使用)により精製して、表題化合物を得た。

20

MS m/z 323.9(M+H)。

【 0 2 7 5 】

Int-13:2,2,2-トリフルオロ酢酸3-(エトキシカルボニル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-アミニウム

【 0 2 7 6 】

【 化 3 7 】



30

【 0 2 7 7 】

5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(7g,21mmol)のDCM(60mL)中の溶液に、TFA(12g,108mmol)を0 ~5 で滴下により30分間かけて添加し、次いで室温で2時間撹拌し、反応塊を減圧下40 未満の温度で濃縮して、表題化合物(7g)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 223.2(M+)。

【 0 2 7 8 】

Int-14:5-ブロモ-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【 0 2 7 9 】

【 化 3 8 】



40

【 0 2 8 0 】

水(7mL)中のNaNO<sub>2</sub>(2.26g,32.89mmol)を0 で2,2,2-トリフルオロ酢酸3-(エトキシカルボニル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-アミニウム(7g,97.5mmol)のaq.47%のHBr(56mL)中の溶液に滴下により添加し、そして同じ温度で30分間撹拌を続けた。aq.47%のHBr(56mL)中のCuBr(6.29g,44mmol)を上記溶液に0 で滴下により添加し、そして撹拌を28 で1時間続けた。反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcに抽出し、それを水で洗浄し、そ

50

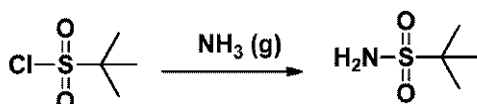
の後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。得られた粗製物をカラム精製(60-120シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中5%のEtOAcを使用)により精製して、5-ブromo-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルを得た。NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.45-9.43 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33-8.30 (d, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 1.36-1.31 (t, 3H)。

【0281】

Int-15:2-メチルプロパン-2-スルホンアミド

【0282】

【化39】



10

【0283】

アンモニアガスを、THF(5mL)中のt-ブチルスルホニルクロリド(500mg, 3.2mmol)に-50で15分間バージし、そして攪拌を20 ~ 35 で16時間続けた。得られた固体沈殿物を濾過した。集めた濾液を減圧下で濃縮して、350mgの表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.71 (2H, bs), 1.38 (9H, s)。

【0284】

以下のスルホンアミド(Int-16 ~ Int-19)を、Int-15において記載された手順と類似の手順に従って、適切な塩化スルホニルを使用して、調製した。

20

【0285】

【化40】

中間体	構造	IUPAC 名	ESMS (M+H)
Int-16		1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-スルホンアミド	m/z 176
Int-17		1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホンアミド	m/z 162
Int-18		4-スルファモイルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル	m/z 299
Int-19		6-メトキシピリジン-3-スルホンアミド	m/z 189

30

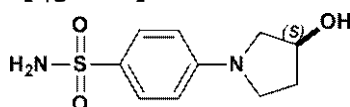
40

【0286】

Int-20:4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0287】

【化41】



【0288】

4-フルオロベンゼンスルホンアミド(0.39g, 2.22mmol)およびS(-)-3-ヒドロキシピロリジン(0.32g, 2.67mmol)のDMSO(2mL)中の溶液を100 で20時間加熱した。反応物を25 まで

50

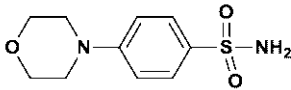
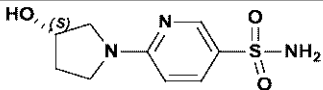
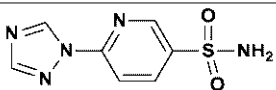
冷却し、そして冷水でクエンチした。分離した固体を濾過し、そして水で洗浄し、そして乾燥させて、4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(Int-20)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z 243.1(M+H)。

【0289】

スルホンアミドInt-21~Int-23を、Int-20に記載されたような手順に従って、適切なハロゲン化アリールおよびアミンを使用して、合成する。

【0290】

【化42】

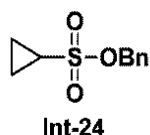
中間体	構造	IUPAC 名	ESMS (M+H)
Int-21		4-モルホリノベンゼンスルホンアミド	m/z 243
Int-22		(S)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	m/z 244
Int-23		6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	m/z 226

【0291】

Int-24: シクロプロパンスルホン酸ベンジル

【0292】

【化43】



【0293】

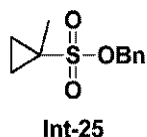
シクロプロピルスルホニルクロリド(2g, 14.2mmol)を、ベンジルアルコール(2.1g, 28.4mmol)およびピリジン(2.35g, 29.8mmol)のDCM(20mL)中の溶液に0 で滴下により添加し、そして攪拌を25 で16時間続けた。この反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、1Nのaq.HCl溶液で洗浄し、その後、水およびブラインで洗浄した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、シクロプロパンスルホン酸ベンジルを得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 4.3-4.1 (2H, t), 2.7-2.6 (1H, m), 1.8-1.6 (2H, m), 1.6-1.4 (2H, m), 1.2-1.1 (4H, m), 1.0-0.9 (3H, t)。

【0294】

Int-25: 1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸ベンジル

【0295】

【化44】



【0296】

n-BuLi(0.78g, 12.25mmol)をスルホン酸ベンジルシクロプロパン(2.0g, 11.2mmol)のTHF(

10

20

30

40

50

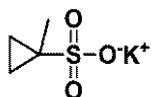
20mL)中の溶液に-78 で滴下により添加し、そして撹拌を同じ温度で10分間続けた。 $\text{CH}_3\text{I}$  (3.98g, 28.0mmol)を-78 で添加し、その後、この反応物を撹拌しながら30分間で0 まで温めた。この反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチル(100mL)で希釈し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。この粗製物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中4%の酢酸エチルを使用)により精製して、1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸ベンジル(Int-25)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 4.2-4.1 (2H, t), 1.7-1.6 (2H, m), 1.4 (3H, s), 1.5-1.3 (2H, m), 1.3-1.2 (2H, m), 1.0-0.9 (2H, m), 0.9 (3H, t)。

【 0 2 9 7 】

Int-26:1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸カリウム

【 0 2 9 8 】

【 化 4 5 】



Int-26

【 0 2 9 9 】

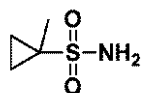
KSCN(2.48g, 25.5mmol)を、1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸ベンジル(4.9g, 25.5mmol)のDME/ $\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 120mL)中の溶液に添加し、そして撹拌を100 で16時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をn-ペンタンで洗浄し、そして乾燥させて、1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸カリウム(Int-26)を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【 0 3 0 0 】

Int-27:1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド

【 0 3 0 1 】

【 化 4 6 】



Int-27

【 0 3 0 2 】

1-メチルシクロプロパン-1-スルホン酸カリウム(4.44g, 25.5mmol)のTHF(50mL)中の溶液に、0 で $\text{POCl}_3$ (11.7g, 76.5mmol)を撹拌しながら添加し、同じ温度を30分間維持した。DIPEA(9.8g, 76.5mmol)を上記混合物に添加し、そして撹拌を25 で2時間続けた。反応混合物を氷冷水でクエンチし、ジエチルエーテル(3×100mL)に抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ジエチルエーテル中の1-メチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリドを得た。上記乾燥させた1-メチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリドのエーテル溶液を-78

まで冷却し、そして $\text{NH}_3$ ガスを30分間パージし、そしてこの反応混合物をゆっくりと25 まで撹拌しながら16時間で温めた。反応混合物をセライト床で濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮し、そしてこのように得られた粗製物をn-ペンタンで洗浄して、1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド(Int-27)を淡褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 6.7 (2H, s), 1.4 (3H, s), 1.1-1.0 (2H, m) 0.7-0.6 (2H, m)。

【 0 3 0 3 】

Int-28:1-(4-フルオロベンジル)シクロプロパン-1-スルホンアミド

【 0 3 0 4 】

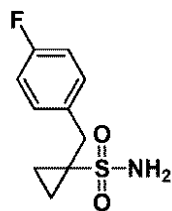
10

20

30

40

## 【化 4 7】



Int-28

## 【 0 3 0 5】

表題化合物 Int-28 を、Int-25 において、4-フルオロベンジルブロミドを  $\text{CH}_3\text{I}$  の代わりに使用したこと以外は、Int-27 において記載された方法と類似の方法によって調製して、1.1g の Int-28 を淡褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 7.3-7.2 (5H, m), 6.9 (2H, s), 3.3 (2H, s) 1.2-1.1 (2H, m), 0.5-0.4 (2H, m)。

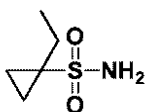
10

## 【 0 3 0 6】

Int-29: 1-エチルシクロプロパン-1-スルホンアミド

## 【 0 3 0 7】

## 【化 4 8】



Int-29

20

## 【 0 3 0 8】

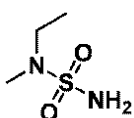
表題化合物 Int-29 を、Int-25 において、ヨウ化エチルを  $\text{CH}_3\text{I}$  の代わりに使用したこと以外は、Int-27 において記載された方法と類似の方法によって調製して、0.9g の Int-29 を淡褐色固体として得た。

## 【 0 3 0 9】

Int-30: N-エチル-N-メチルスルファミド

## 【 0 3 1 0】

## 【化 4 9】



Int-30

30

## 【 0 3 1 1】

N-エチル-N-メチルアミン (2.95g, 50mmol) を、スルファミド (4g, 41.6mmol) の 1,4-ジオキサン (40mL) 中の溶液に添加し、そして攪拌を 110 で 16 時間続けた。反応塊を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラム精製 (中性アルミナおよび溶出液としてヘキサン中 10% ~ 70% の酢酸エチルを使用) により精製して、N-エチル-N-メチルスルファミド (Int-30) を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 6.7 (2H, s), 3.1-2.3 (2H, m), 2.6 (3H, s), 1.2-1.0 (3H, t)。

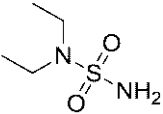
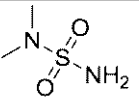
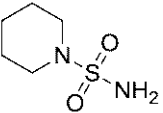
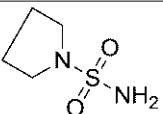
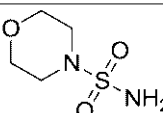
40

## 【 0 3 1 2】

以下のスルファミド Int-31 および Int-35 を、アミンを変更したこと以外は上記方法を使用して、作製した。

## 【 0 3 1 3】

## 【化50】

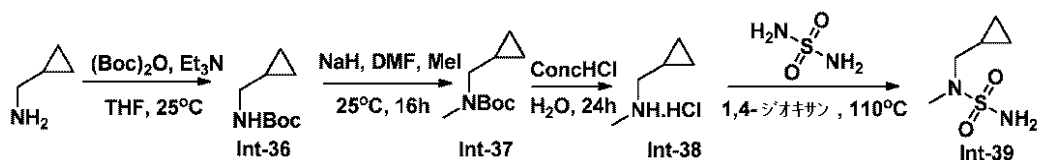
中間体	構造	IUPAC 名	MS (ESI) (M+H)
31		N,N-ジエチルスルファミド	m/z 153.07
32		N,N-ジメチルスルファミド	m/z 125.03
33		ピペリジン-1-スルホンアミド	m/z 165.07
34		ピロリジン-1-スルホンアミド	m/z 151.03
35		モルホリン-4-スルホンアミド	m/z 167.03

## 【0314】

Int-39: N-エチル-N-シクロプロピルスルファミド

## 【0315】

## 【化51】



## 【0316】

Int-36: (シクロプロピルメチル)カルバミン酸tert-ブチル

## 【0317】

## 【化52】



## 【0318】

ジ-tert-ブチルジカーボネート(6.13g, 6.46mL, 28.08mmol)を、シクロプロピルメチルアミン(2g, 28.1mmol)、Et<sub>3</sub>N(2.84g, 28.1mmol)およびDMAP(0.34g, 2.8mmol)のTHF(20mL)中の溶液に0 ~ 5 で添加し、そして攪拌を25 で3時間続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、その後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、(シクロプロピルメチル)カルバミン酸tert-ブチル(Int-36)を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.0-6.7 (2H, bs), 2.9-2.7 (2H, t), 1.3 (9H, s), 0.9-0.8 (1H, bs), 0.4-0.3 (2H, m), 0.1-0.05 (2H, m)。

## 【0319】

10

20

30

40

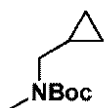
50



Int-37: (シクロプロピルメチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル

【 0 3 2 0 】

【 化 5 3 】



Int-37

【 0 3 2 1 】

(シクロプロピルメチル)カルバミン酸tert-ブチル(4g, 23.4mmol)のDMF(35mL)中の溶液をDMF(5mL)中のNaHの懸濁物(鉱油中60%の懸濁物)(0.58g, 25.7mmol)に0 ~ 5 で添加し、これにヨードメタン(2.5mL, 40mmol)を添加し、そして攪拌を25 で16時間続けた。反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage, カラム: シリカゲル12gパックサイズ, 固体装填, 移動相: 溶出液としてn-ヘキサン中EtOAc: 0%から5%)により精製して、(シクロプロピルメチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(Int-37)を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.0-2.9 (2H, d), 2.85 (3H, s), 1.4 (9H, s), 0.9-0.7 (1H, bs), 0.5-0.3 (2H, m), 0.2-0.05 (2H, m)。

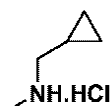
10

【 0 3 2 2 】

Int-38: 1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン塩酸塩

【 0 3 2 3 】

【 化 5 4 】



Int-38

【 0 3 2 4 】

濃HCl(0.6mL)を、(シクロプロピルメチル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(2g, 10.8mmol)のH<sub>2</sub>O(20mL)中の溶液に0 ~ 5 で添加し、そして攪拌を25 で48時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン塩酸塩(Int-38)(1.24g cr.)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.9-2.8 (2H, d), 2.7 (3H, s), 1.1-1.0 (1H, m), 0.7-0.6 (2H, m), 0.5-0.3 (2H, m), 0.4-0.3 (2H, m)。

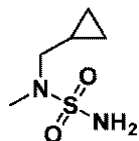
30

【 0 3 2 5 】

Int-39: N-エチル-N-シクロプロピルスルファミド

【 0 3 2 6 】

【 化 5 5 】



Int-39

【 0 3 2 7 】

表題化合物Int-39を、Int-38をN-エチル-N-メチルアミンの代わりに使用したこと以外はInt-30の方法と類似の方法により合成して、N-エチル-N-シクロプロピルスルファミド(Int-39)を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.7 (2H, s), 2.8-2.7 (2H, d), 2.7 (3H, s), 1.0-0.9 (1H, m), 0.5-0.4 (2H, m), 0.2-0.1 (2H, m)。

40

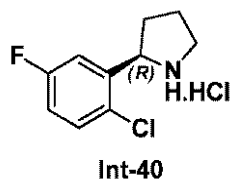
50

【 0 3 2 8 】

Int-40: (R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-40)

【 0 3 2 9 】

【 化 5 6 】



10

【 0 3 3 0 】

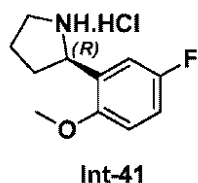
表題化合物を、Int-6について記載された方法と類似の方法によって、2-クロロ-5-フルオロ-1-ブロモベンゼンを2,5-ジフルオロ-1-ブロモベンゼンの代わりに使用して調製して、表題化合物(Int-40)を淡桃色固体として得た。MS(ESI):m/z 200.1(M+H)。

【 0 3 3 1 】

Int-41: (R)-2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン塩酸塩

【 0 3 3 2 】

【 化 5 7 】



20

【 0 3 3 3 】

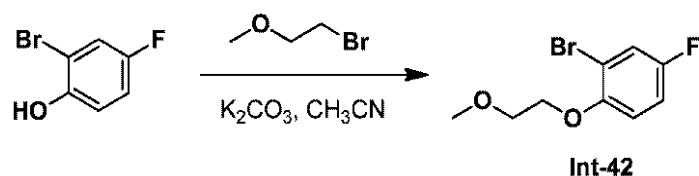
表題化合物を、Int-6について記載された方法と類似の方法によって、2-ブロモ-4-フルオロ-アニソールを2,5-ジフルオロ-1-ブロモベンゼンの代わりに使用して調製して、表題化合物Int-41を白色固体として得た。MS(ESI):m/z 195.9(M+H)。

【 0 3 3 4 】

Int-42: 2-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン

【 0 3 3 5 】

【 化 5 8 】



30

【 0 3 3 6 】

1-ブロモ-2-メトキシエタン(5.49g, 39.5mmol)を、2-ブロモ-4-フルオロフェノール(5g, 26.18mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11.5g, 83.25mmol)のCH<sub>3</sub>CN(41.5mL)中の混合物に添加し、そして攪拌を80℃で16時間続けた。この反応混合物を1Mのaq.NaOH溶液でクエンチし、ジエチルエーテル(3×100mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中2%の酢酸エチルを使用)により精製して、所望の化合物(Int-42)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.3 (1H, m), 6.9 (1H, m), 6.7 (1H, m), 4.1 (2H, t), 3.8 (2H, t), 3.5 (3H, s)。

40

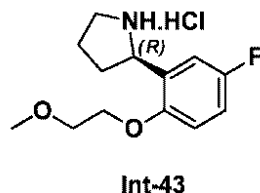
【 0 3 3 7 】

Int-43: (R)-2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン塩酸塩

【 0 3 3 8 】

50

## 【化59】



## 【0339】

表題化合物(Int-43)を、Int-6について記載された方法と類似の方法により、2-ブromo-4-フルオロ-1-(2-メトキシエトキシ)ベンゼン(Int-42)を2,5-ジフルオロ-1-ブromoベンゼンの代わりに使用して調製して、所望の化合物(Int-43)を固体として得た。MS(ESI):m/z 240.2(M+H)。

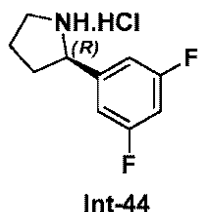
10

## 【0340】

Int-44: (R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

## 【0341】

## 【化60】



20

## 【0342】

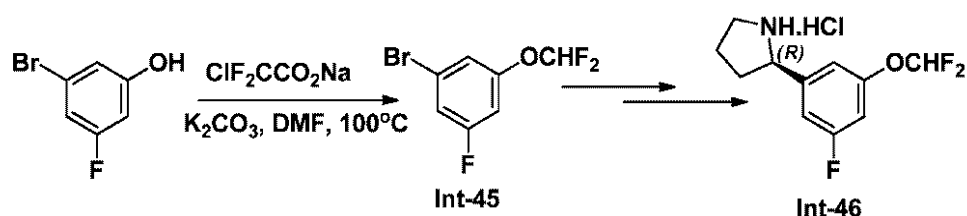
表題化合物(Int-44)を、Int-6について記載された方法と類似の方法により、3,5-ジフルオロ-1-ブromoベンゼンを2,5-ジフルオロ-1-ブromoベンゼンの代わりに使用して調製して、表題化合物(Int-44)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z 184(M+H)。

## 【0343】

Int-46: (R)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

## 【0344】

## 【化61】

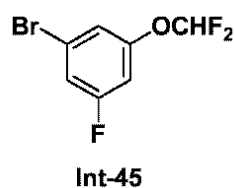


## 【0345】

Int-45: 1-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゼン

## 【0346】

## 【化62】



## 【0347】

3-ブromo-5-フルオロフェノール(0.5g, 2.6mmol)のDMF(4.5mL)中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.9g, 6.54mmol)を添加し、そして25℃で10分間撹拌した。水(0.5mL)を上記混合物に添加しその

