

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6242885号  
(P6242885)

(45) 発行日 平成29年12月6日 (2017. 12. 6)

(24) 登録日 平成29年11月17日 (2017. 11. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 H

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/497 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 13 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-519067 (P2015-519067)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月26日 (2013. 6. 26)  
 (65) 公表番号 特表2015-521645 (P2015-521645A)  
 (43) 公表日 平成27年7月30日 (2015. 7. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/063354  
 (87) 国際公開番号 W02014/001377  
 (87) 国際公開日 平成26年1月3日 (2014. 1. 3)  
 審査請求日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)  
 (31) 優先権主張番号 61/664, 840  
 (32) 優先日 平成24年6月27日 (2012. 6. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 306021192  
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハーー 4 O 7 O パーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラッセ 1 2 4 番  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者 ドゥ, スティーヴン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 80, サウス サンフランシスコ, デ  
 ィーエヌエー ウェイ 1, ジェネンテ  
 ック, インコーポレイテッド

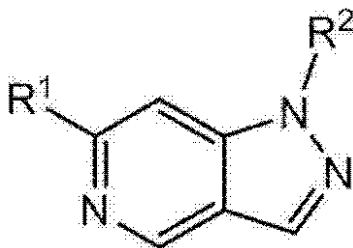
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-アザインダゾール化合物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

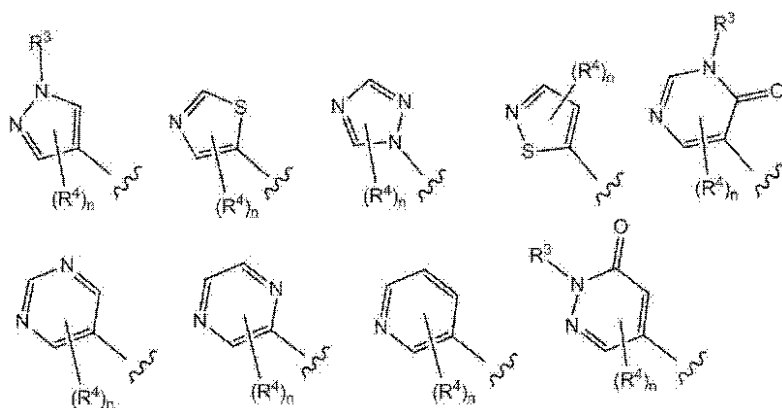
式 I :



I

[式中、

R<sup>1</sup> が構造 :



10

から選択され、

ここで波線が結合部位を示し；

$R^3$  が H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、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、シクロヘプチル及びオキセタニルから選択され；

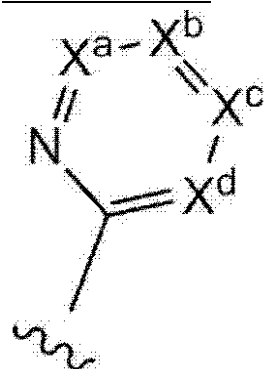
20

$R^4$  が独立に F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、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、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、(ピペリジン-4-イル)エチル、ピラニル、(ピペリジン-4-イル)メチル、モルホリノメチル及びモリホリノから選択され；かつ

30

$n$  が 0、1、2 又は 3 であり；

$R^2$  が構造：



40

50

を有する 6 員ヘテロアリアルであり、

ここで波線が結合部位を示し；

$X^a$  が N 又は  $CR^a$  であり；

$X^b$  が N 又は  $CR^b$  であり；

$X^c$  が N 又は  $CR^c$  であり；

$X^d$  が N 又は  $CR^d$  であり；

ここで  $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$  及び  $X^d$  の 0 又は 1 個が N であり；

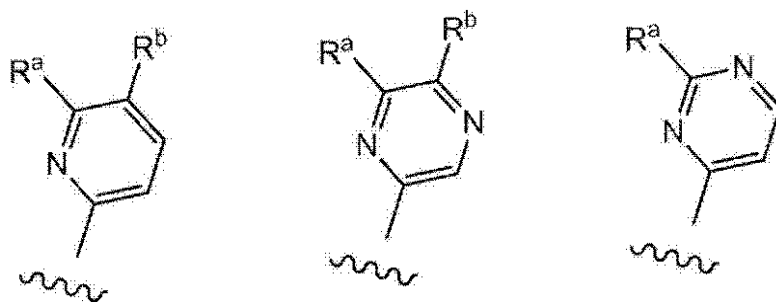
$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $R^d$  が独立に H、 $C_2-C_{20}$  ヘテロシクリル及び  $-NH(C_2-C_{20}$  ヘテロシクリル) から選択され、ここでヘテロシクリルが F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、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、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、(ピペリジン-4-イル)エチル、ピラニル、(ピペリジン-4-イルメチル)、モルホリノメチル及びモリホリノから選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；又は

ここで  $X^a$  が  $CR^a$  でありかつ  $X^b$  が  $CR^b$  でありかつ  $R^a$  及び  $R^b$  が 6 員環を形成する]

から選択される化合物、並びにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

$R^2$  が構造：



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

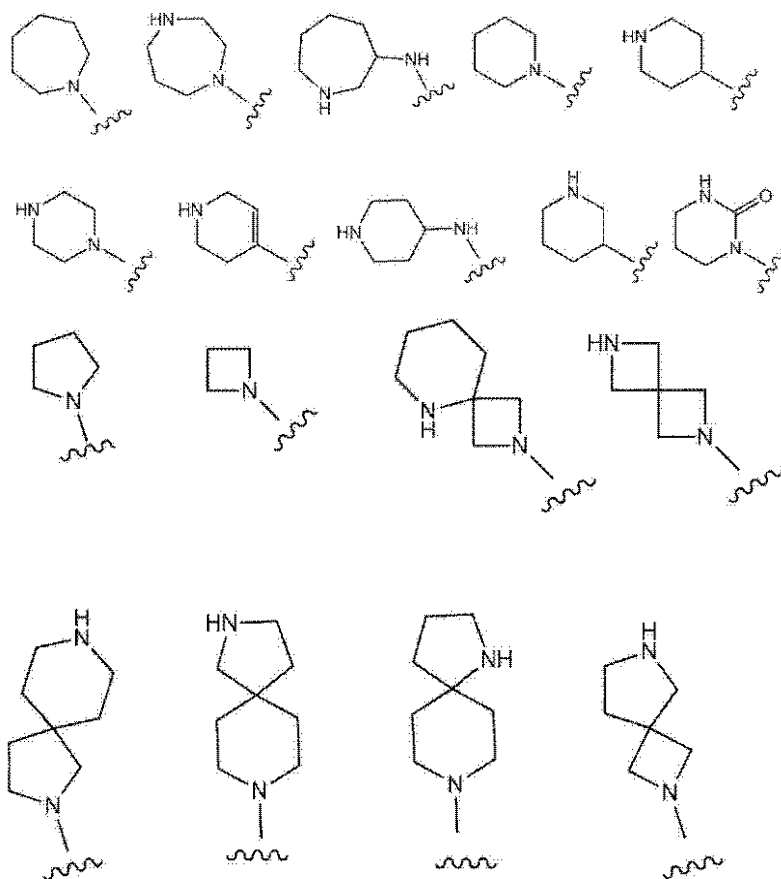
$R^a$  が構造：

10

20

30

40



10

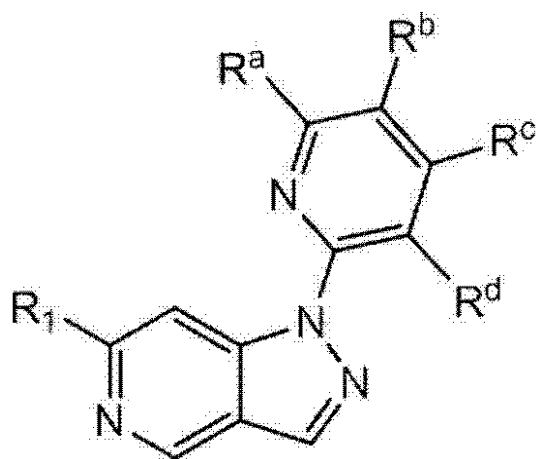
20

から選択されるヘテロシクリルであり、

前記ヘテロシクリルがF、-OH、-OCH<sub>3</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及びオキセタン-3-イルから独立に選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式I a：



30

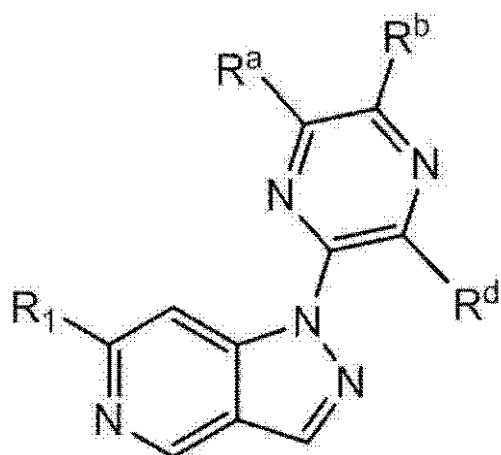
40

I a

の構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

式I b：



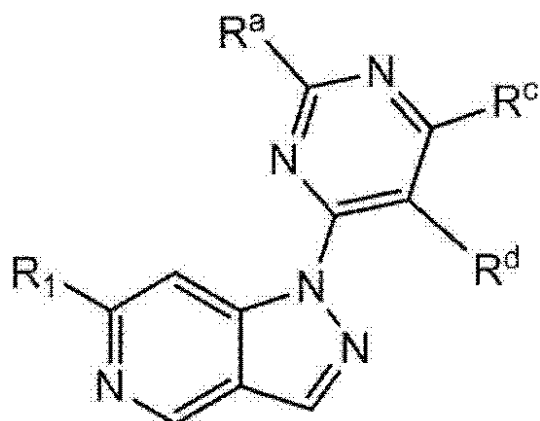
10

I b

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I c :



20

I c

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾ  
ロ[4,3-c]ピリジン、6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル  
-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピ  
リジル]-6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(5-エチ  
ル-3-ピリジル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  
、6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾ  
ロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジ  
ン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール、(3R)-1-[6-[6-(5-イソ  
プロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-  
3-アミン、(3S)-1-[6-[6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリ  
ジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2  
-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]チアゾール、(3R)-1-[6-(6-チア  
ゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミ  
ン、6-(5-シクロプロピル-3-ピリジル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピ  
ラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(5-シクロプロピル-3-ピリジル)-1-[6-(1,4-ジア  
ゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-[(3S)-3-メチル  
ピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-[5-(オキセタン-3-イル)-3-ピリジル]ピラゾ

30

40

50

ロ[4, 3-c]ピリジン、6-[5-(オキセタン-3-イル)-3-ピリジル]-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-[6-[6-(5-シクロプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1, 4-ジアゼパン-6-オール、1-[6-[6-[5-(オキセタン-3-イル)-3-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1, 4-ジアゼパン-6-オール、(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[5-(オキセタン-3-イル)-3-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、3-メチル-5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]イソチアゾール、5-[1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-イソチアゾール、(S)-1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1, 4-ジアゼパン-6-オール、(R)-1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1, 4-ジアゼパン-6-オール、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、(3S)-1-[6-[6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-1-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、(3S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-オール、(3R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-オール、1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-オール、6-(6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-[6-(3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-アミン、(3S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、(3R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、(3S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン、(3R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン、(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-4-アミン、1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(5-メチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-[6-[(3R)-3-エチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、N-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-3-アミン、1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-6-ピラジン-2-イル-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、6-(1-tert-ブチルピラゾール-4-イル)-1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、6-(1-シクロブチルピラゾール-4-イル)-1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、5-[1-[6-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル]-2-メチル-ピリダジン-3-オン、6-(6-エチルピラジン-

10

20

30

40

50

2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、3-エチル-5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-オン、2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラゾール-1-イル]エタノール、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2-フルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル、(3S)-1-[6-[6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2-メチルスルホニルエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(オキセタン-3-イルメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラゾール-1-イル]アセトアミド、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-[1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-4-イル]-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、3-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-5-メチル-ピリジン-2-オール、6-(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(4-ピペリジル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン、(3R)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン、1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(6-tert-ブチルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-[6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-ピリミジン-5-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-カルボニトリル、1-[6-(1,4-ジアゼパン-6-1-イル)ピラジン-2-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-

10

20

30

40

50

イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[  
 6-(5-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イ  
 ル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]  
 -6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S)-1-[3-メトキシ  
 シ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリ  
 ジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-  
 c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-3-アミン、(R)-1-(6-(6-(1-(2,2,  
 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-  
 1-イル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、(S)-1-(6-(6-(1-(2,  
 2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ  
 ン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、6-[6-(6-メチルピラ  
 ジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル  
 ]-N-(4-ピペリジル)ピリジン-2-アミン、1-[6-[(2R)-2-メチルピペラジン-1-イ  
 ル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S  
 ,5S)-5-フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリ  
 ジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-(3-メチルピペラジン-1-  
 イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-  
 [6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジ  
 ル]ピペリジン-4-アミン、2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾ  
 ロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-[(2S)-  
 2-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾ  
 ロ[4,3-c]ピリジン、1-[5-シクロプロピル-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリ  
 ジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(3S,5R)-5-  
 フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イ  
 ル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、2-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラ  
 ザロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、8-  
 -[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジ  
 ル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、2-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-6-[6-  
 (6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボ  
 ニトリル、(5S)-5-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-  
 c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン、2-メチル-1-[6-[6-(6-メ  
 チルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-  
 3-アミン、2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
 リジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(  
 6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリ  
 ジン-3-アミン、4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  
 -1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-5-オン、1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチ  
 ルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼ  
 パン-6-オール、5-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3  
 -c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-ピラジン-2-アミン、5-[1-[6-[(3S)-3-アミノ  
 -1-ピペリジル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-ピラジ  
 ン-2-アミン、3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-  
 1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンアミン、3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル  
 )ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンアミン、3-[6-[  
 6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シ  
 クロヘキサンアミン、3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリ  
 ジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンアミン、1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.4  
 ]オクタン-6-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]  
 ピリジン、(3S)-1-[3-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,  
 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、8-[6-[6-(6-メチル

10

20

30

40

50

ピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,8-ジアザス  
 ピロ[4.5]デカン、1-[6-(2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ピリジ  
 ル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、[2-[(3S)-3-ア  
 ミノ-1-ピペリジル]-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  
 -1-イル]-3-ピリジル]メタノール、1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ  
 [4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパ  
 ン-6-オール、(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
 リジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、(5S)  
 -5-アミノ-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
 リジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン、(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(  
 6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピ  
 ペリジン-3-アミン、3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-5-[6-(6-メチルピラジ  
 ン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オール、1-[6-(1,4-  
 ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-  
 c]ピリジン、(3S)-3-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,  
 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン、(3S)-1-[3-クロロ-6-  
 [6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イ  
 ル]ピペリジン-3-アミン、(3S)-1-[3-(ジフルオロメチル)-6-[6-(6-メチルピラ  
 ジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミ  
 ン、(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
 リジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン、1-[6-[6-(1-メチルピラ  
 ザール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン  
 -6-オール、4-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-  
 1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-4-オール、1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル  
 )ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール、1-  
 [6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリ  
 ジル]ピロリジン-3,4-ジオール、3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-1-メチル-5-  
 [6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-2-オン、  
 1-[3-メトキシ-6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]  
 ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール、1-  
 [6-(アゼパン-4-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,  
 3-c]ピリジン、1-[6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチル  
 ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[3-メトキシ-6-[6-[1-(2,2,  
 2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-  
 -ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール、(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-  
 メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペ  
 リジン-3-アミン、(S)-2-((6-(1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]  
 ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)-1-フェニルエタンアミン、6-(6-メチル  
 ピラジン-2-イル)-1-[6-[4-(オキセタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-  
 -ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-1-メチ  
 ル-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン  
 -2-オン、3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-1-メチル-5-[6-(1-メチルピラゾ  
 ール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オン、3-[(3R)-3-  
 アミノ-1-ピペリジル]-1-メチル-5-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,  
 3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オン、(R)-2-((6-(1-(2-フルオロフェニル)-  
 1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)-1-フェニルエタ  
 ンアミン、(3S)-3-アミノ-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラ  
 ザロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン、1-(6-(2,6-ジ  
 アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)  
 -1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリ

10

20

30

40

50

ジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-アミン、(S)-6-メチル-1-(  
 6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[  
 4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、(R)-6-  
 メチル-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1  
 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、  
 (3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-  
 イル]-4-(オキセタン-3-イル)-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン、1-[3-メトキシ-  
 6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジ  
 ル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン、1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾ  
 ロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン、1-[6  
 -[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジ  
 ル]アゼチジン-3-オール、3-(6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-メチル-  
 5-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-  
 2-オン、1-[6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ  
 [4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-オール、[1-[6-[6-(1-メ  
 チルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジ  
 ン-3-イル]メタンアミン、1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-  
 c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-アミン、1-[6-[6-[1-(2,2,2-  
 トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピ  
 リジル]アゼチジン-3-アミン、1-[6-(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)-2-ピリジ  
 ル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(R)-1-(3-メチル-  
 6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[  
 4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、(S)-1-  
 (6-(6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,  
 2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ  
 ジン、[1-[6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[  
 4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-イル]メタンアミン、(S)-1-  
 (3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1  
 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール、  
 (R)-1-(6-(6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-  
 6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,  
 3-c]ピリジン、3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジ  
 ン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-オール、1-[6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]  
 ノナン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]  
 ピリジン、1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-[1-  
 -(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-  
 [6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾ  
 ール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン  
 -2-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピ  
 ラゾロ[4,3-c]ピリジン、3-(アミノメチル)-1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-  
 イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル  
 ]アゼチジン-3-オール、(S)-1-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)ピリジン-  
 2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(R)-1-  
 -(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン  
 -2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピ  
 リジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]メタノール、1-(6-ピ  
 ペラジン-1-イル-2-ピリジル)-6-(6-ビニルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
 リジン、6-(6-クロロピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピ  
 ラゾロ[4,3-c]ピリジン、6-(6-ベンジルオキシピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジ  
 ン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-[6-[1-(6-ピペラジン-1-

10

20

30

40

50

イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール、2-[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]オキシエタノール、6-[6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、[(2S)-1-[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]ピロリジン-2-イル]メタノール、1-[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]アゼチジン-3-オール、2-[[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]エタノール、(1S,2S)-2-[[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]シクロペンタノール、6-[6-(アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、N-エチル-6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-アミン、2-[6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]オキシエタンアミン、6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-1H-ピラジン-2-オン、3-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-オール、(S)-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、(R)-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン、6-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルバルデヒド、(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メタンアミン、1-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-(6-(3-フルオロピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1-(6-(3-メトキシピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、N,N-ジメチル-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン、N-メチル-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン、(R)-1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-オール、(S)-1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-オール、3-(6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-オール、及び3-(6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)プロパン-1-オールから選択される、化合物。

【請求項8】

(S)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン、(R)-(3-アミノピペリジン-1-イル)(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン、(1S,2S)-2-(6-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イルオキシ)シクロペンタンアミン、3-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)シクロヘキサンアミン、1-(6-(4-フルオロピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、(1S,2S)-N1-(6-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)シクロペンタン-1

10

20

30

40

50

, 2-ジアミン、N-(アゼチジン-3-イル)-6-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-アミン、6-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、3-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)シクロヘキサミン、3-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)シクロヘキサミン、1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3, 4-ジオール、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリダジン、1-(2-フルオロフェニル)-6-(1-メチル-5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、6-(6-エチニルピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1-(4-(1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-4-アミン、及び1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-(プロパ-1-イニル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンから選択される、化合物。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、滑剤、希釈剤又は賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

化学療法剤を更に含む、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択される疾患又は障害の治療に使用するための、請求項 9 に記載の薬学的組成物であって、前記疾患又は障害が P i m キナーゼによって媒介される薬学的組成物。

【請求項 12】

癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害を治療するための医薬の製造における請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物の使用であって、前記医薬が P i m キナーゼを媒介する使用。

【請求項 13】

癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害の治療に使用するための請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記医薬が P i m キナーゼを媒介する化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的に P i m キナーゼ (P i m-1、P i m-2 及び／又は P i m-3) 阻害剤によって媒介される障害を治療するための、したがって、癌治療剤として有用な 5-アザインダゾール化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、より具体的には薬学的組成物、並びに種々の形態の癌及び過剰増殖性障害を治療するために同化合物を単独で又は併用して使用する方法、並びに哺乳動物細胞又は関連する病理学的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボ診断又は治療のために該化合物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

P i m キナーゼは、遺伝子 P i m-1、P i m-2 及び P i m-3 によってコードされる 3 種の関連性の高いセリン及びトレオニンプロテインキナーゼのファミリーである。これらの遺伝子名は、挿入が P i m キナーゼの過剰発現、及びトランスジェニック M y c 駆動リンパ腫モデルにおけるデノボ T 細胞リンパ腫又は腫瘍形成の劇的加速をもたらす、マウスモロニーウイルスの頻繁な組込み部位であるプロウイルス挿入モロニー (P r o v i r

10

20

30

40

50

al Insertion Moloney) という句に由来する (Cuypers等(1984) Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten等(1985) EMBO J. vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt等(1995) EMBO J. vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers等(2002) Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen等(1991) Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52)。これらの実験は、癌遺伝子 c-Myc との相乗作用を明らかにし、Pimキナーゼの阻害が治療利益を有し得ることを示唆している。

#### 【0003】

マウス遺伝学は、Pimキナーゼの拮抗が許容できる安全プロファイルを有し得ることを示唆している; Pim1<sup>-/-</sup>; Pim-2<sup>-/-</sup>、Pim-3<sup>-/-</sup>マウスノックアウトは、野生型同腹子よりわずかに少ないが生存可能である (Mikkers等(2004) Mol Cell Biol vol. 24 (13) pp. 6104-154)。3つの遺伝子は、プロテインキナーゼドメインを含むが、明らかに認識可能な制御ドメインを含まない6種のタンパク質アイソフォームを生じる。全6種のアイソフォームは、活性のために翻訳後修飾を要さない恒常的活性型プロテインキナーゼであり、したがって、Pimキナーゼは主に転写レベルで制御される (Qian等(2005) J Biol Chem, vol. 280 (7) pp. 6130-7)。Pimキナーゼ発現は、サイトカイン及び増殖因子受容体によって高度に誘導性であり、PimはStat3及びStat5を含むStatタンパク質の直接の転写標的である。例えば、Pim-1は、gp130媒介性Stat3増殖シグナルに必要とされる (Aksoy等(2007) Stem Cells, vol. 25 (12) pp. 2996-3004; Hirano等(2000) Oncogene vol. 19 (21) pp. 2548-56; Shirogane等(1999) Immunity vol. 11 (6) pp. 709-19)。

#### 【0004】

Pimキナーゼは、PI3k/Akt/mTORシグナル伝達軸と並行して細胞増殖及び生存経路において機能する (Hammerman等(2005) Blood vol. 105 (11) pp. 4477-83)。実際、Bad及びeIF4E-BP1を含むPI3k軸のリン酸化標的のいくつかは、細胞増殖及びアポトーシス制御因子であり、またPimキナーゼのリン酸化標的でもある (Fox等(2003) Genes Dev vol. 17 (15) pp. 1841-54; Macdonald等(2006) Cell Biol vol. 7 pp. 1; Aho等(2004) FEBS Letters vol. 571 (1-3) pp. 43-9; Tamburini等(2009) Blood vol. 114 (8) pp. 1618-27)。Badのリン酸化はBcl-2活性を増加させ、よって細胞生存を促進するため、Pimキナーゼは細胞生存に影響を及ぼし得る。同様に、mTOR又はPimキナーゼによるeIF4E-BP1のリン酸化は、eIF4Eの抑制を引き起こし、mRNA翻訳及び細胞増殖を促進する。更に、Pim-1はCDC25A、p21及びCdc25Cのリン酸化を通して細胞周期進行を促進することが認識されている (Mochizuki等(1999) J Biol Chem vol. 274 (26) pp. 18659-66; Bachmann等(2006) Int J Biochem Cell Biol vol. 38 (3) pp. 430-43; Wang等(2002) Biochim Biophys Acta vol. 1593 (1) pp. 45-55)。

#### 【0005】

Pimキナーゼは、c-Myc駆動及びAkt駆動腫瘍を有するトランスジェニックマウスモデルで相乗作用を示す (Verbeek等(1991) Mol Cell Biol vol. 11 (2) pp. 1176-9; Allen等 Oncogene (1997) vol. 15 (10) pp. 1133-41; Hammerman等(2005) Blood vol. 105 (11) pp. 4477-83)。Pimキナーゼは、Flt3-ITD、BCR-abl及びTel-Jak2を含む急性骨髄性白血病 (AML) で同定された癌遺伝子の形質転換活性に関与している。BaF3細胞におけるこれらの癌遺伝子の発現は、Pim-1及びPim-2発現の上方制御をもたらし、IL-3非依存性増殖をもたらし、引き続くPim阻害がアポトーシス及び細胞増殖停止をもたらす (Adam等(2006) Cancer Research 66 (7): 3828-35)。Pim過剰発現及び調節不全はまた、白血病及びリンパ腫 (Amson等(1989) Proc Natl Acad Sci USA 86 (22): 8857-61; Cohen等(2004) Leuk lymphoma 45 (5): 951-5; Huttman等(2006) Leukemia 20 (10): 1774-82) 並びに多発性骨髄腫 (Claudio等(2002) Blood 100 (6): 2175-86) を含む多くの造血性癌で頻度の高い事象としても有名である。Pim1は、過剰発現し、前立腺癌進行と相関することが示されている (Cibull等(2006) J Clin Pathol 59 (3): 285-8; Dhanasekaran等(2001) Nature vol. 412 (6849): 822-6

10

20

30

40

50

）。P i m 1 発現は、疾患進行を伴うマウスモデルで増加する（Kim等(2002) Proc Natl Acad Sci USA 99 (5): 2884-9）。P i m-1 は、c-M y c 駆動遺伝子サインを有するヒト前立腺腫瘍サンプルのサブセットで最も高度に過剰発現するm R N Aであると報告されている（Ellwood-Yen等(2003) Cancer Cell 4 (3): 223-38）。P i m-3 はまた、膵癌及び肝細胞癌で過剰発現し、機能的役割を有することが示されている（Li等(2006) Cancer Research 66 (13): 6741-7; Fujii等(2005) Int J Cancer 114 (2): 209-18）。

#### 【0006】

腫瘍学治療及び診断用途の他に、P i mキナーゼは正常な免疫系機能において役割を果たし得るので、P i mの障害が炎症、自己免疫状態、アレルギー及び臓器移植のための免疫抑制を含むいくつかの異なる免疫学的病態のための治療となり得る（Aho等(2005) Immunology 116 (1):82-8）。

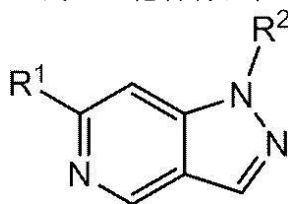
#### 【発明の概要】

#### 【0007】

本発明は、P i mキナーゼ（P i m-1、P i m-2 及び／又はP i m-3）阻害剤によって媒介される障害を治療するための5-アザインダゾール化合物、すなわち式 I の化合物に関する。

#### 【0008】

式 I の化合物は、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（5-アザインダゾール）構造：



I

を有し、またその立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び薬学的に許容される塩である。R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> を含む種々の置換基は、本明細書で定義される通りである。

#### 【0009】

本発明の一態様は、式 I の化合物と、薬学的に許容される担体、滑剤、希釈剤又は賦形剤とを含む薬学的組成物である。薬学的組成物は、化学療法剤を更に含む得る。

#### 【0010】

本発明は、P i mキナーゼによって媒介される疾患又は障害を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物を、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択される疾患又は障害を有する患者に投与することを含む方法を含む。本方法は、化学療法剤、抗炎症剤、免疫調節剤、神経栄養因子、心血管疾患の治療剤、肝疾患の治療剤、抗ウイルス剤、血液障害の治療剤、糖尿病の治療剤及び免疫不全障害の治療剤から選択される追加の治療剤を更に投与することを含む。

#### 【0011】

本発明は、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害を治療するための医薬の製造における式 I の化合物の使用を含み、該医薬は P i mキナーゼを媒介する。

#### 【0012】

本発明は、P i mキナーゼによって媒介される状態を治療するためのキットであって、a) 式 I の化合物を含む第 1 の薬学的組成物と；b) 使用のための説明書とを含むキットを含む。

#### 【0013】

本発明は、医薬として使用するための、並びに癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害及び神経障害から選択され、P i mキナーゼによって媒介される疾患又は障害の治療に使用するための式 I の化合物を含む。

#### 【0014】

本発明は、式 I の化合物を製造する方法を含む。

【発明を実施するための形態】

【0015】

その例が添付の構造及び式で示される本発明の特定の実施態様がここで詳細に参照される。本発明は、列挙された実施態様と併せて記載されるが、本発明をこれらの実施態様に限定することを意図するものではないことが理解されるだろう。それどころか、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、修正物及び同等物を網羅することが意図されている。当業者であれば、本発明の実施に使用され得る、本明細書に記載されるものと類似又は同等の多くの方法及び材料を認識するだろう。本発明は、記載される方法及び材料に決して限定されない。援用される文献、特許及び類似の資料の一又は複数が、限定されないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含む本出願と異なる又は矛盾する場合には、本出願が優先する。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料が本発明の実施又は試験に使用され得るが、適切な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及する全ての刊行物、特許出願、特許及び他の参考文献は、全体が出典明示により援用される。本出願で使用される命名法は、特に指示しない限り、IUPAC組織命名法に基づく。

【0016】

置換基の数を示す場合、「一又は複数の」という用語は、1個の置換基から最大に可能な数の置換までの範囲、すなわち、1個の水素の置き換えから最大で置換基による全水素の置き換えまでを指す。「置換基」という用語は、親分子上の水素原子を置き換える原子又は原子の群を示す。「置換された」という用語は、指定された基が一又は複数の置換基を有することを示す。任意の基が複数の置換基を有し、種々の可能な置換基が提供される場合、置換基は独立に選択され、同じである必要はない。「未置換の」という用語は、指定された基が置換基を有さないことを意味する。「置換されていてもよい」という用語は、指定された基が未置換である、又は可能な置換基の群から独立に選択される一又は複数の置換基により置換されていることを意味する。置換基の数を示す場合、「一又は複数の」という用語は、1個の置換基から最大に可能な数の置換までの範囲、すなわち、1個の水素又は2個、3個若しくは4個などの1個超の置き換え（置換基による全水素の置き換えを含む）を意味する。

【0017】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1から12個の炭素原子 ( $C_1 - C_{12}$ ) の飽和した直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指し、アルキル基は独立に以下に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施態様では、アルキル基は1から8個の炭素原子 ( $C_1 - C_8$ ) 又は1から6個の炭素原子 ( $C_1 - C_6$ ) である。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル (Me、 $-CH_3$ )、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-1-ブチル ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル

( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )、1-ヘプチル、1-オクチルなどが挙げられる。

#### 【0018】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、1から12個の炭素原子( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )の飽和した直鎖又は分岐鎖二価炭化水素基を指し、アルキレン基は独立に以下に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施態様では、アルキレン基は1から8個の炭素原子( $\text{C}_1-\text{C}_8$ )又は1から6個の炭素原子( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )である。アルキレン基の例としては、限定されないが、メチレン( $-\text{CH}_2-$ )、エチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、プロピレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )などが挙げられる。

10

#### 【0019】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素 $\text{sp}^2$ 二重結合を有する2から8個の炭素原子( $\text{C}_2-\text{C}_8$ )の直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指し、アルケニル基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例としては、限定されないが、エチレニル又はビニル( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、アリル( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )などが挙げられる。