50

後、2-クロロ-2,2,-ジフルオロ酢酸ナトリウム塩(0.6g,3.93mmol)を添加し、そして撹拌を100 で3時間続けた。この反応混合物を25 まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中2%の酢酸エチルを使用)により精製して、所望の化合物(Int-45)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.2-6.9 (2H, m), 6.8-6.7 (1H, d), 6.7-6.2 (1H, m)。

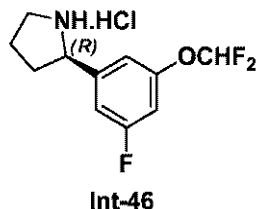
【 0 3 4 8 】

Int-46: (R)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

【 0 3 4 9 】

【 化 6 3 】

10



【 0 3 5 0 】

表題化合物(Int-46)を、Int-6について記載された方法と類似の方法により、1-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンゼン(Int-45)を2,5-ジフルオロ-1-ブromoベンゼンの代わりに使用して調製して、表題化合物(Int-46)を濃厚な褐色液体として得た。MS(ESI):m/z 232.2(M+H)。

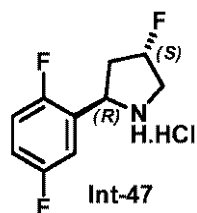
20

【 0 3 5 1 】

Int-47: (2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン塩酸塩の合成

【 0 3 5 2 】

【 化 6 4 】



30

【 0 3 5 3 】

表題化合物を、W02009140128に記載される方法と類似の方法により調製して、Int-47をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI):m/z 202.1(M+H)。

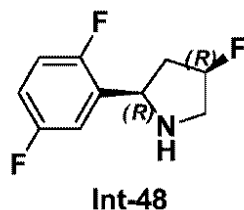
【 0 3 5 4 】

Int-48: (R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン塩酸塩の合成

【 0 3 5 5 】

【 化 6 5 】

40



【 0 3 5 6 】

表題化合物Int-48を、W02009140128に記載される方法と類似の方法に従うことにより、調製した。MS(ESI):m/z 220.4(M+H)。

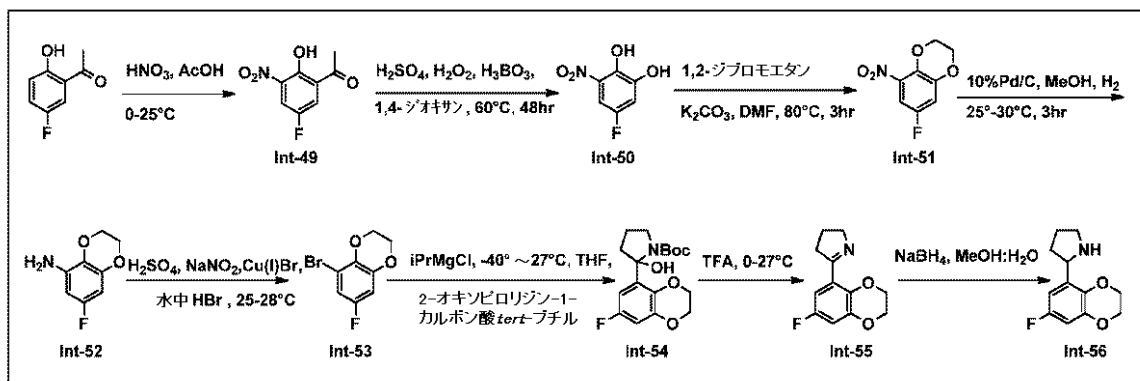
50

【 0 3 5 7 】

Int-56:2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジンの合成

【 0 3 5 8 】

【 化 6 6 】



10

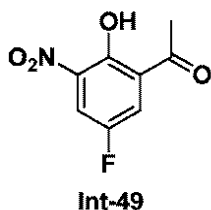
【 0 3 5 9 】

Int-49:1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン

【 0 3 6 0 】

【 化 6 7 】

20



【 0 3 6 1 】

濃  $\text{HNO}_3$  (22.49g, 357mmol) を 1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (50g, 325mmol) の酢酸 (300mL) 中の溶液に 0 で添加し、そして攪拌を 20 で 3 時間続けた。この反応混合物を氷冷水でクエンチした。分離した固体を濾過し、そして冷水で洗浄し、そして乾燥させて、1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン (Int-49) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.6 (1H, s), 8.3-8.2 (1H, dd), 8.2-8.1 (1H, dd), 2.7 (3H, s)。

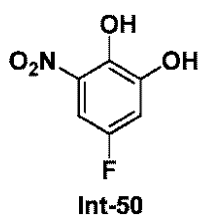
30

【 0 3 6 2 】

Int-50:5-フルオロ-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール

【 0 3 6 3 】

【 化 6 8 】



40

【 0 3 6 4 】

$\text{H}_2\text{SO}_4$  (50mL) を、 $\text{H}_3\text{BO}_3$  (89.3g, 1.4mol) の 1,4-ジオキササン (300mL) 中の溶液に 0 で添加し、そして 28 で 1 時間攪拌した。1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン (50g, 289mmol) を上記溶液にその温度を 0 に維持しながら 1 時間かけて少しずつ添加し、添加が完了した後に、この反応混合物を 25 まで温め、16 時間攪拌した。反応混合物を

50

冷水でクエンチし、分離した固体を濾過により集めた。その固体をジエチルエーテル(500 mL)に懸濁させ、そして濾過して不溶性無機塊を除去し、エーテル層を冷水(2~3回)洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製粘性固体を得た。この粗製固体をn-ヘキサンで粉碎し、そして濾過して、5-フルオロ-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール(Int-50)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):m/z 171.9(M-1)。

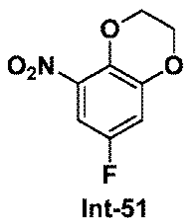
【 0 3 6 5 】

Int-51:7-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン

【 0 3 6 6 】

【 化 6 9 】

10



【 0 3 6 7 】

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.27g, 110.6mmol)を、5-フルオロ-3-ニトロベンゼン-1,2-ジオール(5g, 28.9mmol)のDMF(35mL)中の溶液に添加し、その後、1,2-ジブromoエタン(13.63g, 6.25mL, 72.5mmol)を添加し、そして攪拌を80℃で2時間続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、冷水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをMPLC(シリカゲル, 溶出液として移動相:n-ヘキサン中の酢酸エチル0%から5%)により精製して、7-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(Int-51)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.3-7.2 (1H, dd), 6.9-6.8 (1H, dd), 4.4 (4H, s)。

20

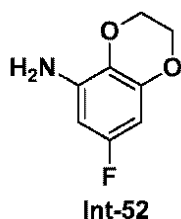
【 0 3 6 8 】

Int-52:7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-アミン

【 0 3 6 9 】

【 化 7 0 】

30



【 0 3 7 0 】

10%Pd/C(400mg)を、7-フルオロ-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン(2.0g, 10mmol)のメタノール(50mL)中の溶液に添加し、そして攪拌をH<sub>2</sub>雰囲気下25℃で3時間続けた。この反応混合物をセライト床で濾過し、そしてメタノールで洗浄した。その濾液と洗浄液とを減圧下で濃縮して、7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-アミン(Int-52)を淡褐色液体として得た。MS(ESI):m/z 170.1(M+H)。

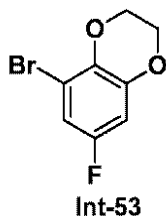
40

【 0 3 7 1 】

Int-53:5-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン

【 0 3 7 2 】

## 【化 7 1】



## 【 0 3 7 3】

水 (20mL) 中の  $\text{NaNO}_2$  (2.69g, 39.9mmol) を 7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-アミン (4.5g, 26mmol) の aq. 47% HBr (20mL) 中の溶液に 0℃ でゆっくりと添加し、そして同じ温度で 30 分間撹拌を続けた。上記ジアゾニウム塩溶液を CuBr (5.7g, 39.9mmol) の aq. 47% HBr (25mL) 中の溶液に 0℃ でゆっくりと添加し、そして 25℃ で 30 分間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50mL) で抽出し、それを水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。その粗製物をカラム精製 (シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中 0% ~ 5% の酢酸エチルを使用) により精製して、5-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン (Int-53) (5.9g) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 6.9-6.84 (1H, dd), 6.6-6.5 (1H, dd), 4.3-4.3 (4H, m)。

10

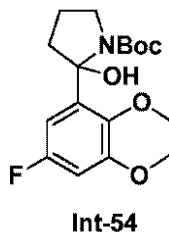
## 【 0 3 7 4】

Int-54: 2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-2-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

## 【 0 3 7 5】

## 【化 7 2】



30

## 【 0 3 7 6】

イソプロピルマグネシウムクロリドの THF 中の溶液 (2M, 5.39mL, 10.78mmol) を、5-ブromo-7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン (Int-53) (1g, 4.31mmol) の THF (10mL) 中の溶液に -45℃ で滴下により添加し、次いでこれを 1 時間かけて 5℃ まで温めた。この反応混合物を再度 -45℃ まで冷却し、そして 2-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.6g, 8.62mmol) THF (10mL) 中の溶液を、その温度を -45℃ に維持しながら滴下により添加した。この反応混合物を 25℃ まで温め、そして 1 時間撹拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (100mL) でクエンチした。この反応混合物を酢酸エチル (3 × 30mL) で抽出し、そしてその有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中 20% の酢酸エチルを使用) により精製して、5-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (Int-54) を得た。MS (ESI)  $m/z$  340 ( $M+1$ )。

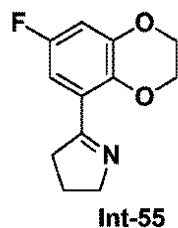
40

## 【 0 3 7 7】

Int-55: 5-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール

## 【 0 3 7 8】

## 【化 7 3】



## 【 0 3 7 9】

TFA(0.09mL, 1.18mmol)を、5-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.04g, 0.117mmol)のDCM(5mL)中の溶液に0 で添加し、そして撹拌を25 で3時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、5-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(Int-55)を得た。MS(ESI)m/z 222(M+H)。

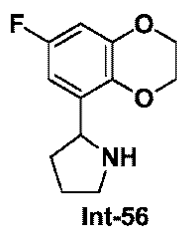
10

## 【 0 3 8 0】

Int-56: 2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン

## 【 0 3 8 1】

## 【化 7 4】



20

## 【 0 3 8 2】

NaBH<sub>4</sub>(0.25g, 6.69mmol)を、5-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(Int-55)(0.8g, 3.34mmol)の、MeOHとH<sub>2</sub>Oとの混合物(3:1, 20mL)中の溶液に添加し、そして25 で2時間撹拌した。反応混合物を1Nの水性HCl溶液(50mL)でクエンチし、そして2Nの水性NaOH溶液でpH8まで塩基性にし、そしてDCM(3×20mL)で抽出した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン(Int-56)を得た。MS(ESI)m/z 224.5(M+H)。

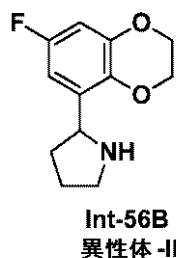
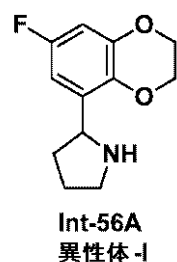
30

## 【 0 3 8 3】

上記エナンチオマー混合物を、分取キラルHPLCカラム(Chiral pak IC(10mm×250mm×5u)流れ:7mL/分;95:5::ヘキサン:EtOH中0.1%のエタノールアミン(無勾配)で分離して、2つの異性体240mg(Int-56A)および233mg(Int-56B)を得た。

## 【 0 3 8 4】

## 【化 7 5】



40

## 【 0 3 8 5】

Int-57: (4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピ

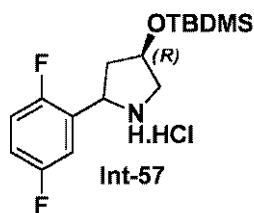
50



ロリジン塩酸塩

【 0 3 8 6 】

【 化 7 6 】



10

【 0 3 8 7 】

TFA(0.27mL, 0.414g, 3.63mmol)を、(4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.5g, 1.21mmol)のDCM(10mL)中の溶液に0 添加し、そして攪拌を28 で2時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、(4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-57)を得た。MS(ESI)m/z 200(M-TBDMS+1, 遊離塩基)。

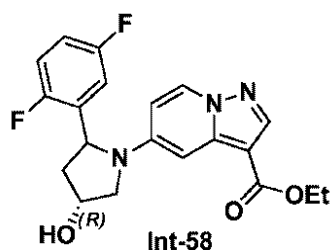
【 0 3 8 8 】

Int-58:5-((4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【 0 3 8 9 】

20

【 化 7 7 】



【 0 3 9 0 】

30

表題化合物(Int-58)を、Int-84について記載された方法と類似の方法により、5-プロモピラゾロ[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸エチルおよび(4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-57)を使用することにより調製して、OTBDMS基のヒドロキシル部分へのインサイチュでの脱保護後に、(0.26g, 粗製)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z 388.1(M+H)。

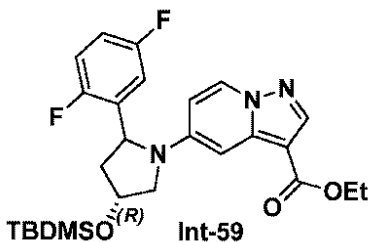
【 0 3 9 1 】

Int-59:5-((4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-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]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【 0 3 9 2 】

【 化 7 8 】

40



【 0 3 9 3 】

TBDMSCl(0.093g, 0.62mmol)を、5-((4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-58)(0.2g, 0.52mmol)

50

)のDMF(5mL)中の溶液に0 で添加し、その後、イミダゾール(0.1g,1.55mmol)を添加し、そして攪拌を28 で1時間続けた。この反応混合物を氷水でクエンチし、DCMに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、5-((4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-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]ピリジン-3-カルボキシレート(Int-59)(0.28g,粗製)を褐色油状物として得た。

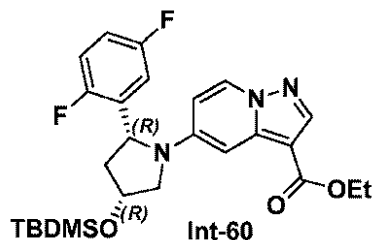
【 0 3 9 4 】

Int-60:5-((2R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-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]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-I)

【 0 3 9 5 】

【 化 7 9 】

10



【 0 3 9 6 】

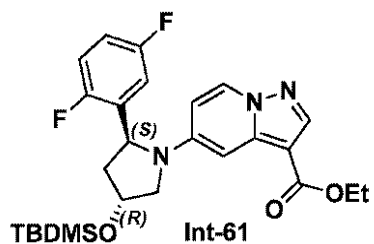
得られたジアステレオマー混合物(Int-59)を、フラッシュクロマトグラフィー(Biotage, カラム:シリカゲル25gパックサイズ, 移動相:溶出液としてn-ヘキサン中のEtOAc:0%から12%)により精製して、5-((2R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-I)(Int-60)を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z 502.2(M+H)。および

20

Int-61:5-((2S,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-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]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-II)

【 0 3 9 7 】

【 化 8 0 】



30

【 0 3 9 8 】

を黄色固体として得た。MS(ESI)m/z 502(M+H)。

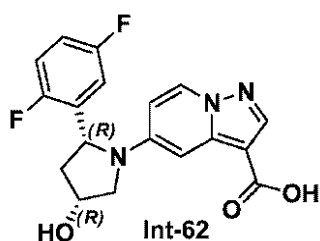
【 0 3 9 9 】

Int-62:5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

【 0 4 0 0 】

【 化 8 1 】

40



【 0 4 0 1 】

50

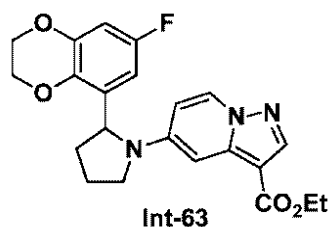
1MのLiOH・H<sub>2</sub>Oの水溶液(0.4mL)を、5-((2R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-I)(Int-60)(0.07g, 0.14mmol)のEtOH(5mL)中の攪拌溶液に添加し、そして攪拌を90℃で8時間続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。このように得られた粗製生成物を冷水で希釈し、クエン酸溶液で酸性にし、沈殿した固体を濾過して、5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(Int-62)を黄色固体として得た。MS(ESI):m/z 360(M+H)。

【0402】

Int-63:5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-I)

【0403】

【化82】



【0404】

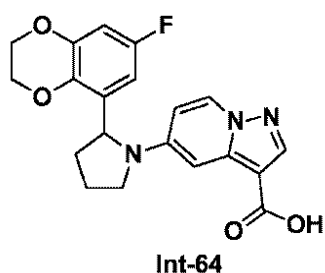
表題化合物(Int-63)を、Int-84についてと類似の方法によって、2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン((Int-56A)および5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルを使用して調製して、淡褐色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 412.85(M+H)。

【0405】

Int-64:5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(異性体-I)

【0406】

【化83】



【0407】

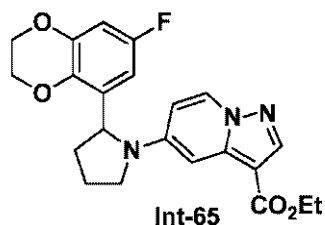
表題化合物(Int-64)を、Int-85と類似の方法によって、Int-63を使用して調製し、白色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 384.2(M+H)。

【0408】

Int-65:5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(異性体-II)

【0409】

## 【化 8 4】



## 【 0 4 1 0】

表題化合物(Int-65)を、Int-84と類似の方法によって、2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン(Int-56B))および5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルを使用して調製し、淡褐色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 412.85(M+H)。

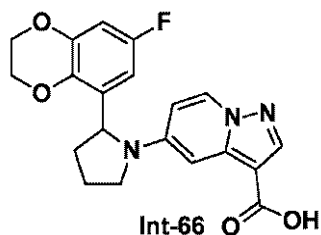
10

## 【 0 4 1 1】

Int-66:5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(異性体-II)

## 【 0 4 1 2】

## 【化 8 5】



20

## 【 0 4 1 3】

表題化合物(Int-66)を、Int-64と類似の方法によって、Int-65を使用して調製し、白色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 384.2(M+H)。

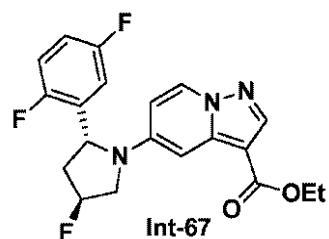
## 【 0 4 1 4】

Int-67:5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

30

## 【 0 4 1 5】

## 【化 8 6】



40

## 【 0 4 1 6】

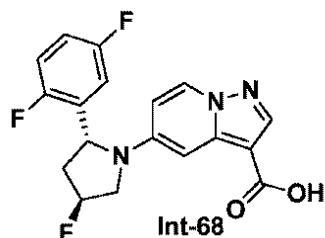
表題化合物(Int-67)を、Int-84についてと類似の方法によって、(2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン塩酸塩(Int-47)および5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルを使用して調製して、黄色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 390.8(M+H)。

## 【 0 4 1 7】

Int-68:5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

## 【 0 4 1 8】

## 【化 8 7】



## 【 0 4 1 9】

表題化合物(Int-68)を、Int-85と類似の方法によって、Int-67を使用して調製し、白色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 362.8(M+H)。

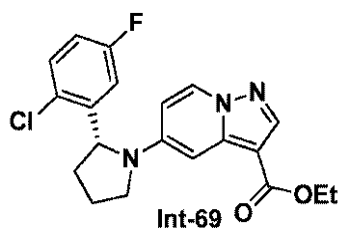
10

## 【 0 4 2 0】

Int-69: (R)-5-(2-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester

## 【 0 4 2 1】

## 【化 8 8】



20

## 【 0 4 2 2】

5-ブロモピラゾロ[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(1.3g, 4.85mmol)、(R)-2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-40)(1.13g, 4.85mmol)および $K_3PO_4$ (3.08g, 14.5mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中の混合物を、アルゴンガスで15分間脱気した。 $Pd_2(dba)_3$ (0.313g, 0.34mmol)およびBINAP(0.24g, 0.39mmol)を上記混合物に添加し、そして撹拌を100℃で2時間続けた。この反応の完了後、この反応混合物を冷却し、そしてセライト床で濾過した。このセライト床を酢酸エチルで洗浄した。このように得られた濾液を水でさらに洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中20%のEtOAcを使用)により精製して、(R)-5-(2-(2-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid ethyl ester(Int-69)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z 388.1(M+H)。

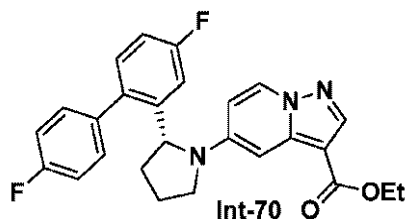
30

## 【 0 4 2 3】

Int-70: (R)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

## 【 0 4 2 4】

## 【化 8 9】



40

## 【 0 4 2 5】

1,4-ジオキサン(10mL)中の $Cs_2CO_3$ (0.75g, 2.32mmol)を、アルゴンガスで15分間脱気した。 $Pd(OAc)_2$ (0.052g, 0.23mmol)およびX-Phos(0.22g, 0.45mmol)を上記混合物に添加し、そ

50

してアルゴンガスで15分間脱気した。(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]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-69)(0.3g,0.77mmol)、その後、4-フルオロフェニルボロン酸(0.54g,3.87mmol)、そしてアルゴンガスで再度15分間脱気した。KI(0.025g,0.25mmol)を上記混合物に添加し、そして攪拌を100 で20時間続けた。この反応混合物を28 まで冷却し、EtOAcで希釈し、whatman濾紙で濾過し、集めた濾液を水で洗浄し、その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(Biotage,カラム:シリカゲル12gパックサイズ,移動相:溶出液としてn-ヘキサン中のEtOAc:0%から15%)により精製して、(R)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-70)を白色の粘着性の塊として得た。MS(ESI):m/z 448.8(M+H)。

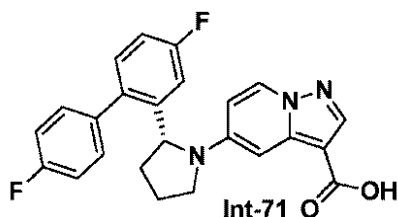
10

【0426】

Int-71:(R)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

【0427】

【化90】



20

【0428】

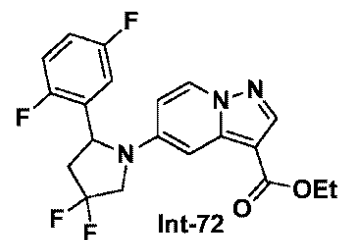
表題化合物(Int-71)を、Int-85と類似の方法によって、Int-70を使用して調製して、白色固体として得た。MS(ESI):m/z 420.2(M+H)。

【0429】

Int-72:5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【0430】

【化91】



30

【0431】

表題化合物(Int-72)を、Int-84についてと類似の方法によって、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン塩酸塩および5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルを使用して調製して、黄色固体として得た。LCMS(ESI):m/z 408.1(M+H)。

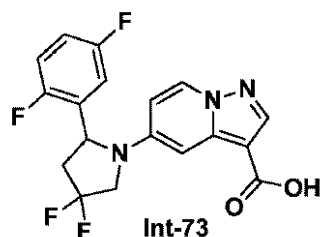
40

【0432】

Int-73:5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

【0433】

## 【化 9 2】



## 【 0 4 3 4 】

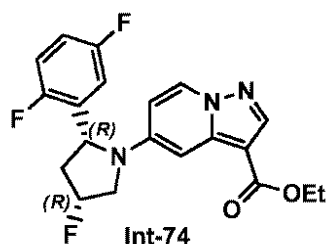
表題化合物(Int-73)を、Int-85と類似の方法によって、Int-72を使用して調製し、白色 10  
 固体として得た。LCMS(ESI):m/z 379.8(M+H)。

## 【 0 4 3 5 】

Int-74:5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラ 10  
 ゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

## 【 0 4 3 6 】

## 【化 9 3】



20

## 【 0 4 3 7 】

表題化合物(Int-74)を、Int-84についてと類似の方法によって、(2R,4R)-2-(2,5-ジフ 10  
 ルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン塩酸塩(Int-48)および5-プロモピラゾロ[1,5-a]  
 ピリジン-3-カルボン酸エチルを使用して調製して、黄色液体として得た。LCMS(ESI):m/z  
 390.2(M+H)。

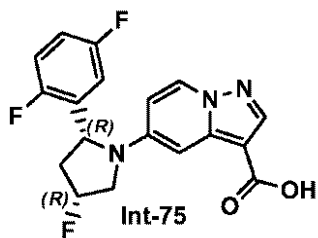
## 【 0 4 3 8 】

30

Int-75:5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラ 10  
 ゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

## 【 0 4 3 9 】

## 【化 9 4】



40

## 【 0 4 4 0 】

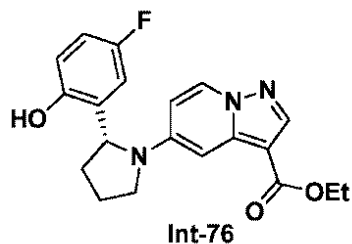
表題化合物(Int-75)を、Int-85と類似の方法によって、Int-74を使用して調製し、オフ 10  
 ホワイトの固体として得た。LCMS(ESI):m/z 362.2(M+H)。

## 【 0 4 4 1 】

Int-76:(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 10  
 5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

## 【 0 4 4 2 】

## 【化 9 5】



## 【 0 4 4 3】

10

(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]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-84と同様に、中間体41を使用して合成した)(1.2g, 3.13mmol)の、25mLのDCM中の攪拌溶液に、1.0Mの三臭化ホウ素(15.6mL, 39.2g, 15.65mmol)を-70で添加し、そして-70 から室温で16時間攪拌した。反応塊を5mLの氷冷水でクエンチし、そして15分間攪拌した。この反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、そしてその有機層を水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、表題化合物(Int-76)をオフホワイトの固体として得た。MS(ESI): m/z 370.3(M+H)。

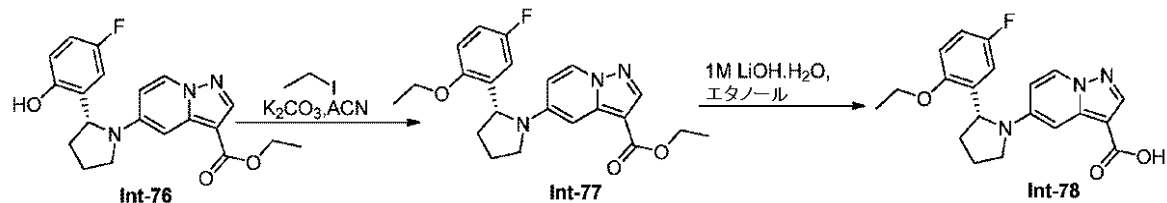
## 【 0 4 4 4】

Int-78: (R)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

20

## 【 0 4 4 5】

## 【化 9 6】



## 【 0 4 4 6】

30

Int-77: (R)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

ヨードエタン(0.17g, 1.08mmol)を、(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-76)(0.2g, 0.54mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.23g, 1.62mmol)のCH<sub>3</sub>CN(10mL)中の混合物に添加し、そして攪拌を80 で16時間続けた。この反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲルおよび溶出液としてヘキサン中2%の酢酸エチルを使用)により精製して、所望の化合物(Int-77)を得た。MS(ESI): m/z 398.1(M+H)。

## 【 0 4 4 7】

40

Int-78: (R)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

LiOH·H<sub>2</sub>Oの1Mの水溶液(0.4mL)を、(R)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(Int-77)(0.12g, 0.32mmol)のエタノール(5mL)中の攪拌溶液に添加し、そして攪拌を90 で8時間続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得、これを冷水(20mL)で希釈し、そして2NのHCl溶液でpH=2まで酸性にし、沈殿した固体を濾過し、そして乾燥させて、所望の化合物(Int-78)を黄色固体として得た。MS(ESI): m/z 370.3(M+H)。

## 【 0 4 4 8】

以下の中間体(Int-79~Int-83)を、Int-77において適切なハロゲン化アルキルまたは0-

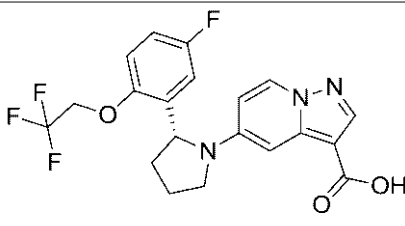
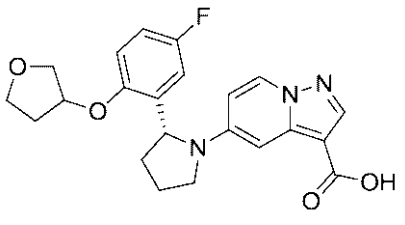
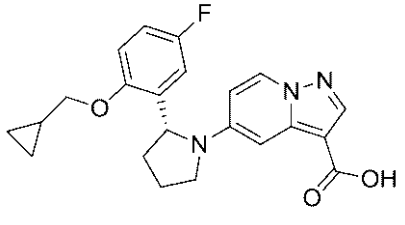
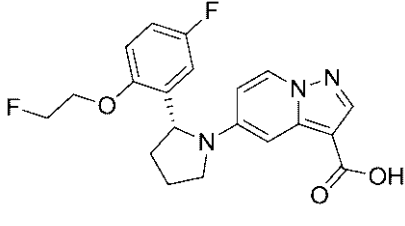
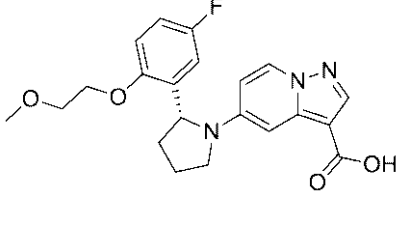
50



メシレートをヨウ化エチルの代わりに使用したこと以外は、Int-78について記載された方法と実質的に類似の方法により、調製した。

【 0 4 4 9 】

【 化 9 7 】

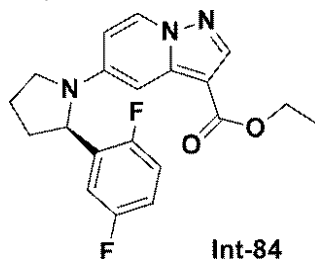
中間体	構造	IUPAC 名	MS (ESI) (M+H)
Int-79		(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	m/z 424.1
Int-80		5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	m/z 412.1
Int-81		(R)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	m/z 396.1
Int-82		(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	m/z 388.1
Int-83		(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸	m/z 400.1

【 0 4 5 0 】

Int-84: (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[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

【 0 4 5 1 】

## 【化 9 8】



## 【 0 4 5 2】

5-プロモピラゾロ[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(2g, 7.49mmol)、(R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-6)(1.65g, 7.49mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.3g, 22.47mmol)の1,4-ジオキサン(35mL)中の混合物を、アルゴンガスで15分間脱気した。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(480mg, 0.52mmol)およびBINAP(380mg, 0.59mmol)を上記混合物に添加し、そして攪拌を100℃で2時間続けた。この反応の完了後、この反応混合物を冷却し、そしてセライト床で濾過した。このセライト床を酢酸エチルで洗浄した。このように得られた濾液を水でさらに洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60-120、および溶出液としてヘキサン中30%のEtOAcを使用)により精製して、1.8gの表題化合物を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.21-8.18(2H, m), 7.12-7.02(1H, m), 6.98-6.86(1H, m), 6.74-6.66(1H, m), 6.28-6.2(1H, m), 5.15(1H, d, J=8Hz), 6.16-6.13(1H, m), 5.11(1H, d, J=8.1Hz), 4.34-4.27(2H, m), 3.84(1H, t), 3.60-3.5(1H, m), 2.52-2.4(1H, m), 2.2-2.0(3H, m), 1.38-1.3(3H, m)。

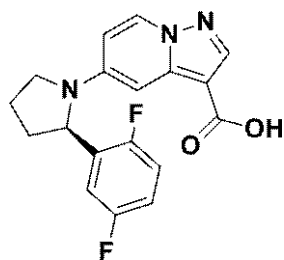
MS(ESI): m/z 372(M+H)。

## 【 0 4 5 3】

Int-85: (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[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸

## 【 0 4 5 4】

## 【化 9 9】



## 【 0 4 5 5】

水(5mL)中のLiOH・H<sub>2</sub>O(0.679mg, 16.2mmol)を、Int-84(1.8g, 4.85mmol)のEtOH(30mL)中の攪拌溶液に添加し、そして攪拌を還流温度で12~16時間続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。このように得られた粗製生成物を冷水で希釈し、2NのHCl水溶液で酸性にし、沈殿した固体を濾過して、1.2gの表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

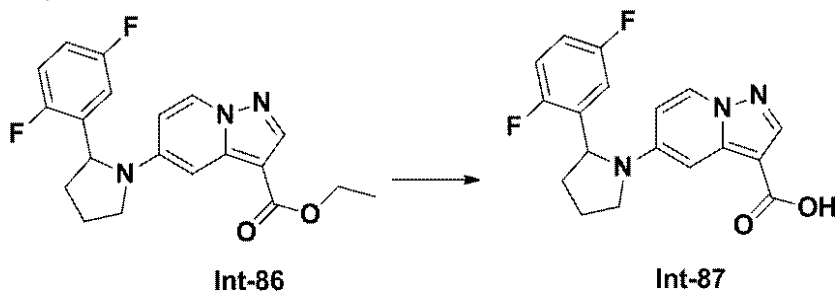
MS(ESI): m/z 344(M+H)。

## 【 0 4 5 6】

Int 87: 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[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸

## 【 0 4 5 7】

## 【化100】



## 【0458】

10

Int-86: 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]ピリジン-3-カルボン酸エチル

表題化合物を、Int-84についてと実質的に類似の手順によって、Int-10をInt-6の代わりに使用して調製して、粗製物を得た。この粗製化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60-120、および溶出液としてヘキサン中5%のEtOAcを使用)により精製して、135mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.52-8.50(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 7.4-7.3(1H, m), 7.2-7.1(1H, m), 6.95-6.9(1H, m), 6.7(1H, s), 6.55(1H, bs), 5.12(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.2-4.27(2H, m), 3.94-3.84(1H, t), 3.55-3.40(1H, m), 2.52-2.40(1H, m), 2.15-1.85(3H, m), 1.3-1.15(3H, m)、  
MS(ESI): 372(M+H)。

20

## 【0459】

Int-87: 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]ピリジン-3-カルボン酸

NaOHの5Nの水溶液(2mL)を、Int-86(50mg, 0.134mmol)の、MeOH(4mL)とTHF(4mL)との混合物中の攪拌溶液に添加し、そして攪拌を80 で4時間続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。このように得られた粗製生成物を冷水で希釈し、濃HCl溶液で酸性にして固体沈殿物を得た。この固体沈殿物を濾過し、そして十分に乾燥させて、18mgの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]ピリジン-3-カルボン酸をオフホワイトの固体として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 11.82(1H, s), 8.46(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.08(1H, s), 7.40-7.30(1H, m), 7.20-7.10(1H, m), 6.95-6.88(1H, m), 6.67(1H, s), 6.39(1H, s), 5.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.80-3.70(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.50-3.30(1H, m), 2.44(1H, m), 2.10-1.85(3H, m)。  
MS(ESI):  $m/z$  344.2(M+H)。

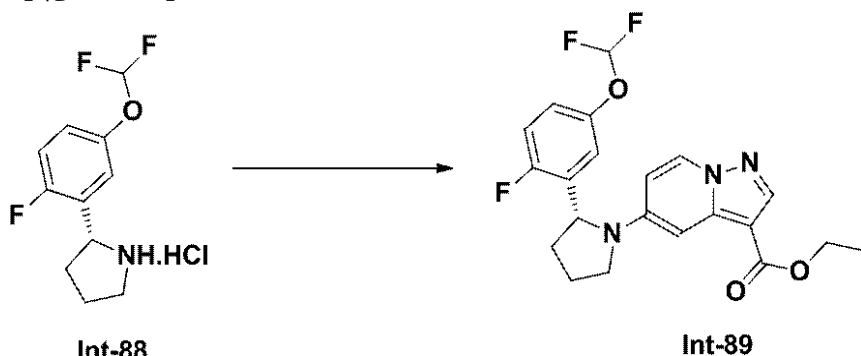
## 【0460】

Int-89: (R)-5-(2-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

## 【0461】

## 【化101】

40



## 【0462】

50

Int-88: (R)-2-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩

この化合物を、Int-6の調製と実質的に類似の方法により、2-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-1-フルオロベンゼン(J. Med. Chem. 2003, 46, 1016-1030)を使用して調製した。

【0463】

Int-89: (R)-5-(2-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

表題化合物を、Int-84についての方法と実質的に類似の方法により調製して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60-120、および溶出液としてヘキサン中5%のEtOAcを使用)により精製して、140mgの表題化合物を得た。

MS(ESI): m/z 420(M+H)。

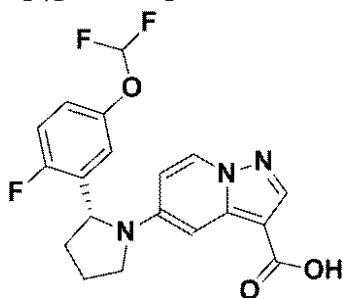
10

【0464】

Int-90: (R)-5-(2-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

【0465】

【化102】



20

【0466】

表題化合物を、Int-85についての方法と実質的に類似の方法により調製して、85mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.9(1H, bs, ), 8.47-8.45(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.08(1H, s), 7.37-7.30(1H, t), 7.20-7.10(1H, m), 6.87-6.85(1H, m), 7.33-6.87(1H, t,  $\text{OCHF}_2$ ) 6.76(1H, bs), 6.45-6.35(1H, m), 5.16-5.14(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.90-3.80(1H, t), 3.55-3.45(2H, m), 2.08-1.85(3H, m)。

30

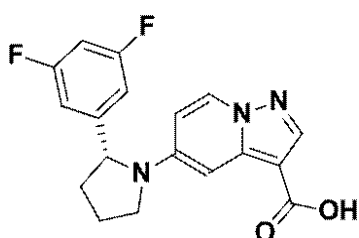
MS(ESI): m/z 392.1(M+H)。

【0467】

Int-91(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸

【0468】

【化103】



40

【0469】

表題化合物を、Int-84の方法と実質的に類似の方法により、5-ブロモピラゾロ[1,5a]ピリジン-3-カルボン酸エチルおよび(R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(Int-44)を使用し、その後、Int-85と同様の加水分解により調製して、白色固体を得た。