#### 【0020】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素 $\text{sp}^2$ 二重結合を有する2から8個の炭素原子( $\text{C}_2-\text{C}_8$ )の直鎖又は分岐鎖二価炭化水素基を指し、アルケニレン基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例としては、限定されないが、エチレニレン又はビニレン( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )、アリル( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ )などが挙げられる。

20

#### 【0021】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素 $\text{sp}$ 三重結合を有する2から8個の炭素原子( $\text{C}_2-\text{C}_8$ )の直鎖又は分岐一価炭化水素基を指し、アルキニル基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。例としては、限定されないが、エチニル( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )、プロピニル(プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )などが挙げられる。

30

#### 【0022】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも1個の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素 $\text{sp}$ 三重結合を有する2から8個の炭素原子( $\text{C}_2-\text{C}_8$ )の直鎖又は分岐二価炭化水素基を指し、アルキニレン基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。例としては、限定されないが、エチニレン( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ )、プロピニレン(プロパルギレン、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ )などが挙げられる。

#### 【0023】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」という用語は、単環式環としては3から12個の炭素原子( $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ )又は二環式環としては7から12個の炭素原子を有する一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環を指す。7から12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]又は[6,6]系として配置され得、9又は10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ[5,6]又は[6,6]系として、あるいは架橋系、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン及びビスクロ[3.2.2]ノナンとして配置され得る。スピロ部分もこの定義の範囲に含まれる。単環式炭素環の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シ

40

50

クロドデシルなどが挙げられる。カルボシクリル基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0024】

「アリール」は、親芳香環系の単一炭素原子から1個の水素原子を除去することによって得られる6-20個の炭素原子( $C_6-C_{20}$ )の一価の芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリール基は、代表的な構造では「Ar」として表される。アリールは、飽和環、部分不飽和環又は芳香族炭素環式環に縮合した芳香環を含む二環式基を含む。典型的なアリール基としては、限定されないが、ベンゼン(フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどから得られる基が挙げられる。アリール基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。

10

#### 【0025】

「アリーレン」は、親芳香環系の2個の炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる6-20個の炭素原子( $C_6-C_{20}$ )の二価の芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリーレン基は、代表的な構造では「Ar」として表される。アリーレンは、飽和環、部分不飽和環又は芳香族炭素環式環に縮合した芳香環を含む二環式基を含む。典型的なアリーレン基としては、限定されないが、ベンゼン(フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどから得られる基が挙げられる。アリーレン基は本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。

20

#### 【0026】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」という用語は本明細書において互換的に使用され、3から約20個の環原子の飽和又は部分不飽和(すなわち、環内に一又は複数の二重及び／又は三重結合を有する)炭素環式基を指し、少なくとも1個の環原子は窒素、酸素、リン及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCであり、一又は複数の環原子は独立に以下に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。複素環は、3から7個の環員(2から6個の炭素原子と、N、O、P及びSから選択される1から4個のヘテロ原子)を有する単環、又は7から10個の環員(4から9個の炭素原子と、N、O、P及びSから選択される1から6個のヘテロ原子)を有する二環、例えば、ビスクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]又は[6,6]系であり得る。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1、3、4、6、7及び9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特に、第13、14、16、19及び28巻; 及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。「ヘテロシクリル」はまた、複素環基が飽和環、部分不飽和環、又は芳香族炭素環式若しくは複素環式環に縮合している基も含む。複素環式環の例としては、限定されないが、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキサチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル、[1,4]ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビスクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビスクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル及びN-ピリジルウレアが挙げられる。スピロ部分もこの定義の範

30

40

50

囲に含まれる。2個の環原子がオキソ(=O)部分で置換された複素環式基の例には、ピリミジノニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルがある。本明細書の複素環基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0027】

「ヘテロアリアル」という用語は、5、6又は7員環の一価芳香族基を指し、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される一又は複数のヘテロ原子を含む5-20個の原子の縮合環系(その少なくとも1つが芳香族である)を含む。ヘテロアリアル基の例には、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル及びフロピリジニルがある。ヘテロアリアル基は独立に本明細書に記載の一又は複数の置換基で置換されていてもよい。

10

#### 【0028】

複素環又はヘテロアリアル基は、可能な場合には、炭素(炭素連結)又は窒素(窒素連結)結合であり得る。例としては限定されないが、炭素結合複素環又はヘテロアリアルは、ピリジンの2、3、4、5又は6位、ピリダジンの3、4、5又は6位、ピリミジンの2、4、5又は6位、ピラジンの2、3、5又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール又はイソチアゾールの3、4又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7又は8位、あるいはイソキノリンの1、3、4、5、6、7又は8位で結合する。

20

#### 【0029】

例としては限定されないが、窒素結合複素環又はヘテロアリアルは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの9位で結合する。

30

#### 【0030】

「治療する」及び「治療」という用語は、治療的処置と予防的(prophylactic/preventative)処置の両方を指し、その目的は、望ましくない生理学的変化又は障害、例えば、癌の発生又は広がりを予防する又は減速させる(減らす)ことである。本発明の目的のために、有利な又は望ましい臨床結果としては、限定されないが、検出可能であれ検出不可能であれ、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化(すなわち、悪化しない)、疾患進行の遅延又は減速、疾患状態の回復又は緩和、及び寛解(部分的であれ全体的であれ)が挙げられる。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予測される生存と比較した場合に生存を延長することを意味することもできる。治療を必要とするものとしては、既に状態又は障害を有するもの、並びにその状態又は障害を有しやすいもの、あるいはその状態又は障害が予防されるべきものが挙げられる。

40

#### 【0031】

「治療上有効量」という句は、(i)特定の疾患、状態又は障害を治療又は予防する、(ii)特定の疾患、状態又は障害の一又は複数の症状を減弱する、回復する又は排除する、又は(iii)本明細書に記載の特定の疾患、状態又は障害の一又は複数の症状の発

50

症を予防する又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬剤の治療上有効量は、癌細胞の数を減少させる；腫瘍サイズを減少させる；周辺器官への癌細胞浸潤を阻害する（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させる）；腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させる）；腫瘍増殖をある程度阻害する；及び／又は癌に伴う症状の一又は複数をある程度軽減することができる。薬剤が増殖を防止する及び／又は既存の癌細胞を死滅させ得る程度まで、これは細胞増殖抑制性及び／又は細胞傷害性であり得る。癌治療に関しては、効能は、例えば、疾患の進行までの期間（TTP）を評価する及び／又は奏功率（RR）を決定することによって測定することができる。

### 【0032】

「癌」という用語は、典型的には無秩序な細胞増殖によって特徴付けられる哺乳動物の生理学的状態を指す又は記述する。「腫瘍」は、一又は複数の癌性細胞を含む。癌の例としては、限定されないが、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、及び白血病又はリンパ性悪性腫瘍が挙げられる。このような癌のより具体的な例としては、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮扁平細胞癌）、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌（gastric/stomach cancer）（胃腸癌を含む）、膵癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮癌、唾液腺癌、腎癌（kidney/renal cancer）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌並びに頭頸部癌が挙げられる。

### 【0033】

「化学療法剤」は、作用機序にかかわらず、癌の治療に有用な化合物である。化学療法剤のクラスとしては、限定されないが、アルキル化剤、代謝拮抗薬、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤及びキナーゼ阻害剤が挙げられる。化学療法剤は、「標的療法」及び従来の化学療法で使用される化合物を含む。化学療法剤の例としては、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ドセタキセル（TAXOTERE（登録商標）、Sanofi-Aventis）、5-FU（フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS番号51-21-8）、ゲムシタビン（GEMZAR（登録商標）、Lilly）、PD-0325901（CAS番号391210-10-9、Pfizer）、シスプラチン（シス-ジアミン、ジクロロ白金（II）、CAS番号15663-27-1）、カルボプラチン（CAS番号41575-94-4）、パクリタキセル（TAXOL（登録商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS番号85622-93-1、TEMODAR（登録商標）、TEMODAL（登録商標）、Schering Plough）、タモキシフェン（(Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブタ-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン、NOLVADEX（登録商標）、ISTUBAL（登録商標）、VALODEX（登録商標））、及びドキシソルピシン（ADRIAMYCIN（登録商標）、Akti-1/2、HPPD及びラパマイシンが挙げられる。

### 【0034】

化学療法剤の更なる例としては、オキサリプラチン（ELOXATIN（登録商標）、Sanofi）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、スーテント（SUNITINIB（登録商標）、SU11248、Pfizer）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、XL-518（MEK阻害剤、Exelixis、国際公開第2007/044515号）、ARRY-886（MEK阻害剤、AZD6244、Array BioPharma、AstraZeneca）、SF-1126（PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceutical

als)、BEZ-235 (PI3K阻害剤、Novartis)、XL-147 (PI3K阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK222584 (Novartis)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパマイシン類似体、mTOR阻害剤 (エベロリムスなど)、MEK阻害剤 (GDC-0973)、Bcl-2阻害剤 (ナビトクラックス、(ABT-263) 又は ABT-199 など)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、GlaxoSmithKline)、ロナファーニブ (SARASAR<sup>TM</sup>、SCH66336、ScheringPlough)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、BAY43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)、CPT-11、Pfizer)、チピファルニブ (ZARNESTRA<sup>TM</sup>、Johnson & Johnson)、ABRAXANE<sup>TM</sup> (クレモフォールフリー)、パクリタキセルのアルブミン遺伝子操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners、Schamberger II)、バンデタニブ (rINN、ZD6474、ZACTIMA (登録商標)、AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、カンフォスアミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEOSAR (登録商標)) ; スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、イムプロスルファン及びピボスルファン; アジリジン、例えば、ベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa) 及びウレドーパ (uredopa); エチレンイミン及びメチルアメラミン (methyllamelamine) (アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンを含む); アセトゲニン (特にブラタシン及びブラタシノン); カンプトテシン (合成類似体トポテカンを含む); ブリオスタチン; カリスタチン; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体を含む); クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン; デュオカルマイシン (合成類似体KW-2189及びCB1-TM1を含む); エリュテロピン; パンクラチスタチン; サルコジクチン (sarcodictyin); スポンジスタチン; ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど); ニトロソウレア (カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチン (ranimnustine) など); 抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、カリケアマイシンγII及びカリケアマイシンωII (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186)); ジネマイシン、ジネマイシンA; ビスホスホネート (クロドネートなど); エスベラマイシン; 並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団)、アクラノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、モルホリノ-ドキシソルビシン、シアノモルホリノ-ドキシソルビシン、2-ピロリノ-ドキシソルビシン及びデオキシドキシソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン (マイトマイシンCなど)、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメ

10

20

30

40

50

クス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗薬、例えば、メトトレキセート及び5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸（frolinic acid）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルニチン；酢酸エリプチニウム；エボチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン（lonidainine）；マイタンシノイド、例えば、マイタンシン及びアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール（mopidanmol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメト（phenamet）；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products、Eugene、OR）；ラゾキサン；リゾキシシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にT-2トキシシン、ベラクリンA、ロリジンA及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン（NAVELBINE（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標）、Roche）；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レイノイン酸；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体が挙げられる。

### 【0035】

「化学療法剤」の定義には、（i）腫瘍に対するホルモン作用を制御又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節因子（SERM）、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフィン（toremifine citrate））；（ii）副腎におけるエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニー（formestanie）、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）及びARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；（iii）抗アンドロゲン薬、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリド及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）プロテインキナーゼ阻害剤、例えば、MEK阻害剤（国際公開第2007/044515号）；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC- $\alpha$ 、Raf及びH-Ras、例えば、オ

ブリメルセン（GENASENSE（登録商標）、Genta Inc.）；（vii）リボザイム、例えば、VEGF発現阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））及びHER2発現阻害剤；（viii）ワクチン、例えば、遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）及びVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；トポイソメラーゼI阻害剤、例えば、LURTOTECAN（登録商標）；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）抗血管新生薬、例えば、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸及び誘導体も含まれる。

#### 【0036】

10

「化学療法剤」の定義には、治療用抗体、例えば、アレムツズマブ（CAMPATH（登録商標）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ペルツズマブ（OMNITARG<sup>TM</sup>、2C4、Genentech）、トラツズマブ（HERCEPTIN（登録商標）、Genentech）及びトシツモマブ（BEXXAR（登録商標）、Corixa、GlaxoSmithKline）も含まれる。

#### 【0037】

本発明の式Iの化合物と併用される化学療法剤として治療可能性を有するヒト化モノクローナル抗体としては、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、レブリキズマブ（lebrizumab）、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ及びビシリズマブが挙げられる。

20

30

#### 【0038】

「代謝産物」は、特定の化合物又はその塩の体内での代謝を通して産生される産物である。化合物の代謝産物は、当技術分野で知られている常用技術を用いて同定することができ、その活性は本明細書に記載されるものなどの試験を用いて決定される。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素切断などから生じ得る。したがって、本発明は、本発明の式Iの化合物を、その代謝産物を産生するのに十分な期間、哺乳動物と接触させることを含む方法によって産生される化合物を含む、本発明の化合物の代謝産物を含む。

40

#### 【0039】

「添付文書」という用語は、効能、用法、用量、投与方法、禁忌及び／又はこのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の商業用パッケージに習慣的に含まれる指示書を指すために使用される。

#### 【0040】

「キラル」という用語は鏡像対を重ね合わせできない特性を有する分子を指す一方、「アキラル」という用語は鏡像対を重ね合わせることができる分子を指す。

#### 【0041】

50

「立体異性体」という用語は、同一の化学的構成を有しているが、空間内の原子又は基の配置に関して異なっている化合物を指す。

【0042】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有している。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順で分離し得る。

【0043】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

10

【0044】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣習は、一般的にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York;並びにEliel, E.及びWilén, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含み得るので、異なる立体異性体で存在し得る。限定されないが、ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体並びにラセミ混合物などのこれらの混合物を含む本発明の化合物の全ての立体異性体型が本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物は光学活性型で存在する、すなわち、これらは直線偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記述する場合、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl、又は(+)及び(-)は化合物による直線偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞を有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、これらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、このような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、これは化学反応又はプロセスで立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠く2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。エナンチオマーは、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)などのキラル分離法によってラセミ混合物から分離され得る。分離されたエナンチオマーにキラル中心での配置を割り当てることは試験的であり、例示目的で表1及び2の構造に示されているが、X線結晶学データなどの立体化学決定を待つ。

20

30

【0045】

「互変異性体」又は「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体(プロトロピー互変異性体としても知られている)は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化などのプロトンの移動を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再構築による相互変換を含む。

【0046】

40

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を示す。薬学的に許容される塩は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容される」という句は、物質又は組成物が配合物を含む他の成分、及び/又はそれによって治療される哺乳動物と化学的及び/又は毒物学的に適合性でなければならないこと示す。

【0047】

「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、並びに脂肪族、環状脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、複素環、カルボキシ及びスルホンクラスの有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸

50

、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸「メシレート」、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸及びサリチル酸から選択される有機酸によって形成される薬学的に許容される塩を示す。

#### 【0048】

「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機又は無機塩基によって形成される薬学的に許容される塩を指す。許容される無機塩基の例としては、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン及びアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩としては、一級、二級及び三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン及びポリアミン樹脂の塩が挙げられる。

10

#### 【0049】

「溶媒和物」は、一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物の会合体又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンが挙げられる。

20

#### 【0050】

「EC<sub>50</sub>」という用語は半数効果濃度であり、インビボで特定の効果の最大の50%を得るために要する特定の化合物の血漿濃度を示す。

#### 【0051】

「K<sub>i</sub>」という用語は阻害定数であり、特定の阻害剤の受容体に対する絶対結合親和性を示す。これは、競合結合アッセイを用いて測定され、特定の阻害剤が、競合リガンド（例えば、放射性リガンド）が存在しない場合の受容体の50%を占める濃度に等しい。K<sub>i</sub>値はpK<sub>i</sub>値（-log K<sub>i</sub>）に対数的に変換することができ、ここでは高い値が指数関数的に大きな効力を示す。

#### 【0052】

30

「IC<sub>50</sub>」という用語は半数阻害濃度であり、インビトロでの生物学的過程の50%阻害を得るために要する特定の化合物の濃度を示す。IC<sub>50</sub>値はpIC<sub>50</sub>値（-log IC<sub>50</sub>）に対数的に変換することができ、ここでは高い値が指数関数的に大きな効力を示す。IC<sub>50</sub>値は絶対値ではないが、実験条件、例えば、使用する濃度に依存し、Cheng-Prusoffの式（Biochem. Pharmacol. (1973) 22: 3099）を用いて絶対阻害定数（K<sub>i</sub>）に変換することができる。

#### 【0053】

「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」という用語は、式Iの化合物、並びにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、及び薬学的に許容される塩、及びプロドラッグを含む。

40

#### 【0054】

式Iの化合物を含む、本明細書で与えられるいずれの式又は構造も、このような化合物の水和物、溶媒和物及び多形、並びにこれらの混合物を表すことが意図されている。

#### 【0055】

式Iの化合物を含む、本明細書で与えられるいずれの式又は構造も、化合物の非標識型並びに同位体標識型を表すことを意図されている。同位体標識化合物は、一又は複数の原子が選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、限定されないが、2H（重水素、D）、3H（トリチウム）、11C、13C、

50

14C、15N、18F、31P、32P、35S、36Cl及び125Iが挙げられる。本発明の種々の同位体標識化合物、例えば、3H、13C及び14Cなどの放射性同位体が組み込まれたもの。このような同位体標識化合物は、代謝実験、反応速度実験、検出又は画像処理技術、例えば、陽電子放出断層撮影（PET）又は単一光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）（薬剤又は基質組織分布アッセイを含む）、又は患者の放射線治療において有用となり得る。重水素標識又は置換した本発明の治療化合物は、分布、代謝及び排泄（ADME）に関して改善したDMPK（薬物代謝及び薬物動態）を有し得る。重水素などの重い同位体による置換は、大きな代謝安定性から生じる特定の治療利点、例えば、インビボ半減期の増加又は投与必要量の減少をもたらす得る。18F標識化合物はPET又はSPECT研究に有用となり得る。本発明の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般的に同位体標識されていない試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置換することにより、以下に記載のスキーム、又は実施例及び調製に開示された手順を行うことによって調製することができる。更に、重い同位体、特に重水素（すなわち、2H又はD）は、大きな代謝安定性から生じる特定の治療利点、例えば、インビボ半減期の増加又は投与必要量の減少又は治療指数の改善をもたらす得る。この文脈での重水素は、式（I）の化合物における置換基とみなされることが理解される。このような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本発明の化合物では、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことを意味する。特段の指定がない限り、ある位置が具体的に「H」又は「水素」として指定されている場合、その位置はその天然に豊富な同位体組成で水素を有していると理解される。したがって、本発明の化合物において、重水素（D）として具体的に指定されている任意の原子は重水素を表すことを意味する。

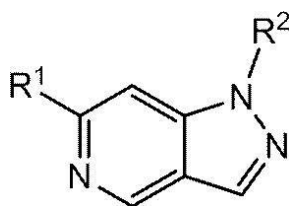
#### 【0056】

##### 5-アザインダゾール化合物

本発明は、Pimキナーゼによって調節される疾患、状態及び／又は障害の治療に潜在的に有用である、式Ia-iを含む式Iの5-アザインダゾール化合物、及びその薬学的製剤を提供する。

#### 【0057】

式Iの化合物は構造：



I

を有し、またその立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び薬学的に許容される塩であり、

R<sup>1</sup>は、独立にF、Cl、Br、-CN、-NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)、-S(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)、-S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>カルボシクリル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニレン)-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>カルボシクリル)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニレン)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリール、-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリーレン)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、-(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリーレン)-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキレン)-(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロシクリル)、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>カルボシクリル、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロシクリル及びC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>ヘテロアリールから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、独立にF、Cl、Br、I、-CH

$3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、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、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、(ピペリジン-4-イル)エチル、ピラニル、(ピペリジン-4-イル)メチル、モルホリノメチル及びモリホリノから選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

10

$\text{R}^2$  はフェニル又は6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル又は6員ヘテロアリールは、独立にF、Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン)- $(\text{C}_3-\text{C}_{12}$ カルボシクリル)、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン)- $(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-\text{NH}(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル) $(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(\text{C}_2-\text{C}_8$ アルケニレン)- $(\text{C}_3-\text{C}_{12}$ カルボシクリル)、 $-(\text{C}_2-\text{C}_8$ アルケニレン)- $(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $\text{C}_6-\text{C}_{20}$ アリール、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{20}$ アリーレン)- $(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{20}$ アリーレン)- $(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン)- $(\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル)、 $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ ヘテロシクリル及び $\text{C}_1-\text{C}_{20}$ ヘテロアリールから選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、独立にF、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、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、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、(ピペリジン-4-イル)エチル、ピラニル、(ピペリジン-4-イル)メチル、モルホリノメチル及びモリホリノから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい。

20

30

40

# 【0058】

式Iの化合物の代表的な実施態様は、 $\text{R}^1$ が構造：



ここで波線が結合部位を示し；

$X^a$  がN又は $CR^a$ であり；

$X^b$  がN又は $CR^b$ であり；

$X^c$  がN又は $CR^c$ であり；

$X^d$  がN又は $CR^d$ であり；

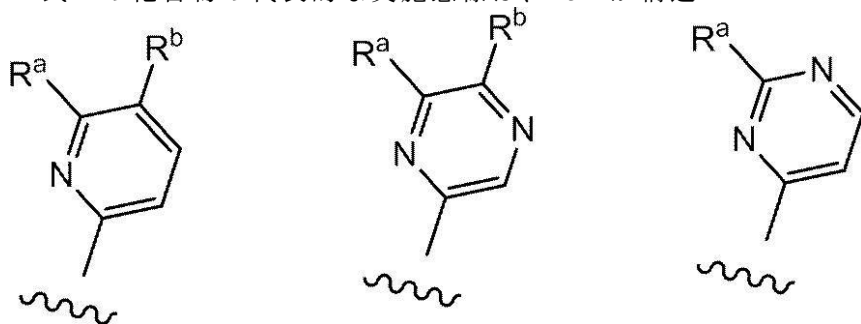
ここで $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ 及び $X^d$ の0又は1個がNであり；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及び $R^d$ が独立にH、 $C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル及び $-NH(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)から選択され、ここでヘテロシクリルがF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CHCH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C(CH_3)_3$ 、 $-COCH(OH)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCOCCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCCH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2Cl_3$ 、 $-NHC(O)OC_6H_5$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、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、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、(ピペリジン-4-イル)エチル、ピラニル、(ピペリジン-4-イルメチル)、モルホリノメチル及びモリホリノから選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；又は

ここで $X^a$ が $CR^a$ でありかつ $X^b$ が $CR^b$ でありかつ $R^a$ 及び $R^b$ が6員環を形成するものを含む。

#### 【0060】

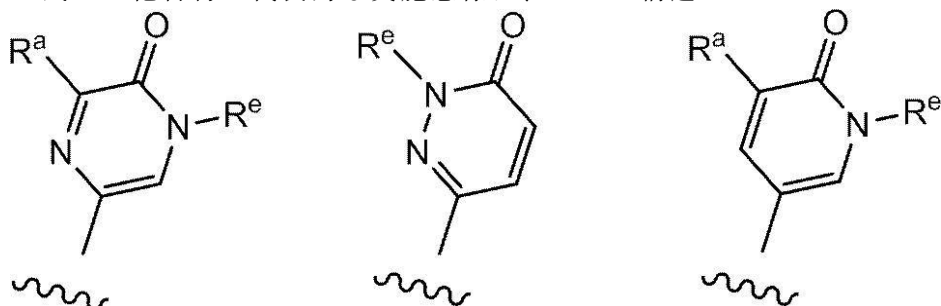
式Iの化合物の代表的な実施態様は、 $R^2$ が構造：



から選択されるものを含む。

#### 【0061】

式Iの化合物の代表的な実施態様は、 $R^2$ が構造：



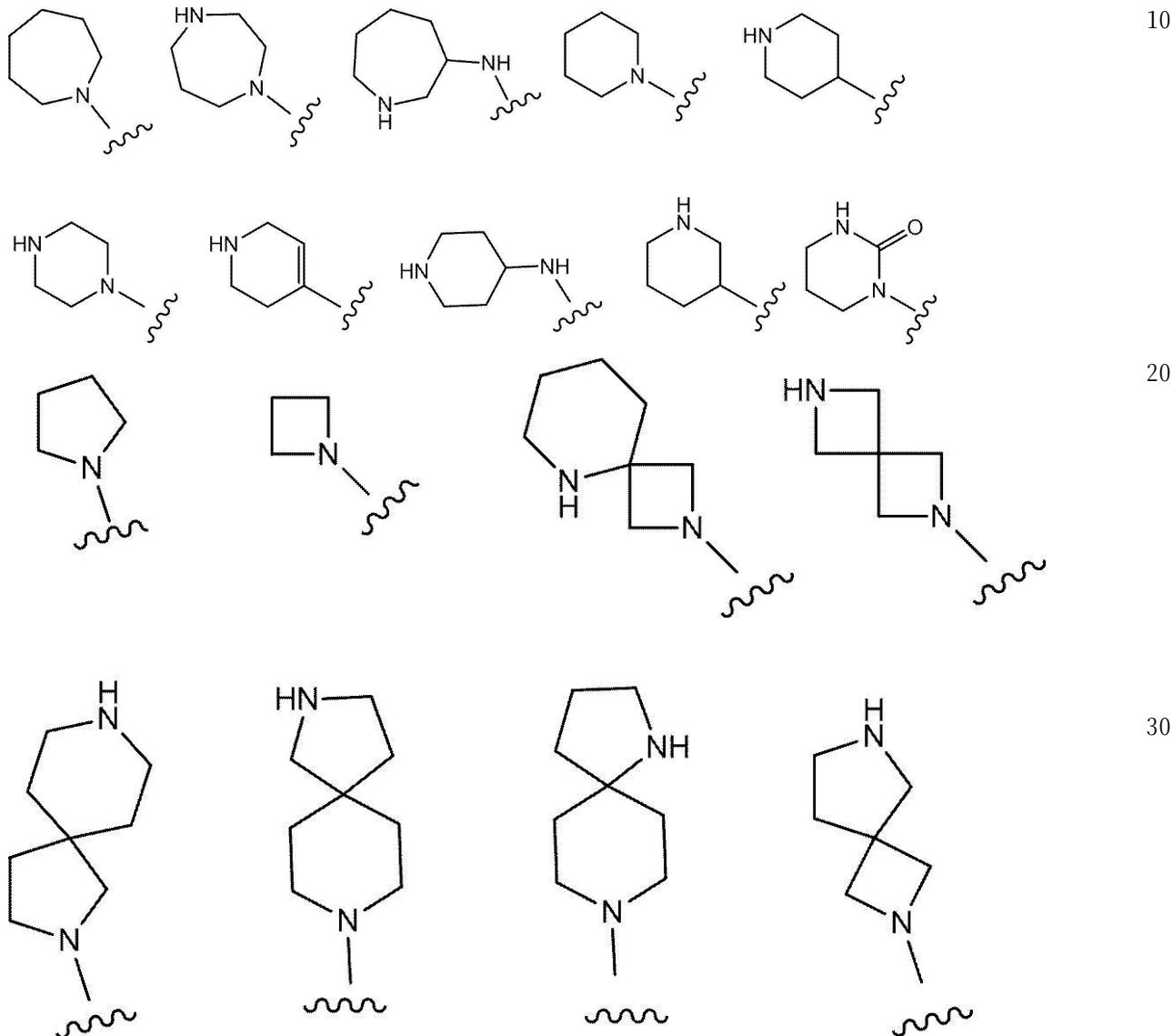
から選択され、

ここで $R^e$ がH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2$

CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-COCH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COCH(OH)CH<sub>3</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、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、シクロヘプチル及びオキセタニルから選択されるものを含む。

【0062】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、R<sup>a</sup> が構造：



から選択されるヘテロシクリルであり、

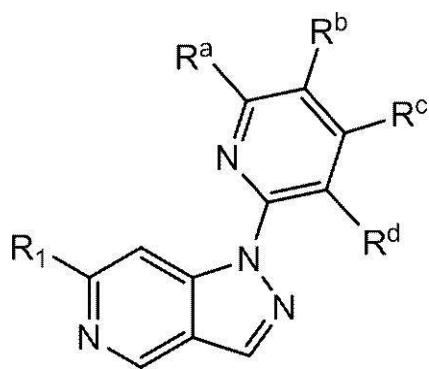
ヘテロシクリルが F、-OH、-OCH<sub>3</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及びオキセタン-3-イルから独立に選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものを含む。

【0063】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、R<sup>2</sup> が F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub> 及び -NH<sub>2</sub> から選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニルであるものを含む。

【0064】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、式 I a：

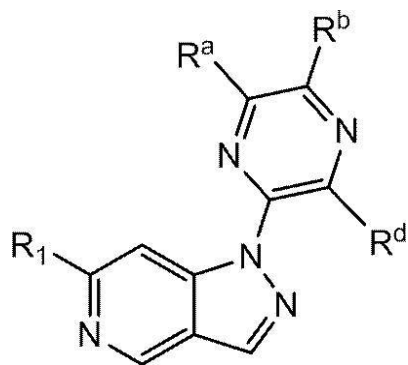


I a

の構造を含む。

【0065】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、式 I b :

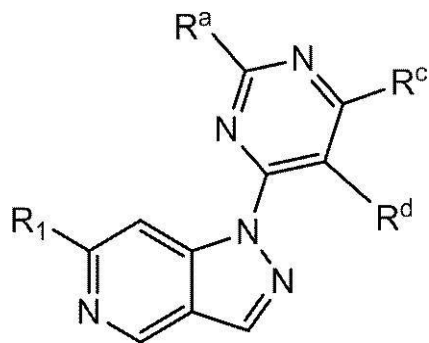


I b

の構造を含む。

【0066】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、式 I c :



I c

の構造を含む。

【0067】

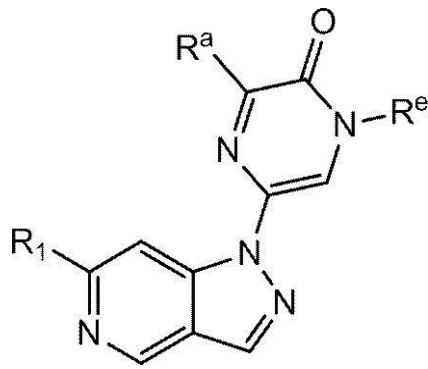
式 I の化合物の代表的な実施態様は、式 I d :

10

20

30

40



I d

の構造を含む。

【0068】

式 I の化合物の代表的な実施態様は、表 1 及び表 2 の化合物を含む。

【0069】

生物学的評価

式 I の化合物の P i m キナーゼ活性の決定は、いくつかの直接的及び間接的検出方法によって可能である。本明細書に記載される特定の代表的な化合物を、そのアイソフォーム P i m - 1、P i m - 2 及び P i m - 3 を含む P i m キナーゼ結合活性（実施例 901）、並びに腫瘍細胞に対するインビトロ活性（実施例 902）についてアッセイした。本発明の特定の代表的な化合物は、約 1 マイクロモル濃度（ $\mu$ M）未満の P i m 結合活性 I C<sub>50</sub> 値を有していた。本発明の特定の化合物は、約 1 マイクロモル濃度（ $\mu$ M）未満の腫瘍細胞ベースの活性 E C<sub>50</sub> 値を有していた。実施例 901 及び実施例 902 に記載されるアッセイで 1  $\mu$ M 未満の K i / I C<sub>50</sub> / E C<sub>50</sub> を有する式 I の化合物は、P i m キナーゼ阻害剤（P i m - 1、P i m - 2 及び／又は P i m - 3）として治療上有用となり得る。

【0070】

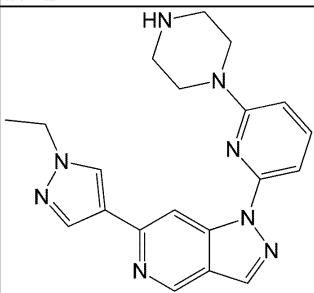
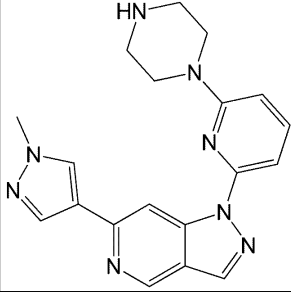
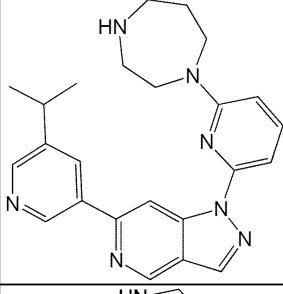
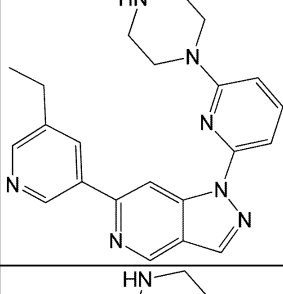
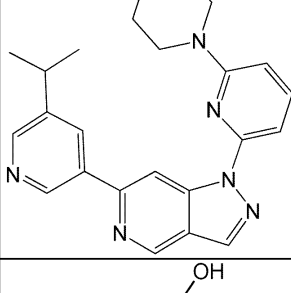
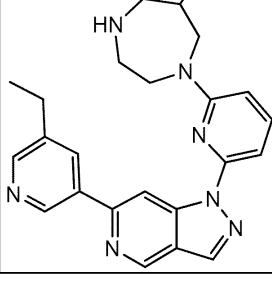
表 1 及び表 2 の代表的な式 I の化合物を作製し、特徴付け、本発明の方法に従って P i m キナーゼの阻害について試験したが、これらの化合物は以下の構造及び対応する名称を有している（ChemBioDrawUltra、バージョン 11.0、Cambridge Software Corp.、Cambridge MA）。

表 1

10

20

30

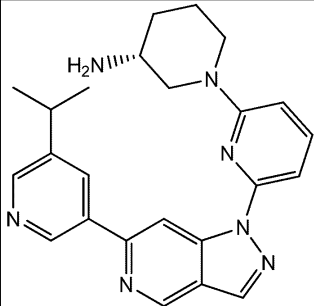
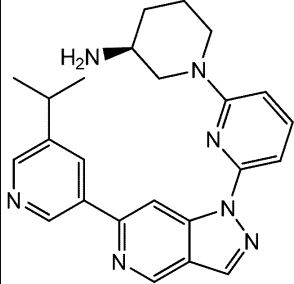
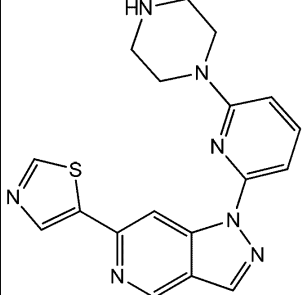
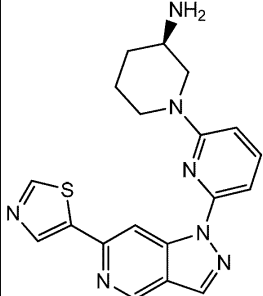
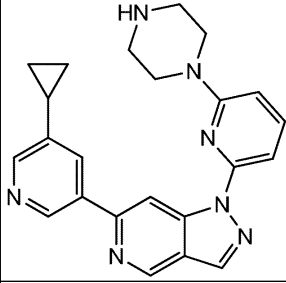
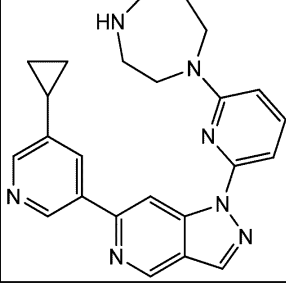
| 番号  | 構造                                                                                  | I U P A C 名称                                                        | 分子量     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| 101 |    | 6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン          | 374.442 |
| 102 |    | 6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン          | 360.416 |
| 103 |   | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 413.518 |
| 104 |  | 6-(5-エチル-3-ピリジル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン             | 385.465 |
| 105 |  | 6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン          | 399.492 |
| 106 |  | 1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール | 415.491 |

10

20

30

40

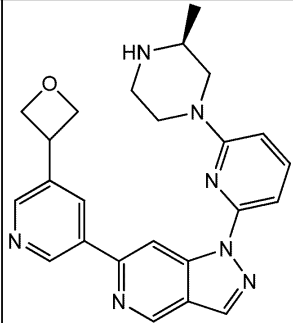
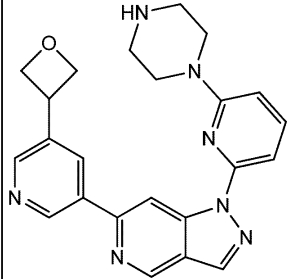
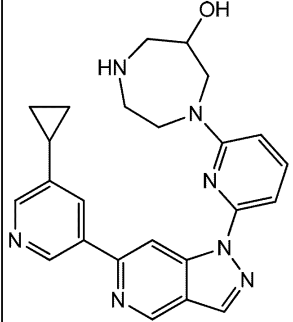
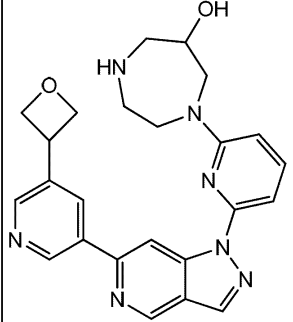
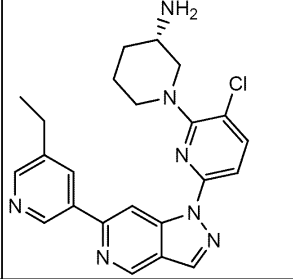
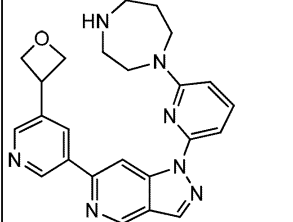
|     |                                                                                     |                                                                         |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|
| 107 |    | (3 R)-1-[6-[6-(5-イソプロピル・3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン | 413.518 |
| 108 |    | (3 S)-1-[6-[6-(5-イソプロピル・3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン | 413.518 |
| 109 |   | 5-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]チアゾール                    | 363.439 |
| 110 |  | (3 R)-1-[6-(6-チアゾール・5-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル)・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン        | 377.466 |
| 111 |  | 6-(5-シクロプロピル・3-ピリジル)・1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン             | 397.476 |
| 112 |  | 6-(5-シクロプロピル・3-ピリジル)・1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン       | 411.502 |

10

20

30

40

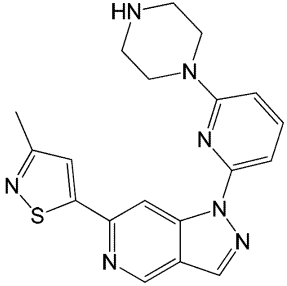
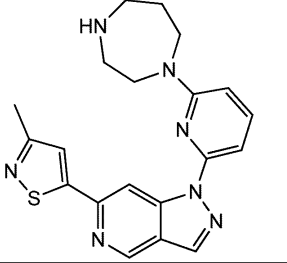
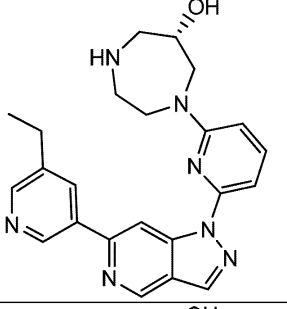
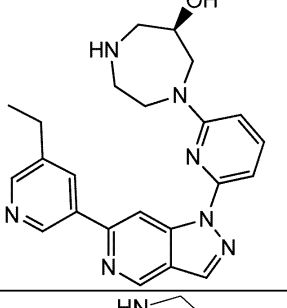
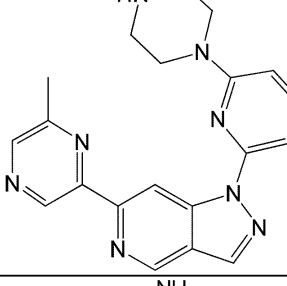
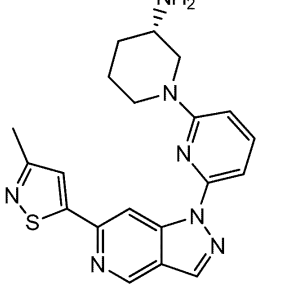
|     |                                                                                     |                                                                                              |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 113 |    | 1-[6-[(3S)-3-メチルピペ<br>ラジン-1-イル]-2-ピリジ<br>ル]-6-[5-(オキセタン-3-イ<br>ル)-3-ピリジル]ピラゾロ[4,<br>3-c]ピリジン | 427.502 |
| 114 |    | 6-[5-(オキセタン-3-イル)-<br>3-ピリジル]-1-(6-ピペラジ<br>ン-1-イル-2-ピリジル)ピラ<br>ゾロ[4,3-c]ピリジン                 | 413.475 |
| 115 |   | 1-[6-[6-(5-シクロプロピ<br>ル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,<br>3-c]ピリジン-1-イル]-2-<br>ピリジル]-1,4-ジアゼパン-<br>6-オール      | 427.502 |
| 116 |  | 1-[6-[6-[5-(オキセタン-3<br>-イル)-3-ピリジル]ピラゾロ<br>[4,3-c]ピリジン-1-イル]-<br>2-ピリジル]-1,4-ジアゼパ<br>ン-6-オール | 443.501 |
| 117 |  | (3S)-1-[3-クロロ-6-[6<br>-(5-エチル-3-ピリジル)ピラ<br>ゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イ<br>ル]-2-ピリジル]ピペリジン-<br>3-アミン    | 433.937 |
| 118 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-<br>イル)-2-ピリジル]-6-[5-(オ<br>キセタン-3-イル)-3-ピリジ<br>ル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジ<br>ン       | 427.502 |

10

20

30

40

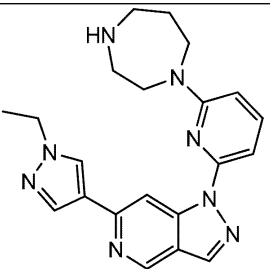
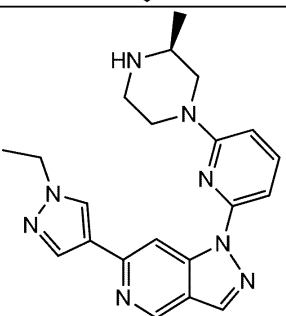
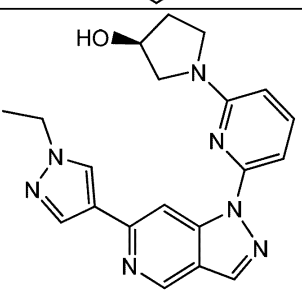
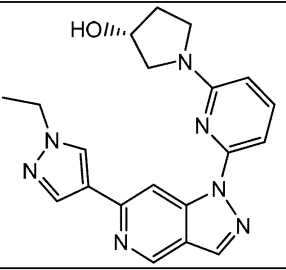
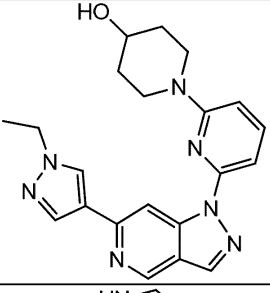
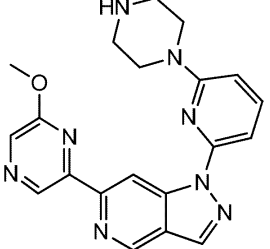
|     |                                                                                     |                                                                          |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------|
| 119 |    | 3-メチル-5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]イソチアゾール             | 377.466 |
| 120 |    | 5-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-イソチアゾール      | 391.493 |
| 121 |   | (S)-1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール  | 415.491 |
| 122 |  | (R)-1-[6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール  | 415.491 |
| 123 |  | 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                | 372.426 |
| 124 |  | (3S)-1-[6-[6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 391.493 |

10

20

30

40

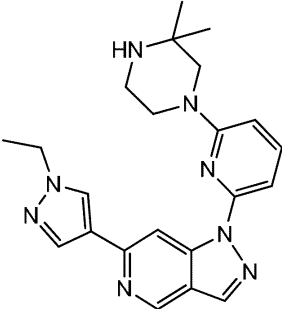
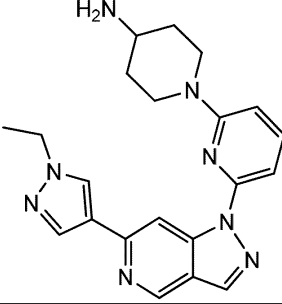
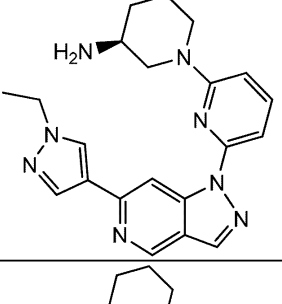
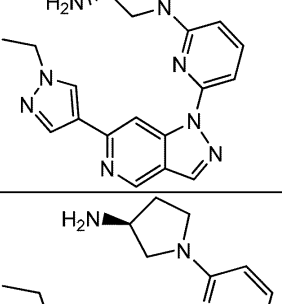
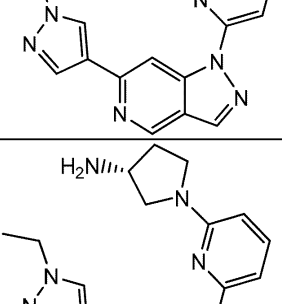
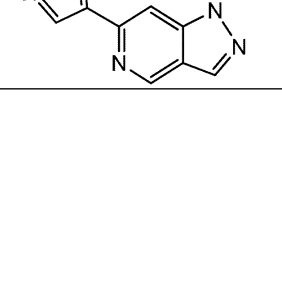
|     |                                                                                     |                                                                        |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------|
| 125 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン       | 388.469 |
| 126 |    | 6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-1-[6-[(3S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 388.469 |
| 127 |   | (3S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-オール | 375.427 |
| 128 |  | (3R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-オール | 375.427 |
| 129 |  | 1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-オール      | 389.454 |
| 130 |  | 6-(6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン             | 388.426 |

10

20

30

40

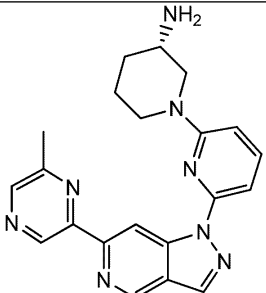
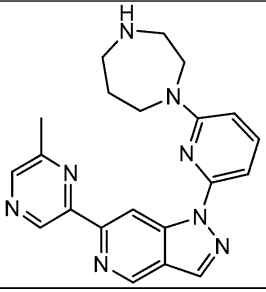
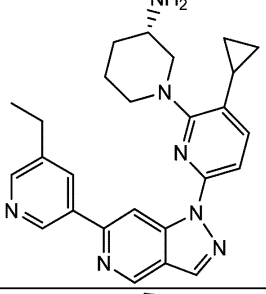
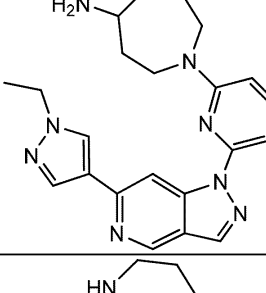
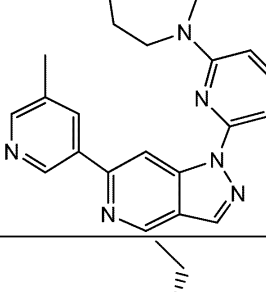
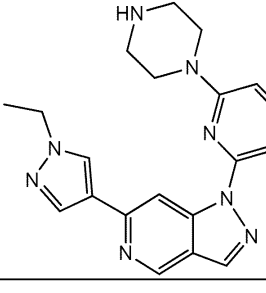
|     |                                                                                     |                                                                         |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|
| 131 |    | 1-[6-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 402.495 |
| 132 |    | 1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-アミン       | 388.469 |
| 133 |   | (3 S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 388.469 |
| 134 |  | (3 R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 388.469 |
| 135 |  | (3 S)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン | 374.442 |
| 136 |  | (3 R)-1-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン | 374.442 |

10

20

30

40

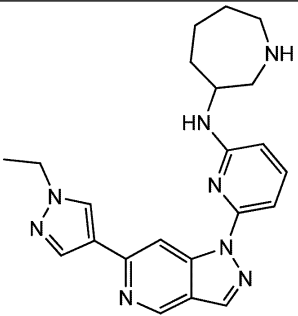
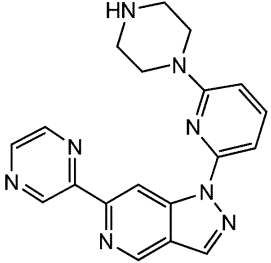
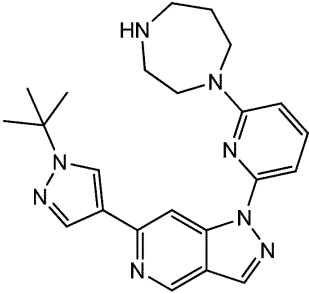
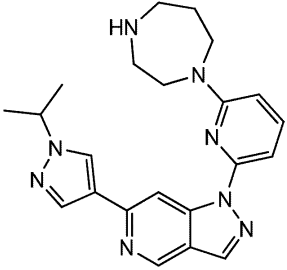
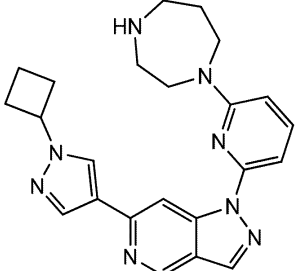
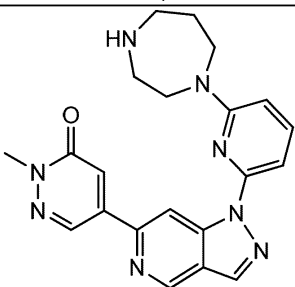
|     |                                                                                     |                                                                                                |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 137 |    | (3 S)-1-[6-[6-(6・メチル<br>ピラジン・2・イル)ピラゾロ<br>[4,3・c]ピリジン・1・イル]-<br>2・ピリジル]ピペリジン・3・<br>アミン         | 386.453 |
| 138 |    | 1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・<br>イル)・2・ピリジル]・6-(6・メ<br>チルピラジン・2・イル)ピラゾ<br>ロ[4,3・c]ピリジン                    | 386.453 |
| 139 |   | (3 S)-1-[3・シクロプロピル<br>・6-[6-(5・エチル・3・ピリジ<br>ル)ピラゾロ[4,3・c]ピリジ<br>ン・1・イル]・2・ピリジル]ピペ<br>リジン・3・アミン | 439.555 |
| 140 |  | 1-[6-[6-(1・エチルピラゾ<br>ール・4・イル)ピラゾロ[4,3・<br>c]ピリジン・1・イル]・2・ピリ<br>ジル]アゼパン・4・アミン                   | 402.495 |
| 141 |  | 1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・<br>イル)・2・ピリジル]・6-(5・メ<br>チル・3・ピリジル)ピラゾロ<br>[4,3・c]ピリジン                      | 385.465 |
| 142 |  | 1-[6-[(3 R)・3・エチルピペ<br>ラジン・1・イル]・2・ピリジ<br>ル]・6-(1・エチルピラゾール・<br>4・イル)ピラゾロ[4,3・c]ピ<br>リジン        | 402.495 |

10

20

30

40

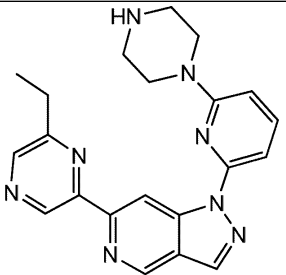
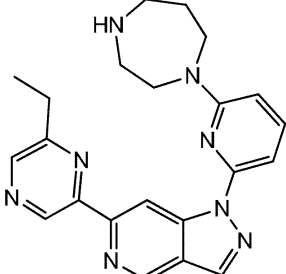
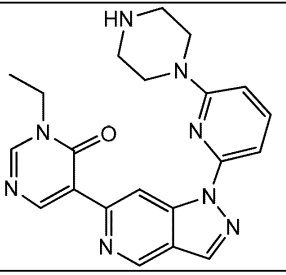
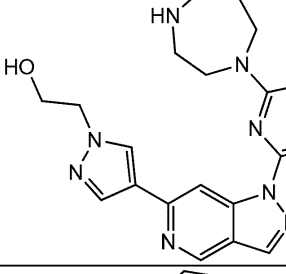
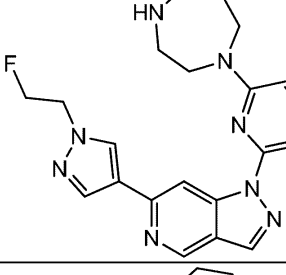
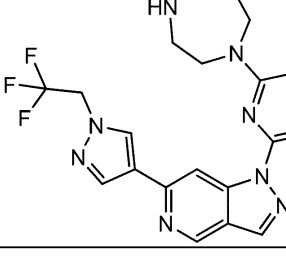
|     |                                                                                     |                                                                        |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------|
| 143 |    | N-[6-[6-(1-エチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]-2・ピリジル]アゼパン・3・アミン       | 402.495 |
| 144 |    | 1-(6・ピペラジン・1・イル・2・ピリジル)・6・ピラジン・2・イル・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                    | 358.4   |
| 145 |   | 6-(1・tert・ブチルピラゾール・4-イル)・1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・イル)・2・ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  | 416.522 |
| 146 |  | 1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・イル)・2・ピリジル]・6-(1・イソプロピルピラゾール・4・イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 402.495 |
| 147 |  | 6-(1・シクロブチルピラゾール・4-イル)・1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・イル)・2・ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 414.506 |
| 148 |  | 5-[1-[6-(1,4・ジアゼパン・1・イル)・2・ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6・イル]・2・メチル・ピリダジン・3・オン | 402.452 |

10

20

30

40

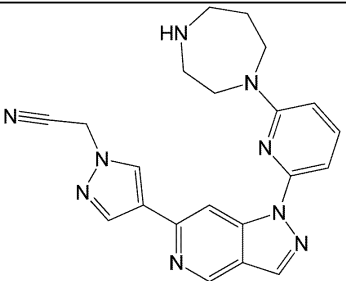
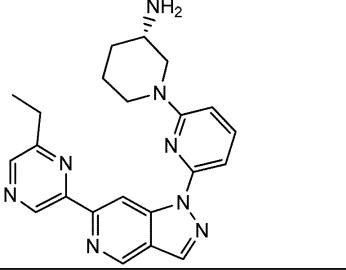
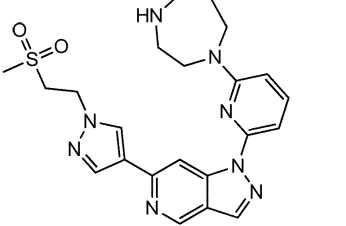
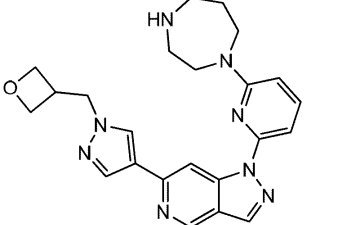
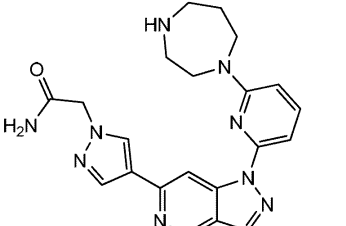
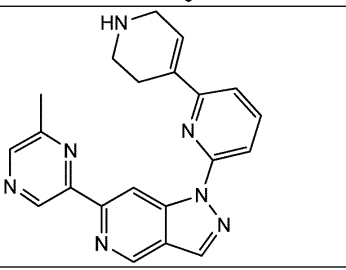
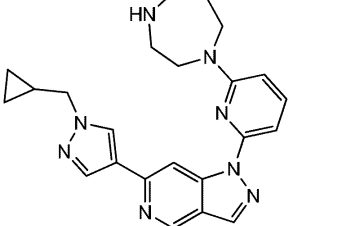
|     |                                                                                     |                                                                                |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 149 |    | 6-(6-エチルピラジン・2-イル)・1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                      | 386.453 |
| 150 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]・6-(6-エチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                | 400.48  |
| 151 |   | 3-エチル・5-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピリミジン・4-オン                | 402.452 |
| 152 |  | 2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラゾール・1-イル]エタノール       | 404.468 |
| 153 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]・6-[1-(2-フルオロエチル)ピラゾール・4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン       | 406.459 |
| 154 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]・6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール・4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 442.44  |

10

20

30

40

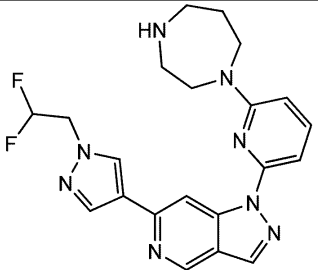
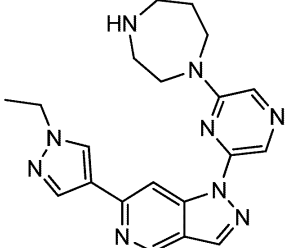
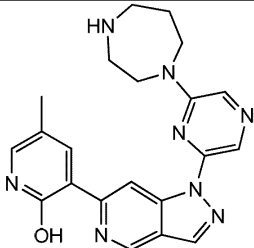
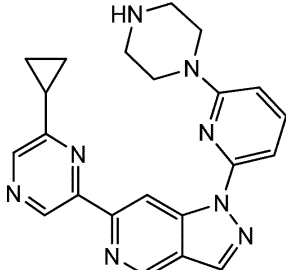
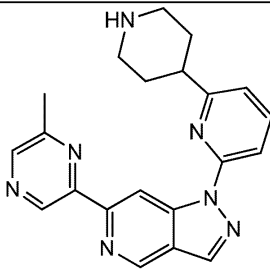
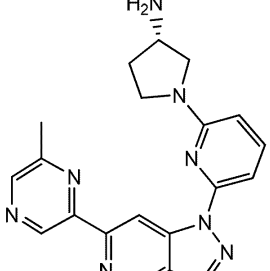
|     |                                                                                     |                                                                              |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 155 |    | 2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル   | 399.452 |
| 156 |    | (3S)-1-[6-[6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン        | 400.48  |
| 157 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2-メチルスルホニルエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 466.559 |
| 158 |   | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(オキセタン-3-イルメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 430.506 |
| 159 |  | 2-[4-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラゾール-1-イル]アセトアミド    | 417.467 |
| 160 |  | 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン     | 369.422 |
| 161 |  | 6-[1-(シクロプロピルメチル)ピラゾール-4-イル]-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 414.506 |

10

20

30

40

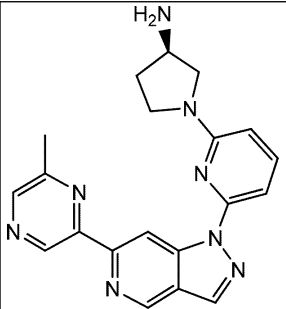
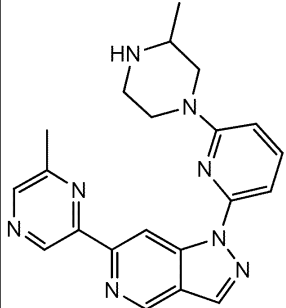
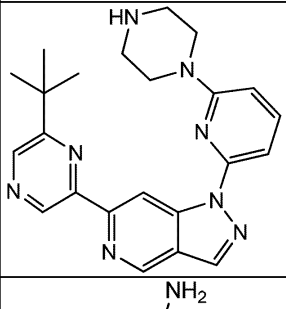
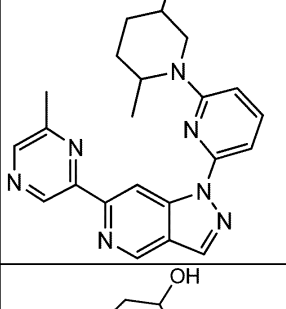
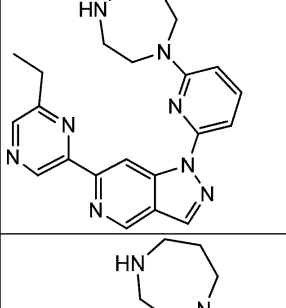
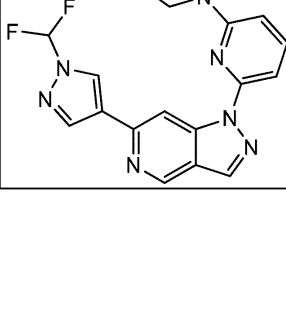
|     |                                                                                     |                                                                             |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------|
| 162 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 424.45  |
| 163 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル]-6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン          | 389.457 |
| 164 |    | 3-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-5-メチル-ピリジン-2-オール    | 402.452 |
| 165 |   | 6-(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン               | 398.464 |
| 166 |  | 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(4-ピペリジル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                    | 371.438 |
| 167 |  | (3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン       | 372.426 |

10

20

30

40

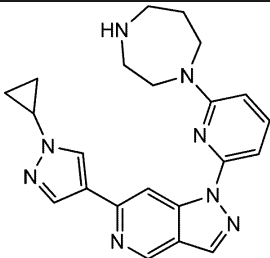
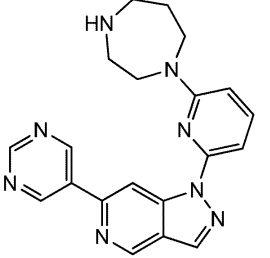
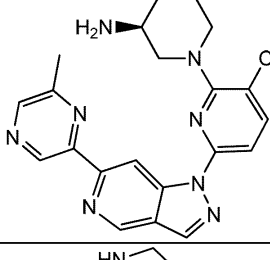
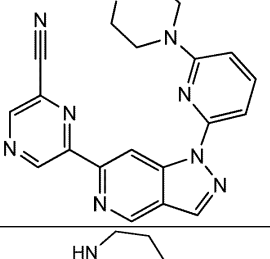
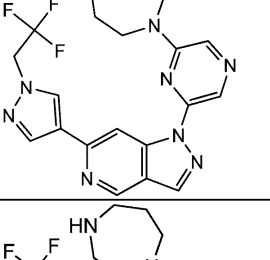
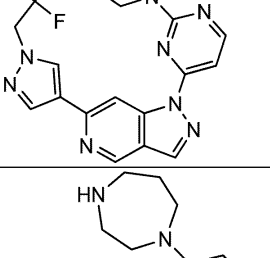
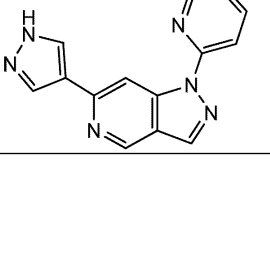
|     |                                                                                     |                                                                                         |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 168 |    | (3 R)-1-[6-[6-(6-メチル<br>ピラジン・2-イル)ピラゾロ<br>[4,3-c]ピリジン・1-イル]・<br>2-ピリジル]ピロリジン・3-<br>アミン  | 372.426 |
| 169 |    | 1-[6-(3-メチルピペラジン・<br>1-イル)・2-ピリジル]・6-(6-<br>メチルピラジン・2-イル)ピラ<br>ゾロ[4,3-c]ピリジン            | 386.453 |
| 170 |   | 6-(6-t e r t-ブチルピラ<br>ジン・2-イル)・1-(6-ピペラ<br>ジン・1-イル・2-ピリジル)ピ<br>ラゾロ[4,3-c]ピリジ            | 414.506 |
| 171 |  | 6-メチル・1-[6-[6-(6-メチ<br>ルピラジン・2-イル)ピラゾロ<br>[4,3-c]ピリジン・1-イル]・<br>2-ピリジル]ピペリジン・3-<br>アミン  | 400.48  |
| 172 |  | 1-[6-[6-(6-エチルピラジ<br>ン・2-イル)ピラゾロ[4,3-<br>c]ピリジン・1-イル]・2-ピリ<br>ジル]・1,4-ジアゼパン・6-オ<br>ール   | 416.479 |
| 173 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-<br>イル)・2-ピリジル]・6-[1-(ジ<br>フルオロメチル)ピラゾール・<br>4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピ<br>リジン | 410.423 |