MS(ESI): m/z 344.2(M+H)。

【0470】

式Iの化合物の合成

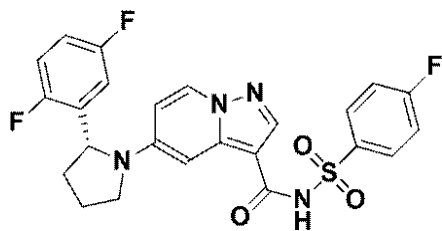
実施例-1: (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-フルオロフ

50

エニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【0471】

【化104】



【0472】

EDCI(111mg,0.5mmol)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]ピリジン-3-カルボン酸(100mg,0.29mmol)のDCM(4mL)中の溶液に添加し、その後、DMAP(36mg,0.29mmol)および4-フルオロベンゼンスルホンアミド(56mg,0.31mmol)を添加し、そして攪拌を20 ~ 35 で20時間続けた。反応混合物を水でクエンチし、EtOAcに抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。この粗製化合物を分取HPLC[カラム:21.2×150×5um,Zorbax,Eclipse,C-18,移動相-A:水,B:ACN,勾配(時間/%B):0/30,2/40,10/80および流量:20mL/分]により精製して、9.3mgの表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.29 (1H, bs), 8.22-8.20(2H, m), 8.12(1H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, s), 7.26-7.20(2H, m), 7.14-7.04(2H, m), 6.96-6.88(1H, m), 6.61(1H, m), 6.18(1H, d, J=7.6Hz), 5.12-5.11(1H, d, J=8Hz), 3.80-3.74(1H, m), 3.6-3.5(1H, m), 2.5-2.4(1H, m), 2.15-2.0(3H, m)。

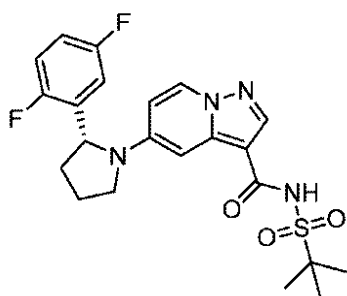
MS(ESI):m/z 501.8(M+H)。

【0473】

実施例-2:(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド

【0474】

【化105】



【0475】

(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]ピリジン-3-カルボン酸(170mg,0.49mmol)の乾燥DCM(10mL)中の攪拌溶液に、EDCI(288mg,1.5mmol)を添加し、その後、DMAP(0.18g,1.4mmol)を添加し、そして攪拌を25 で2時間続けた。この反応混合物にtert-ブチルスルホンアミド(67mg,0.49mmol)を添加し、そして攪拌を25 で72時間続けた。反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、そしてその有機層を飽和KHSO<sub>4</sub>水溶液で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをコンビフラッシュクロマトグラフィー、その後のEtOHからの再結晶により精製して、(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た。

MS(ESI):m/z 463.2(M+H)。

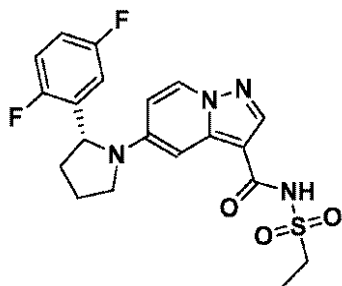
【0476】

実施例-3:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(エチルスルホニル)

ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【0477】

【化106】



10

【0478】

表題化合物を、実施例-2に記載された方法と実質的に類似の方法により、エタンスルホンアミドを使用して調製して、粗製物を得た。この粗製化合物を分取HPLC[カラム:21.2×150×5um,Zorbax,Eclipse,C-18,移動相-A:水中0.1%のTFA,B:ACN,勾配(時間/%B):0/30,2/40,5/80および流量:20mL/分]により精製して、12mgの表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.32-8.29 (2H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 7.08-6.96 (2H, m), 6.8-6.72 (1H, m), 6.50 (1H, m), 5.2-5.18 (1H, d, J=6.8Hz), 3.9-3.82 (1H, m), 3.6-3.48 (3H, m), 2.5 (1H, m), 2.18-2.0 (3H, m), 1.4-1.3 (3H, t)。

20

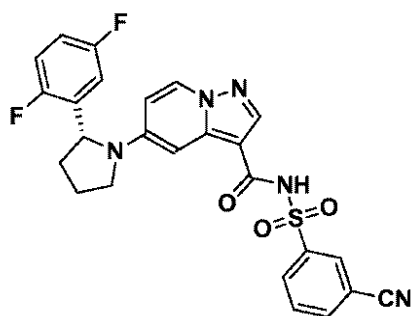
MS(ESI):m/z 434.8(M+H)。

【0479】

実施例-4:(R)-N-((3-(シアノフェニル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド

【0480】

【化107】



30

【0481】

表題化合物を、実施例-2に記載された方法と類似のカップリング方法により、3-シアノベンゼンスルホンアミドを使用して調製して、粗製物を得た。この粗製物を分取HPLC[カラム:21.2×150×5um,Zorbax,XDB,C-18(#22),移動相-A:水中0.1%のTFA,B:ACN,勾配(時間/%B):0/30,5/40,6/80および流量:20mL/分]により精製して、46mgの表題化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.05 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.42-8.45 (1H, d, J=7.6Hz), 8.37 (1H, s), 8.30-8.18 (2H, m), 7.89-7.85 (1H, t), 7.36-7.28 (1H, m), 7.18-7.10 (1H, m), 6.90-6.75 (2H, m), 6.39 (1H, bs), 5.14-5.13 (1H, d, J=7.2Hz), 3.83-3.81 (1H, t), 3.48-3.38 (1H, m), 2.50-2.42 (1H, m), 2.10-1.85 (3H, m)。

MS(ESI):m/z 507.8(M+H)。

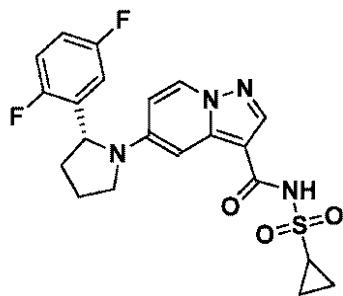
【0482】

実施例-5:(R)-N-(シクロプロピルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド

【0483】

50

## 【化 1 0 8】



## 【 0 4 8 4】

10

表題化合物を、実施例-2に記載された方法と実質的に類似のカップリング方法により、シクロプロパンスルホンアミドを4-フルオロベンゼンスルホンアミドの代わりに使用して調製して、粗製物を得た。この粗製物を分取HPLC[カラム:19×150×5um,Zorbax,XDB,C-18(#22),移動相-A:水中0.1%のTFA,B:ACN,勾配(時間/%B):0/30,2/40,10/80および流量:20mL/分]により精製して、8mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.51-8.49 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 7.20-7.12 (1H, m), 6.956.85 (2H, m), 6.46-6.40 (1H, bs), 5.20-5.15 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.92-3.85 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.50-2.41 (1H, m), 2.10-1.85 (3H, m), 1.14-1.02 (4H, m)。

MS(ESI): $m/z$  446.8(M+H)。

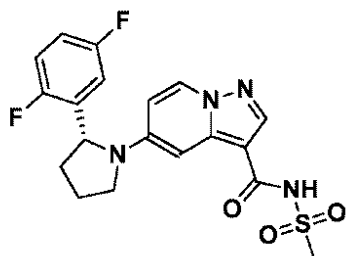
20

## 【 0 4 8 5】

実施例-6:(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 4 8 6】

## 【化 1 0 9】



30

## 【 0 4 8 7】

表題化合物を、実施例-2に記載された方法と類似のカップリング方法により、メタンスルホンアミドを使用して調製して、粗製物を得た。この粗製物を分取HPLC[カラム:19×150×5um,Xbridge,C-18(#22),移動相-A:水中0.1%のTFA,B:ACN,勾配(時間/%B):0/40,2/40,7/60および流量:15mL/分]により精製して、16mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.54-8.46 (2H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 7.20-7.12 (1H, m), 6.96-6.64 (2H, m), 6.48-6.40 (1H, bs), 5.17-5.16 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.89-7.81 (1H, t), 3.50-3.40 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.50-2.45 (1H, m), 2.10-1.88 (3H, m)。

40

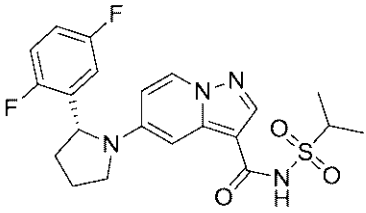
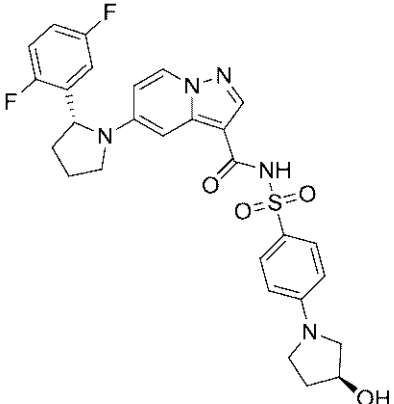
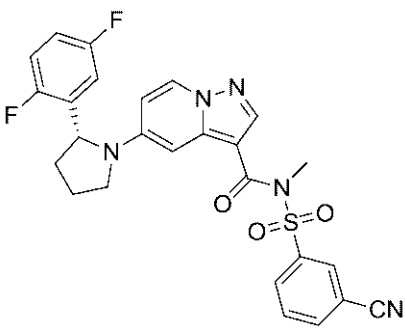
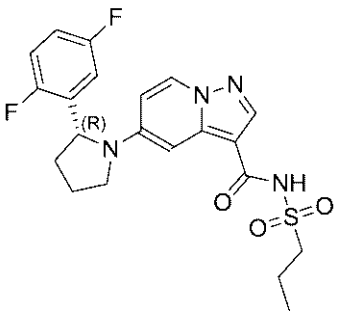
MS(ESI): $m/z$  421.2(M+H)。

## 【 0 4 8 8】

実施例-7～実施例-41を、適切なスルホンアミドをtert-ブチルスルホンアミドの代わりに使用したこと以外は、実施例-2と実質的に類似の手順に従って合成して、所望の生成物を得た。

## 【 0 4 8 9】

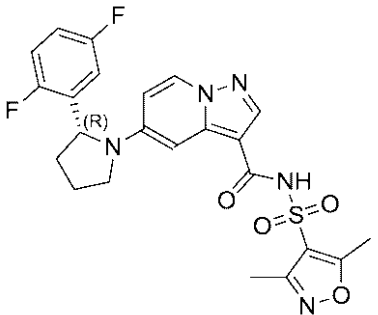
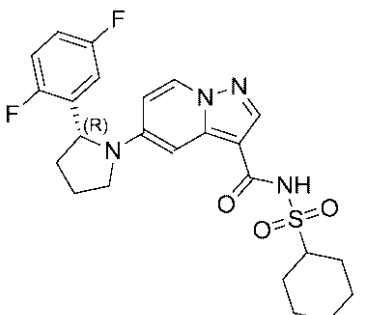
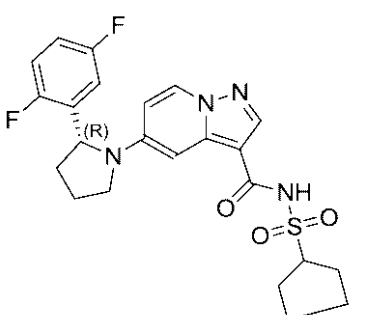
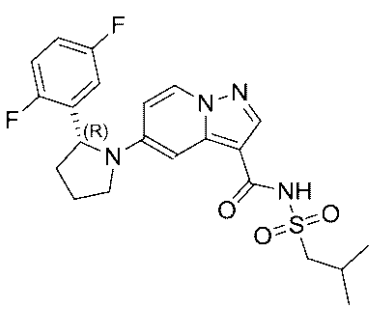
## 【化 1 1 0 - 1】

実施例 番号	構造	IUPAC 名	MS(ESI) M+H
7		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 449.3
8		5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 568.2
9		(R)-N-((3-シアノフェニル)スルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 522.2
10		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(プロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 449.1

## 【 0 4 9 0 】



## 【化 1 1 0 - 2】

11		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 502.2
12		(R)-N-(シクロヘキシルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 489.3
13		(R)-N-(シクロペンチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 475.1
14		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソブチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 463.1

## 【 0 4 9 1 】

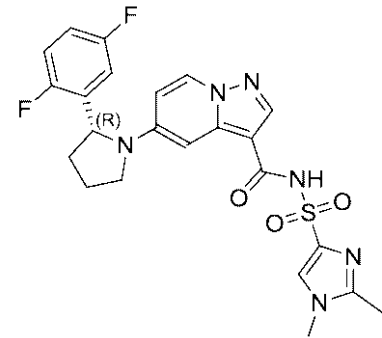
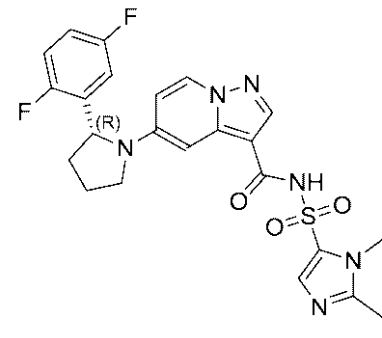
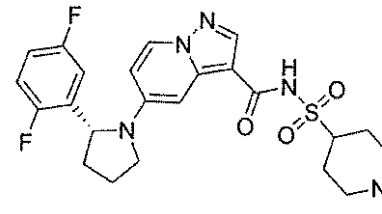
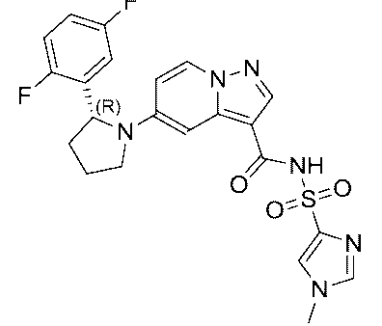
10

20

30

40

## 【化 1 1 0 - 3】

15		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 501.1
16		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 501.1
17		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 490.1
18		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 487.3

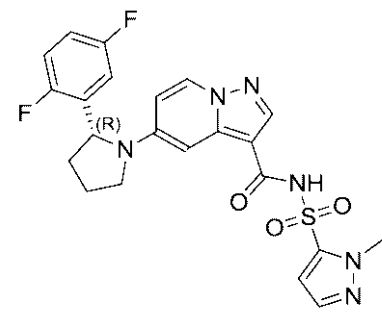
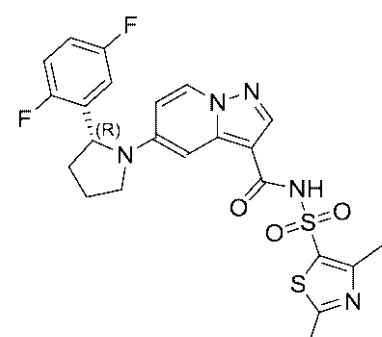
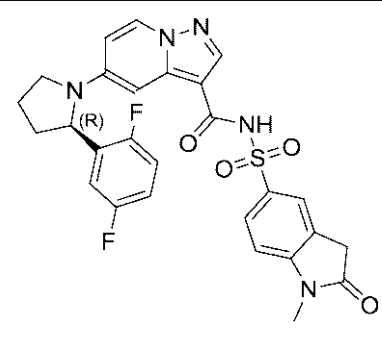
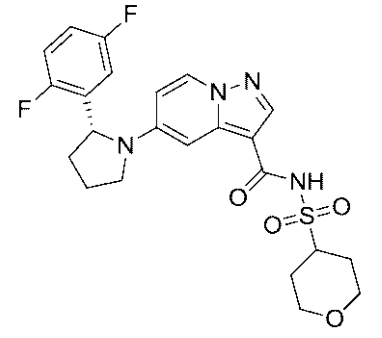
10

20

30

## 【 0 4 9 2 】

## 【化 1 1 0 - 4】

19		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 487.4
20		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 518.0
21		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 552.1
22		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 491.2

## 【 0 4 9 3 】

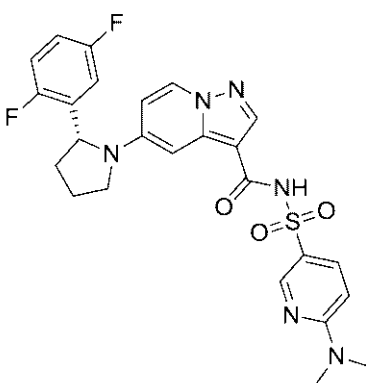
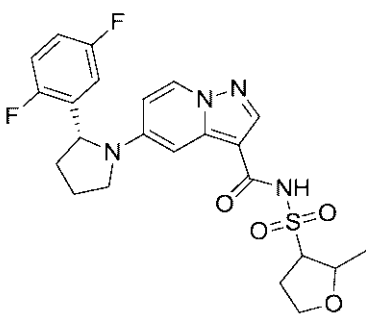
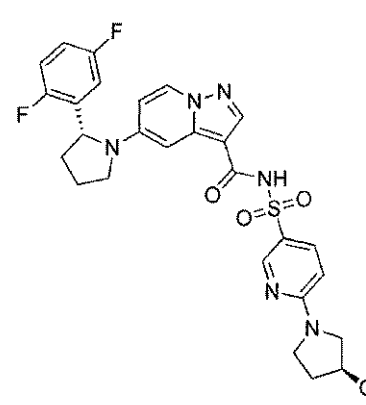
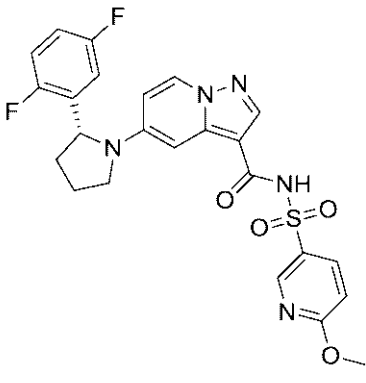
10

20

30

40

## 【化 1 1 0 - 5】

23		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 527.1	10
24		5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 491.1	20
25		5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 569.1	30
26		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 514.1	40

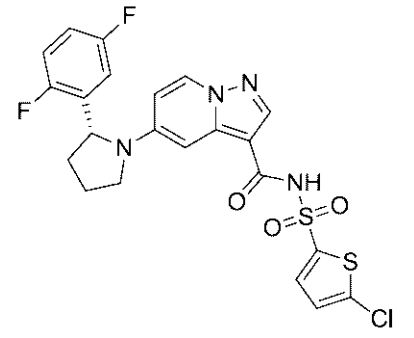
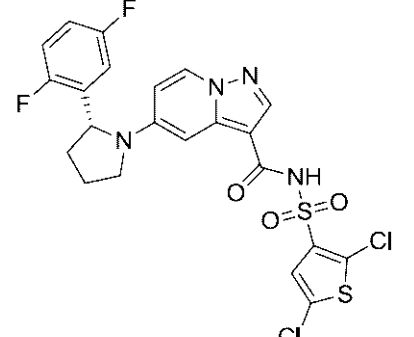
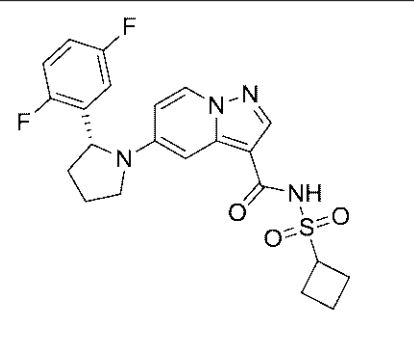
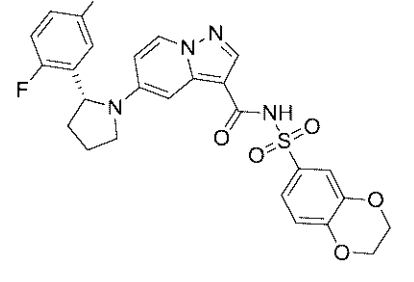
## 【 0 4 9 4 】

## 【化 1 1 0 - 6】

27		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 551.2	10
28		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 487.1	20
29		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-モルホリノフェニル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 568.0	30
30		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 484.1	40

## 【 0 4 9 5】

## 【化 1 1 0 - 7】

31		(R)-N-((5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 523.0
32		(R)-N-((2,5-ジクロロチオフエン-3-イル)スルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 556.7
33		(R)-N-(シクロブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 461.1
34		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 541.1

## 【 0 4 9 6 】

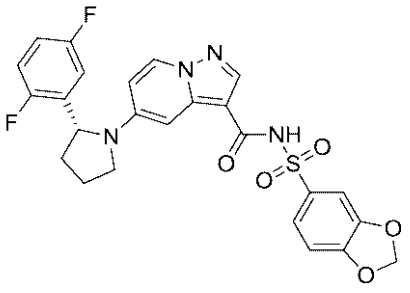
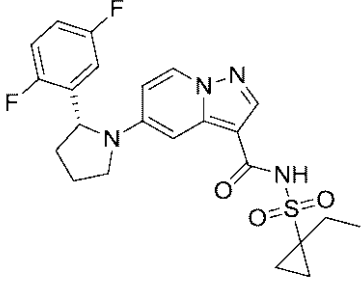
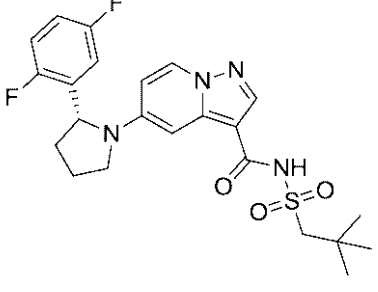
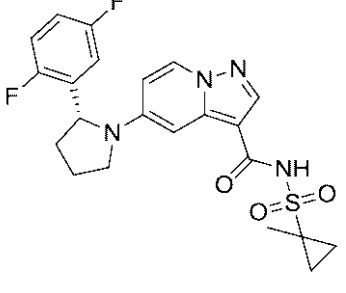
10

20

30

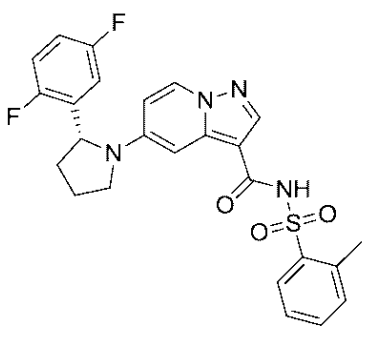
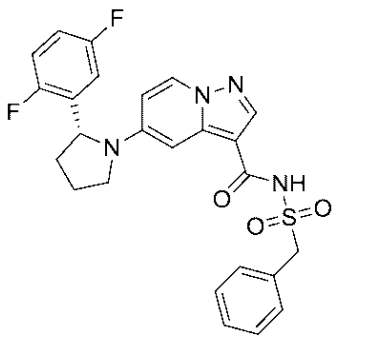
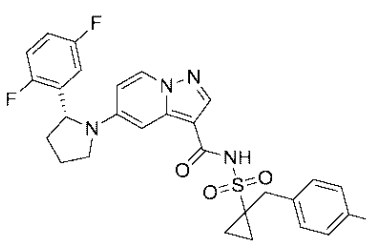
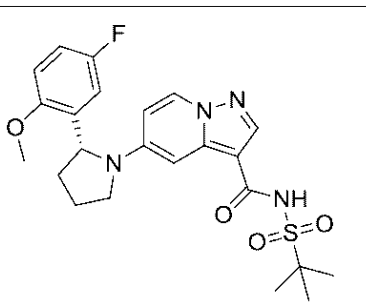
40

## 【化 1 1 0 - 8】

35		(R)-N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 527.1	10
36		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-エチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 475.4	
37		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ネオペンチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 477.4	20
38		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 461.1	30

## 【 0 4 9 7 】

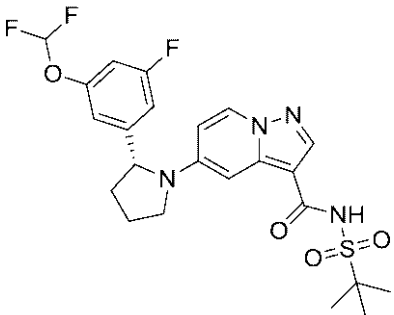
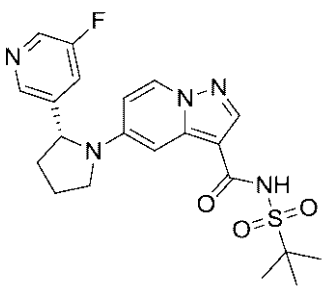
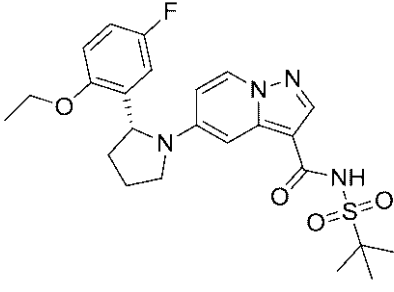
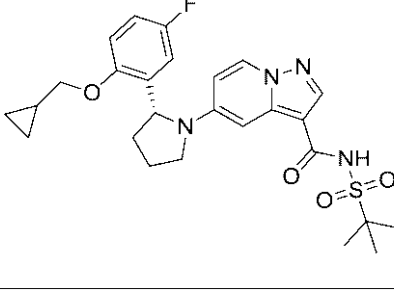
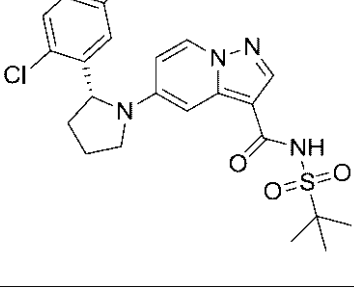
## 【化 1 1 0 - 9】

39		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(o-トリルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 498.05	10
40		(R)-N-(ベンジルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 497.2	
41		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((1-(4-フルオロベンジル)シクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 555.4	30
42		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 475.0	

## 【 0 4 9 8 】

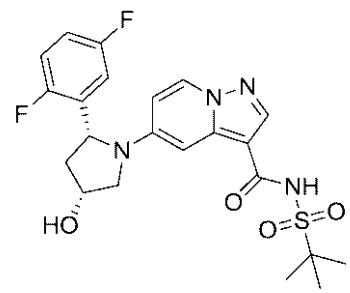
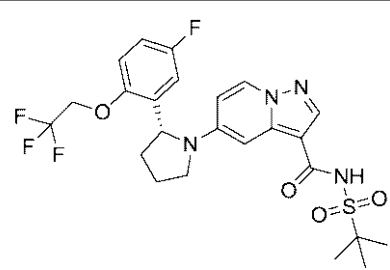
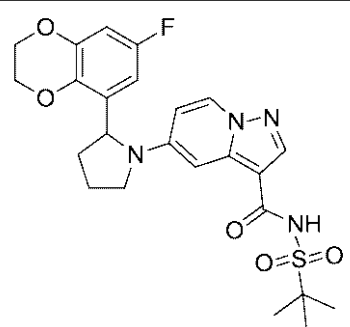
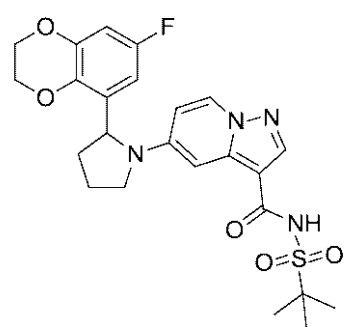


## 【化 1 1 0 - 1 0】

43		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 510.9	10
44		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 446.1	
45		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 488.9	20
46		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 514.8	
47		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 479.1	40

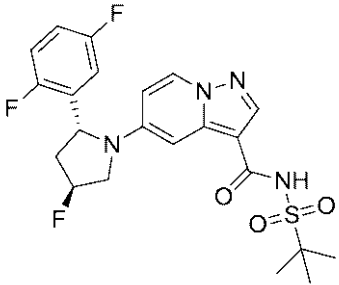
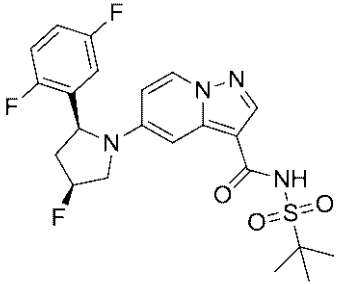
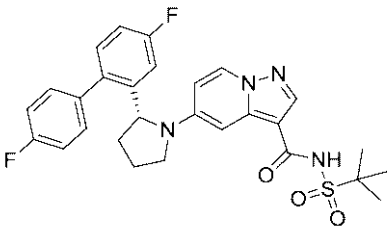
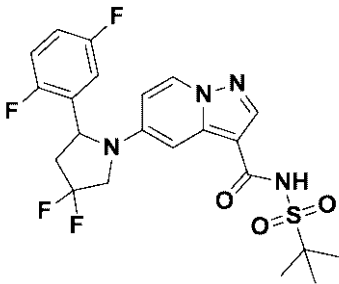
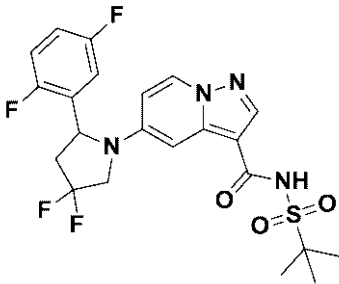
## 【 0 4 9 9】

## 【化 1 1 0 - 1 1】

48		N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 478.9	10
49		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 542.7	
50 (異性体-I)		N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 503.4	20
51 (異性体-II)		N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド		30

## 【 0 5 0 0】

## 【化 1 1 0 - 1 2】

52 (異性体-I)		N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 481.2
53 (異性体-II)		N-(tert-ブチルスルホニル)-5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 481.3
54		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(4,4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 539.1
55 (異性体-I)		(S)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 499.25
56 (異性体-II):		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 499.45

## 【 0 5 0 1】

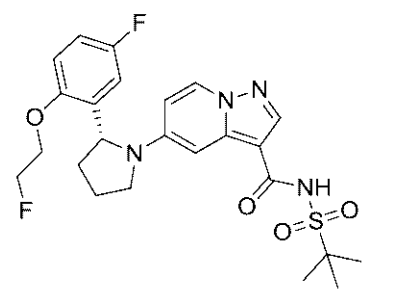
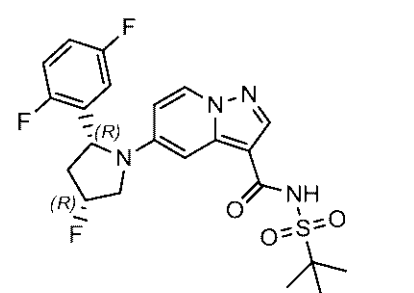
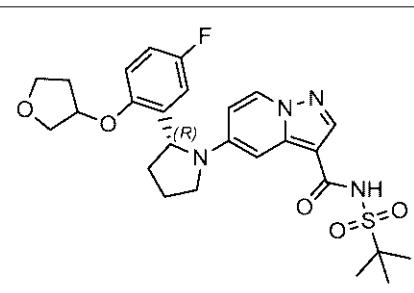
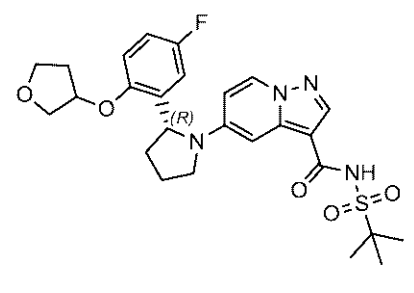
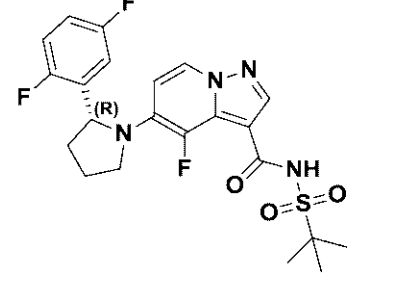
10

20

30

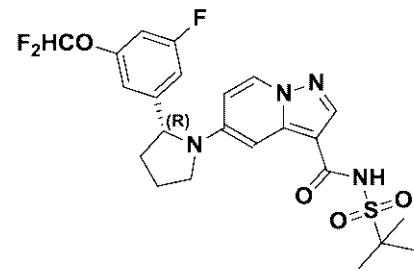
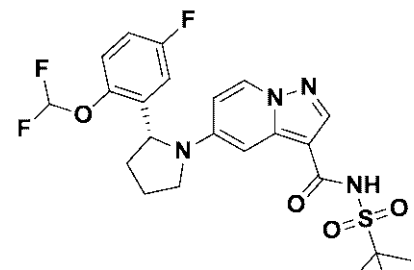
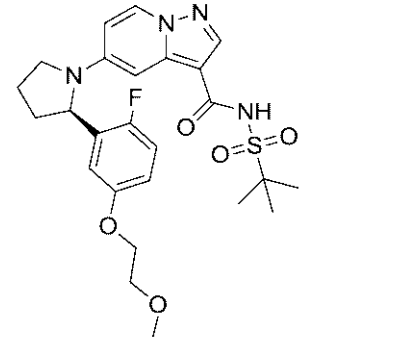
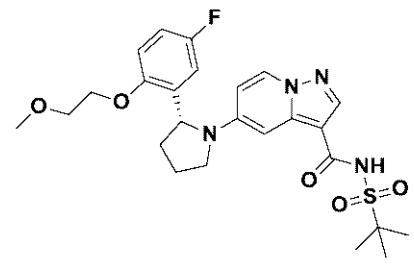
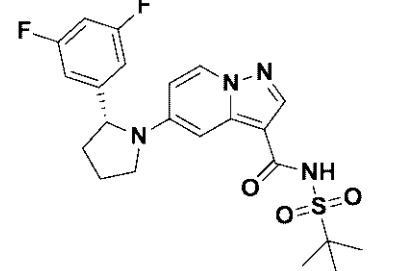
40

## 【化 1 1 0 - 1 3】

57		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5- (2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエト キシ)フェニル)ピロリジン-1-イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボ キサミド	m/z 507.1	10
58		N-(tert-ブチルスルホニル)-5- ((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニ ル)-4-フルオロピロリジン-1-イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボ キサミド	m/z 481.1	
59		N-(tert-ブチルスルホニル)-5- ((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒド ロフラン-3-イル)オキシ)フェニル) ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 531.6	20
60:		N-(tert-ブチルスルホニル)-5- ((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒド ロフラン-3-イル)オキシ)フェニル) ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 531.6	30
61		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5- (2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリ ジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 481.1	40

## 【 0 5 0 2】

【化 1 1 0 - 1 4】

62		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 529.1	10
63		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 511.1	
64		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(2-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 519.2	20
65		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 519.1	30
66		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 463.1	40

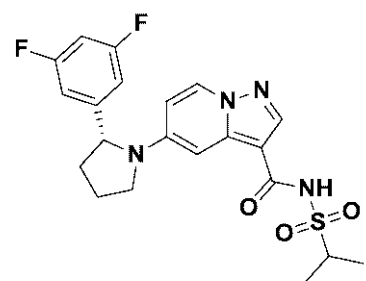
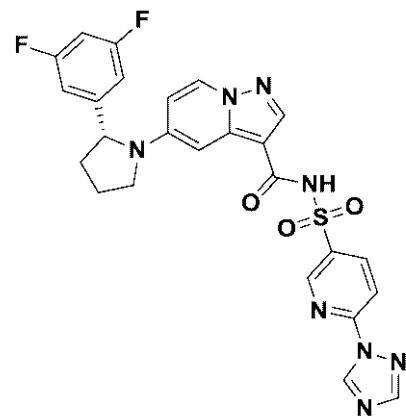
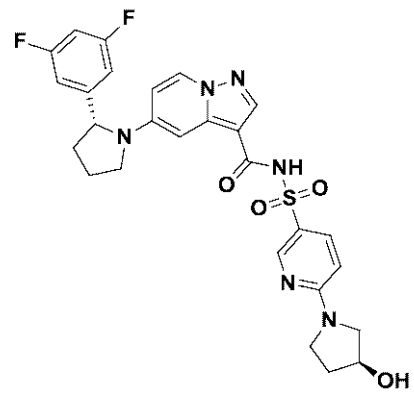
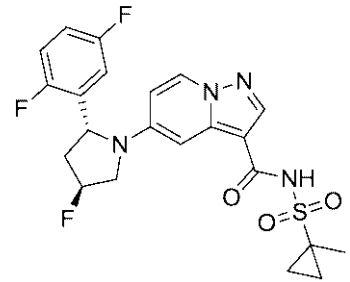
【 0 5 0 3】

## 【化 1 1 0 - 1 5】

67		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5- (2-(3-フルオロ-5-(2-メトキシエト キシ)フェニル)ピロリジン-1-イル) ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボ キサミド	m/z 519.2	10
68		N-(tert-ブチルスルホニル)-5- ((2R)-2-(3-フルオロ-5-((テトラヒド ロフラン-3-イル)オキシ)フェニル) ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 531.2	20
69		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル) ピロリジン-1-イル)-N-((4-フルオ ロフェニル)スルホニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 501	30
70		5-(((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル) ピロリジン-1-イル)-N-(((S)-3- ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニ ル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ ジン-3-カルボキサミド	m/z 568.1	40

## 【 0 5 0 4】

## 【化 1 1 0 - 1 6】

71		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 449.1
72		(R)-N-((6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 551.1
73		5-((R)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 568.9
74		5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 479.1

## 【 0 5 0 5】

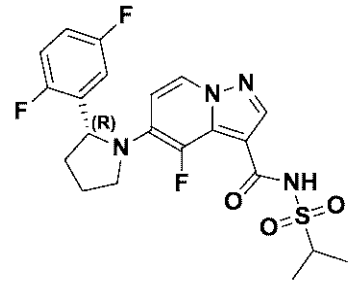
10

20

30

40

## 【化 1 1 0 - 1 7】

75		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロ-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 467.2
----	---	---	-----------

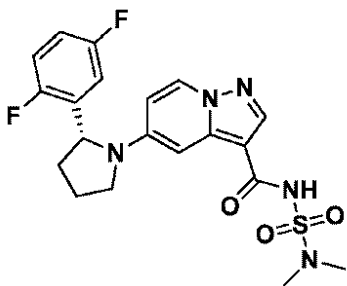
10

## 【 0 5 0 6】

実施例-76: (R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 5 0 7】

## 【化 1 1 1】



20

## 【 0 5 0 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]ピリジン-3-カルボン酸 (0.1g, 0.29mmol) のDCM (20mL) 中の攪拌溶液に、EDCI (0.084g, 0.43mmol) を添加し、その後、DMAP (0.18g, 1.4mmol) を添加し、そして攪拌を28℃で16時間続けた。上記反応物に、1,1'-ジメチルスルファミド (0.09g, 0.69mmol) を添加し、攪拌を28℃で48時間続けた。反応混合物をDCMで希釈し、それを飽和KHSO<sub>4</sub>溶液で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、粗製物を得た。得られた粗製物を分取HPLC (AG/AD/PP/C18-25/033, 流量: 20mL/分, 移動相: 水中0.1%のTFA(A):ACN(B), 勾配-時間: %B=0:20, 2:30, 10:70) により精製して、(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミドを淡桃色固体として得た。MS(ESI): m/z 450.3(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : ppm 11.2(1H, s), 8.6-8.4(2H, m), 7.2-7.1(1H, m), 7.1-7.05(1H, m), 7.0-6.8(2H, m), 6.5-6.3(1H, d), 5.25-5.08(1H, d), 3.95-3.75(1H, m), 3.55-3.4(1H, m), 2.84(6H, s), 2.15-2.85(3H, m)。