10

20

30

40

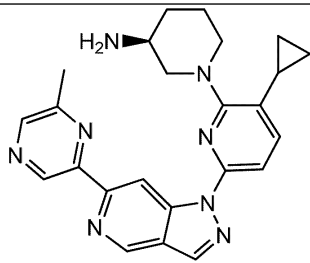
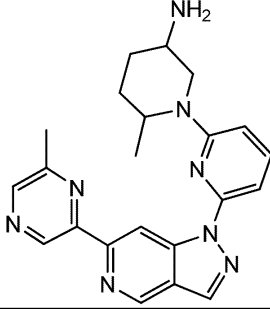
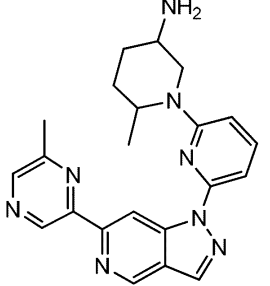
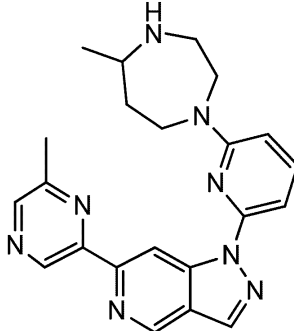
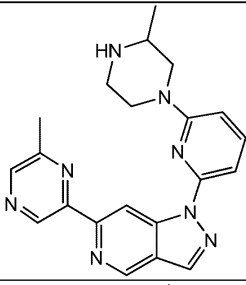
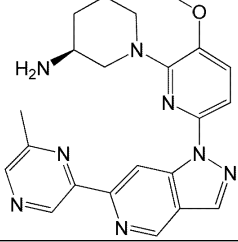
|     |                                                                                     |                                                                                   |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 174 |    | 6-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン              | 400.48  |
| 175 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-ピリミジン-5-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                        | 372.426 |
| 176 |    | (3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン       | 420.898 |
| 177 |   | 6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-カルボニトリル                     | 383.409 |
| 178 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  | 443.428 |
| 179 |  | 1-[2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 443.428 |
| 180 |  | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                    | 360.416 |

10

20

30

40

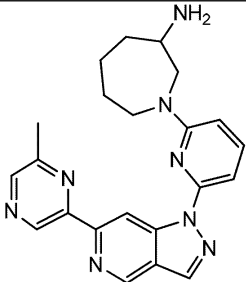
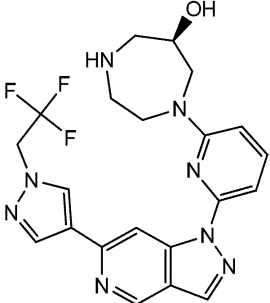
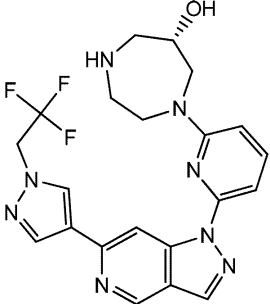
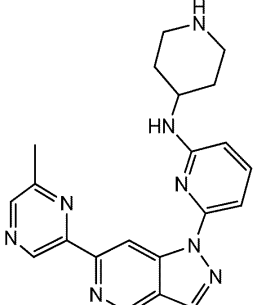
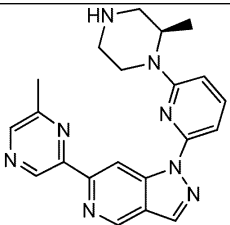
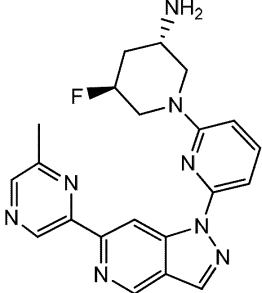
|     |                                                                                     |                                                                                  |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 181 |    | (3 S)-1-[3-シクロプロピル・6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン | 426.517 |
| 182 |    | 6-メチル・1-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン           | 400.48  |
| 183 |   | 6-メチル・1-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン           | 400.48  |
| 184 |  | 1-[6-(5-メチル・1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]・6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン            | 400.48  |
| 185 |  | 1-[6-(3-メチルピペラジン・1-イル)・2-ピリジル]・6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                 | 386.453 |
| 186 |  | (3 S)-1-[3-メトキシ・6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン    | 416.479 |

10

20

30

40

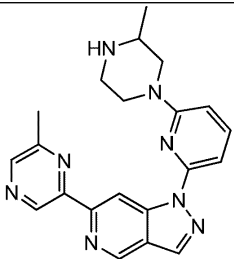
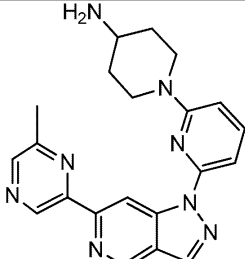
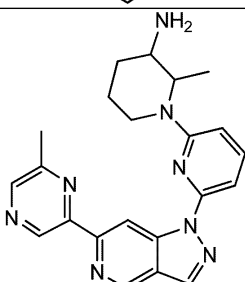
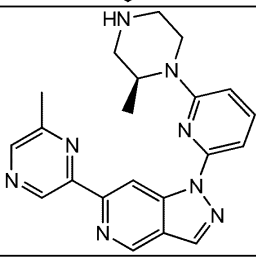
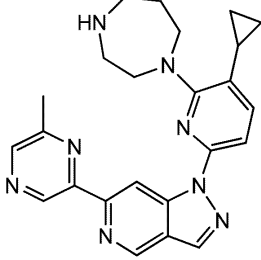
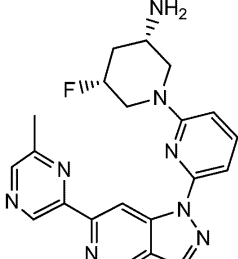
|     |                                                                                     |                                                                                                     |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 187 |    | 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-3-アミン                                     | 400.48  |
| 188 |    | (R)-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール | 458.44  |
| 189 |   | (S)-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール | 458.44  |
| 190 |  | 6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-N-(4-ピペリジル)ピリジン-2-アミン                                    | 386.453 |
| 191 |  | 1-[6-[(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                               | 386.453 |
| 192 |  | (3S,5S)-5-フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン                     | 404.443 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                 |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 193 |    | 1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                | 386.453 |
| 194 |    | 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-アミン                | 386.453 |
| 195 |    | 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン          | 400.48  |
| 196 |   | 1-[6-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン           | 386.453 |
| 197 |  | 1-[5-シクロプロピル-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン       | 426.517 |
| 198 |  | (3S,5R)-5-フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 404.443 |

10

20

30

40

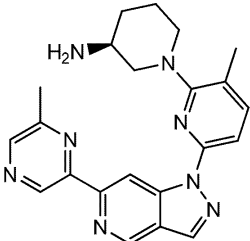
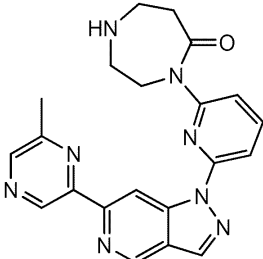
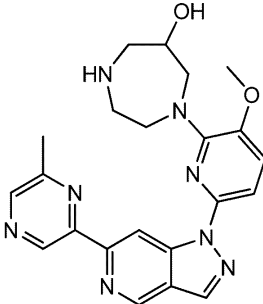
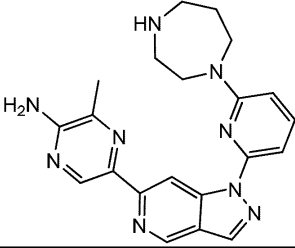
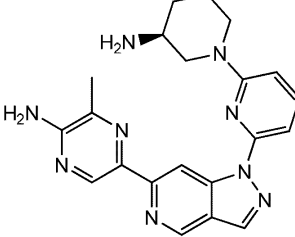
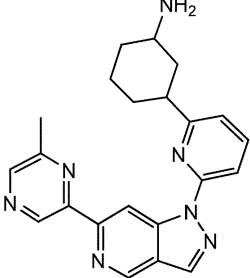
|     |  |                                                                                 |         |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 199 |  | 2-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン        | 426.517 |
| 200 |  | 8-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン        | 426.517 |
| 201 |  | 2-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボニトリル | 411.462 |
| 202 |  | (5S)-5-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン      | 400.436 |
| 203 |  | 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン          | 400.48  |
| 204 |  | 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン          | 400.48  |

10

20

30

40

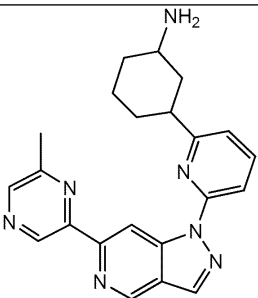
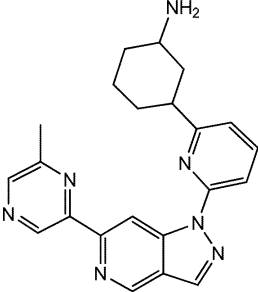
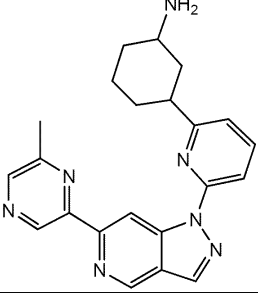
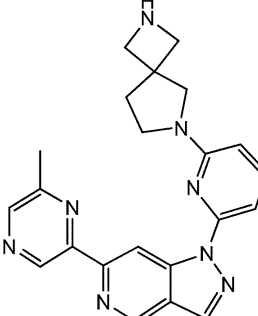
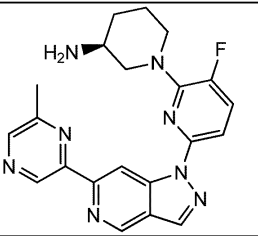
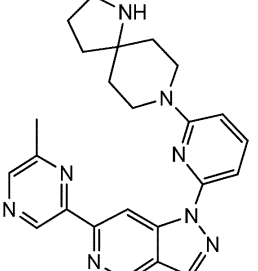
|     |                                                                                     |                                                                              |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 205 |    | (3 S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 400.48  |
| 206 |    | 4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-5-オン         | 400.436 |
| 207 |   | 1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール | 432.478 |
| 208 |  | 5-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-ピラジン-2-アミン       | 401.468 |
| 209 |  | 5-[1-[6-[(3 S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-ピラジン-2-アミン  | 401.468 |
| 210 |  | 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンアミン              | 385.465 |

10

20

30

40

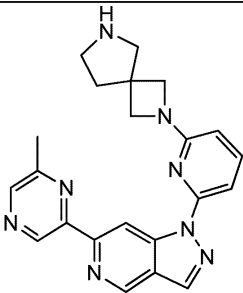
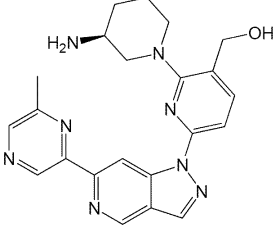
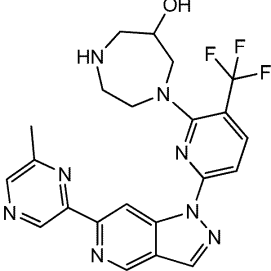
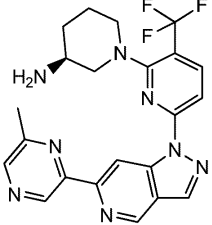
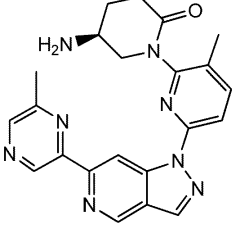
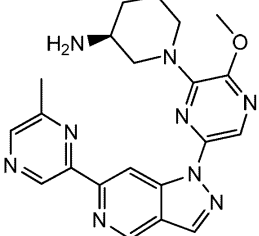
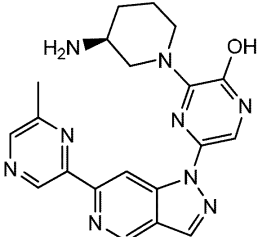
|     |                                                                                     |                                                                               |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 211 |    | 3-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]シクロヘキサンアミン               | 385.465 |
| 212 |    | 3-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]シクロヘキサンアミン               | 385.465 |
| 213 |   | 3-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]シクロヘキサンアミン               | 385.465 |
| 214 |  | 1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン・6-イル)・2-ピリジル]・6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン     | 398.464 |
| 215 |  | (3 S)・1-[3-フルオロ・6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・3-アミン | 404.443 |
| 216 |  | 8-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]・1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン      | 426.517 |

10

20

30

40

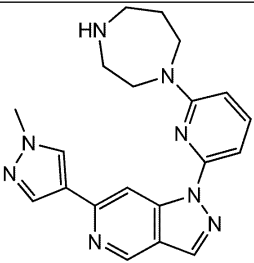
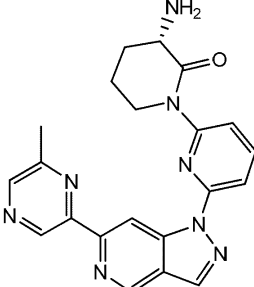
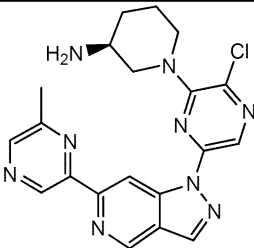
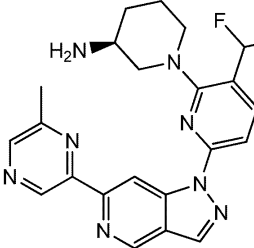
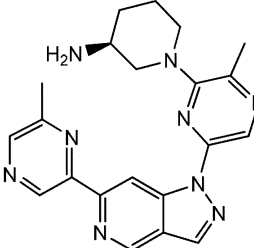
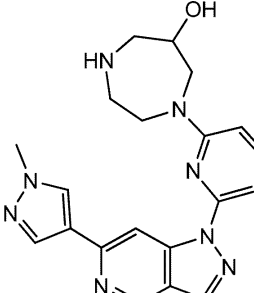
|     |                                                                                     |                                                                                     |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 217 |    | 1-[6-(2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン           | 398.464 |
| 218 |    | [2-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-ピリジル]メタノール     | 416.479 |
| 219 |    | 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール | 470.45  |
| 220 |   | (3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 454.451 |
| 221 |  | (5S)-5-アミノ-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン    | 414.463 |
| 222 |  | (3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン      | 417.467 |
| 223 |  | 3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オール         | 403.44  |

10

20

30

40

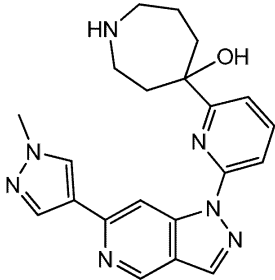
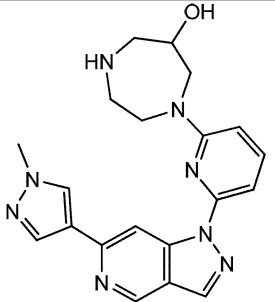
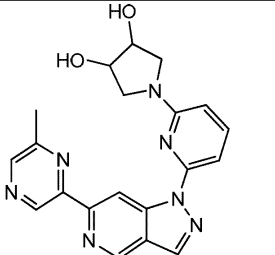
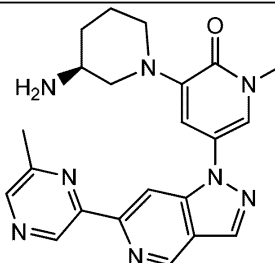
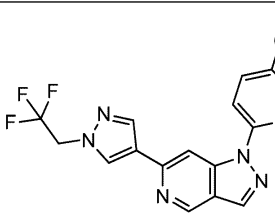
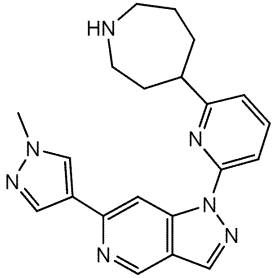
|     |                                                                                     |                                                                                    |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 224 |    | 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                   | 374.442 |
| 225 |    | (3S)-3-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン         | 400.436 |
| 226 |    | (3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン      | 421.886 |
| 227 |   | (3S)-1-[3-(ジフルオロメチル)-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン | 436.46  |
| 228 |  | (3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン      | 401.468 |
| 229 |  | 1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール             | 390.442 |

10

20

30

40

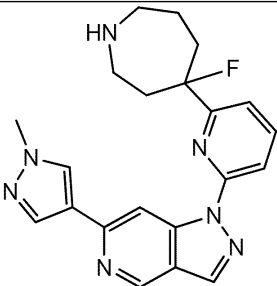
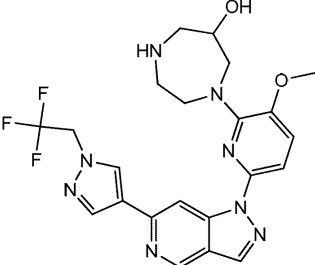
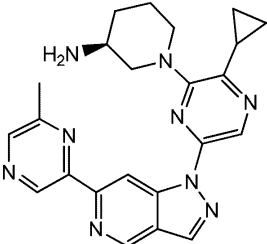
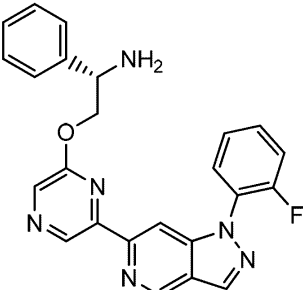
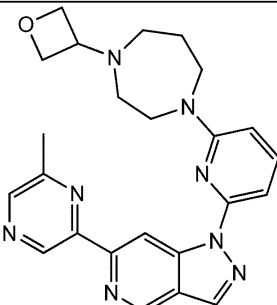
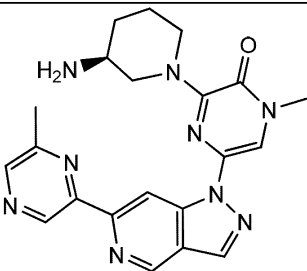
|     |                                                                                     |                                                                                             |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 230 |    | 4-[6-[6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]アゼパン・4-オール                            | 389.454 |
| 231 |    | 1-[6-[6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]・1,4-ジアゼパン・6-オール                      | 390.442 |
| 232 |   | 1-[6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピロリジン・3,4-ジオール                         | 389.411 |
| 233 |  | 3-[(3S)-3-アミノ・1-ピペリジル]・1-メチル・5-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]ピリジン・2-オン            | 416.479 |
| 234 |  | 1-[3-メトキシ・6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール・4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]・1,4-ジアゼパン・6-オール | 488.466 |
| 235 |  | 1-[6-(アゼパン・4-イル)・2-ピリジル]・6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                                 | 373.454 |

10

20

30

40

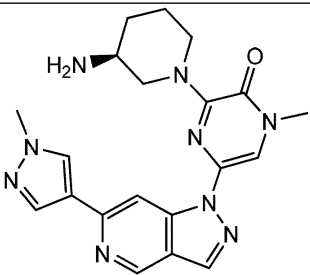
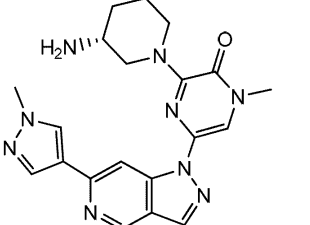
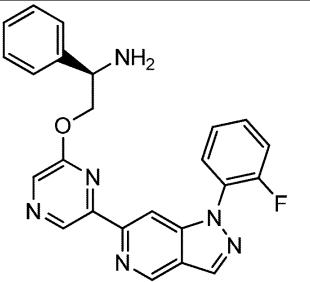
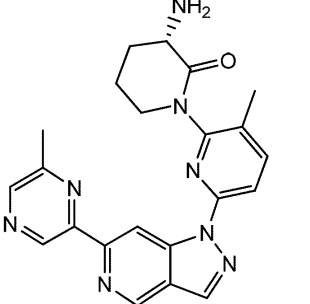
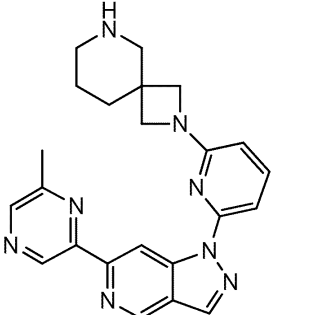
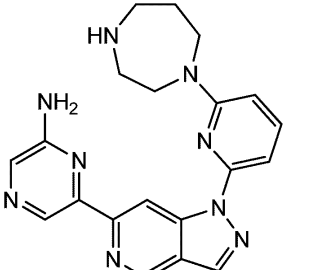
|     |                                                                                     |                                                                                             |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 236 |    | 1-[6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)・2-ピリジル]・6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                           | 391.445 |
| 237 |    | 1-[3-メトキシ・6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール・4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]・1,4-ジアゼパン・6-オール | 488.466 |
| 238 |    | (3 S)・1-[3-シクロプロピル・6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]ピラジン・2-イル]ピペリジン・3-アミン          | 427.505 |
| 239 |  | (S)・2-((6-(1-(2-フルオロフェニル)・1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル)ピラジン・2-イル)オキシ)・1-フェニルエタンアミン               | 426.45  |
| 240 |  | 6-(6-メチルピラジン・2-イル)・1-[6-[4-(オキセタン・3-イル)・1,4-ジアゼパン・1-イル]・2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン              | 442.516 |
| 241 |  | 3-[(3 S)・3-アミノ・1-ピペリジル]・1-メチル・5-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]ピラジン・2-オン           | 417.467 |

10

20

30

40

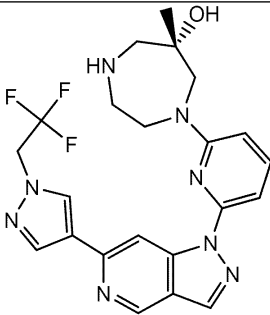
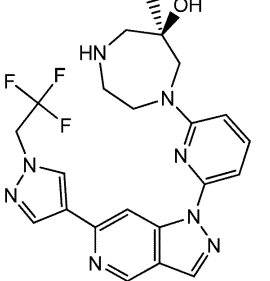
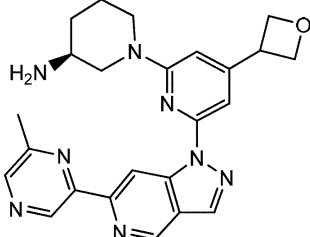
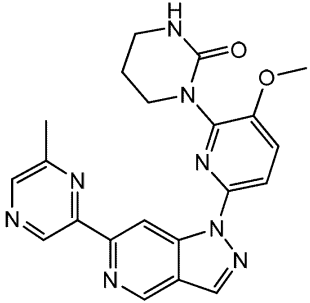
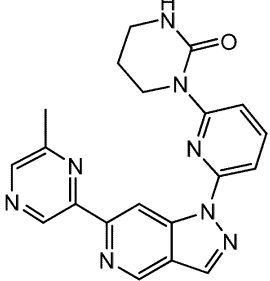
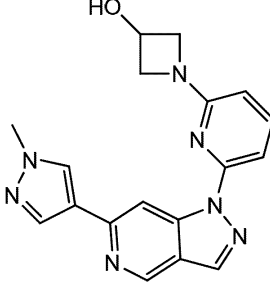
|     |                                                                                     |                                                                                    |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 242 |    | 3-[(3 S)-3-アミノ・1-ピペリジル]・1-メチル・5-[6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]ピラジン・2-オン | 405.456 |
| 243 |    | 3-[(3 R)-3-アミノ・1-ピペリジル]・1-メチル・5-[6-(1-メチルピラゾール・4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]ピラジン・2-オン | 405.456 |
| 244 |    | (R)-2-((6-(1-(2-フルオロフェニル)・1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル)ピラジン・2-イル)オキシ)・1-フェニルエタンアミン     | 426.45  |
| 245 |   | (3 S)-3-アミノ・1-[3-メチル・6-[6-(6-メチルピラジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル]・2-ピリジル]ピペリジン・2-オン  | 414.463 |
| 246 |  | 1-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン・2-イル)ピリジン・2-イル)・6-(6-メチルピラジン・2-イル)・1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン    | 412.49  |
| 247 |  | 6-[1-[6-(1,4-ジアゼパン・1-イル)・2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-アミン                    | 387.441 |

10

20

30

40

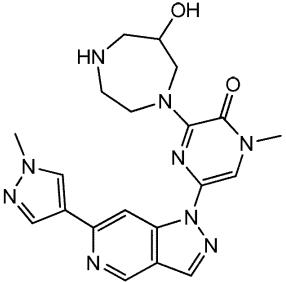
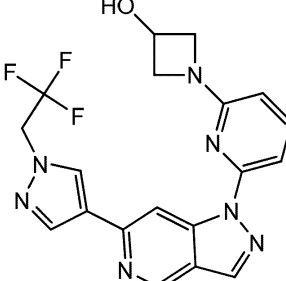
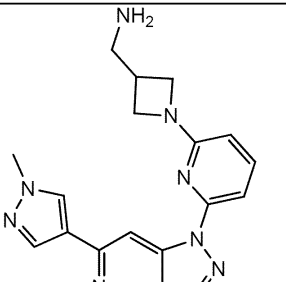
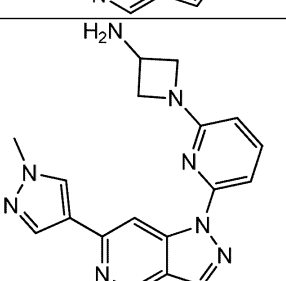
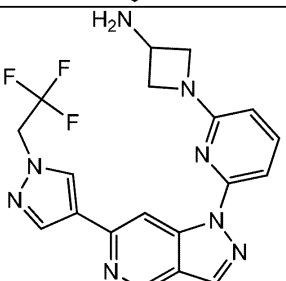
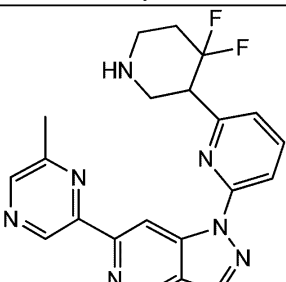
|     |                                                                                     |                                                                                                         |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 248 |    | (S)-6-メチル-1-((6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール | 472.466 |
| 249 |    | (R)-6-メチル-1-((6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール | 472.466 |
| 250 |   | (3S)-1-[[6-[[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-4-(オキセタン-3-イル)-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン                  | 442.516 |
| 251 |  | 1-[[3-メトキシ-6-[[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン                          | 416.436 |
| 252 |  | 1-[[6-[[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン                                 | 386.41  |
| 253 |  | 1-[[6-[[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-オール                                     | 347.374 |

10

20

30

40

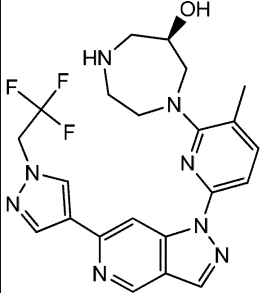
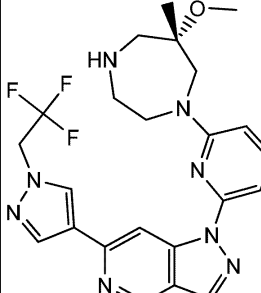
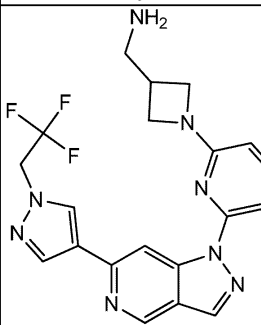
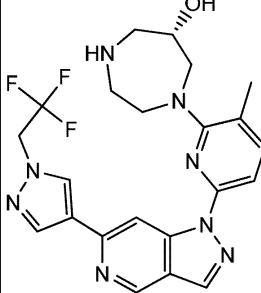
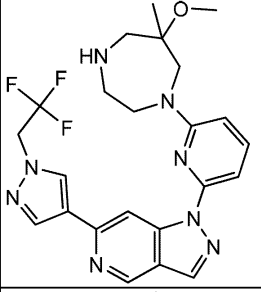
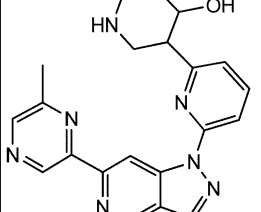
|     |                                                                                     |                                                                                       |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 254 |    | 3-(6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-イル)・1-メチル-5-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オン | 421.456 |
| 255 |    | 1-[6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-オール       | 415.372 |
| 256 |   | [1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-イル]メタンアミン              | 360.416 |
| 257 |  | 1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-アミン                     | 346.389 |
| 258 |  | 1-[6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-アミン       | 414.387 |
| 259 |  | 1-[6-(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                    | 407.419 |

10

20

30

40

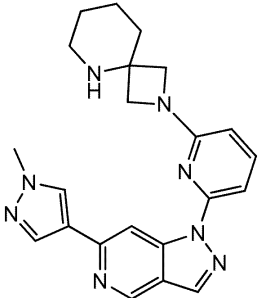
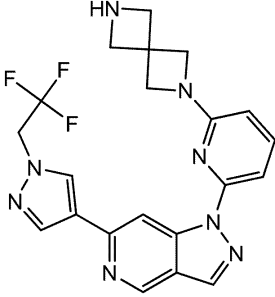
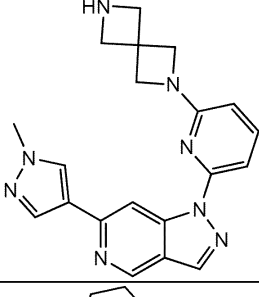
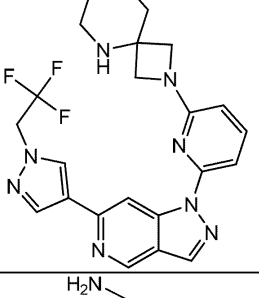
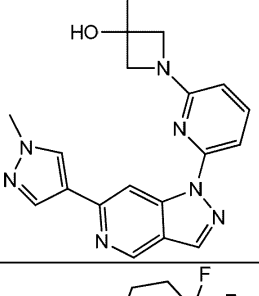
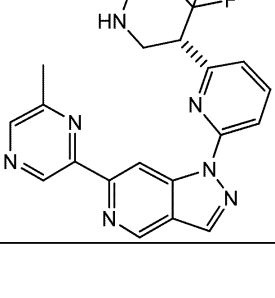
|     |                                                                                     |                                                                                                           |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 260 |    | (R)-1-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール  | 472.466 |
| 261 |    | (S)-1-(6-(6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 486.493 |
| 262 |   | [1-[6-[6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-イル]メタンアミン                    | 428.414 |
| 263 |  | (S)-1-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール  | 472.466 |
| 264 |  | (R)-1-(6-(6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 486.493 |
| 265 |  | 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-オール                                          | 387.438 |

10

20

30

40

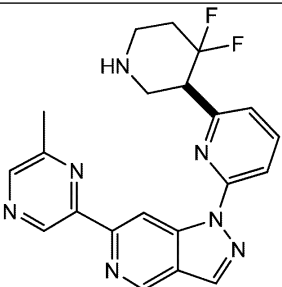
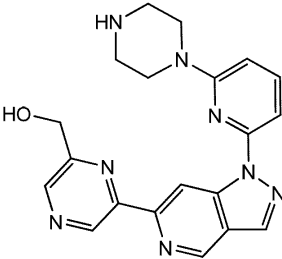
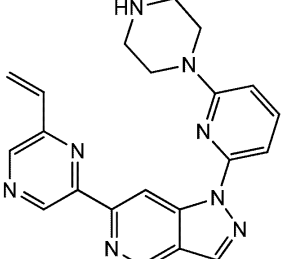
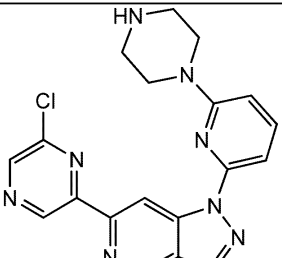
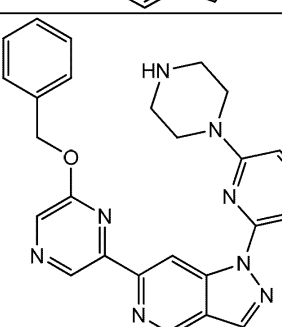
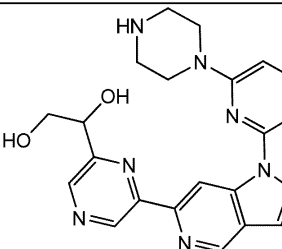
|     |                                                                                     |                                                                                          |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 266 |    | 1-[6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                | 400.48  |
| 267 |    | 1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 440.424 |
| 268 |   | 1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン               | 372.426 |
| 269 |  | 1-[6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-ピリジル]-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン  | 468.478 |
| 270 |  | 3-(アミノメチル)-1-[6-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼチジン-3-オール             | 376.415 |
| 271 |  | (S)-1-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン           | 407.419 |