30

## 【 0 5 0 9】

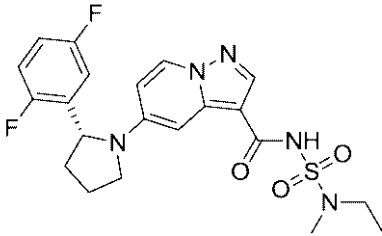
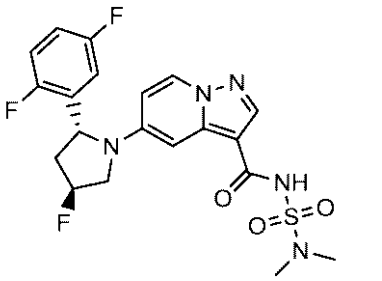
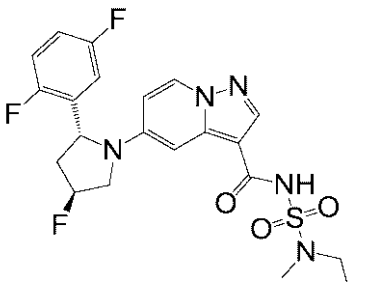
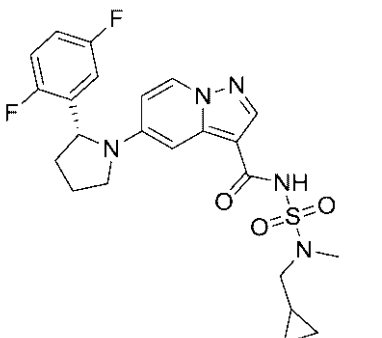
以下のアシルスルホンアミド実施例-77～実施例-116を、実施例-76の手順と類似の手順により合成した。

40

## 【 0 5 1 0】



## 【化 1 1 2 - 1】

実施例 77		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 463.8
78		5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 468.1
79		5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 482.1
80		(R)-N-(N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 490.6

## 【 0 5 1 1 】

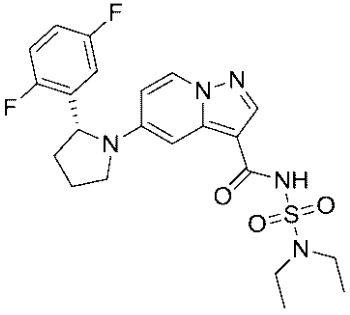
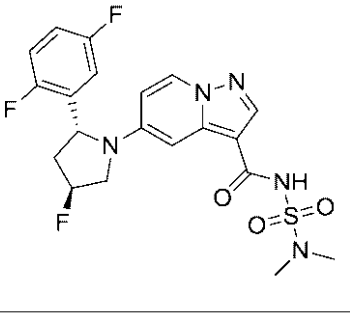
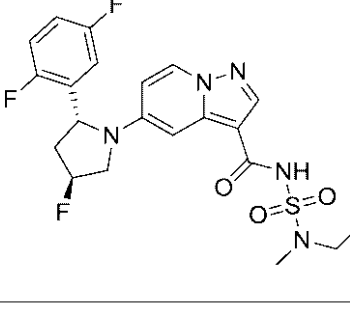
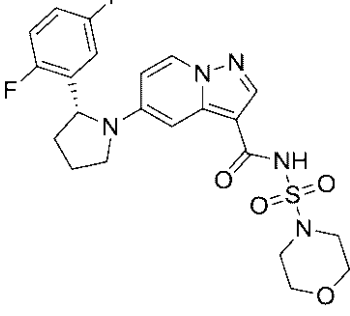
10

20

30

40

## 【化 1 1 2 - 2】

81		(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 478.1
82		5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 468.1
83		5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 482.1
84		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(モルホリノスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 492.1

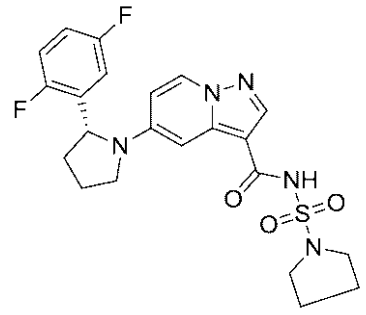
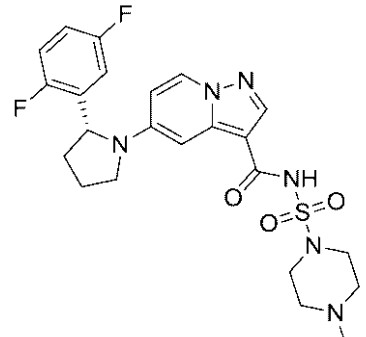
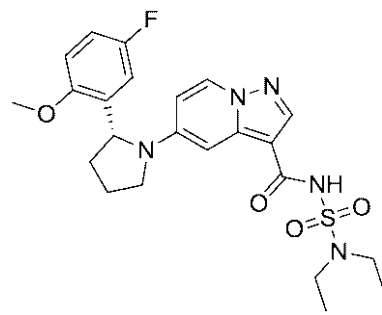
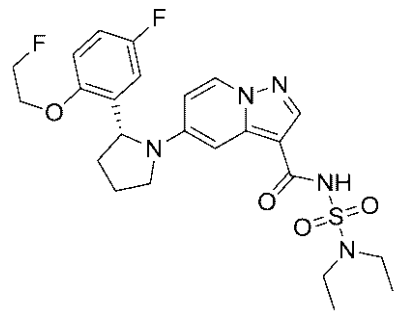
10

20

30

## 【 0 5 1 2 】

## 【化 1 1 2 - 3】

85		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 476.3
86		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 505.2
87		(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 490.1
88		(R)-N-(N,N-ジエチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 522.55

## 【 0 5 1 3 】

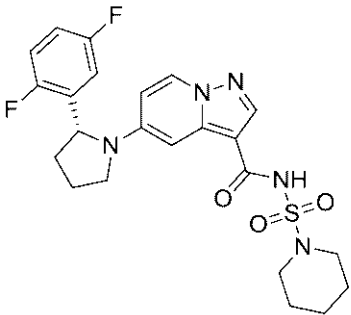
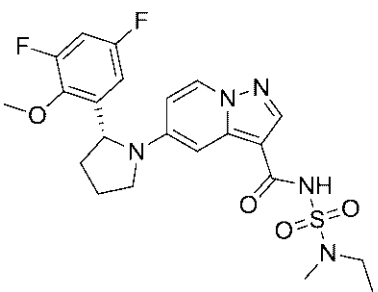
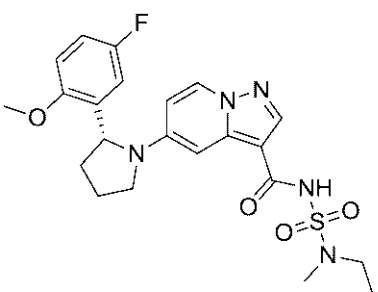
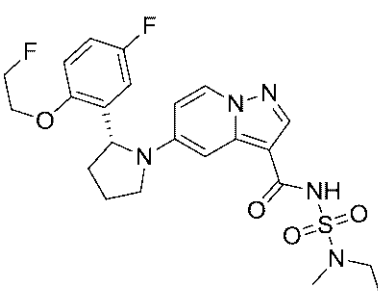
10

20

30

40

## 【化 1 1 2 - 4】

89		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 490.5
90		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 494.5
91		(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 476.55
92		(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(5-フルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 508.6

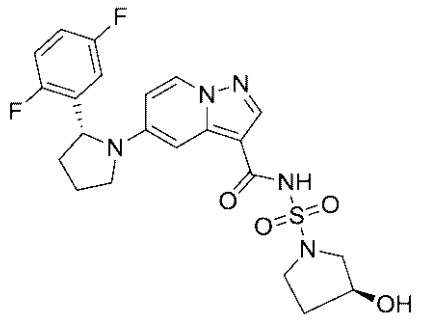
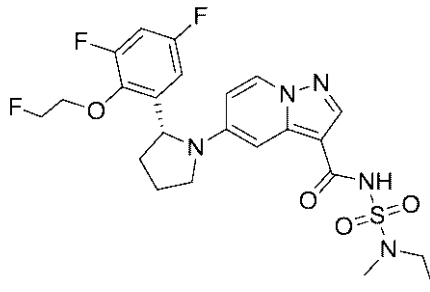
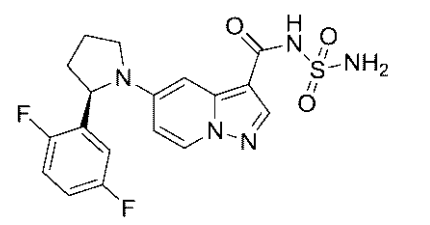
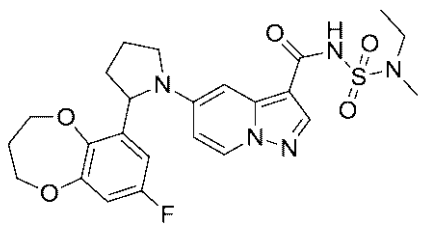
10

20

30

## 【 0 5 1 4 】

## 【化 1 1 2 - 5】

93		5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 492.3
94		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 525.8
95		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 422.3
96		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマ—I)	m/z 518.2

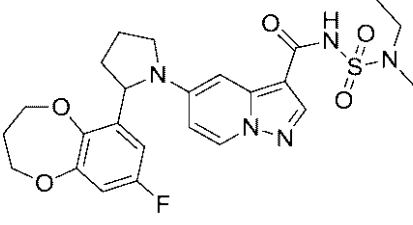
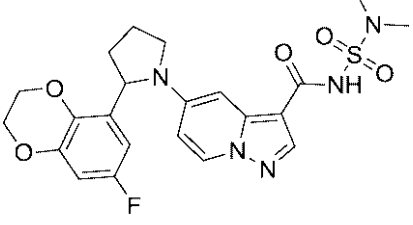
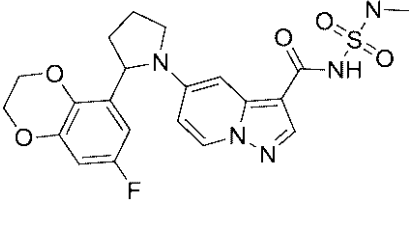
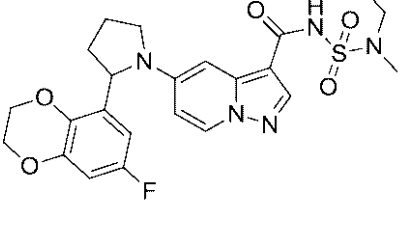
10

20

30

## 【 0 5 1 5 】

## 【化 1 1 2 - 6】

97		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-II)	m/z 518.2
98		N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-I)	m/z 490.2
99		N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-II)	m/z 489.8
100		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-I)	m/z 504.1

## 【 0 5 1 6 】

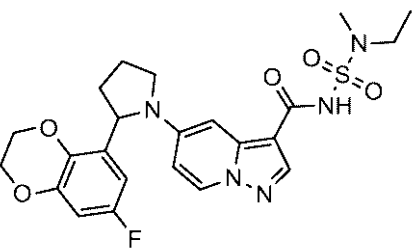
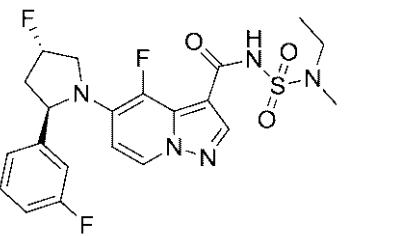
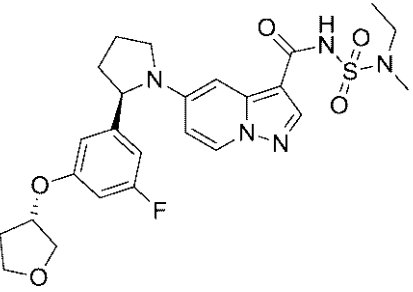
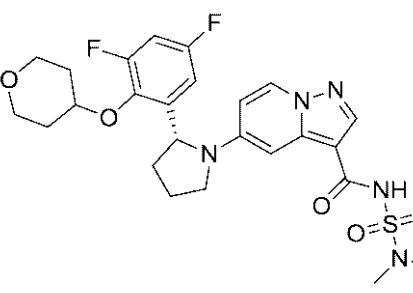
10

20

30

40

## 【化 1 1 2 - 7】

101		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシ-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-II)	m/z 504.1
102		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 481.8
103		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 532.4
104		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 564.2

10

20

30

## 【 0 5 1 7 】

## 【化 1 1 2 - 8】

105		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 549.8
106		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((R)-2-(3-フルオロ-5-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 532.4
107		4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-スルファモイルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 539.7
108		N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-I)	m/z 503.8

10

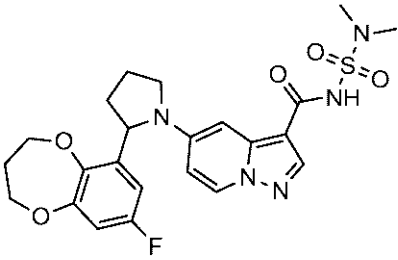
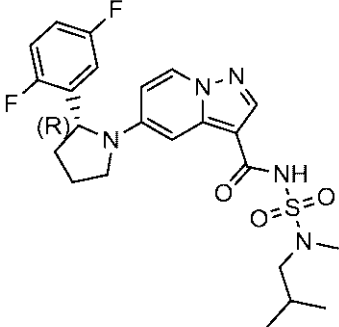
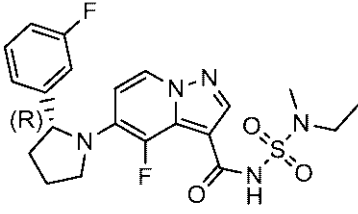
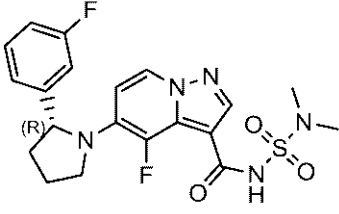
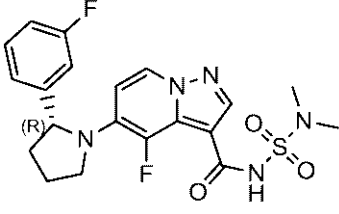
20

30

## 【 0 5 1 8 】

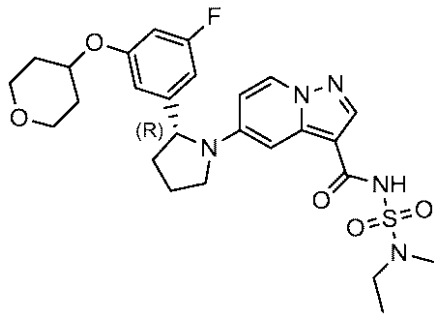
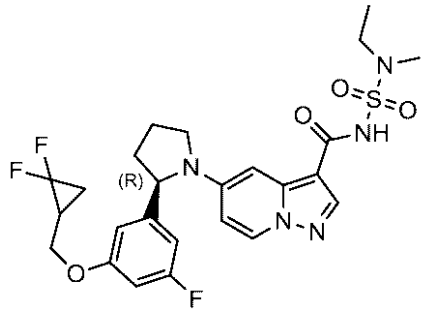


## 【化 1 1 2 - 9】

109		N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-5-(2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ジアステレオマー-2)	m/z 504.1
110		(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(N-イソブチル-N-メチルスルファモイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 491.8
111		(R)-N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 464.2
112		(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 450.1
113		(R)-N-(N,N-ジメチルスルファモイル)-4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 450.1

## 【 0 5 1 9 】

## 【化 1 1 2 - 1 0】

114		(R)-N-(N-エチル-N-メチルスル ファモイル)-4-フルオロ-5-(2- (5-フルオロ-2-((テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニ ル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミ ド	m/z 546.2
115		5-((2R)-2-(3-((2,2-ジフルオロシ クロプロピル)メトキシ)-5-フルオ ロフェニル)ピロリジン-1-イル)- N-(N-エチル-N-メチルスルファ モイル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン- 3-カルボキサミド	m/z 552.40

10

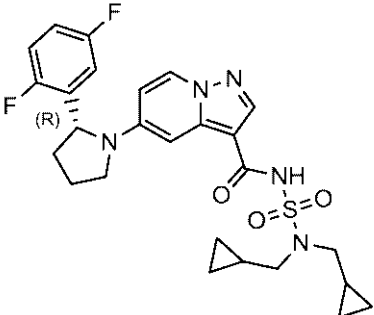
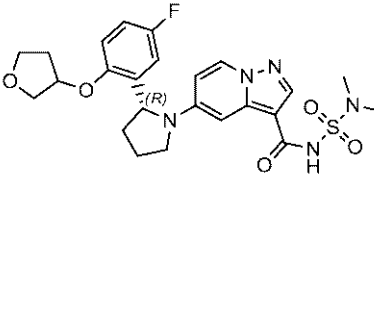
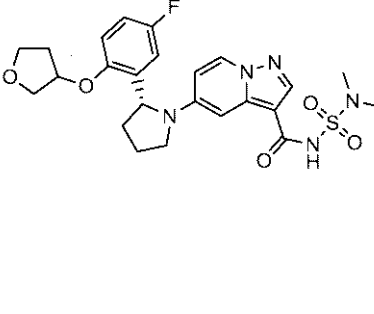
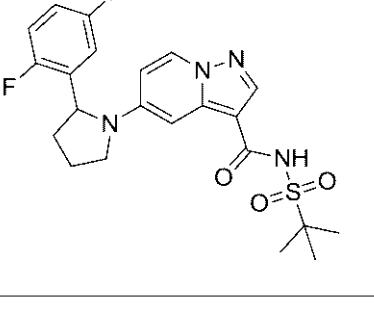
20

## 【 0 5 2 0】

実施例116～実施例-127を、適切な酸の対応物を(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]ピリジン-3-カルボン酸の代わりに使用し、そして適切なスルホンアミドをt-ブチルスルホンアミドの代わりに使用したこと以外は、実施例-2と類似の手順に従って合成して、所望の生成物を得た。

## 【 0 5 2 1】

## 【化 1 1 3 - 1】

実施例 116		(R)-N-(N,N-ビス(シクロプロピルメチル)スルファモイル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 529.8
117 (ジアステレオマー-I)		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 532.1
118 (ジアステレオマー-II)		N-(N-エチル-N-メチルスルファモイル)-5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 532.2
119		N-(tert-ブチルスルホニル)-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]ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ混合物)	

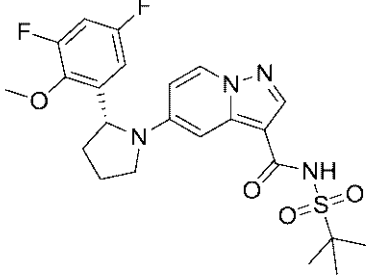
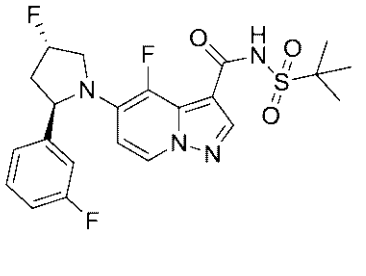
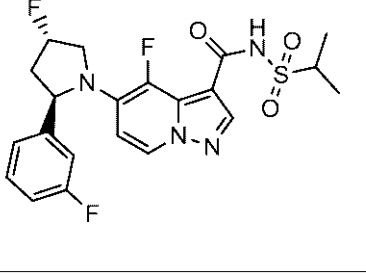
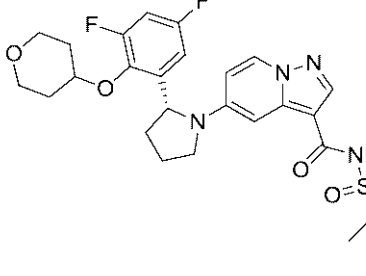
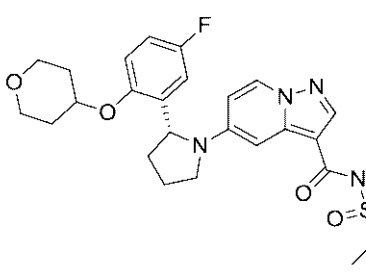
10

20

30

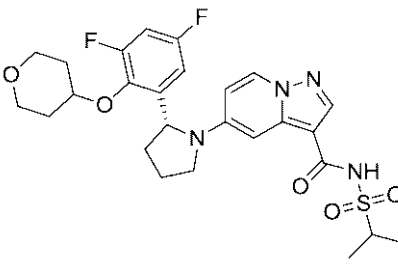
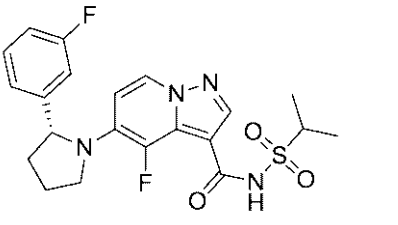
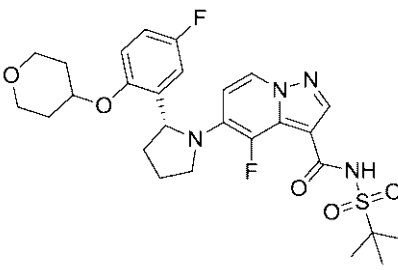
## 【 0 5 2 2 】

## 【化 1 1 3 - 2】

120		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 493.3	10
121		N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 481.05	
122		4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-フルオロ-2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 467.2	20
123		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 563.50	30
124		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 545.50	40

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 1 1 3 - 3】

125		(R)-5-(2-(3,5-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 549.2
126		(R)-4-フルオロ-5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)-N-(イソプロピルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 449.2
127		(R)-N-(tert-ブチルスルホニル)-4-フルオロ-5-(2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド	m/z 532.2

10

20

## 【 0 5 2 4】

塩合成の一般手順:

上記実施例1~127を、その化合物(1~127)の溶液を適切な塩と反応させることによって、適切な塩との反応により、薬学的に受容可能な塩に転換し得る。例えば、(1~127)の化合物(1eq)の水中の溶液に、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムまたは水酸化カルシウム(1M, 1eq.)を滴下により添加し得、そして25 ~ 100 で1時間撹拌し得る。この反応混合物を冷却して濾過し、そしてその濾液を濃縮すると、所望の塩を白色粉末状化合物として与える。

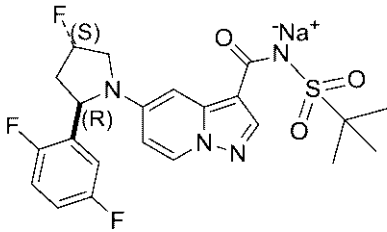
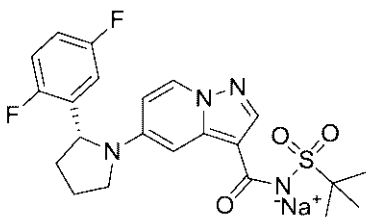
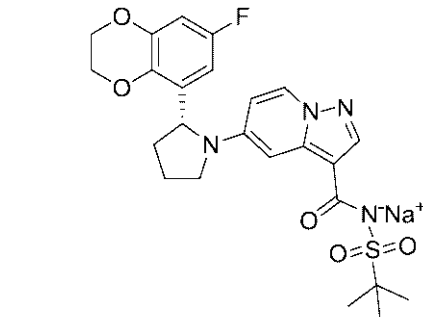
30

## 【 0 5 2 5】

調製した塩の代表的な例を以下に与える:

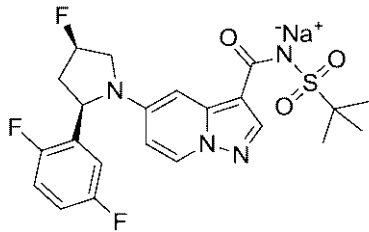
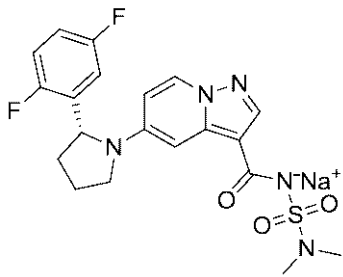
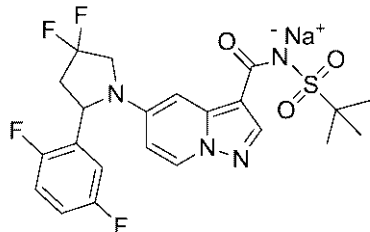
## 【 0 5 2 6】

## 【化 1 1 4 - 1】

<p>実施例 128</p>	 <p>ナトリウム (tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.4–8.3 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.3–7.2 (m, 1H), 7.2–7.09 (m, 3H), 6.6 (dd, 1H), 5.55–4.9 (d, 1H), 5.3–5.2 (m, 1H), 4.15–4.0 (m, 1H), 3.8–3.65 (m, 1H), 2.95–2.8 (m, 1H), 2.3–2.1 (m, 1H), 1.25 (s, 9H);</p> <p>LCMS (ESI) m/z 481.1</p>
<p>129</p>	 <p>ナトリウム(R)-(tert-ブチルスルホニル)(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]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8.35–8.333 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84–6.79 (m, 1H), 6.28–6.26 (dd, 1H), 5.07–5.05 (dd, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.40–3.38 (m, 1H), 2.46–2.42 (m, 1H), 2.04–2.02 (m, 1H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.25 (s, 9 H);</p> <p>LC-MS (API) 463.1</p>
<p>130</p>	 <p>ナトリウム (R)-(tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-5-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.31–8.29 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.66–6.62 (1H, dd), 6.25–6.22 (1H, dd), 6.13–6.12 (1H, m), 5.01–4.99 (1H, d), 4.38–4.28 (4H, m), 3.72–3.68 (1H, t), 2.36–2.31 (1H, m), 2.02–1.99 (1H, m), 1.93–1.87 (2H, m), 1.28 (9H, s); MS (ESI): m/z 502.8</p>

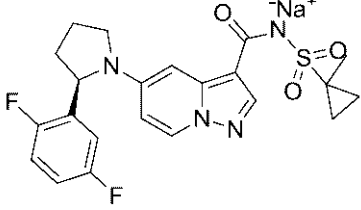
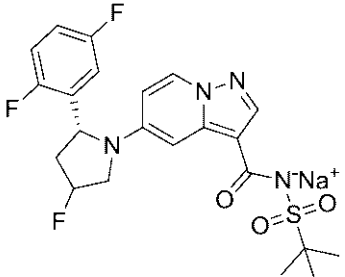
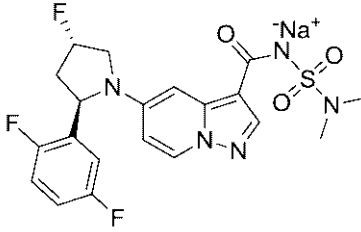
## 【 0 5 2 7 】

## 【化 1 1 4 - 2】

131	 <p>ナトリウム (tert-ブチルスルホニル)(5-((2R,4R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.42–8.40 (1H, d), 8.00–7.90 (1H, s), 7.30–7.29 (1H, dt), 7.17–7.09 (1H, m) 7.04 (1H, s), 6.82–6.80 (1H, m), 6.40– 6.30 (1H, d), 5.59–5.46 (1H, m), 5.19– 5.16 (1H, d), 4.03–4.96 (1H, m), 3.85– 3.73 (1H, m), 2.88–2.66 (1H, m), 2.32– 2.24 (1H, m), 1.22 (9H, s); MS (ESI): m/z 481.5
132	 <p>ナトリウム (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]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.35–8.33 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.33– 7.27 (1H, m), 7.15–7.10 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.85–6.81 (1H, m), 6.31–6.29 (1H, d), 5.06–5.04 (1H, d), 3.83–3.79 (1H, t), 3.44–3.38 (1H, q), 2.06–2.02 (1H, m), 1.93–1.85 (2H, m); MS (ESI): m/z 449.8
133	 <p>ナトリウム (tert-ブチルスルホニル)(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.44–8.42 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.36– 7.30 (1H, m), 7.19–7.15 (1H, m), 7.05– 7.04 (1H, d), 7.00–6.95 (1H, m), 6.37– 6.35 (1H, dd), 5.35–5.32 (1H, d), 4.25– 4.23 (1H, m), 3.98–3.93 (1H, m), 1.21 (9H, s); MS (ESI): m/z 499.1

## 【 0 5 2 8 】

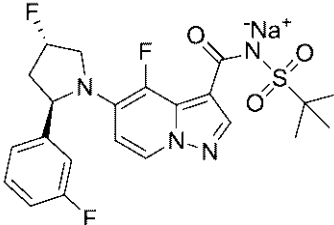
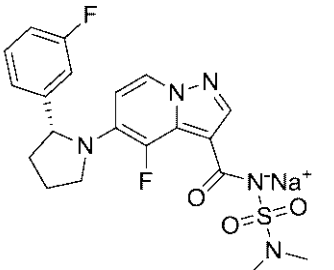
## 【化 1 1 4 - 3】

134	 <p>ナトリウム (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]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.32–8.30 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.32–7.26 (1H, m), 7.15–7.10 (2H, m), 6.90–6.80 (1H, m), 6.22–6.21 (1H, d), 5.11–5.09 (1H, d), 3.79–3.78 (1H, m), 2.04–1.88 (3H, m), 1.14 (2H, m), 0.50 (2H, m); MS (ESI): m/z 461.8	10
135	 <p>ナトリウム (tert-ブチルスルホニル)(5-((2R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.42–8.40 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.33–7.27 (1H, m), 7.15–7.10 (1H, m), 7.05 (1H, s), 6.84–6.81 (1H, m), 6.36–6.35 (1H, d), 5.59–5.46 (1H, m), 5.18–5.16 (1H, d), 4.06–3.96 (1H, m), 3.85–3.73 (1H, dd), 2.91–2.76 (1H, m), 2.32–2.25 (1H, m), 1.22 (9H, s); MS (ESI): m/z 480.8	20
136	 <p>ナトリウム (5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)(N,N-ジメチルスルファモイル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.35–8.34 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.31–7.25 (1H, m), 7.16–7.13 (2H, m), 7.10–7.04 (1H, m), 6.34–6.32 (1H, dd), 5.56–5.43 (1H, m), 5.23–5.18 (1H, t), 4.16–4.03 (1H, m), 3.81–3.72 (1H, m), 2.92–2.81 (1H, m), 2.52–2.44 (6H, s), 2.17–2.11 (1H, m); MS (ESI): m/z 468.8	30

## 【 0 5 2 9 】



## 【化 1 1 4 - 4】

137	 <p>ナトリウム (tert-ブチルスルホニル)(4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.77–8.75 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.34–7.28 (2H, m), 7.17–7.12 (2H, m), 7.03–6.98 (1H, m), 5.51–5.38 (1H, m), 5.11–5.07 (1H, m), 4.31–4.18 (1H, m), 3.70–3.62 (1H, m), 2.85–2.76 (1H, m), 2.48–1.99 (1H, m), 1.25 (9H, s); MS (ESI): m/z 481.8
138	 <p>ナトリウム (R)-(N,N-ジメチルスルファモイル)(4-フルオロ-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]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.68–8.66 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.35–7.29 (2H, m), 7.07–6.98 (3H, m), 5.09–5.08 (1H, m), 3.88–3.86 (1H, m), 3.55–3.52 (1H, m), 2.56 (6H, s), 2.00–1.89 (2H, m), 1.86–1.84 (1H, m); MS (ESI): m/z 449.8

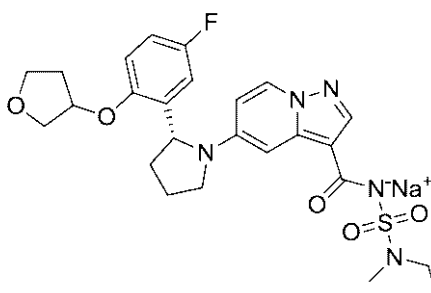
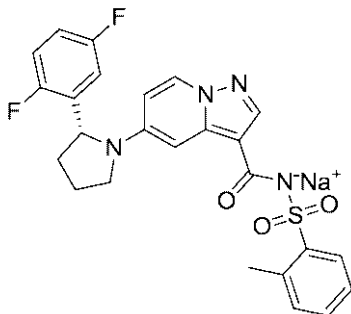
10

20

30

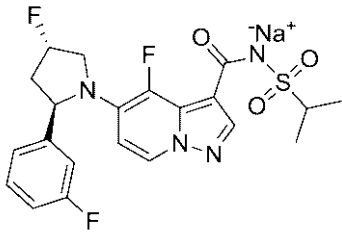
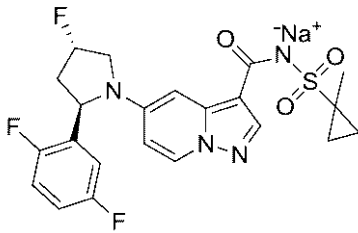
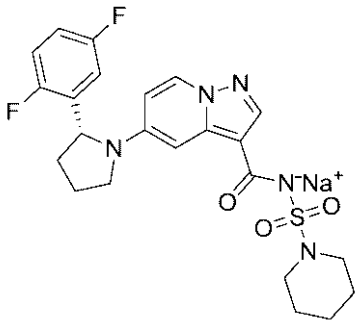
## 【 0 5 3 0 】

## 【化 1 1 4 - 5】

139	 <p>ナトリウム (N-エチル-N-メチルスルファモイル)(5-((2R)-2-(5-フルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30–8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.08–7.03 (3H, m), 6.70–6.67 (1H, m), 6.10 (1H, bs), 5.16 (1H, m), 4.99–4.97 (1H, m), 3.94–3.88 (2H, m), 3.85–3.73 (3H, m), 3.39–3.37 (2H, m), 2.98–2.92 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.40–2.32 (2H, m), 2.28–2.23 (1H, m), 2.14–2.00 (1H, m), 1.86–1.84 (2H, m), 1.05–1.01 (3H, t); MS (ESI): m/z 531.8
140	 <p>ナトリウム (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]ピリジン-3-カルボニル)(o-トリルスルホニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30–8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.90–7.80 (1H, d), 7.40–7.03 (7H, m), 6.90–81 (1H, m), 6.18 (1H, bs), 5.10–5.05 (1H, m), 3.74–3.70 (2H, m), 2.01–1.89 (4H, m); MS (ESI): m/z 497.1

## 【 0 5 3 1 】

## 【化 1 1 4 - 6】

141	 <p>ナトリウム (4-フルオロ-5-((2R,4S)-4-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]ピリジン-3-カルボニル) (イソプロピルスルホニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.76–8.74 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.51–7.49 (1H, d), 7.32 (2H, bs), 7.24–7.22 (1H, d), 7.03–7.00 (1H, m), 5.52–5.39 (1H, m), 5.02–4.98 (1H, m), 4.38–4.24 (1H, m), 3.71–3.63 (1H, m), 3.50–3.42 (1H, m), 2.80–2.73 (1H, m), 2.17–2.06 (1H, m), 1.15–1.11 (6H, d); MS (ESI): m/z 467.35	10
142	 <p>ナトリウム (5-((2R,4S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボニル)((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.33–8.31 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.30–7.25 (1H, m), 7.16–7.11 (3H, m), 6.28–6.27 (1H, d), 5.58–5.44 (1H, m), 5.25–5.21 (1H, t), 4.15–4.04 (1H, m), 3.79–3.71 (1H, m), 2.88–2.80 (1H, m), 2.92–2.12 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.16 (2H, m), 0.51 (2H, m); MS (ESI): m/z 479.40	20
143	 <p>ナトリウム (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]ピリジン-3-カルボニル)(ピペリジン-1-イルスルホニル)アミド</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30–8.28 (1H, d), 7.93 (1H, s), 7.33–7.27 (1H, m), 7.21 (1H, bs), 7.16–7.10 (1H, m), 6.89–6.85 (1H, m), 6.15–6.14 (1H, d), 5.13–5.11 (1H, d), 3.82–3.79 (1H, t), 3.44–3.38 (1H, q), 3.02 (4H, t), 2.04–1.89 (3H, m), 1.53–1.51 (4H, m), 1.43–1.42 (2H, m); MS (ESI): m/z 489.8	30 40

## 【 0 5 3 2】

## 実施例-144

TR-FRETアッセイを用いたインビトロTrkA阻害活性の決定

化合物を、TrkAキナーゼを用いるTR-FRETアッセイにおいてスクリーニングした。5ngのTrkA[Upstate,USA]キナーゼをアッセイに使用した。化合物を、キナーゼと共に20 ~ 35

にて30分間インキュベートした。インキュベーションの後、基質混合物[40nM Ultra lightポリGT(Perkin Elmer,USA)および500  $\mu$ M ATP]を加えた。30分後に40mM EDTAを添加することにより上記の反応を停止させた。Eu標識した抗ホスホチロシン抗体[Perkin Elmer,USA]を0.5nMで添加し、615nm/665nmにおける蛍光放射[340nmにおける励起]を測定した。化合物を最初に、100nM、1  $\mu$ Mおよび10  $\mu$ Mの濃度においてスクリーニングした。1  $\mu$ MのTrkAにおいて>25%阻害を有する強力な化合物を、全用量応答研究に採用した。アッセイ中の最終DMSO濃度は1%であった、 $IC_{50}$ の決定のために、20mMのDMSOストック溶液から1/3倍連続希釈を行った。これらの2  $\mu$ lを、20  $\mu$ lの反応混合物を含む試験ウェルに移した[合計反応容積22  $\mu$ l]。Perkin Elmer Wallac 1420 Multilabel Counter Victor 3において蛍光を測定した。 $IC_{50}$ は、GraphPad Prismソフトウェアバージョン5を用いて、シグモイド曲線フィッティング方程式に用量応答のデータをフィットさせることによって決定した。

#### 【0533】

このプロトコルを用いると、本明細書中に記載され、そしてさらに上で例示されたような種々の化合物がTrkAに対して阻害効果を示すことが分かった(表2)。

#### 【0534】

本明細書に記載される実施例2、7、8、9、10、25、31、39、40、41、52、57、59、65、70、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、87、88、89、90、91、94、128、132、136、137、138、139、140、141、142および143は、約50nM未満もしくは約50nMと同等のTrkA阻害のインビトロ $IC_{50}$ 値を示した；

本明細書に記載される実施例4、26、34、35、38、44、45、46、47、60、63および134は、約50nm～約100nmの間のTrkA阻害活性のインビトロ $IC_{50}$ 値を示した；