10

20

30

40

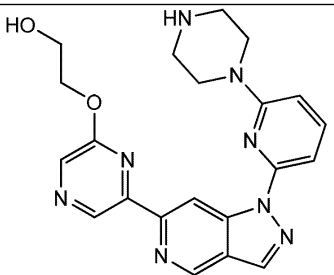
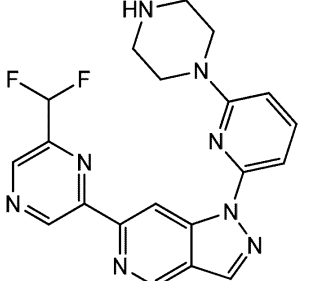
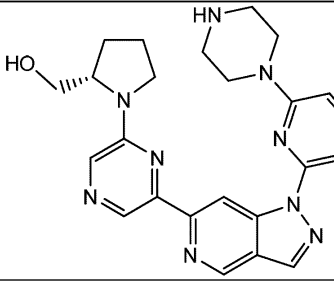
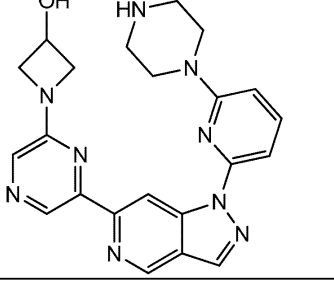
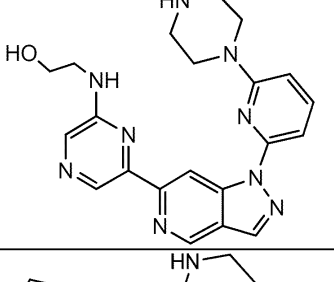
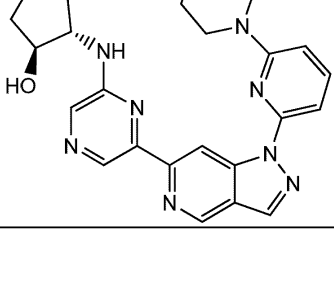
|     |                                                                                     |                                                                                                |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 272 |    | (R)-1-(6-(4,4-ジフルオロ<br>ピペリジン・3-イル)ピリジン<br>・2-イル)・6-(6-メチルピラ<br>ジン・2-イル)・1H-ピラゾロ<br>[4,3-c]ピリジン | 407.419 |
| 273 |    | [6-[1-(6-ピペラジン・1-イル<br>・2-ピリジル)ピラゾロ[4,<br>3-c]ピリジン・6-イル]ピラ<br>ジン・2-イル]メタノール                    | 388.426 |
| 274 |    | 1-(6-ピペラジン・1-イル・2<br>・ピリジル)・6-(6-ビニルピラ<br>ジン・2-イル)ピラゾロ[4,3-<br>c]ピリジン                          | 384.437 |
| 275 |  | 6-(6-クロロピラジン・2-イル)<br>・1-(6-ピペラジン・1-イル<br>・2-ピリジル)ピラゾロ[4,<br>3-c]ピリジン                          | 392.845 |
| 276 |  | 6-(6-ベンジルオキシピラジ<br>ン・2-イル)・1-(6-ピペラジ<br>ン・1-イル・2-ピリジル)ピラ<br>ゾロ[4,3-c]ピリジン                      | 464.522 |
| 277 |  | 1-[6-[1-(6-ピペラジン・1-<br>イル・2-ピリジル)ピラゾロ<br>[4,3-c]ピリジン・6-イル]<br>ピラジン・2-イル]エタン・1,<br>2-ジオール       | 418.452 |

10

20

30

40

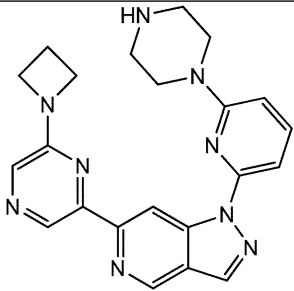
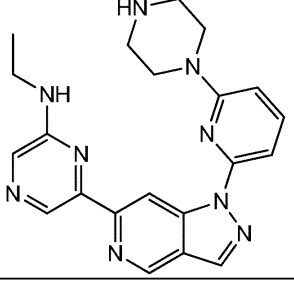
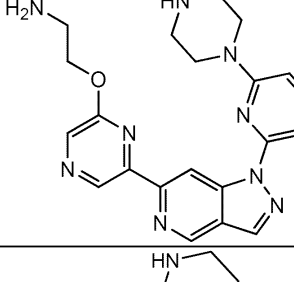
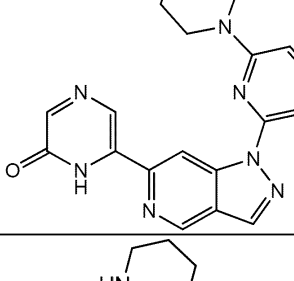
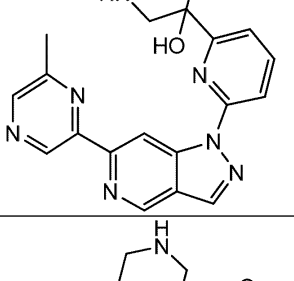
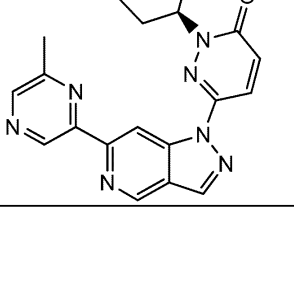
|     |                                                                                     |                                                                                    |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 278 |    | 2-[6-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-イル]オキシエタノール               | 418.452 |
| 279 |    | 6-[6-(ジフルオロメチル)ピラジン・2-イル]・1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                   | 408.407 |
| 280 |   | [(2S)-1-[6-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-イル]ピロリジン・2-イル]メタノール | 457.531 |
| 281 |  | 1-[6-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-イル]アゼチジン・3-オール            | 429.478 |
| 282 |  | 2-[[6-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-イル]アミノ]エタノール             | 417.467 |
| 283 |  | (1S,2S)-2-[[6-[1-(6-ピペラジン・1-イル・2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル]ピラジン・2-イル]アミノ]シクロペンタノール | 457.531 |

10

20

30

40

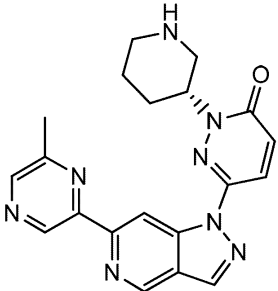
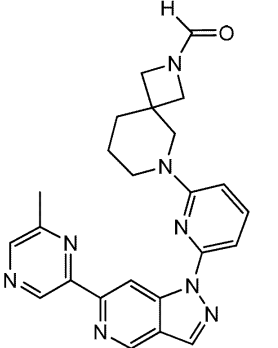
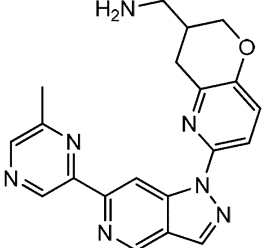
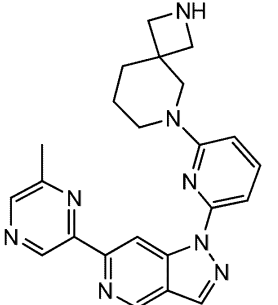
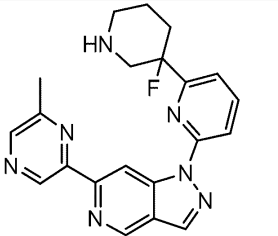
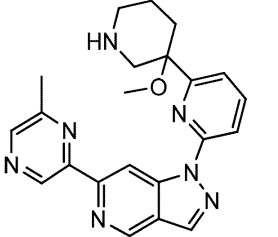
|     |                                                                                     |                                                                                    |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 284 |    | 6-[6-(アゼチジン・1・イル)ピラジン・2・イル]・1・(6・ピペラジン・1・イル・2・ピリジル)ピラゾロ[4,3・c]ピリジン                 | 413.478 |
| 285 |    | N・エチル・6・[1・(6・ピペラジン・1・イル・2・ピリジル)ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・6・イル]ピラジン・2・アミン                    | 401.468 |
| 286 |   | 2・[6・[1・(6・ピペラジン・1・イル・2・ピリジル)ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・6・イル]ピラジン・2・イル]オキシエタンアミン              | 417.467 |
| 287 |  | 6・[1・(6・ピペラジン・1・イル・2・ピリジル)ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・6・イル]・1 H・ピラジン・2・オン                      | 374.399 |
| 288 |  | 3・(6・(6・(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)ピリジン・2・イル)ピペリジン・3・オール            | 387.44  |
| 289 |  | (S)・6・(6・(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)・2・(ピペリジン・3・イル)ピリダジン・3 (2 H)・オン | 388.43  |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |                                                                                           |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 290 |    | (R)-6-(6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル)-2-(ピペリジン・3-イル)ピリダジン・3(2 H)-オン      | 388.43 |
| 291 |    | 6-(6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル)ピリジン・2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン・2-カルバルデヒド | 440.50 |
| 292 |   | (6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル)-3,4-ジヒドロ・2 H・ピラノ[3,2-b]ピリジン・3-イル)メタンアミン  | 373.41 |
| 293 |  | 1-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン・6-イル)ピリジン・2-イル)-6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン           | 412.49 |
| 294 |  | 1-(6-(3-フルオロピペリジン・3-イル)ピリジン・2-イル)-6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                  | 389.43 |
| 295 |  | 1-(6-(3-メトキシピペリジン・3-イル)ピリジン・2-イル)-6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1 H・ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                  | 401.46 |

10

20

30

40

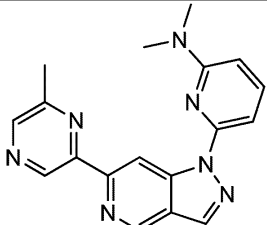
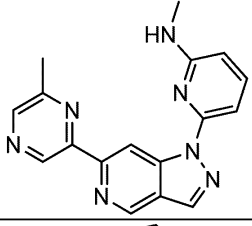
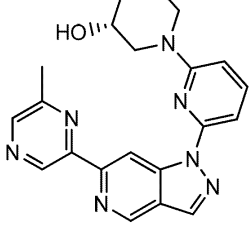
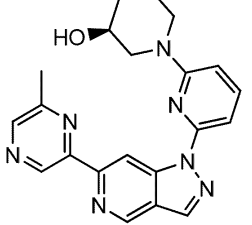
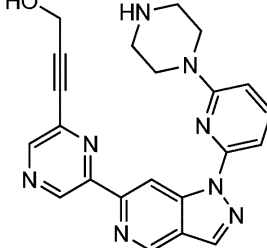
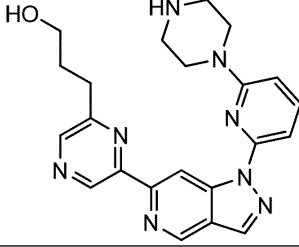
|     |                                                                                     |                                                                                     |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 296 |    | N,N-ジメチル・6-(6-(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)ピリジン・2・アミン                  | 331.37 |
| 297 |    | N・メチル・6-(6-(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)ピリジン・2・アミン                     | 317.35 |
| 298 |    | (R)・1-(6-(6-(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)ピリジン・2・イル)ピペリジン・3・オール         | 387.44 |
| 299 |   | (S)・1-(6-(6-(6・メチルピラジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・1・イル)ピリジン・2・イル)ピペリジン・3・オール         | 387.44 |
| 300 |  | 3-(6-(1-(6-(ピペラジン・1・イル)ピリジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・6・イル)ピラジン・2・イル)プロパ・2・イン・1・オール | 412.45 |
| 301 |  | 3-(6-(1-(6-(ピペラジン・1・イル)ピリジン・2・イル)・1 H・ピラゾロ[4,3・c]ピリジン・6・イル)ピラジン・2・イル)プロパン・1・オール     | 416.48 |

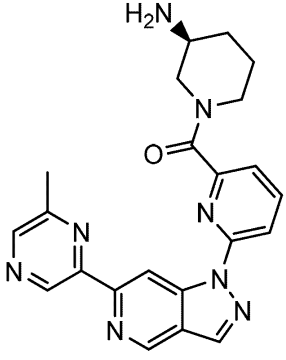
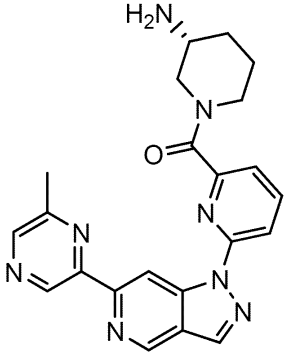
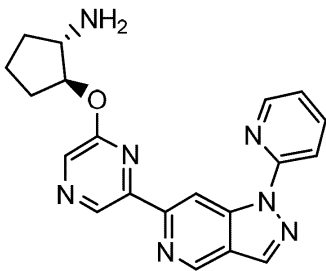
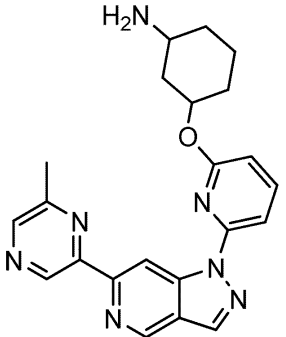
表 2

10

20

30

40

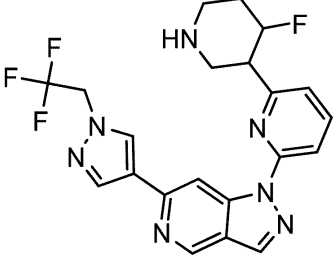
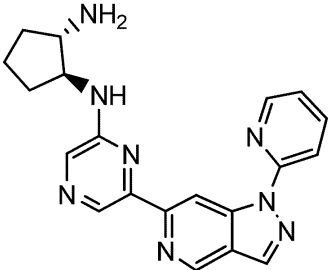
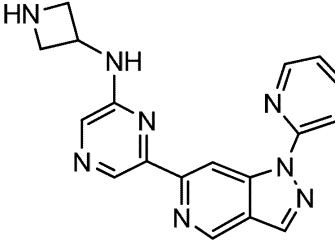
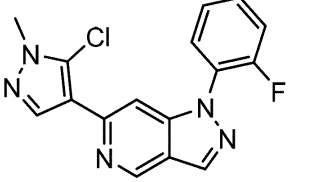
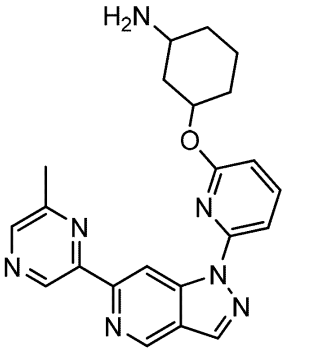
| 番号  | 構造                                                                                  | I U P A C 名称                                                                        | 分子量    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 302 |    | (S)-((3-アミノピペリジン-1-イル)(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン | 414.46 |
| 303 |   | (R)-((3-アミノピペリジン-1-イル)(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン | 414.46 |
| 304 |  | (1S,2S)-2-((6-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イルオキシ)シクロペンタンアミン        | 373.41 |
| 305 |  | 3-((6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサンアミン          | 401.46 |

10

20

30

40

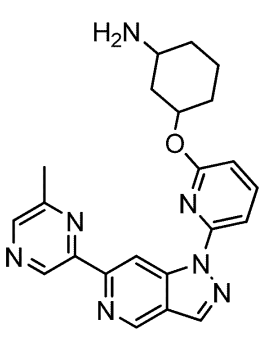
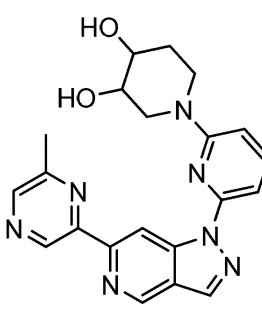
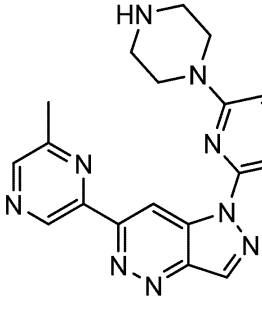
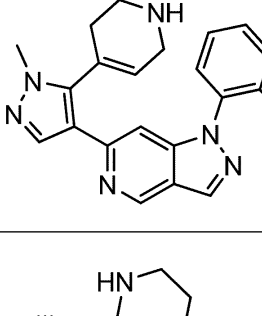
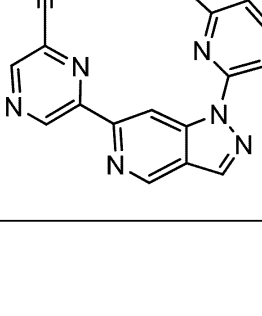
|     |                                                                                     |                                                                                            |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 306 |    | 1-(6-(4-フルオロピペリジン・3-イル)ピリジン・2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール・4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 445.42 |
| 307 |    | (1S,2S)-N1-(6-(1-(ピリジン・2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル)ピラジン・2-イル)シクロペンタン・1,2-ジアミン            | 372.43 |
| 308 |   | N-(アゼチジン・3-イル)-6-(1-(ピリジン・2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・6-イル)ピラジン・2-アミン                         | 344.37 |
| 309 |  | 6-(5-クロロ・1-メチル・1H-ピラゾール・4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                            | 327.74 |
| 310 |  | 3-(6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン・1-イル)ピリジン・2-イルオキシ)シクロヘキササンアミン                  | 401.46 |

10

20

30

40

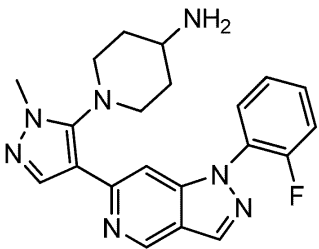
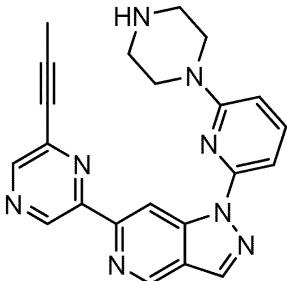
|     |                                                                                     |                                                                                       |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 311 |    | 3-(6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イルオキシ)シクロヘキサンアミン              | 401.46 |
| 312 |    | 1-(6-(6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン・3,4-ジオール             | 403.44 |
| 313 |   | 6-(6-メチルピラジン・2-イル)-1-(6-(ピペラジン・1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリダジン                    | 373.41 |
| 314 |  | 1-(2-フルオロフェニル)-6-(1-メチル-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・4-イル)-1H-ピラゾール・4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン | 374.41 |
| 315 |  | 6-(6-エチニルピラジン・2-イル)-1-(6-(ピペラジン・1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン                    | 382.42 |

10

20

30

40

|     |                                                                                   |                                                                               |        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 316 |  | 1-(4-(1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-4-アミン | 391.44 |
| 317 |  | 1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-(プロパ-1-イニル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン     | 396.45 |

10

## 【0071】

本発明は、式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩と、担体（薬学的に許容される担体）とを含む組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本発明はまた、第 2 の化学療法剤、例えば、本明細書に記載されるものを更に含む、式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩と、担体（薬学的に許容される担体）とを含む組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト）における異常な細胞増殖を阻害する又は癌などの過剰増殖性障害を治療するために有用である。例えば、本化合物及び組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト）における多発性骨髄腫、リンパ腫、急性骨髄性白血病、前立腺癌、乳癌、肝細胞癌、膵癌、及び／又は結腸直腸癌を治療するために有用である。

20

## 【0072】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における異常な細胞増殖を阻害する又は癌などの過剰増殖性障害を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。例えば、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における多発性骨髄腫、リンパ腫、急性骨髄性白血病、前立腺癌、乳癌、肝細胞癌、膵癌、及び／又は結腸直腸癌を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

30

## 【0073】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における異常な細胞増殖を阻害する又は癌などの過剰増殖性障害を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、第 2 の化学療法剤、例えば、本明細書に記載されるものと併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。例えば、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における多発性骨髄腫、リンパ腫、急性骨髄性白血病、前立腺癌、乳癌、肝細胞癌、膵癌、及び／又は結腸直腸癌を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、第 2 の化学療法剤、例えば、本明細書に記載されるものと併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

40

## 【0074】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるリンパ腫を治療する方法であって、治療上有効量の式 I の化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいは

50

その組成物を、単独で又は第2の化学療法剤、例えば、抗B細胞抗体治療剤（例えば、リツキサン及び／又はダセツズマブ）、ゲムシタビン、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン及び／又はデキサメタゾン）、化学療法剤カクテル（例えば、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビジン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）及び／又はICE（イホスファミド、シトキサン、エトポシド））、生物製剤と化学療法剤の組み合わせ（例えば、リツキサン-ICE、ダセツズマブ-リツキサン-ICE、R-Gem、及び／又はD-R-Gem）、Akt阻害剤、PI3K阻害剤（例えば、GDC-0941（Genentech）及び／又はGDC-0980（Genentech））、ラパマイシン、ラパマイシン類似体、mTOR阻害剤（例えば、エベロリムス又はシロリムス）、MEK阻害剤（GDC-0973）、及びBcl-2阻害剤（ABT-263又はABT-199）と併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

10

**【0075】**

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における多発性骨髄腫を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、単独で又は第2の化学療法剤、例えば、メルファラン、「Imids」（免疫調節剤、例えば、サリドマイド、レナリドミド及び／又はボマリドマイド（pomolidamide））、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン及び／又はプレドニゾロン）、及びボルテゾミブ又は他のプロテアソーム阻害剤と併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

**【0076】**

20

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）又は急性骨髄性白血病（AML）を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、単独で又は第2の化学療法剤、例えば、シタラビン（アラC）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン及び／又はイダルビシン）、抗骨髄抗体治療剤（例えば、SGN-33）、抗骨髄抗体-薬剤コンジュゲート（例えば、MYLOTARG（登録商標））と併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

**【0077】**

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における慢性リンパ球性白血病（CLL）を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、単独で又は第2の化学療法剤、例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、抗B細胞抗体治療剤（例えば、リツキサン及び／又はダセツズマブ）と併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

30

**【0078】**

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における慢性骨髄性白血病（CML）を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、単独で又は第2の化学療法剤、例えば、BCR-abl阻害剤（例えば、イマチニブ、ニロチニブ及び／又はダサチニブ）と併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

**【0079】**

40

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における骨髄異形成症候群（MDS）及び骨髄増殖性障害（真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板増加症（ET）又は骨髄線維症（MF）を含む）を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物並びに／あるいはその溶媒和物、水和物及び／又は塩、あるいはその組成物を、単独で又は併用して前記哺乳動物に投与することを含む方法を含む。

**【0080】**

本発明は、哺乳動物細胞、生物、又は関連する病理学的状態のインビトロ、インサイツ及びインビボでの診断又は治療のために本化合物を使用する方法を含む。

**【0081】**

本発明の化合物（以下、「活性化合物」）の投与は、化合物の作用部位への送達を可能

50

にする任意の方法によって行われ得る。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内又は注入を含む）、局所投与、吸入投与及び直腸投与が含まれる。

#### 【0082】

投与される活性化合物の量は、治療される対象、障害又は状態の重症度、投与の割合、化合物の素質、及び処方する医師の裁量に依存する。しかしながら、有効投与量は、単一用量又は分割用量で、1日当たり体重1kg当たり約0.001から約100mg、好ましくは約1mg/kg/日から約35mg/kg/日の範囲にある。70kgのヒトについては、この量は約0.05g/日から7g/日、好ましくは約0.05g/日から約2.5g/日になる。いくつかの例では、上記範囲の下限より低い投与量レベルで十分であり得、他の場合には如何なる有害な副作用も引き起こすことなく更に多い用量が使用され得るが、但し、このような多い用量は最初に1日にわたる投与のために数回分の少ない用量に分割される。

10

#### 【0083】

活性化合物は、単独の治療剤として、あるいは一又は複数の化学療法剤、例えば、本明細書に記載されているものと併用して適用され得る。このようなコンジョイント治療（conjoint treatment）は、治療の個々の成分の同時、連続的又は別々の投与によって達成され得る。

#### 【0084】

薬学的組成物は、例えば、経口投与に適した形態、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放製剤、液剤、非経口注射のための懸濁剤、例えば、滅菌溶液、懸濁剤又は乳剤、局所投与のための軟膏又はクリーム、あるいは直腸投与のための坐剤であり得る。薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与のために適した単位剤形であり得る。薬学的組成物は、従来の薬学的担体又は賦形剤と、有効成分としての本発明による化合物とを含むであろう。更に、この組成物は、他の医薬又は薬学的薬剤、担体、アジュバント等を含み得る。

20

#### 【0085】

代表的な非経口投与形態には、式Iの化合物の滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコール又はブドウ糖水溶液中溶液又は懸濁液が含まれる。このような剤形は、所望であれば適切に緩衝化され得る。

30

#### 【0086】

適切な薬学的担体には、不活性希釈剤又は充填剤、水及び種々の有機溶媒が含まれる。薬学的組成物は、所望であれば追加の成分、例えば、香味剤、結合剤、賦形剤などを含有し得る。したがって、経口投与のために、種々の賦形剤、例えば、クエン酸を含有する錠剤は、種々の崩壊剤、例えば、デンプン、アルギン酸及び特定の複合ケイ酸塩、並びに結合剤、例えば、スクロース、ゼラチン及びアカシアと一緒に使用され得る。更に、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクがしばしば打錠目的に有用である。類似の型の固体組成物はまた、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルに使用され得る。そのため、好ましい材料には、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。経口投与のために水性懸濁液又はエリキシルが望ましい場合、その中の活性化合物は、希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン又はこれらの組み合わせと一緒に、種々の甘味剤又は香味剤、着色物質又は色素と、及び所望であれば、乳化剤又は懸濁化剤と組み合わせられ得る。

40

#### 【0087】

特定の量の活性化合物を用いて種々の薬学的組成物を調製する方法は当業者に知られている、又は明らかであるだろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15. 補遺版（1975）を参照されたい。

#### 【0088】

式Iの化合物の投与

50

本発明の式 I の化合物は、治療される状態に適した任意の経路で投与され得る。適した経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外を含む）、経皮、直腸、経鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、腔内、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。局所免疫抑制剤治療については、化合物は灌流又は移植前に移植組織を阻害剤と接触させることを含む、病変内投与によって投与され得る。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変わり得ることが理解される。化合物が経口投与される場合、これは薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に丸剤、カプセル剤、錠剤等として製剤化され得る。化合物が非経口投与される場合、これは以下に詳述されるように薬学的に許容される非経口ビヒクルと共に単位注射剤形で製剤化され得る。

#### 【0089】

ヒト患者を治療するための用量は約 10 mg から約 1000 mg の式 I の化合物に及び得る。典型的な用量は約 100 mg から約 300 mg の化合物であり得る。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝及び排出を含む薬物動態及び薬力学的特性に応じて、一日 1 回（QID）、一日 2 回（BID）又はより頻繁に投与され得る。更に、毒性因子が投与量及び投与計画に影響を及ぼし得る。経口投与される場合、丸剤、カプセル剤又は錠剤は指定期間に毎日又はより少ない頻度で消化され得る。投与計画はいくつかの治療サイクルに対して繰り返され得る。

#### 【0090】

式 I の化合物を用いた治療方法

本発明の化合物は、それだけに限らないが、Pim キナーゼ、例えば、Pim-1、Pim-2 及び Pim-3 キナーゼの過剰発現によって特徴付けられるものを含む、過剰増殖性疾患、状態及び／又は障害を治療するのに有用である。したがって、本発明の別の態様は、Pim キナーゼを阻害することによって治療又は予防され得る疾患又は状態を治療又は予防する方法を含む。一実施態様では、この方法は、治療上有効量の式 I の化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容される塩を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。一実施態様では、ヒト患者が式 I の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルとで治療され、式 I の前記化合物が Pim キナーゼ活性を検出可能な程度に阻害する量で存在する。

#### 【0091】

本発明の方法に従って治療され得る癌には、それだけに限らないが、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膀胱癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞癌、未分化癌、乳頭癌、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱癌、肝癌及び胆汁道癌、腎癌、骨髄障害、リンパ性障害、ヘアリー細胞、頬側口腔及び咽頭（口腔）癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳及び中枢神経系癌、ホジキン病及び白血病が含まれる。

#### 【0092】

本発明の別の態様は、本明細書に記載される疾患又は状態に罹患している哺乳動物、例えば、ヒトにおいて前記疾患又は状態の治療に使用するための本発明の化合物を提供する。本明細書に記載される障害に罹患している哺乳動物、例えば、ヒトなどの温血動物における前記疾患及び状態を治療するための医薬の調製における本発明の化合物の使用も提供する。

#### 【0093】

薬学的製剤

ヒトを含む哺乳動物の治療的処置（予防的処置を含む）のために式 I の化合物を使用するために、該化合物は通常、標準的な薬務に従って薬学的組成物として製剤化される。本発明のこの態様によると、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に本発明の化合物を含む薬学的組成物が提供される。

#### 【0094】

典型的な製剤は、式 I の化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することによって調製される。適した担体、希釈剤及び賦形剤は当業者に周知であり、これには炭水化物、蠟、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料が含まれる。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は、一般的に哺乳動物へ投与するのが安全である（G R A S）として当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、非毒性水性溶媒、例えば、水、及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適した水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、P E G 4 0 0、P E G 3 0 0）等及びこれらの混合物が含まれる。製剤はまた、一又は複数の緩衝液、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、及び薬剤（すなわち、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を上品として提供するため又は薬学的製品（すなわち、医薬）の製造を補助するための他の既知の添加剤を含み得る。

10

**【0095】**

製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、原薬物質（すなわち、本発明の化合物又は式 I の化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体又は他の既知の複合体形成剤との複合体））を、上記の賦形剤の一又は複数の存在下で適切適切な溶媒に溶解させる。本発明の化合物は、典型的には薬剤の容易に制御可能な投与量を提供し、処方されたレジメンでの患者のコンプライアンスを可能にするように薬学的

20

**【0096】**

適用するための薬学的組成物（又は製剤）は、薬剤を投与するために使用される方法に応じて種々の方法で包装され得る。一般に、流通用物品は、適切な形態で薬学的製剤の中に入れる容器を含む。適した容器は当業者に周知であり、瓶（プラスチック及びガラス）、サシェ、アンプル、プラスチック袋、金属シリンダーなどの材料を含む。容器はまた、包装の内容物への軽率なアクセスを防止するためにタンパー防止構築物を含み得る。更に、容器には、容器の内容物を記載するラベルが付着される。ラベルはまた適切な警告を含み得る。

**【0097】**

本発明の化合物の薬学的製剤は、種々の投与経路及び投与タイプ用に調製され得る。例えば、所望の純度を有する式 I の化合物を、薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合して（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16版, Osol, A. 編）凍結乾燥製剤、粉碎散剤又は水溶液にしてもよい。製剤化は、生理学的に許容される担体、すなわち、使用される投与量及び濃度でレシピエントに非毒性である担体と、周囲温度、適切な pH 及び所望の純度で混合することによって行われ得る。製剤の pH は特定の用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約 3 から約 8 に及び得る。pH 5 の酢酸塩緩衝液中の製剤が適した実施態様である。

30

**【0098】**

本明細書で使用するための本発明の化合物は好ましくは無菌である。特に、インビボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。このような滅菌は、滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。

40

**【0099】**

化合物は通常、固形組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保管され得る。

**【0100】**

式 I の化合物を含む本発明の薬学的組成物は、良好な医療行為に一致した様式、すなわち、量、濃度、スケジュール、経過、ビヒクル及び投与経路で製剤化され、用量が決められ、投与される。これに関連して考慮する要因には、治療中の特定の疾患、治療中の特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に知られている他の因子が含まれる。投与される化合物の「治療上有

50

効量」は、このような考慮によって左右され、凝固因子媒介障害を予防、寛解又は治療するのに必要な最小量である。このような量は、好ましくはホストに毒性である又はホストを出血に対して有意により感受性にする量未満である。

#### 【0101】

一般的提案として、非経口投与される用量当たりの式 I の化合物の初期薬学的有効量は、1日当たり約 0.01–100 mg/kg 患者体重、すなわち、1日当たり 0.1 から 20 mg/kg の範囲にあり、使用される化合物の典型的な初期範囲は 0.3 から 15 mg/kg/日である。

#### 【0102】

許容される希釈剤、担体、賦形剤及び安定剤は、使用される投与量及び濃度でレシピエントに非毒性であり、緩衝液（例えば、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸）；抗酸化剤（アスコルビン酸及びメチオニンを含む）；保存剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール；ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及び m-クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）ポリペプチド；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン）；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリジン）；単糖類、二糖類及び他の炭水化物（グルコース、マンノース又はデキストリンを含む）；キレート剤（例えば、EDTA）；糖（例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール）；塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／又は非イオン性界面活性剤（例えば、TWEEN<sup>TM</sup>、PLURONICS<sup>TM</sup>又はポリエチレングリコール（PEG））を含む。活性薬学的成分はまた、例えば、コアセルベーション技術又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メタクリル酸メチル）マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中、又はマクロエマルジョン中に封入され得る。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16 版、Osol, A. 編（1980）に開示されている。

#### 【0103】

式 I の化合物の徐放製剤を調製することができる。徐放製剤の適切な例には、式 I の化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが含まれ、このマトリクスは成形品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリクスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第 3773919 号）、L-グルタミン酸と γ-エチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー（例えば、LUPRON DEPOSIT<sup>TM</sup>（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸リユープロリドから構成される注射可能なミクロスフェア））及びポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

#### 【0104】

製剤は、本明細書に詳述される投与経路に適したものを含む。製剤は好都合には単位剤形で提供され、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。技術及び製剤化は一般的に Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) にも見出される。このような方法は、有効成分を、一又は複数の副成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、有効成分を、液体担体若しくは微細固体担体と又は両方と均一にかつ密に会合させ、次いで、必要であれば生成物を成形することによって調製される。

#### 【0105】

経口投与に適した式 I の化合物の製剤は、それぞれ所定の量の式 I の化合物を含有する

10

20

30

40

50

丸剤、カプセル剤、カシェ剤又は錠剤などの離散単位として調製され得る。

【0106】

圧縮錠剤は、任意選択的にバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性又は分散剤と混合して、粉末又は顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状有効成分の混合物を適切な機械で成形することによって製造され得る。錠剤は被覆又は分割線を入れてもよく、有効成分の遅延又は制御放出をもたらすように製剤化されてもよい。

【0107】

錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁剤、分散性散剤又は顆粒剤、乳剤、硬又は軟カプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル、シロップ剤又はエリキシル剤が経口用途のために調製され得る。経口用途を意図した式 I の化合物の製剤は、薬学的組成物の製造のために当技術分野で知られている任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、美味な製剤を提供するために甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤を含む一又は複数の薬剤を含有し得る。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混和して有効成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム又はナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はナトリウム）；顆粒化及び崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン又はアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア）；及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）であり得る。錠剤は被覆されていなくても、又は胃腸管中での崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長時間にわたる持続作用をもたらすマイクロカプセル化を含む既知の技術によって被覆されてもよい。例えば、時間遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルが単独で又は蝋と共に使用され得る。

【0108】

目又は他の外部組織、例えば、口及び皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは例えば 0.075 から 20% w/w の量で有効成分を含有する局所軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に製剤化される場合、有効成分はパラフィン系又は水混和性軟膏基剤と共に使用され得る。あるいは、有効成分は水中油クリーム基剤を用いてクリームに製剤化され得る。

【0109】

所望であれば、クリーム基剤の水性相は、多価アルコール、すなわち、二又はそれ以上の水酸基を有するアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン 1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG 400 を含む）並びにこれらの混合物を含み得る。局所製剤は、望ましくは皮膚又は他の患部を通る有効成分の吸収又は浸透を向上させる化合物を含み得る。このような皮膚浸透向上剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連類似体が挙げられる。

【0110】

本発明のエマルジョンの油性相は、既知の方法で既知の成分から構成され得る。相が乳化剤のみを含んでもよいが、少なくとも一の乳化剤と脂肪又は油との、あるいは脂肪と油の両方との混合物を含んでもよい。親油性乳化剤と共に含まれる親水性乳化剤が安定剤として作用し得る。併せて、安定剤を含む又は含まない乳化剤はいわゆる乳化蝋を構成し、蝋は、油及び脂肪と共にクリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適した乳化剤及びエマルジョン安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0111】

式 I の化合物の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混和した活性物質を含有する。このような賦形剤には、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル

10

20

30

40

50

セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム及びアカシアガム)、及び分散又は湿潤剤(例えば、天然ホスファチド(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルの縮合物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が含まれる。水性懸濁液はまた、一又は複数の保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル)、一又は複数の着色剤、一又は複数の香味剤、及び一又は複数の甘味剤(例えば、スクロース又はサッカリン)を含有し得る。

**【0112】**

10

式Iの化合物の薬学的組成物は、滅菌注射用製剤の形態、例えば、滅菌注射用水性又は油性懸濁液であり得る。この懸濁液は、上述の適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒、例えば、1,3-ブタンジオール中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であり得る。滅菌注射用製剤はまた凍結乾燥粉末として調製され得る。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌不揮発性油が溶媒又は懸濁化媒体として慣用的に使用され得る。この目的のために、合成モノ-又はジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油が使用され得る。更に、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の調製に同様に使用され得る。

**【0113】**

20

単位剤形を製造するために担体物質と組み合わせられ得る有効成分の量は、治療されるホスト及び特定の投与様式に応じて変わるであろう。例えば、ヒトへの経口投与が意図された時間放出製剤は、全組成物の約5から約95%(重量:重量)と異なり得る適切でかつ簡便な量の担体物質と共に配合されるおよそ1から1000mgの活性物質を含有し得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入を意図された水溶液は、約30mL/時間の速度での適切な体積の注入が起り得るようにするために溶液1ml当たり約3から500µgの有効成分を含有し得る。

**【0114】**

30

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤及び製剤を意図したレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射用溶液;並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

**【0115】**

目への局所投与に適した製剤には、有効成分が適切な担体、特に有効成分のための水性溶媒に溶解又は懸濁した点眼剤も含まれる。有効成分は、好ましくはこのような製剤中に約0.5から20%w/w、例えば、約0.5から10%w/w、例えば、約1.5%w/wの濃度で存在する。

**【0116】**

40

口への局所投与に適した製剤には、香味基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガント中に有効成分を含むロゼンジ;不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア中に有効成分を含む香錠;並びに適切な液体担体中に有効成分を含む含嗽剤が含まれる。

**【0117】**

直腸投与のための製剤は、例えば、カカオ脂又はサリチレートを含む適切な基剤を用いて坐剤として提供され得る。

**【0118】**

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば、0.1から500ミクロン(0.5、1、30ミクロン、35ミクロン等などの増分ミクロンで0.1ミクロンと500ミクロンとの間の範囲の粒径を含む)の範囲の粒径を有し、これが鼻道を通る迅速な吸入又は肺胞嚢に達するように口を通した吸入によって投与される。適した製剤には、有効成分の水性又

50

は油性溶液が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末投与に適した製剤は、従来法に従って調製され得、以下に記載される障害の治療又は予防に今までに使用されている化合物などの他の治療剤と共に送達され得る。

#### 【0119】

腔投与に適した製剤は、有効成分に加えて、当技術分野で適切であることが知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供され得る。

#### 【0120】

製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに包装され得、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば、水を添加することのみを要するフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管され得る。即時注射溶液及び懸濁液は、前記の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位投与製剤は、有効成分の上に列挙されるような一日量若しくは単位一日部分用量、又はその適切な分画を含有するものである。

10

#### 【0121】

本発明は更に、獣医学的担体と共に上に定義される少なくとも一の有効成分を含む獣医学的組成物を提供する。獣医学的担体は、組成物を投与する目的に有用な物質であり、不活性な又は獣医学分野で許容され、有効成分と適合性である固体、液体又は気体物質であり得る。これらの獣医学的組成物は、非経口的、経口的又は他の任意の所望の経路によって投与され得る。

#### 【0122】

併用療法

20

式 I の化合物は、単独であるいは本明細書に記載される疾患又は障害、例えば、過剰増殖性障害（例えば、癌）を治療するための他の治療剤と併用して使用され得る。特定の実施態様では、式 I の化合物は、抗過剰増殖特性を有する又は過剰増殖性障害（例えば、癌）を治療するのに有用である第 2 の化合物と、薬学的併用製剤又は併用療法としての投与計画において併用される。薬学的併用製剤又は投与計画の第 2 の化合物は、好ましくはこれらが互いに悪影響を及ぼさないように式 I の化合物に対して相補的な活性を有する。このような化合物は、好適には意図される目的のために有効な量で併用されて存在する。一実施態様では、本発明の組成物が、本明細書に記載される化学療法剤との併用で式 I の化合物を含む。

30

#### 【0123】

併用療法は、同時又は逐次投与計画として投与され得る。逐次投与される場合、併用剤は、二又はそれ以上の投与で投与され得る。併用投与は、別個の製剤又は単一薬学的製剤を使用する同時投与と、好ましくは両方の（又は全ての）活性薬剤がその生物学的活性を同時に及ぼす期間が存在する、いずれかの順序の逐次投与を含む。

#### 【0124】

上記の同時投与される薬剤のいずれかに適した投与量は、現在使用されており、新たに同定される薬剤と他の化学療法剤又は治療の組み合わせ作用（相乗作用）のために低くされ得る。

#### 【0125】

40

併用療法は、「相乗作用」をもたらし、「相乗的」、すなわち、有効成分が併せて使用された場合に達成される効果が、化合物を別々に使用した場合に得られる効果の合計よりも大きいことが分かる場合がある。有効成分が（１）組み合わせられた単位投与量製剤に同時製剤化され、同時に投与又は送達される場合、（２）別々の製剤として交互に又は並行して送達される場合、又は（３）いくつかの他の投与計画による場合に、相乗効果が達成され得る。交互療法で送達される場合、化合物が、例えば、別個のシリンジでの異なる注射、別個の丸剤又はカプセル剤、又は別個の注入によって逐次的に投与又は送達される場合に、相乗効果が達成され得る。一般に、交互療法の間、有効投与量の各有効成分が逐次的、すなわち、連続的に投与される一方で、併用療法では、有効投与量の二又はそれ以上の有効成分が併せて投与される。

50

## 【0126】

抗癌治療の特定の実施態様では、式 I の化合物あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又は薬学的に許容される塩又はプロドラッグが、本明細書に記載されるものなどの他の化学療法、ホルモン又は抗体薬剤と併用され得る、並びに外科療法及び放射線療法と併用され得る。したがって、本発明による併用療法は、式 I の少なくとも一の化合物あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、又は薬学的に許容される塩又はプロドラッグの投与と、少なくとも一の他の癌治療法の使用とを含む。式 I の化合物及び他の薬学的に活性な化学療法剤の量並びに投与の相対的タイミングが、所望の併用治療効果を達成するために選択される。

## 【0127】

10

式 I の化合物の代謝産物

本明細書に記載される式 I のインビボ代謝産物も本発明の範囲に入っている。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素切断などから生じ得る。したがって、本発明は、その代謝産物を産生するのに十分な期間、本発明の化合物を哺乳動物と接触させることを含む方法によって製造された化合物を含む、式 I の化合物の代謝産物を含む。

## 【0128】

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射標識（例えば、 $^{14}\text{C}$  又は  $^3\text{H}$ ）同位体を調製し、これを動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル）又はヒトに検出可能な用量（例えば、約  $0.5\text{ mg/kg}$  超）で非経口投与し、十分な時間代謝が起こさせ（典型的には約 30 秒から 30 時間）、尿、血液又は他の生物学的試料からその変換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、標識されているので容易に単離される（他のものは、代謝産物中で生存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することによって単離される）。代謝産物の構造は、従来様式、例えば、MS、LC/MS 又は NMR 分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬剤代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、それらがインビボで見出されない限り、本発明の化合物の治療用投与のための診断アッセイで有用となり得る。

20

## 【0129】

本発明の別の実施態様では、上記疾患及び障害の治療に有用な材料を含有する製造品又は「キット」が提供される。キットは、式 I の化合物を含む容器を含む。キットは、容器上の又は容器と結合したラベル又は添付文書を更に含み得る。「添付文書」という用語は、適応症、用法、投与量、投与方法、禁忌及び／又はこのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含有する治療製品の商業的包装に慣用的に含められる指示書を指すために使用される。適切な容器には、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、ブリストアパック等が含まれる。容器はガラス又はプラスチックなどの種々の材料から形成され得る。容器は、状態を治療するのに有効な式 I 又は式 I I の化合物あるいはその製剤を保持することができ、無菌アクセスポートを有することができる（例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バック又はバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも一の活性剤が式 I の化合物である。ラベル又は添付文書は、組成物が癌などの選択された状態を治療するために使用されることを示す。更に、ラベル又は添付文書は、治療される患者が過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、偏頭痛又は神経外傷性疾患若しくは事象などの障害を有する者であることを示し得る。一実施態様では、ラベル又は添付文書は、式 I の化合物を含む組成物を使用して異常な細胞成長から生じる障害を治療することができることを示す。ラベル又は添付文書はまた、組成物を使用して他の障害を治療することができることも示し得る。あるいは、又は加えて、製造品は、薬学的に許容される緩衝液、例えば、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びブドウ糖溶液を含む第 2 の容器を更に含み得る。これは、他の緩衝液、希釈剤、膜、針及びシリンジを含む、商業的に及び使用者の見地から望ましい他の物質を更に含み得る。

30

40

## 【0130】

キットは、式 I の化合物及び存在する場合には第 2 の薬学的製剤の投与のための指示書

50

を更に含み得る。例えば、キットが式 I の化合物を含む第 1 の組成物及び第 2 の薬学的製剤を含む場合、キットは第 1 及び第 2 の薬学的組成物をそれを必要とする患者に同時、逐次又は別個に投与するための指示書を更に含み得る。

#### 【0131】

別の実施態様では、キットは、錠剤又はカプセル剤などの式 I の化合物の固形経口形態の送達に適している。このようなキットは、好ましくはいくつかの単位投与量を含む。このようなキットは、意図した使用の順序に合わせられた投与量を有するカードを含むことができる。このようなキットの例に「ブリスターパック」がある。ブリスターパックは、包装業界で周知であり、薬学的単位剤形を包装するために広く使用されている。所望であれば、例えば、数字、文字若しくは他のマークの形態で、又は投与量を投与することができる治療スケジュールにおける日を指定するカレンダー挿入物を用いて記憶補助を提供することができる。

10

#### 【0132】

一実施態様によると、キットは、(a) 式 I の化合物を中に含有する第 1 の容器と；任意選択的に (b) 第 2 の薬学的製剤を中に含有する第 2 の容器とを含むことができ、第 2 の薬学的製剤は抗過剰増殖活性を有する第 2 の化合物を含む。あるいは、又は加えて、キットは注射用静菌水 (B W F I)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー液及びブドウ糖溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む第 3 の容器を更に含み得る。この容器は、他の緩衝液、希釈剤、膜、針及びシリンジを含む、商業的に及び使用者の見地から望ましい他の物質を更に含み得る。

20

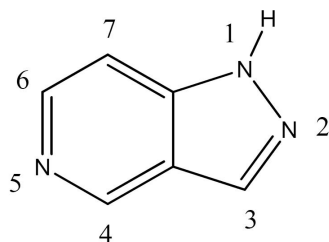
#### 【0133】

キットが式 I の組成物と第 2 の治療剤とを含む特定の他の実施態様では、キットが別個の組成物を含有するための容器、例えば、分割された瓶又は分割されたホイルパッケージを含み得るが、別個の組成物が単一の分割されていない容器に含有されてもよい。典型的には、キットは、別個の成分を投与するための指示書を含む。別個の成分が好ましくは異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与される、異なる投与間隔で投与される、又は併用する個々の成分の用量設置が処方する医師によって望まれる場合に、キット形態が特に有利となる。

#### 【0134】

式 I の 5-アザインダゾール化合物は、

30



のようなナンバリングスキームによるピラゾロ[4,3-c]ピリジンとしても知られている。

#### 【0135】

40

式 I の化合物は、特に本明細書に含まれる説明に照らして化学分野で周知のものに類似の方法を含む合成経路、及びその各々が出典明示により明示的に援用される Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 編者 Katritzky 及び Rees, Elsevier, 1997, 例えば第 3 巻; Liebigs Annalen der Chemie, (9): 1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41: 1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40 (12): 1328-31, (1990) に記載されている他の複素環についてのものによって合成され得る。出発材料は、一般的に Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) などの商業的供給源から入手可能である、又は当業者に周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、

50

Louis F. Fieser及びMary Fieser、Reagents for Organic Synthesis、v. 1-23、Wiley、N. Y. (1967-2006版)又は補遺版を含むBeilsteins Handbuch der organischen Chemie、4、Aufl.版 Springer-Verlag、Berlin (またBeilsteinオンラインデータベースを介して入手可能)に一般的に記載された方法によって調製される)。

#### 【0136】

式Iの化合物及び必要な試薬及び中間体の合成に有用な合成化学変換及び保護基方法論(保護及び脱保護)は当技術分野で知られており、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers (1989)；T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、3版、John Wiley and Sons (1999)；並びにL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1995)とその続版に記載されたものを含む。

10

#### 【0137】

式Iの化合物は、単独で、又は少なくとも2種、例えば5から1000種の化合物、若しくは10から100種の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製され得る。式Iの化合物ライブラリーは、コンビナトリアル「スプリット・ミックス(split and mix)」手法によって、又は溶液相若しくは固相化学のいずれかを使用する複数のパラレル合成によって、当業者に知られている手順によって調製され得る。したがって、本発明の更なる態様によると、少なくとも2種の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む化合物ライブラリーが提供される。

20

#### 【0138】

一般手順及び実施例は、式Iの化合物を調製するための例示的な方法を提供する。当業者であれば、他の合成経路を使用して式Iの化合物を合成してもよいことを認識するだろう。特定の出発材料及び試薬が図面、一般手順及び実施例に示され、論じられるが、他の出発材料及び試薬に容易に置換して種々の誘導体及び／又は反応条件を提供することができる。更に、記載される方法によって調製される代表的な化合物の多くを、当業者に周知の従来化学を使用して本開示に照らして更に修正することができる。

#### 【0139】

式Iの化合物の調製では、中間体の離れた官能基(例えば、一級又は二級アミン)の保護が必要となり得る。このような保護の必要性は、離れた官能基の性質及び調製法の条件に応じて変わるだろう。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)が含まれる。このような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びその使用についての一般的な記載については、例えば、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991を参照されたい。

30

#### 【0140】

##### 分離法

式Iの化合物を調製する方法においては、反応生成物を互いに及び／又は出発材料から分離することが有利となり得る。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当技術分野で一般的な技術によって、所望の程度の均質性になるまで分離及び／又は精製される。典型的には、このような分離は、多相抽出、溶媒若しくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華又はクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高、中及び低圧液体クロマトグラフィー法及び装置；小規模分析；擬似移動床式(SMB)及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術を含む任意の数の方法を伴うことができる。

40

#### 【0141】

50

別のクラスの分離法は、所望の生成物、未反応出発材料、反応副産物などに結合する又はこれらを分離可能にするように選択される試薬との混合物の処理を伴う。このような試薬には、吸着剤又は吸収剤、例えば、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体等が含まれる。あるいは、試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、結合試薬（例えば、抗体、結合タンパク質）、選択的キレート剤（例えば、クラウンエーテル）、液体／液体イオン抽出試薬（L I X）などであり得る。適切な分離法の選択は、関与する材料の性質、例えば、蒸留及び昇華における沸点及び分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在又は非存在、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中での材料の安定性などに依存する。

#### 【0142】

10

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶などの当業者に周知の方法によってその物理的・化学的差異に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラル補助剤、例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。また、本発明の化合物のいくつかは、アトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）であり得、本発明の一部とみなされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムを使用して分離することもできる。

#### 【0143】

20

その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体、例えば、エナンチオマーは、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などの方法を使用するラセミ混合物の分割によって得られ得る（Eliel, E.及びWilens, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（１）キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別結晶又は他の方法による分離、（２）キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに（３）キラル条件下での実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の直接的な分離を含む、任意の適切な方法によって分離及び単離することができる。「Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology」, Irving W. Wainer編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照されたい。

30

#### 【0144】

方法（１）の下では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基、例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 $\alpha$ -メチル- $\beta$ -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）などを、酸性官能基を有する非対称化合物、例えば、カルボン酸及びスルホン酸と反応させることによって形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶又はイオン性クロマトグラフィーによって分離するように誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離については、キラルカルボン酸又はスルホン酸、例えば、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸又は乳酸の添加がジアステレオマー塩の形成をもたらす得る。

40

#### 【0145】

あるいは、方法（２）によると、分割される基質をキラル化合物の一のエナンチオマーと反応させてジアステレオマー対を形成する（E. and Wilens, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p.322）。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えば、メンチル誘導体と反応させ、引き続いてジアステレオマーを分離し、加水分解して純粋な又は濃縮されたエナンチオマーを産生することによって形成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル、例えば、メンチルエステル、例えば、塩基の存在下

50

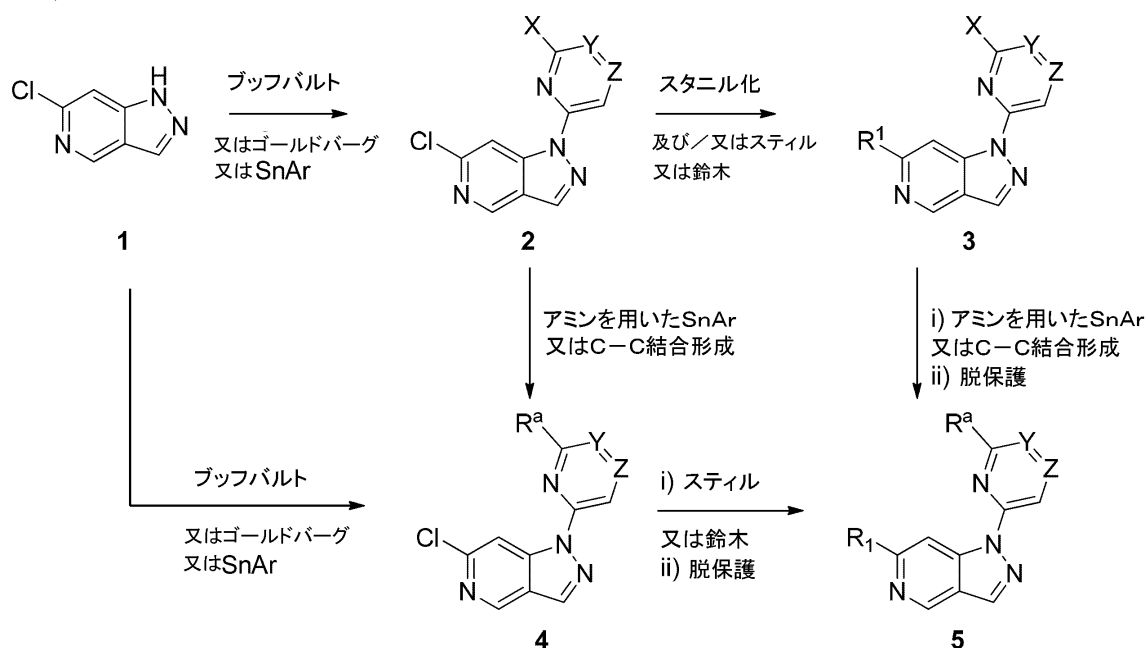
での(一)クロロギ酸メンチル、又はMosherエステル、 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート (Jacob III, J. Org. Chem. (1982) 47: 4165) を製造し、2つのアトロプ異性体エナンチオマー又はジアステレオマーの存在について $^1\text{H NMR}$ スペクトルを分析することを伴う。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチル-イソキノリンの分離法 (国際公開第96/15111号) に従って、順相及び逆相クロマトグラフィーによって分離及び単離することができる。方法(3)によると、2つのエナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough編, Chapman及びHall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378)。濃縮又は精製エナンチオマーは、旋光度及び円二色性などの、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するために使用される方法によって識別することができる。

10

## 【0146】

一般的な調製手順

スキーム 1



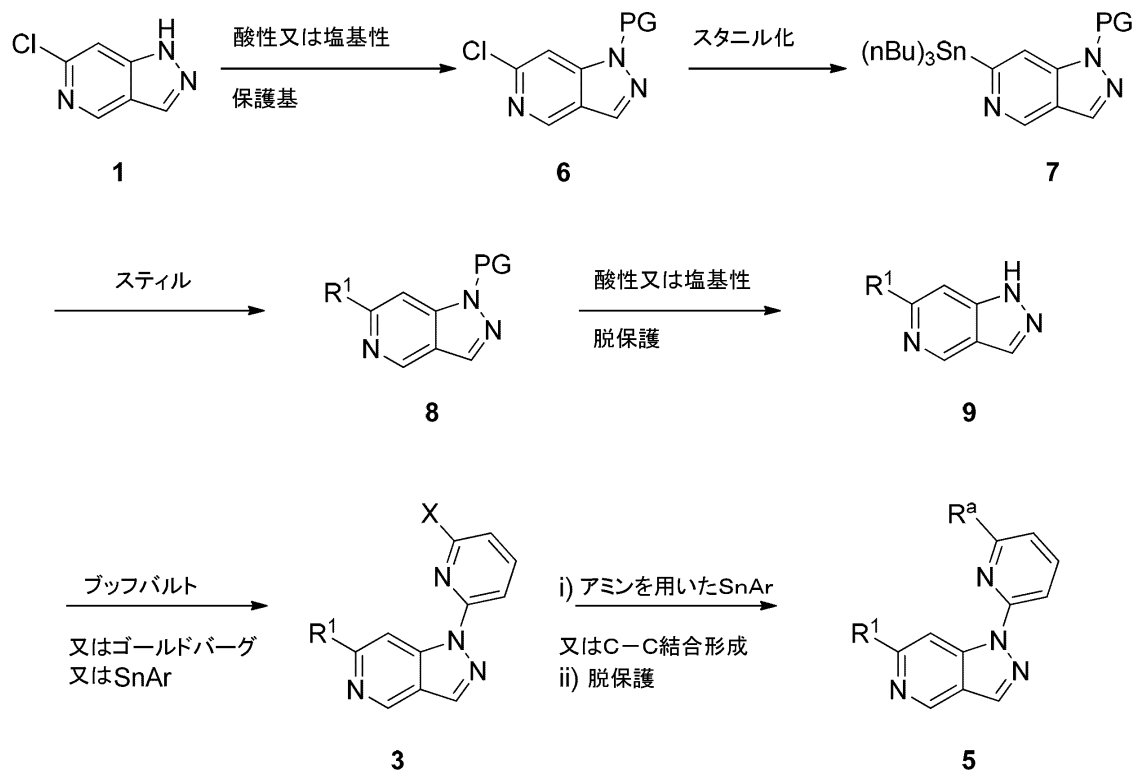
20

30

40

## 【0147】

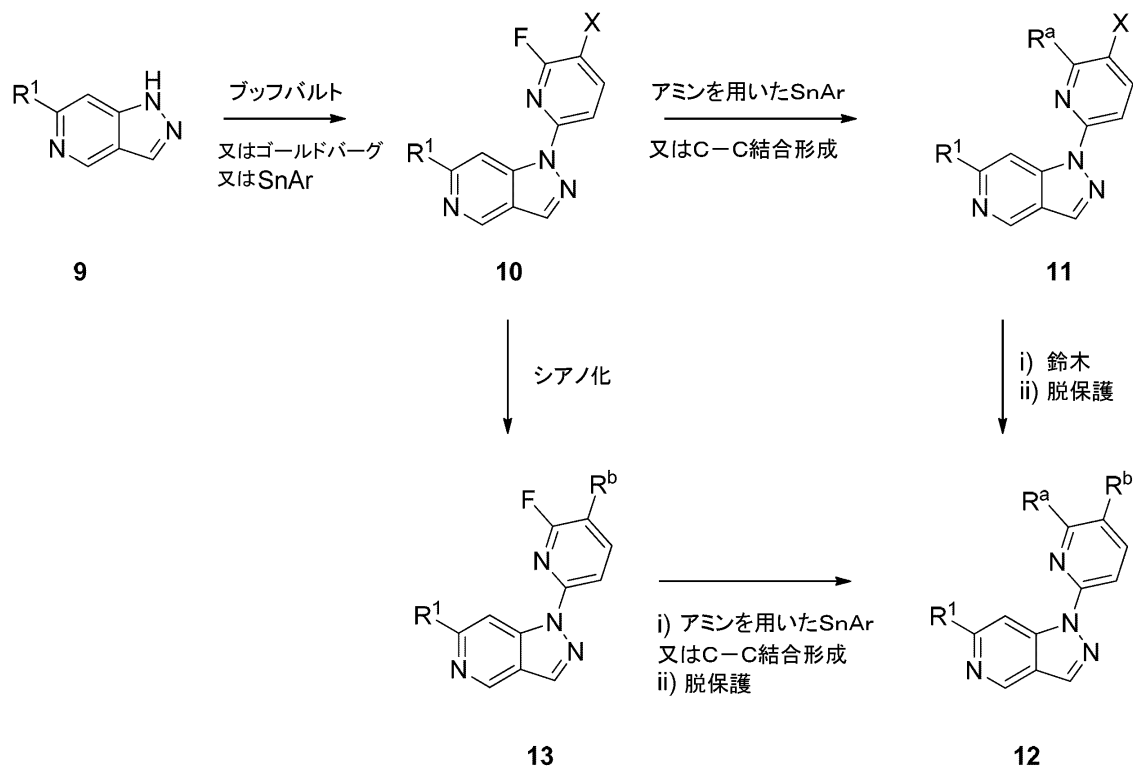
スキーム 2



スキーム 2 は、化合物 5 の一般的な合成を示す。塩基性又は酸性条件下での 6-クロロ-5-アザインダゾール 1 の保護により、化合物 6 を產生することができる。あるいは、6 位が他のハロ、例えば、Br 若しくは I、又は脱離基であってもよい。保護基 (PG) としては、それだけに限らないが、テトラヒドロピラニル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル若しくはアセチル基、又は文献で知られている他の窒素保護基が挙げられる。化合物 6 から始まるその後のスタニル化反応、引き続いてスティル反応によって、化合物 8 を提供することができる。化合物 9 は、酸性又は塩基性条件を通して保護基を除去することによって製造することができる。置換 N-ピリジル 5-アザインダゾール 3 は、それだけに限らないが、6-クロロ-5-アザインダゾール 9 から始まるブッフバルト、ゴールドバーグ又は求核芳香族置換 (SnAr) 反応によって合成することができる。種々のアミンを用いた SnAr 反応、又は遷移金属触媒作用を用いた若しくは用いない C-C 結合形成反応による R<sup>a</sup> 基の取り付け、引き続いて脱保護によって、化合物 5 を提供する。

【0148】

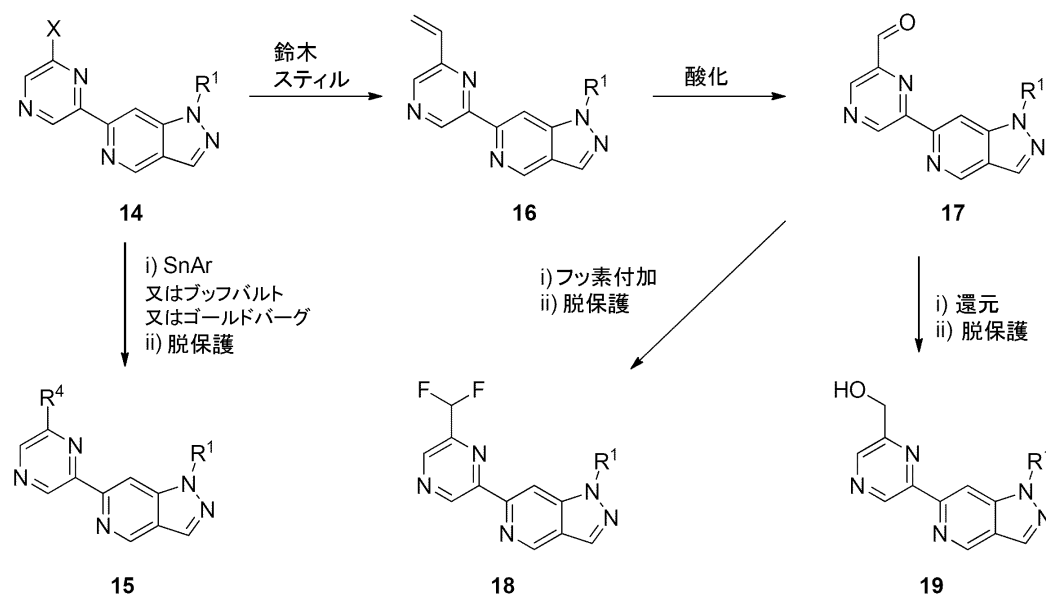
スキーム 3



スキーム 3 は、化合物 12 の一般的な合成を示す。化合物 10 は、それだけに限らないが、6-クロロ-5-アザインダゾール 9 から始まるブッフバルト、ゴールドバーク又は求核芳香族置換 (SnAr) 反応によって合成することができる。適切な条件下での化合物 10 のシアノ化によって化合物 13 を提供することができる。R<sup>a</sup> 基の取り付けは、それだけに限らないが、種々のアミンを用いた SnAr 反応、又は遷移金属触媒作用を用いた若しくは用いない C-C 結合形成反応を通して達成することができる。種々の条件下でのその後の脱保護によって化合物 12 を提供することができる。あるいは、化合物 12 を、最初に R<sup>a</sup> 基、引き続いて R<sup>b</sup> 基を取り付ける異なる配列を通して製造することができる。

## 【0149】

スキーム 4



スキーム 4 は、化合物 15、18 及び 19 の一般的な合成を示す。化合物 15 は、それだけに限らないが、化合物 14 から始まるブッフバルト、ゴールドバーク又は求核芳香族

置換 (S n A r) 反応、引き続いて必要であれば適切な条件下での脱保護によって合成することができる。ビニル基の取り付けを鈴木又はスチール反応を通して達成して、化合物 16 を提供することができる。化合物 16 の一段階又は段階的酸化的開裂を通してアルデヒド 17 を産生することができる。その後のフッ素付加又は還元反応、引き続いて必要であれば適切な条件下での脱保護によって、化合物 18 又は 19 を得ることができる。

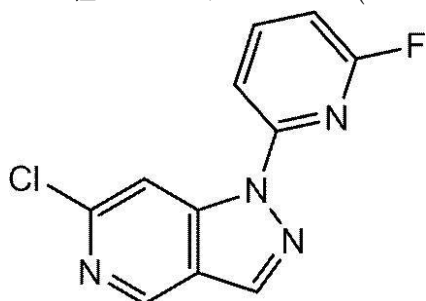
# 【実施例】

## 【0150】

実施例 1 6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 101

工程 A: 6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの調製

10



方法 I: 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (3.78 g, 24.6 mmol)、炭酸セシウム (16.1 g, 49.2 mmol) 及び 2,6-ジフルオロピリジン (3.40 g, 29.5 mmol) のジメチルスルホキシド 50.0 mL 中溶液を 70 °C で 2 時間攪拌した。水に注ぎ入れることによって反応をクエンチし、次いで、EtOAc で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (25% EtOAc で溶出する EtOAc/ヘプタン) によって精製すると収率 52% で所望の生成物 3.2 g が得られた。MS (ESI) m/z: 249.2 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【0151】

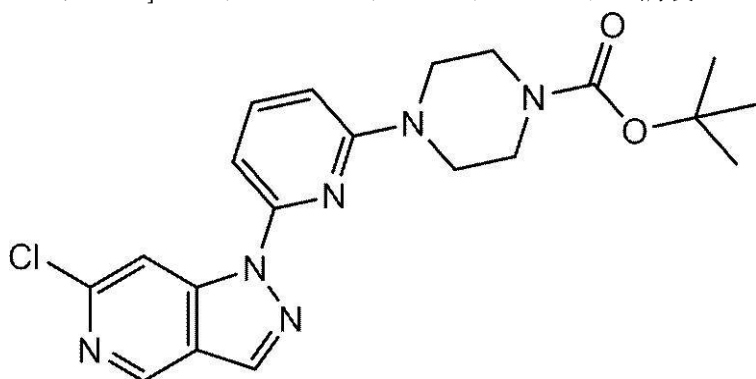
方法 II: 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (13.778 mmol, 2.115.9 mg)、2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン (15.156 mmol, 2.667.3 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (13.778 mmol; 1.215 g; 1.37 mL)、ヨウ化銅 (13.778 mmol; 2.650.5 mg) 及び炭酸カリウム (15.156 mmol; 2.12 g) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、100 °C で 20 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celite を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカ上で精製し、ヘプタン中 0 から 100% 酢酸エチルで溶出すると灰白色固体 (1.90 g, 55%) MS (ESI) m/z: 249 [M+H]<sup>+</sup> として 6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。

30

## 【0152】

工程 B: tert-ブチル 4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40



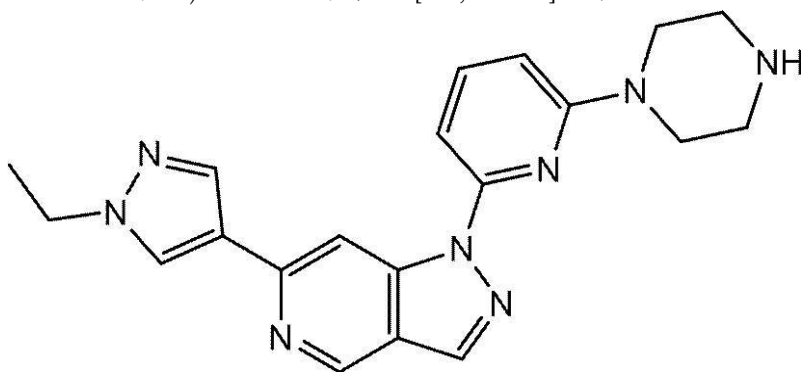
50

6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(100mg、0.40mmol)及び1-N-Boc-ピペラジン(380mg、2.0mmol)のジメチルスルホキシド(3.0mL)中溶液を95℃で4時間加熱した。水を用いて反応をクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン—25%EtOAc)によって精製すると所望の生成物110mg66%収率が得られた。MS(ESI)m/z:415.1[M+H]<sup>+</sup>

【0153】

工程C:6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

10



20

圧力管内のtert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(0.5112mmol;212.1mg)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(1.022mmol;227.1mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.05112mmol;42.6mg)、酢酸カリウム水和物(0.7668mmol;0.77mL)及び炭酸ナトリウム十水和物(0.7668mmol;0.77mL)のアセトニトリル(10mL)中混合物を、マイクロ波下150℃で15分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から6%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、暗黄褐色固体としてtert-ブチル4-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートが得られた。

30

【0154】

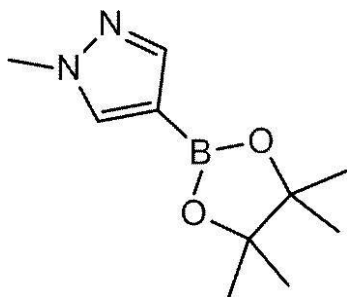
tert-ブチル4-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.2486mmol;118mg)のDCM(5mL)及びTFA(5mL)中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン101(47.5mg、50%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ9.15-9.11(s,1H),8.67-8.65(s,1H),8.54-8.51(s,1H),8.27-8.24(s,1H),7.91-7.88(s,1H),7.78-7.72(t,J=8.1Hz,1H),7.24-7.18(d,J=7.7Hz,1H),6.80-6.74(d,J=8.4Hz,1H),4.26-4.17(q,J=7.3Hz,2H),3.65-3.56(m,4H),2.96-2.86(m,4H),1.46-1.41(t,J=7.3Hz,3H);MS(ESI)m/z:375.1[M+H]<sup>+</sup>

40

【0155】

実施例2 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン102

実施例1に記載される手順に従い、構造:



を有する 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールで始めると、102 が 2 工程で灰白色固体 (174 mg、32%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.17 - 9.07 (s, 1H), 8.71 - 8.57 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (s, 1H), 8.26 - 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 361.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0156】

実施例 3 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 103

実施例 8 に記載される手順に従い、1,4-ジアゼパンで始めると、103 が灰白色固体 (29.4 mg、24%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.36 - 9.28 (s, 1H), 9.09 - 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 - 9.01 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (s, 1H), 8.59 - 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (dt, J = 10.0, 5.5 Hz, 4H), 3.12 - 3.03 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.33 - 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 414.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0157】

実施例 4 6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 104

実施例 8 に記載される手順に従い、6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びピペラジンで始めると、104 が 2 工程で灰白色固体 (22.3 mg、18%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.35 - 9.27 (s, 1H), 9.16 - 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 - 9.01 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.66 - 7.44 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 2.98 - 2.81 (m, 4H), 2.79 - 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 386.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0158】

実施例 5 6-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 105

実施例 8 に記載される手順に従い、ピペラジンで始めると、105 が灰白色固体 (26.6 mg、22%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.37 - 9.27 (s, 1H), 9.12 - 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05 - 9.02 (s, 1H), 8.67 - 8.62 (s, 1H), 8.60 - 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 400.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0159】

実施例 6 1-(6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール106

実施例8に記載される手順に従い、6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1,4-ジアゼパン-6-オールで始めると、106が灰白色固体(49.4mg、12%)として得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 416.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0160】

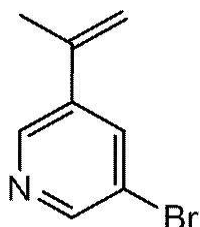
実施例7 (R)-1-(6-(6-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン107

実施例8に記載される手順に従い、tert-ブチルN-[(3R)-3-ピペリジル]カルバメートで始めると、107が2工程で灰白色固体(33.5mg、27%)として得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.38 - 9.29 (s, 1H), 9.14 - 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 - 9.00 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (s, 1H), 8.60 - 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 3H), 3.13 - 3.04 (dt, J = 13.7, 6.6 Hz, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (dd, J = 24.1, 11.8 Hz, 2H), 1.33 - 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 7H); MS (ESI)  $m/z$ : 414.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0161】

実施例8 (3S)-1-[6-[6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン108

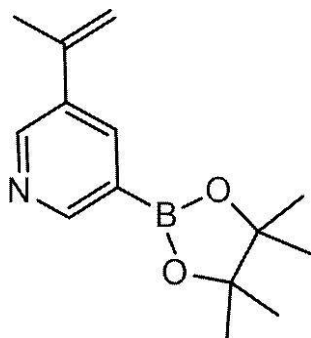
工程A: 3-ブロモ-5-イソプロペニル-ピリジンの調製



圧力管内の[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(98.0質量%、酢酸カリウム水和物(7.4997mmol; 3.7mL)、炭酸ナトリウム十水和物(7.4997mmol; 3.7mL)、アセトニトリル(15mL)及び3,5-ジブロモピリジン(4.9998mmol; 1184.4mg)の2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.9998mmol; 840.0mg; 0.940mL)中混合物を、マイクロ波下120℃で3分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から10%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、暗黄褐色固体(512.6mg、52%)として3-ブロモ-5-イソプロペニル-ピリジンが得られた。

#### 【0162】

工程B: 3-(プロパ-1-エン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの調製



圧力管内の3-ブロモ-5-イソプロペニル-ピリジン(5.1767mmol; 1025

10

20

30

40

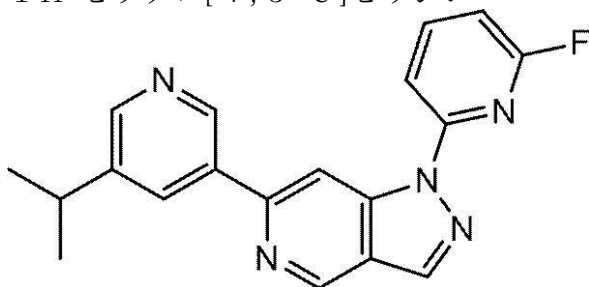
50

． 3 m g ) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 7 . 7 6 5 1 m m o l ; 1 9 7 2 m g ) 、 酢酸カリウム ( 7 . 7 6 5 1 m m o l ; 7 6 2 . 1 0 m g ) 及び [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ジクロロメタン付加物 ( 0 . 2 5 8 8 4 m m o l ; 2 1 6 m g ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L ) 中混合物を窒素で 1 分間パージし、次いで、密閉し、 8 5 ° C で一晩加熱した。反応混合物を、C e l i t e を通して濾過した。濾過ケーキを E t O A c で洗浄した。濾液を水及び食塩水で洗浄した。有機層を、M g S O 4 を用いて乾燥させ、次いで、濃縮すると 3 - ( プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジンが得られ、これを精製することなく使用した。

10

## 【 0 1 6 3 】

工程 C : 1 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 5 - イソプロピルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン



20

圧力管内の 6 - クロロ - 1 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 1 . 7 5 9 m m o l ; 4 3 7 . 3 m g ) 、 3 - イソプロペニル - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン ( 2 . 6 3 8 m m o l ; 6 4 6 . 6 m g ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ジクロロメタン付加物 ( 0 . 1 7 5 9 m m o l ; 1 4 7 m g ) 、 酢酸カリウム水和物 ( 2 . 6 3 8 m m o l ; 1 . 3 m L ) 及び炭酸ナトリウム ( 2 . 6 3 8 m m o l ; 1 . 3 m L ) の アセトニトリル ( 1 0 m L ) 中混合物をマイクロ波下 1 5 0 ° C で 5 分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を D C M 中 0 から 6 % M e O H で溶出するシリカ上で精製すると、1 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) - 6 - ( 5 - イソプロペニル - 3 - ピリジル ) ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンが得られた。

30

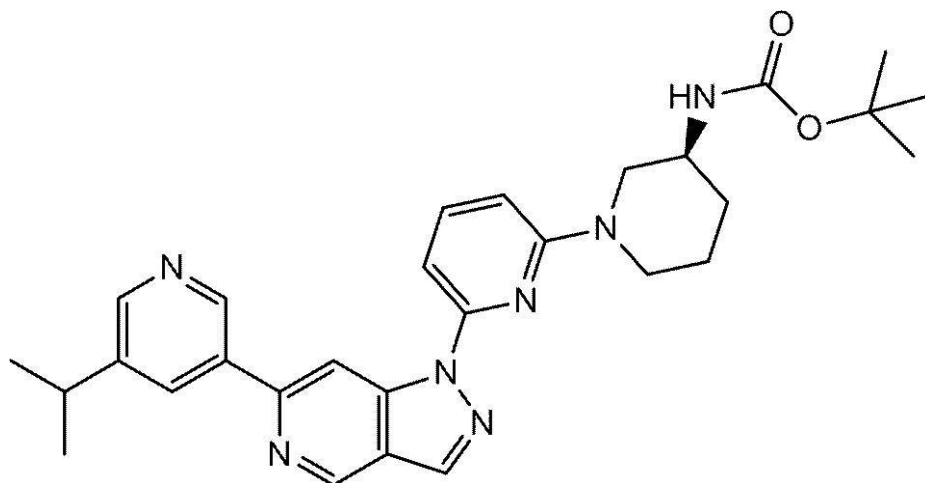
## 【 0 1 6 4 】

2 5 0 m L 丸底フラスコ内の上記 1 - ( 6 - フルオロ - 2 - ピリジル ) - 6 - ( 5 - イソプロペニル - 3 - ピリジル ) ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンのエタノール ( 5 0 m L ) 中溶液に、パールマン触媒 ( 0 . 3 5 2 3 m m o l ; 2 4 7 . 4 m g ) を添加した。フラスコを真空にし、水素バルーンと接続した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を、C e l i t e を通して濾過した。濾液を濃縮した。残留物を D C M 中 0 から 5 % M e O H で溶出するシリカ上で精製すると、1 - ( 6 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( 5 - イソプロピルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 4 7 9 . 2 m g 、 8 2 % ) が得られた。

40

## 【 0 1 6 5 】

工程 D : t e r t - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - [ 6 - [ 6 - ( 5 - イソプロピル - 3 - ピリジル ) ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 2 - ピリジル ] - 3 - ピペリジル ] カルバメート



10

密閉圧力バイアル内の1-(6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.3032mmol; 120.0mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート(0.9095mmol; 182.2mg)及びN-メチルモルホリン(3.032mmol; 310mg; 0.337mL)の1-メチル-2-ピロリジノン(3mL)中混合物を120℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAcと水に分配した。有機層を濃縮するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートが得られ、これを精製することなく使用した。

20

#### 【0166】

DCM(5mL)及びTFA(5mL)中の上記tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(5-イソプロピル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートを室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると108(33.9mg、37%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.35 - 9.30 (s, 1H), 9.13 - 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 - 9.02 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (s, 1H), 8.58 - 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.14 (dd, J = 37.4, 11.8 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (td, J = 12.8, 5.7 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (ddd, J = 15.5, 13.1, 7.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (dd, J = 24.5, 11.5 Hz, 2H), 1.33 - 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 414.1 [M+H]<sup>+</sup>

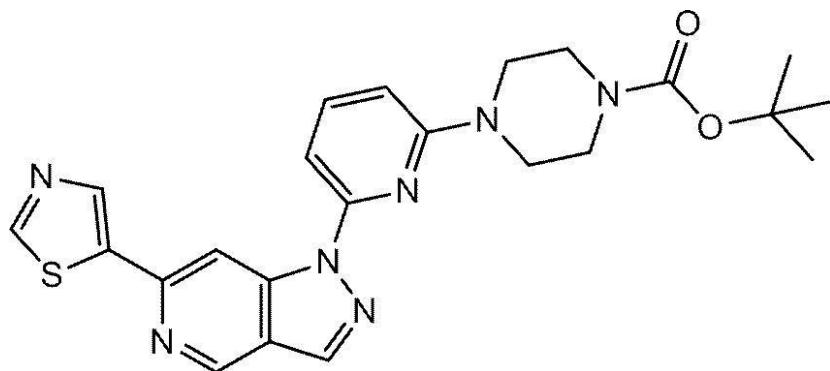
30

#### 【0167】

実施例9 5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]チアゾール109

5-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]チアゾール(50mg、0.17mmol)及び1-N-boc-ピペラジン(175mg、0.921mmol)のジメチルスルホキシド2.0mL中溶液を95℃で8時間加熱した。水を用いて反応をクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮するとtert-ブチル4-[6-(6-チアゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート:

40



が得られた。

【0168】

tert-ブチル 4-[6-(6-チアゾール-5-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート ジオキサン (1.5 mL、6.0 mmol) 中塩化水素 (4 mol/l) 及びジオキサン 1.0 mL 中混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応物を濃縮した。粗製生成物を逆相 HPLC に供すると 72% 収率で 109 (44 mg) が得られた。MS (ESI) m/z: 364.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 4H)

【0169】

実施例 10 (3R)-1-[6-(6-チアゾール-5-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-3-アミン 110

実施例 9 の調製の手順に従うと、110 が得られた。MS (ESI) m/z: 378.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 1H)。

【0170】

実施例 11 6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 111

実施例 8 に記載される手順に従い、6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びピペラジンで始めると、111 が灰白色固体 (41.7 mg、31%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 - 9.28 (s, 1H), 9.06 - 8.99 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.66 - 8.61 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 398.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0171】

実施例 12 6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 112

実施例 8 に記載される手順に従い、6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び 1,4-ジアゼパンで始めると、112 が灰白色固体 (30.9 mg、22%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.37 - 9.25 (s, 1H), 9.04 - 8.98 (s, 2H), 8.67 - 8.59 (s, 1H), 8.51 - 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (dd, J = 14.5, 6.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (dt, J = 10.0, 5.5 Hz, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (

dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H).; MS (ESI) m/z: 412.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0172】

実施例13 (S)-1-(6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン113

実施例8に記載される手順に従い、1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び(S)-2-メチルピペラジンで始めると、113が灰白色固体(26.3mg、24%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 - 9.28 (m, 1H), 9.20 - 9.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.11 - 9.02 (s, 1H), 8.72 - 8.61 (m, 2H), 8.60 - 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.98 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 2H), 4.76 - 4.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (dd, J = 20.9, 11.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.88 (dd, J = 19.7, 14.7, 7.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.09 - 0.99 (dd, J = 14.9, 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 428.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

【0173】

実施例14 6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン114

実施例8に記載される手順に従い、1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びピペラジンで始めると、114が灰白色固体(14.3mg、13%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 - 9.31 (s, 1H), 9.20 - 9.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.10 - 9.05 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 8.57 - 8.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 4.77 - 4.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 2.99 - 2.75 (m, 4H).; MS (ESI) m/z: 414.2 [M+H]<sup>+</sup>

20

【0174】

実施例15 1-(6-(6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール115

実施例8に記載される手順に従い、6-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1,4-ジアゼパン-6-オールで始めると、115が灰白色固体(25.1mg、17%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 - 9.27 (s, 1H), 9.07 - 9.00 (dd, J = 16.3, 6.5 Hz, 2H), 8.65 - 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.48 - 8.44 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 - 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (s, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.75 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.92 - 0.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 428.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

40

【0175】

実施例16 1-(6-(6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール116

実施例8に記載される手順に従い、1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1,4-ジアゼパン-6-オールで始めると、116が灰白色固体(7.2mg、6%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.35 - 9.29 (s, 1H), 9.23 - 9.16 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 9.11 - 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.77 - 8.62 (m, 2H), 8.55 - 8.46 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (d, J = 7.7 Hz,

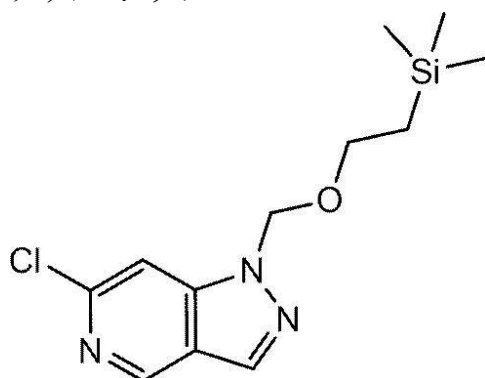
50

1H), 6.77 - 6.68 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.69 - 5.45 (d, J = 72.4 Hz, 1H), 5.06 - 5.00 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (dd, J = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (dd, J = 32.4, 13.9 Hz, 3H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.83 - 2.77 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 444.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0176】

実施例17 (S)-1-(3-クロロ-6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン117

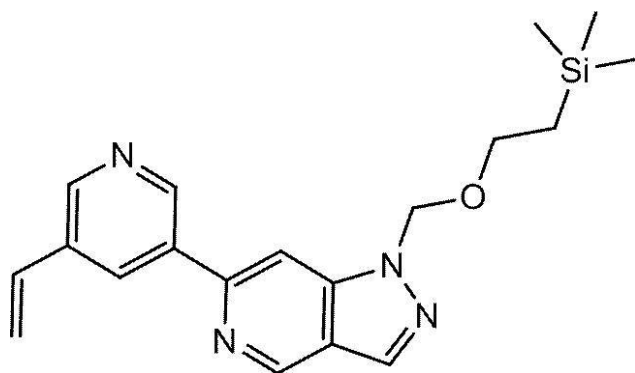
工程A: 2-[(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチル-トリメチル-シラン



6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (12.82 mmol; 1968 mg) のジクロロメタン (50 mL) 中混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (38.45 mmol、6.7 mL) を添加した。次いで、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (19.22 mmol; 3205 mg; 3.40 mL) を室温で滴加した。得られた混合物を一晩攪拌した。混合物をDCMと水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をDCM中0から6% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、2-[(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチル-トリメチル-シラン (590 mg、13%) が得られた。

【0177】

工程B: トリメチル-[2-[[6-(5-ビニル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]メトキシ]エチル]シラン

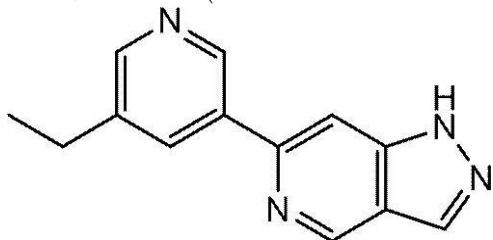


圧力管内の2-[(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メトキシ]エチル-トリメチル-シラン (1.074 mmol; 304.8 mg)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-ビニル-ピリジン (1.611 mmol; 372.3 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (0.1074 mmol; 89.5 mg)、酢酸カリウム (1.611 mmol; 1.6 mL) 及び炭酸ナトリウム (1.611 mmol; 1.6 mL) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物をマイクロ波下150℃で5分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から6% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると

、トリメチル-[2-[[6-(5-ビニル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]メトキシ]エチル]シラン(543.4mg、86%)が得られた。

【0178】

工程C：6-(5-エチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



10

250mL丸底フラスコ内のトリメチル-[2-[[6-(5-ビニル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]メトキシ]エチル]シラン(543.4mg)のエタノール(50mL)中溶液にパールマン触媒(0.1850mmol;129.9mg)を添加した。フラスコを真空にし、水素バルーンに接続した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮した。残留物をDCM中0から5%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、2-[[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]メトキシ]エチル-トリメチル-シラン(87mg、27%)が得られた。

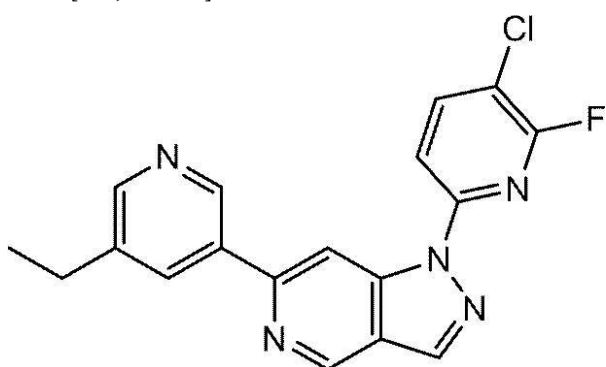
【0179】

20

2-[[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]メトキシ]エチル-トリメチル-シラン(0.2456mmol;106.8mg)及びアニソール(1.228mmol;133mg;0.134mL)の1,4-ジオキサン(20mmol;5mL)中4.0M塩化水素中溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮すると、6-(5-エチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(約95.9mg)が得られ、これを精製することなく使用した。

【0180】

工程D：1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



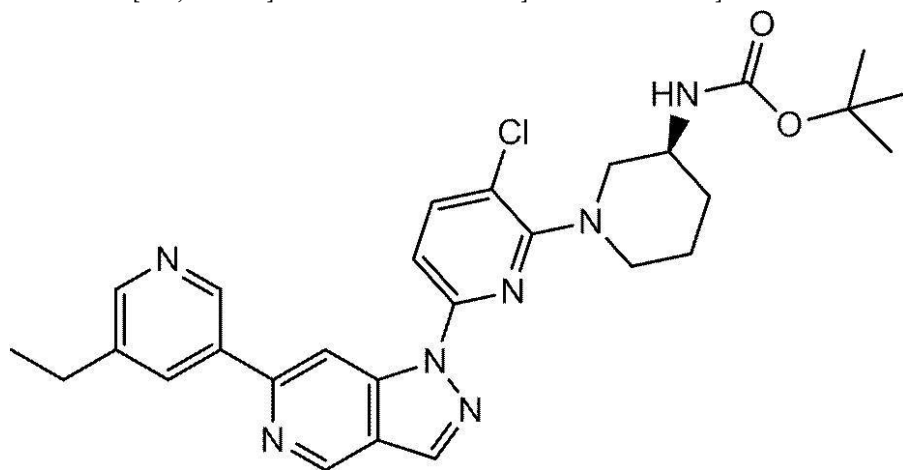
30

上記6-(5-エチル-3-ピリジル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.264mmol;95.9mg)及び6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ-ピリジン(0.396mmol;83.4mg)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に窒素下で炭酸セシウム(0.528mmol;172mg)、キサントホス(0.0449mmol;26.0mg)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.0264mmol;24.2mg)を添加した。得られた混合物を圧力管内に密閉し、100℃で17時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物をDCM中0から6%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(54.9mg、59%)が得られた。

【0181】

50

工程 E: *tert*-ブチル N-[(3*S*)-1-[3-クロロ-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



10

密閉圧力バイアル内の 1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン (0.155 mmol; 54.9 mg)、*tert*-ブチル N-[(3*S*)-3-ピペリジル]カルバメート (0.466 mmol; 93.2 mg) 及び N-メチルモルホリン (1.55 mmol; 159 mg; 0.172 mL) の 1-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) 中混合物を 100 °C で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れた。沈殿を濾過によって回収し、高真空で乾燥させると *tert*-ブチル N-[(3*S*)-1-[3-クロロ-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (66.6 mg、80%) が得られ、これを更に精製することなく使用した。

20

#### 【0182】

*tert*-ブチル N-[(3*S*)-1-[3-クロロ-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.0446 mmol; 23.8 mg) のメタノール (10 mL) 中溶液に 1,4-ジオキサン (5 mL) 中 4.0 M 塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相 HPLC によって精製すると 117 (7.0 mg、33%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 - 9.31 (s, 1H), 9.18 - 9.11 (m, 2H), 8.74 - 8.65 (s, 1H), 8.58 - 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.30 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (dd, J = 27.5, 10.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.79 - 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.68 - 1.48 (s, 2H), 1.31 - 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 434.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

#### 【0183】

実施例 18 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン 118

実施例 8 に記載される手順に従い、1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-6-(5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン及び 1,4-ジアゼパンで始めると、118 が灰白色固体 (22.8 mg、18%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 - 9.33 (s, 1H), 9.18 - 9.13 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 9.10 - 9.05 (s, 1H), 8.68 - 8.62 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.55 - 8.50 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (dd, J = 13.8, 5.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 4.76 - 4.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.77 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 428.2 [M+H]<sup>+</sup>

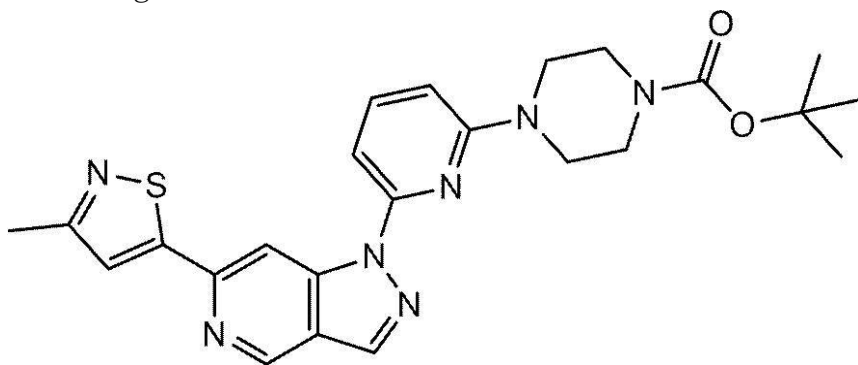
40

#### 【0184】

50

実施例 19 3-メチル-5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]イソチアゾール 119

tert-ブチル 4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.290 mmol) 及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (34 mg、0.0290 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド 1.0 mL 中溶液にトリブチル-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)スタナン (224 mg、0.579 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波 (Biotage Inc.) 下 150 °C で 45 分間加熱した。反応混合物を、celite を通して濾過し、濃縮した。粗製生成物を EtOAc で希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc で溶出する EtOAc/ヘプタン) によって精製すると tert-ブチル 4-[6-[6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (65 mg) 47% 収率:



が得られた。

#### 【0185】

1,4-ジオキササン (2.0 mL、8.0 mmol) 中塩化水素 (4 mol/l) 及び 1,4-ジオキササン 1.0 mL 中に tert-ブチル 4-[6-[6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (65 mg、0.136 mmol) を含有する溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。粗製生成物を逆相 HPLC に供すると 118 (13 mg) 25% 収率が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 378.1.

#### 【0186】

実施例 20 5-[1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-3-メチル-イソチアゾール 120

実施例 19 の調製の手順に従うと、120 が得られた。MS (ESI) m/z: 392.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H).

#### 【0187】

実施例 21 (S)-1-(6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール 121

ラセミ 1-(6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール (30 mg) をキラル HPLC によって精製すると、灰白色固体 (7.9 mg、26%) としてエナンチオマー 121 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.35 - 9.28 (s, 1H), 9.16 - 9.10 (t, J = 4.0

Hz, 1H), 9.07 - 9.04 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.28 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (s, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 3H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 4H), 1.31 - 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 416.1 [M+H]<sup>+</sup>

# 【0188】

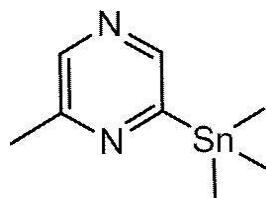
実施例 22 (R)-1-(6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール 122

ラセミ 1-(6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール (30 mg) をキラル HPLC によって精製すると、灰白色固体 (7.6 mg、25%) としてエナンチオマー 122 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 - 9.28 (s, 1H), 9.14 - 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.07 - 9.03 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (s, 1H), 4.08 - 3.85 (m, 3H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.64 (m, 4H), 1.30 - 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 416.1 [M+H]<sup>+</sup>

# 【0189】

実施例 23 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 123

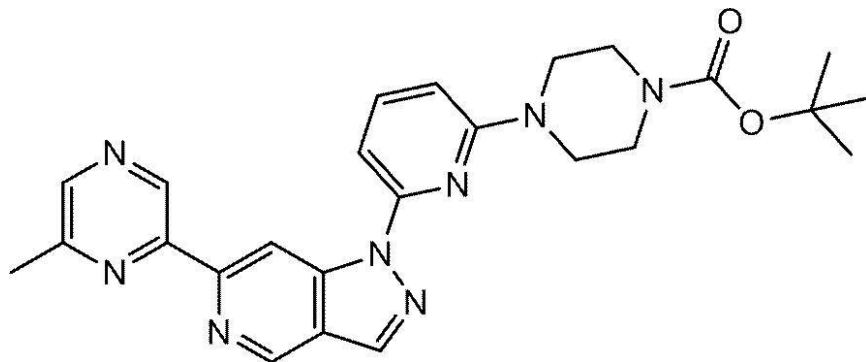
工程 A: トリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナンの調製



2-ブロモ-6-メチル-ピラジン (300 mg、1.7 mmol)、ヘキサメチルニスズ (0.45 mL、2.1 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) (142 mg、0.123 mmol) の 1,4-ジオキサン 8.0 mL 中溶液を N<sub>2</sub> で 5 分間バージした。反応混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過した。粗製生成物を次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 259.1

# 【0190】

工程 B: tert-ブチル 4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (90 mg; 0.22 mmol) 及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (25 mg、0.022 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド 2.0 mL 中溶液にトリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナン (112 mg; 0.436 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波 (Biotage) 下 150 °C で 45 分間加熱した。反応混合物を、celite を通して濾過し、濃

縮した。粗製生成物をEtOAcで希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（50% EtOAcで溶出するEtOAc／ヘプタン）によって精製すると、58%収率でtert-ブチル4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート60mgが得られた。

**【0191】**

tert-ブチル4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート（60mg、0.1270mmol）の1,4-ジオキサン1.0mL及び1,4-ジオキサン（2.0mL、8.0mmol）中塩化水素（4mol/L）中溶液を室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると、32%収率で123（26mg）が得られた。MS（ESI）m/z：373.2。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.59 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 4H), 2.63 (s, 3H).

10

**【0192】**

実施例24 (3S)-1-[6-[6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-3-アミン124

実施例19の調製の手順に従うと、124が得られた。MS（ESI）m/z：392.2。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.22 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 24.6, 11.9 Hz, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H).

20

**【0193】**

実施例25 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン125

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び1,4-ジアゼパンで始めると、125が灰白色固体（21.5mg、17%）として得られた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.15 - 9.09 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z: 389.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

**【0194】**

実施例26 (S)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン126

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び(S)-2-メチルピペラジンで始めると、126が灰白色固体（19.7mg、16%）として得られた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.18 - 9.09 (s, 1H), 8.72 - 8.60 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.09 - 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13 - 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 389.0 [M+H]<sup>+</sup>

40

**【0195】**

実施例27 (S)-1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4

50

, 3 - c ]ピリジン-1 -イル)ピリジン-2 -イル)ピロリジン-3 -オール 1 2 7

実施例 8 に記載される手順に従い、1 -エチル-4 -(4, 4, 5, 5 -テトラメチル-1, 3, 2 -ジオキサボロラン-2 -イル)-1 H-ピラゾール及び(S)-ピロリジン-3 -オールで始めると、1 2 7 が灰白色固体 (1 8 . 6 m g、1 4 %) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 - 9.05 (s, 1H), 8.92 - 8.78 (s, 1H), 8.55 - 8.46 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 - 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (s, 2H), 3.58 - 3.45 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (ddd, J = 13.1, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.48 - 1.40 (q, J = 7.5 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z: 376.2 [M+H]<sup>+</sup> 10

#### 【0 1 9 6】

実施例 2 8 (R)-1 -(6 -(6 -(1 -エチル-1 H-ピラゾール-4 -イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3 - c ]ピリジン-1 -イル)ピリジン-2 -イル)ピロリジン-3 -オール 1 2 8

実施例 8 に記載される手順に従い、1 -エチル-4 -(4, 4, 5, 5 -テトラメチル-1, 3, 2 -ジオキサボロラン-2 -イル)-1 H-ピラゾール及び(R)-ピロリジン-3 -オールで始めると、1 2 8 が灰白色固体 (1 8 . 6 m g、1 4 %) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 - 9.05 (s, 1H), 8.92 - 8.78 (s, 1H), 8.55 - 8.46 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 - 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (s, 1H), 4.26 - 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (s, 2H), 3.58 - 3.45 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (ddd, J = 13.1, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.48 - 1.40 (q, J = 7.5 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z: 376.2 [M+H]<sup>+</sup> 20

#### 【0 1 9 7】

実施例 2 9 1 -(6 -(6 -(1 -エチル-1 H-ピラゾール-4 -イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3 - c ]ピリジン-1 -イル)ピリジン-2 -イル)ピペリジン-4 -オール 1 2 9

実施例 8 に記載される手順に従い、1 -エチル-4 -(4, 4, 5, 5 -テトラメチル-1, 3, 2 -ジオキサボロラン-2 -イル)-1 H-ピラゾール及びピペリジン-4 -オールで始めると、1 2 9 が灰白色固体 (2 3 . 8 m g、1 9 %) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 - 9.07 (s, 1H), 8.70 - 8.60 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (s, 1H), 7.94 - 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.71 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (dt, J = 9.0, 4.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (dt, J = 12.7, 4.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 390.2 [M+H]<sup>+</sup> 30

#### 【0 1 9 8】

実施例 3 0 6 -(6 -メトキシピラジン-2 -イル)-1 -(6 -ピペラジン-1 -イル-2 -ピリジル)ピラゾロ[4, 3 - c ]ピリジン 1 3 0 40

実施例 2 3 の調製の手順に従うと、1 3 0 が得られた。MS (ESI) m/z: 389.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 5H), 2.90 - 2.83 (m, 4H).

#### 【0 1 9 9】

実施例 3 1 1 -(6 -(3, 3 -ジメチルピペラジン-1 -イル)ピリジン-2 -イル)-6 -(1 -エチルピラゾール-4 -イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3 - c ]ピリジン 1 3 1

実施例 8 に記載される手順に従い、1 -エチル-4 -(4, 4, 5, 5 -テトラメチル-1, 3, 2 -ジオキサボロラン-2 -イル)-1 H-ピラゾール及び2, 2 -ジメチルピペラジンで始めると、1 3 1 が灰白色固体 (1 4 . 2 m g、1 1 %) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D 50

MSO)  $\delta$  9.23 - 9.05 (s, 1H), 8.69 - 8.58 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.20 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (s, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.06 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 403.2  $[M+H]^+$

**【0200】**

実施例32 1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン132

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及びtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメートで始めると、132が2工程で灰白色固体(15.2mg、12%)として得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.18 - 9.06 (s, 1H), 8.68 - 8.62 (s, 1H), 8.56 - 8.48 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.31 - 8.21 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.85 - 6.75 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (dd,  $J$  = 18.0, 6.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (td,  $J$  = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (dd,  $J$  = 12.7, 2.9 Hz, 2H), 1.47 - 1.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 389.2  $[M+H]^+$

**【0201】**

実施例34 (R)-1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン134

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメートで始めると、134が2工程で灰白色固体(15.3mg、12%)として得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.17 - 9.08 (s, 1H), 8.72 - 8.65 (s, 1H), 8.54 - 8.50 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.83 - 6.70 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (dd,  $J$  = 24.3, 12.1 Hz, 1H), 1.46 - 1.39 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.39 - 1.28 (ddd,  $J$  = 15.9, 12.4, 3.7 Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 389.2  $[M+H]^+$

**【0202】**

実施例35 (S)-1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-アミン135

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び(S)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメートで始めると、135が2工程で灰白色固体(11.1mg、8.5%)として得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.14 - 9.09 (s, 1H), 8.90 - 8.83 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.46 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.41 - 6.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.54 (s, 1H), 2.22 - 2.14 (dt,  $J$  = 18.7, 6.2 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 375.2  $[M+H]^+$

**【0203】**

実施例36 (R)-1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-アミン136

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメートで始めると、136が2工程で灰白色固体(14.5mg、12%)

)として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.16 - 9.08 (s, 1H), 8.90 - 8.85 (s, 1H), 8.52 - 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 3.64 - 3.54 (s, 1H), 2.22 - 2.12 (dt,  $J$  = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (td,  $J$  = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.41 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 375.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 【0204】

実施例37 (3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン137

実施例23の調製の手順に従うと、137が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.59 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 4.15 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$ : 387.2.

#### 【0205】

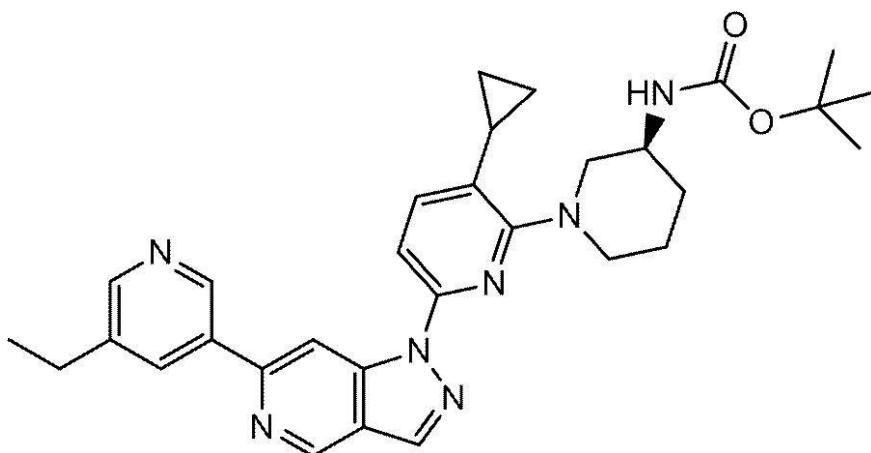
実施例38 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン138

実施例23の調製の手順に従うと、138が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 387.2。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 15.6, 9.7 Hz, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.93 (dd,  $J$  = 11.5, 6.0 Hz, 2H).

#### 【0206】

実施例39 (S)-1-(3-シクロプロピル-6-(6-(5-エチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン139

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.0801 mmol; 42.8 mg)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム (0.120 mmol; 18.3 mg)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (0.0240 mmol; 9.07 mg)、炭酸セシウム (0.240 mmol; 78.3 mg) 及び酢酸パラジウム(II) (0.0160 mmol; 3.60 mg) の水 (0.5 mL) 及びトルエン (4.5 mL) 中混合物をアルゴンで1分間バージした。圧力管内の反応混合物を105℃で3日間攪拌した。層を分離した。有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から5% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロブ

ロピル-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (32.2 mg、74%) が得られた。

【0207】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(5-エチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.0597 mmol; 32.2 mg) のメタノール (10 mL) 中溶液に1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (20 mg、7.4%) として139が得られた。MS (ESI) m/z: 440.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0208】

実施例40 1-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-4-アミン140

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及びtert-ブチルアゼパン-4-イルカルバメートで始めると、140が2工程で灰白色固体 (16.2 mg、12%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 - 9.11 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.54 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (ddd, J = 20.2, 14.0, 9.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (ddd, J = 13.0, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 - 1.34 (dd, J = 14.2, 4.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0209】

実施例41 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン141

実施例8に記載される手順に従い、(5-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸及び1,4-ジアゼパンで始めると、141が2工程で灰白色固体 (23.3 mg、22%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 - 9.29 (s, 1H), 9.08 - 8.99 (m, 2H), 8.64 - 8.61 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 386.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0210】

実施例42 (R)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(6-(3-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン142

実施例8に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び(R)-tert-ブチル2-エチルピペラジン-1-カルボキシレートで始めると、142が2工程で灰白色固体 (12.7 mg、10%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 - 9.06 (s, 1H), 8.67 - 8.59 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 4H), 3.10 - 3.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (td, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (td, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 5H), 0.94 - 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0211】

実施例43 N-(6-(6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-

10

20

30

40

50

c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-3-アミン 143

実施例 8 に記載される手順に従い、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及びtert-ブチル3-アミノアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、143が2工程で灰白色固体(3.6mg、2.8%)として得られた。MS (ESI) m/z: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0212】

実施例 44 1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)-6-ピラジン-2-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 144

tert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、0.096mmol)及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(11mg、0.0095mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド1mL中溶液に(2-ピラジニル)トリブチルスズ(0.064mL、0.19mmol)を添加した。反応混合物をbiotageマイクロ波下150℃で45分間加熱した。反応混合物を、celiteを通して濾過し、濃縮した。粗製生成物をEtOAcで希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製すると、tert-ブチル4-[6-(6-ピラジン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート30mg 67%収率が得られた。

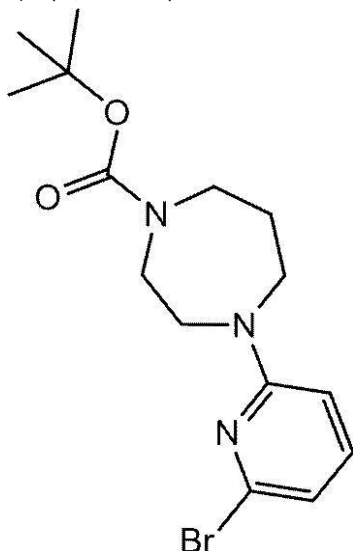
#### 【0213】

tert-ブチル4-[6-(6-ピラジン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、0.065mg)の1,4-ジオキサン(1.5mL、6.0mmol)中塩化水素(4mol/l)及び1,4-ジオキサン1.5mL中溶液を室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると、34%収率で144(12mg)が得られた。MS (ESI) m/z: 359.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 9.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 2.97 - 2.90 (m, 4H)。

#### 【0214】

実施例 45 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 145

工程 A: tert-ブチル4-(6-プロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

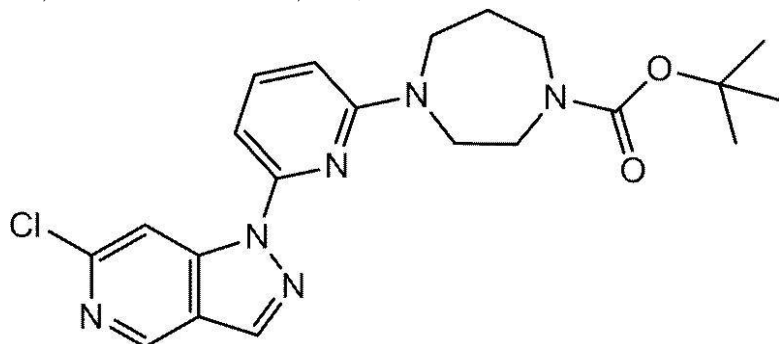


2-プロモ-6-フルオロピリジン(500mg、2.8mmol)、DIPEA(1.

8.3 g、1.4 mmol) 中 *tert*-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (5.68 g、2.8 mmol) のエタノール (10 mL) 混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (100 mL) で希釈した。溶液を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると無色油 (5.00 g、50%) として *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) *m/z*: 356 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0215】

工程 B: *tert*-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



*tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2.55 g、7.16 mmol) 及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン (1.0 g、6.51 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物に CuI (494 mg、2.6 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6 g、2.6 mmol) 及び N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (460 mg、5.2 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で 3 時間加熱し、これを LCMS によって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (2/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (1.6 g、57%) として *tert*-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) *m/z*: 429 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0216】

工程 C: 1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール

1,1,3,3-テトラメトキシプロパン (3.7 g、22.6 mmol)、*tert*-ブチルヒドラジン塩酸塩 (2.8 g、22.6 mmol) 及び濃 HCl (6 mL、72 mmol) の EtOH (30 mL) 中混合物を一晩還流しながら加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、得られた混合物をエーテル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、白色固体 (2.5 g、89%) として 1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾールが得られた。MS (ESI) *m/z*: 125 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0217】

工程 D: 4-ブロモ-1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6 g、33.9 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 中懸濁液に、1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール (2.1 g、17 mmol) 及び Br<sub>2</sub> (0.9 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。形成した固体を濾過によって除去し、濾過ケーキを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) で洗浄した。濾液を水 (20 mL) 及び食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮すると粗製 4-ブロモ-1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール (2.9 g、85%) が得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) *m/z*: 203 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0218】

工程 E: 1-*tert*-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

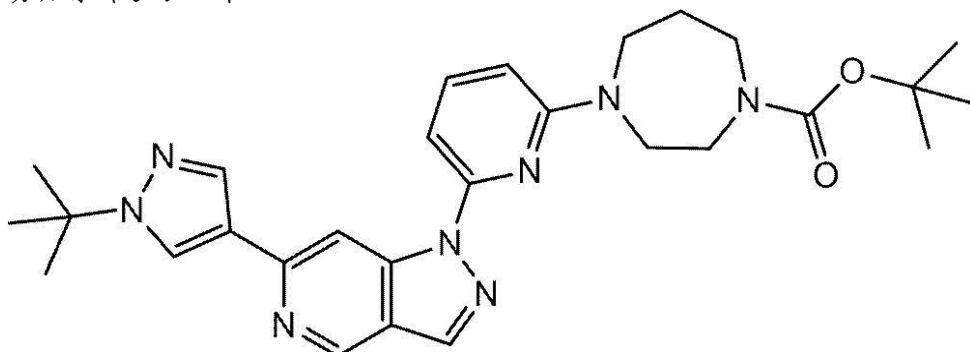
40

50

4-ブロモ-1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール (3.3 g、16.3 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (8.3 g、32.6 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.8 g、2.4 mmol) 及び KOAc (3.2 g、32.6 mmol) の1,4-ジオキサン (60 mL) 中混合物を15時間還流しながら加熱した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒としてヘプタン/酢酸エチル (10%から50%) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (1.0 g、25%) として1-*tert*-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールが得られた。MS (ESI) m/z: 251 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0219】

工程F: *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



1-*tert*-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (220 mg、0.88 mmol)、*tert*-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (377 mg、0.88 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64 mg、0.088 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 M、5 mL) 中混合物を、窒素下100℃で20時間加熱した。粗製生成物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (50%–100%) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (240 mg、53%) として *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 517 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0220】

工程G: *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-*tert*-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol) 及び TFA (2 mL) の DCM (4 mL) 中溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると残留物が得られた。残留物を MeOH (10 mL) で希釈し、28%アンモニア溶液で中和し、濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、白色固体 (45 mg、56%) として 145 が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.90-3.94 (m, 4H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.68 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 417 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0221】

実施例46 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン 146

実施例61に記載される手順に従い、*tert*-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び2-ブロモプロパンで始めると、146が2工程で黄色固

10

20

30

40

50

体 (90 mg、75%) として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 4H), 3.06-3.08 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 403 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0222】

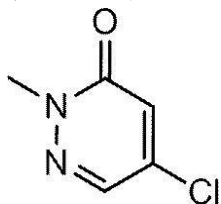
実施例 47 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 147

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及びブロモシクロブタンで始めると、147 が 2 工程で黄色固体 (40 mg、35%) として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 4H), 3.20-3.22 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 4H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0223】

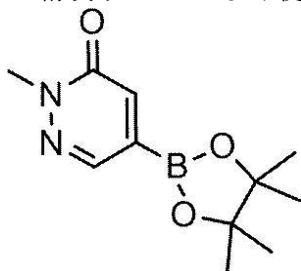
実施例 48 5-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル) 1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン 148

4-クロロ-1H-ピリダジン-6-オン (6.000 mmol; 783.2 mg)、ヨードメタン (7.200 mmol; 1032 mg; 0.453 mL) 及び炭酸カリウム (9.000 mmol; 1256 mg) の DMF (12 mL) 中溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過した。濾液を EtOAc と水に分配した。有機層を濃縮した。残留物を DCM 中 0 から 40% EtOAc で溶出するシリカ上で精製すると、灰白色固体 (514.7、59%) として 5-クロロ-2-メチル-ピリダジン-3-オンが得られた。



#### 【0224】

圧力管内の 5-クロロ-2-メチル-ピリダジン-3-オン (3.560 mmol; 514.7 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.687 mmol; 1459 mg) 及び酢酸カリウム (7.121 mmol; 720.5 mg) の 1,4-ジオキサン (12 mL) 中混合物に窒素下で X-PHOS (0.4273 mmol; 142.3 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.1780 mmol; 163.0 mg) を添加した。管を密閉し、90℃で2時間加熱した。反応混合物を、Celite を通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を水及び食塩水で洗浄した。有機層を、MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥させ、次いで、濃縮すると 2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン-3-オンが得られ、これを更に精製することなく使用した。



#### 【0225】

10

20

30

40

50

圧力管内の6-クロロ-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.3190 mmol; 104.9 mg)、2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン-3-オン(0.4786 mmol; 113.0 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.03190 mmol; 26.6 mg)、酢酸カリウム(0.4786 mmol; 0.48 mL)及び炭酸ナトリウム(0.4786 mmol; 0.48 mL)のアセトニトリル(10 mL)中混合物をマイクロ波下150℃で15分間加熱した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮した。残留物を、1% NH<sub>4</sub>OHを含むDCM中10% MeOHで溶出するシリカ上で精製した。得られた生成物(29 mg、純度>90%)を逆相HPLCによって更に精製すると灰白色固体(10.9 mg、8.5%)として148が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 - 9.31 (s, 1H), 9.08 - 9.01 (s, 1H), 8.72 - 8.65 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.22 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.74 - 3.72 (s, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0226】

実施例49 6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン149

実施例23の調製の手順に従うと、149が得られた。MS (ESI) m/z: 387.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 2.91 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

#### 【0227】

実施例50 1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン150

実施例23の調製の手順に従うと、150が得られた。MS (ESI) m/z: 401.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.72 - 2.64 (m, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

#### 【0228】

実施例51 3-エチル-5-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-オン151

実施例23の調製の手順に従うと、151が得られた。MS (ESI) m/z: 403.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

#### 【0229】

実施例52 2-(4-[1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール152

実施例61に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及びオキシランで始めると、152が2工程で淡黄色固体(102 mg、71%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.941-8.942 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 - 7.60 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.22-7.26 (t, J = 20.5 Hz, 1H), 6.36-6.37 (d, J = 8 Hz,

10

20

30

40

50

1H), 4.30-4.32 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 4.05-4.07 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 4H), 3.11-3.13 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.88-2.91 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0230】

実施例 53 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)6-(1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン153

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び1-ブロモ-2-フルオロエタンで始めると、153が2工程で黄色固体(60mg、87.5%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49-7.66 (m, 1H), 7.13-7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55-6.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 4H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 1.87-1.89 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 407 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0231】

実施例 54 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン154

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートで始めると、154が2工程で白色固体(45mg、31%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.060-9.062 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60-7.63 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.26-7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.75-4.78 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.15-3.17 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.90-2.92 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01-2.03 (t, J = 11.5 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 443 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0232】

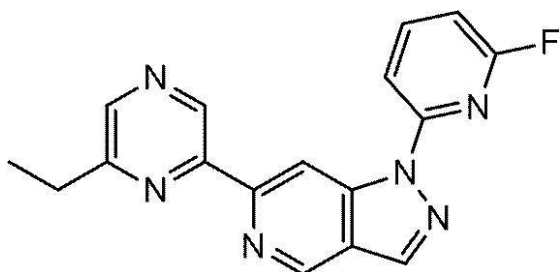
実施例 55 2-(4-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトニトリル155

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び2-ブロモアセトニトリルで始めると、155が2工程で白色固体(25mg、18.5%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.064-9.065 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61-7.64 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.43-6.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.17-3.19 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.92-2.94 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.02-2.05 (t, J = 12 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0233】

実施例 56 (3S)-1-[6-[6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン156

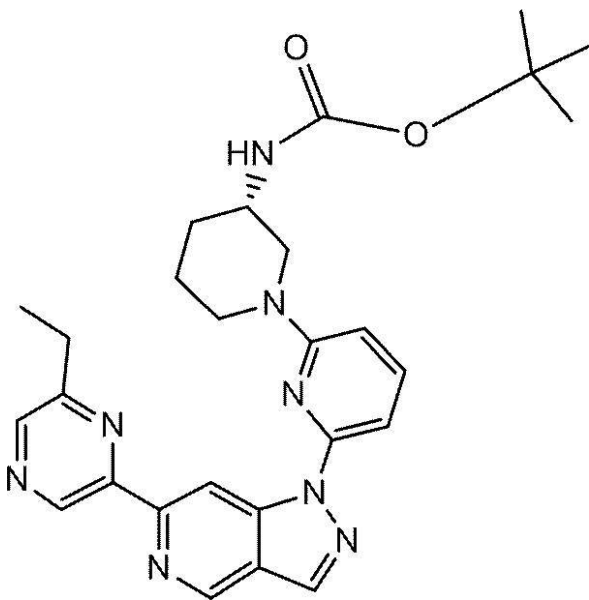
工程 A: 6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの調製



6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (85 mg; 0.34 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (40 mg, 0.034 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド2.0 mL中溶液に(6-エチルピラジン-2-イル)-トリメチル-スタナン (185 mg, 0.684 mmol) を添加した。反応物をN<sub>2</sub>で5分間パージし、次いで、biotageマイクロ波下150℃で45分間加熱した。反応混合物を、celiteを通して濾過し、濃縮した。粗製生成物をEtOAcで希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン) によって精製すると、41%収率で6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (45 mg) が得られた。MS (ESI) m/z: 321.2

#### 【0234】

工程B: (S)-tert-ブチル(1-(6-(6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート



メチルスルホキシド2.0 mL中に6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (75 mg, 0.23 mmol) 及びtert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (234 mg, 1.17 mmol) を含有する溶液を95℃で加熱した。水を用いて反応をクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (65% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン) によって精製すると、68%収率で(S)-tert-ブチル(1-(6-(6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート (80 mg) が得られた。

#### 【0235】

工程C: (S)-tert-ブチル(1-(6-(6-(6-エチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート

(80 mg、0.16 mmol) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL、8.0 mmol) 中塩化水素 (4 mol/L) 及び 1,4-ジオキサン 2.0 mL 中溶液を室温で 18 時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相 HPLC に供すると、50% 収率で 156 (47 mg) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 1.84 (ddd, J = 17.0, 13.4, 8.1 Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 24.7, 11.5 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 401.2.

#### 【0236】

10

実施例 57 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 157

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び 2-(メチルスルホニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホネートで始めると、157 が 2 工程で白色固体 (50 mg、40.6%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76-7.79 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.23-7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71-6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64-4.67 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 4.01-4.03 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.89-3.87 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.76-3.79 (t, J = 14 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.17-3.20 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.13-2.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 467 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### 【0237】

実施例 58 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 158

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及びオキセタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネートで始めると、158 が 2 工程で黄色固体 (38 mg、51%) として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9.16-9.19 (m, 1H), 8.86-8.77 (m, 3H), 8.43-8.47 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 4.81-4.83 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 2H), 3.75-3.97 (m, 7H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.10-3.12 (m, 1H), 2.88-2.90 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 431 [M+H]<sup>+</sup>.

30

#### 【0238】

実施例 59 2-(4-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド 159

実施例 61 に記載される手順に従い、tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び 2-ブロモアセトニトリルで始めると、159 が 2 工程で白色固体 (12 mg、36%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.11 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.14-7.16 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 6.56-6.59 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.78-3.88 (m, 6H), 2.74-2.78 (m, 3H), 1.88-1.92 (t, J = 20 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>.

40

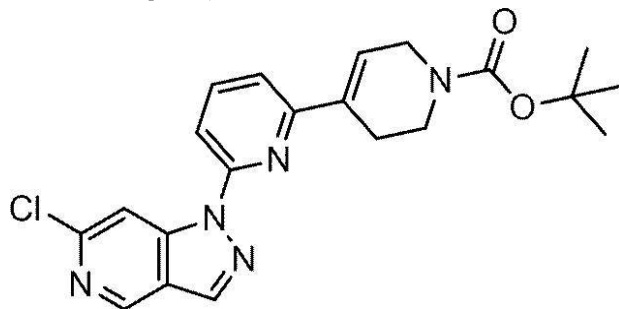
#### 【0239】

実施例 60 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 160

工程 A: tert-ブチル 4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2

50

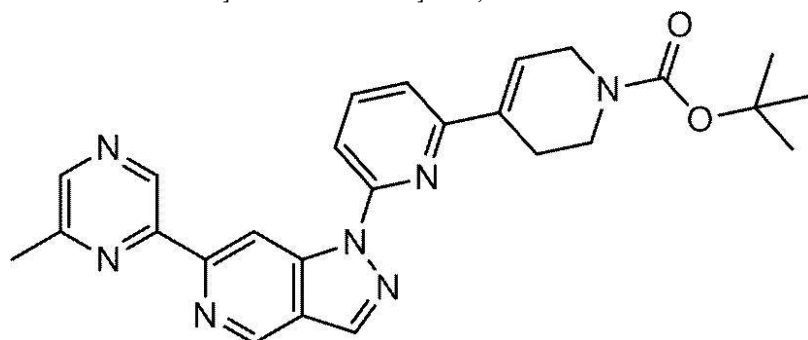
-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート



1-(6-ブromo-2-ピリジル)-6-クロロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(150mg、  
0.485mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-  
2-イル)-3,6-ジヒドロ-2h-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(18  
0mg、0.581mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラ  
ジウム(II)クロリド(32mg、0.039mmol)のアセトニトリル5.0mL中  
溶液に水(0.73mL、0.73mmol)中1.00M酢酸カリウム及び水(0.7  
3mL、0.73mmol)中1.00M炭酸ナトリウムを添加した。反応混合物を95  
℃で2時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシ  
ュクロマトグラフィー(35%EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精  
製すると、92%収率でtert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン  
-1-イル)-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(185  
mg)が得られた。MS(ESI)m/z:412.2

【0240】

工程B:tert-ブチル4-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
リジン-1-イル]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2h-ピリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジ  
ル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.486mm  
ol)及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(56