本明細書に記載される実施例1、3、5、6、11、12、13、14、19、20、22、23、24、27、28、29、32、33、36、37、43、49、50、54、56、61、62、66、71、72、75、86、93、130および133は、約100nm～約500nmの間のTrkA阻害活性のインビトロ $IC_{50}$ 値を示した；

本明細書に記載される実施例15、21、30、48、58、67、68、69および131は、約500nm～約1  $\mu$ Mの間のTrkA阻害活性のインビトロ $IC_{50}$ 値を示した；

本明細書に記載される実施例16、17、18、51、53、55および135は、約1  $\mu$ M～約10  $\mu$ Mの間のTrkA阻害活性のインビトロ $IC_{50}$ 値を示した。

#### 【0535】

##### 実施例-145

安定性プロトコル：ラット肝ミクロソーム(RLM)およびヒト肝ミクロソーム(HLM)を用いた代謝安定性。

#### 【0536】

このアッセイは、プールした雄性ラット肝ミクロソーム(SOPに従って社内で調製した)、プールされたヒト肝ミクロソーム(XENOTECH; Batch No-H0630-1110189))を用いて行った。100  $\mu$ lの反応は、バッファ中に1  $\mu$ Mの化合物、0.3mg/mlのミクロソームタンパク質および両方の補因子(1mM NADPH)を含み、そしてこの混合物を、様々な時点(0、15、30、45、60および90分)でインキュベートした。等容積のアセトニトリル含有内部標準(Telmesartin)を添加することによりこの反応を停止させた。沈殿したタンパク質を遠心分離により除去し、そして上清をLC/MS-MS法で分析した。残存する親化合物の割合を以下の式(%残存する親化合物=(時間xにおけるピーク面積/T0におけるピーク面積)  $\times$  100)を用いた分析により定量した。以下の式を用いて固有クリアランスを計算した。

$CL_{int,app} : (0.693/\text{インビトロ}t_{1/2})(\text{インキュベーション容積}/\text{ミクロソームタンパク質のmg数})(45\text{mgのミクロソームタンパク質}/\text{肝臓のグラム数})(20^a\text{gの肝臓}/\text{体重(kg)})$

a: ヒトおよびラットについてそれぞれ20および45gの肝臓/体重(kg)を使用した(Lu Cら、DMD,2006)。

#### 【0537】

生体分析：これは、逆相カラム(Zorbax Eclipse XDB C18,50x4.6mm,5  $\mu$ m)上のAgilent Technologies 1100シリーズHPLCに連結させたApplied Biosystems API 4000を

用いて、多重反応モニタリングモード（ネガティブモード）で実施した。セレコキシブを、インピトロおよびインピボの両方の実験における内部標準として用いた。移動相は、0.05%モノフルオロ酸性水とアセトニトリル(10:90)を0.6ml/分の流速で用いた。注入容積は10  $\mu$ lとして維持した。

【0538】

本明細書に記載される実施例1、2、3、4、10、24、25、26、35、38、39、40、42、43、45、46、50、52、57、59、65、74、75、76、77、78、79、91、96、102、106、107、121、122および124は、ヒト肝ミクロソームを使用することによって、>80の代謝安定性半減期を示した。

【0539】

10

実施例-146：見かけの水溶解度アッセイ：

試験化合物または参照標準物質の10mM DMSO溶液を、深底96ウェルプレート中のDulbeccoのリン酸緩衝生理食塩水pH7.4(DPBS)およびDMSOに加えて、200  $\mu$ Mの濃度の理論濃度を生じた。この溶液を、25℃にて16時間振盪（200rpm, 1kaプレートシェーカー）することによって平衡化させた。溶けていない化合物を遠心分離により除去し、そして上清をHPLC-UVにより分析した。このアッセイは二連で行った。水溶解度は、以下の式：

$$\text{水溶解度} = 200 \mu \text{M} \times \text{PA}_{\text{PBS}} / \text{PA}_{\text{DMSO}}$$

を用いて計算した。

【0540】

ここで $\text{PA}_{\text{PBS}}$ および $\text{PA}_{\text{DMSO}}$ は、それぞれ、2% DMSOを含むPBS中の試験化合物および100% DMSO中の試験化合物の分析からのピーク面積である。

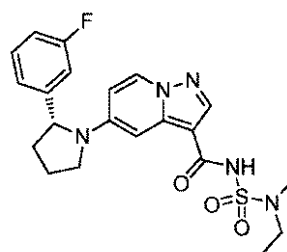
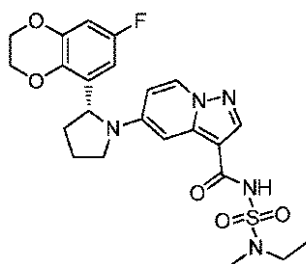
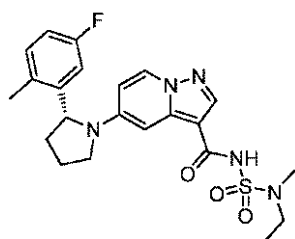
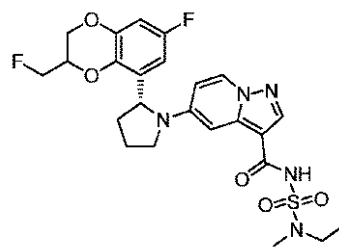
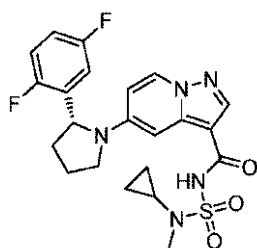
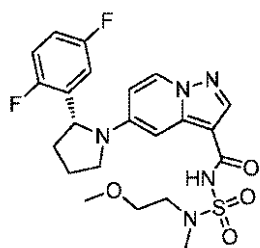
20

【0541】

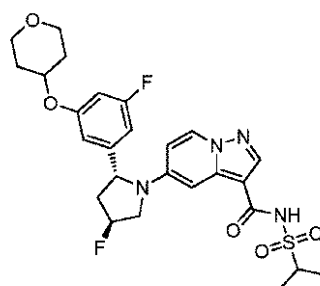
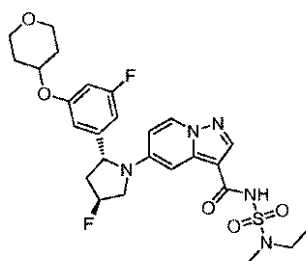
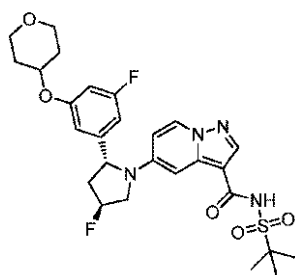
本願は、先の実施例のうちの特定のものによって説明されたが、本願は、それらの特定のものにより限定されると解釈されるべきではない。むしろ、本願は、本明細書中で上に開示されたような総括的範囲を包含する。種々の改変および実施形態が、その趣旨および範囲から逸脱することなくなされ得る。例えば、以下の化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能な溶媒和物、またはその立体異性体もまた、本願の範囲に含まれる。

【0542】

【化 1 1 5】



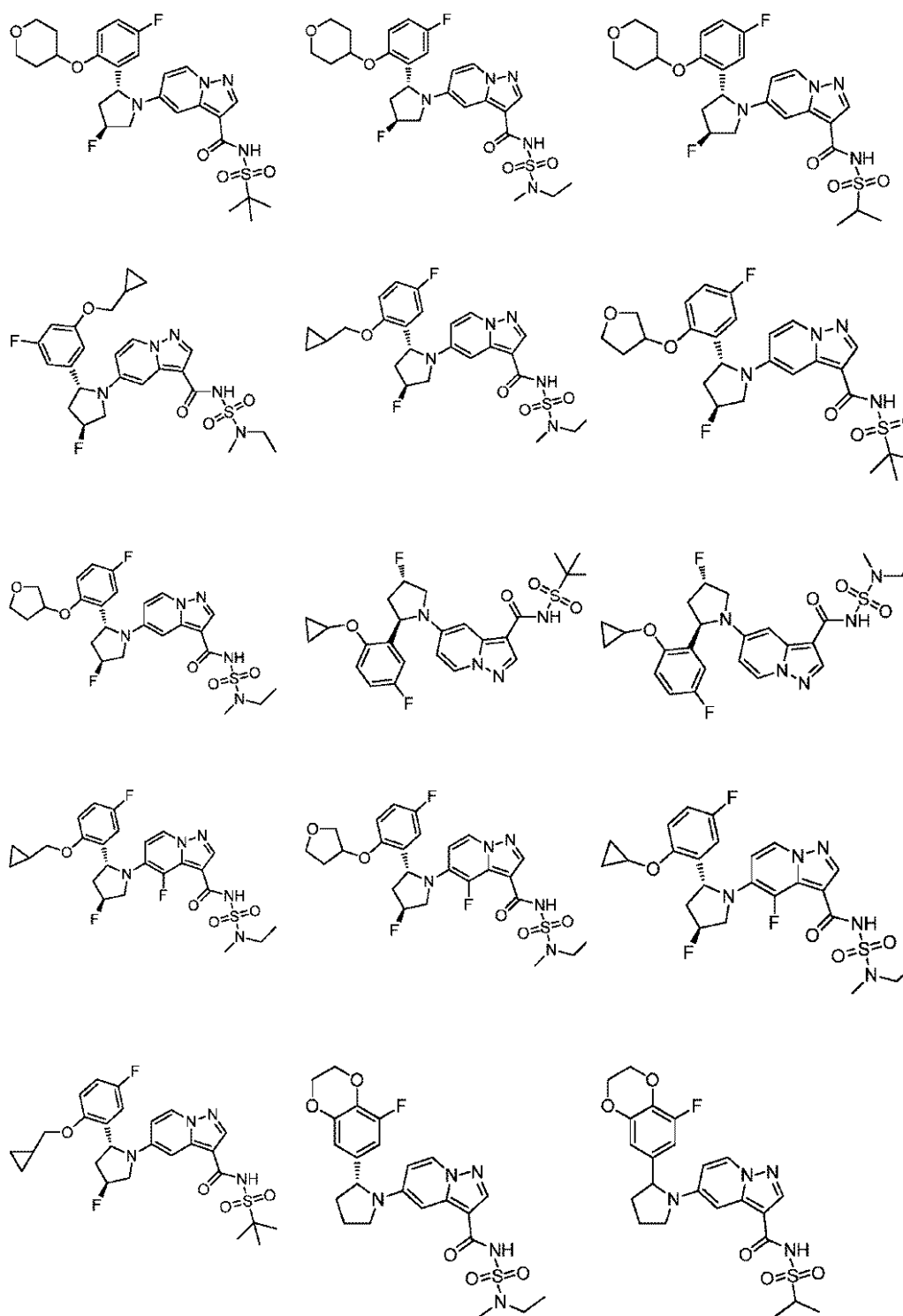
10



20

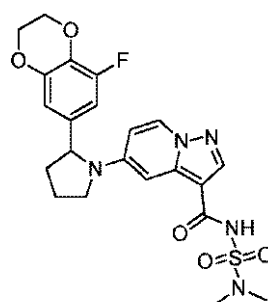
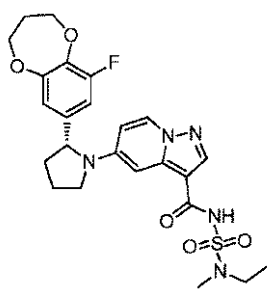
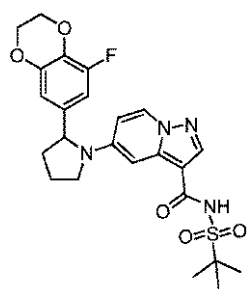
【 0 5 4 3】

## 【化 1 1 6】

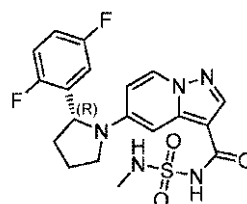
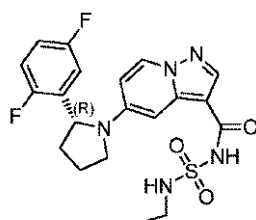
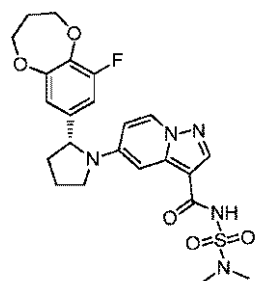


## 【 0 5 4 4 】

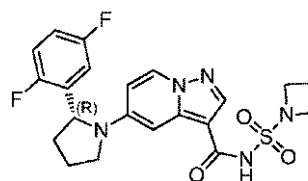
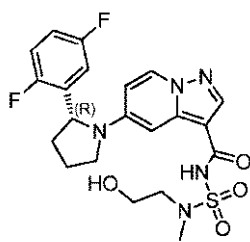
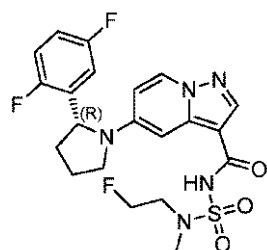
## 【化 1 1 7】



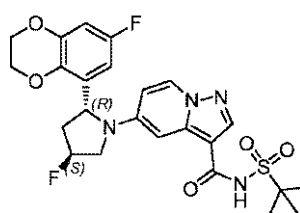
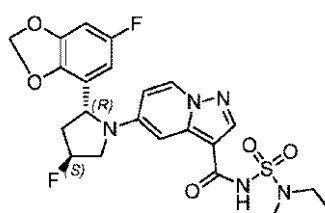
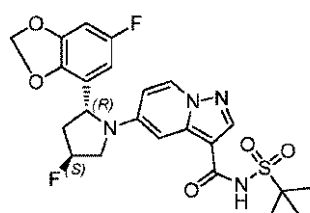
10



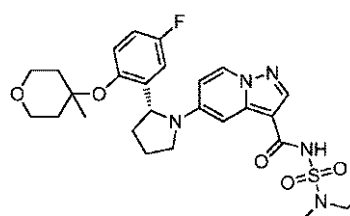
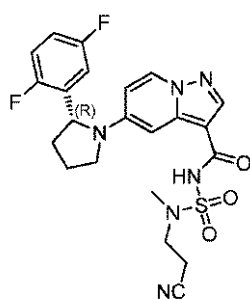
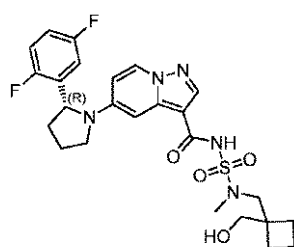
20



30



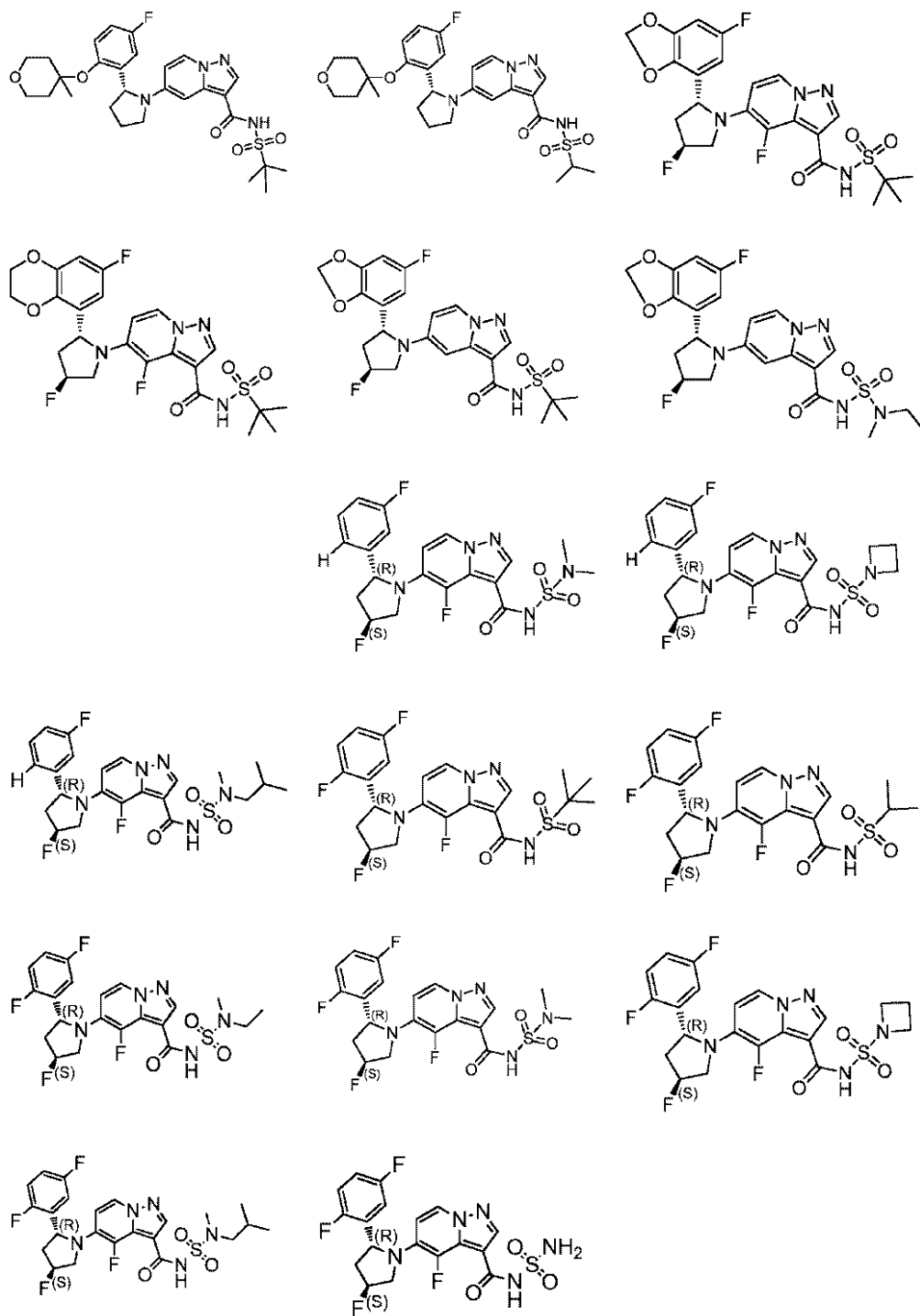
40



## 【 0 5 4 5 】



## 【化 1 1 8】



10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 19/04	
	A 6 1 P 33/00	
	A 6 1 P 25/06	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 サスマル, プラディブ クマール

インド国 アンドーラ プラデシュ, ハイドラバード 500 049, ミヤプール, エス  
エムアール ピナイ シティ, ブロック2ビー/フラット 706

(72)発明者 アハメド, シャハダット

インド国 カルナタカ, バンガロール 560 037, マラサリ, プルバ ファウンテン  
スクエア, ハウス ナンバー キュー1002

(72)発明者 テヒム, アショク

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07450, リッジウッド, エヌ. ウォルナット ス  
トリート 246

(72)発明者 パラドカール, ビディヤダール

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08876, ブランチバーグ, パイン リッジ ドライ  
ブ 3

(72)発明者 ダッタトレヤ, ブラサナ エム.

インド国 アンドーラ プラデシュ, ハイドラバード 500 049, ミヤプール, マユ  
リ ナガール, マユリ エンクレーブ, 100 エイチ.アイ.ジー., フラット 101

(72)発明者 マビナハリ, ナンジェゴウダ ジャガデーシュ

インド国 カルナタカ, バンガロール 560 070, パナシャンカリ 2エヌディー ス  
テージ, 31エスティー クロス, 12ティーエイチ メイン, ナンバー 1742

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2012/116217(WO, A1)

特表2009-518340(JP, A)

国際公開第2010/048314(WO, A1)

特表2005-533040(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )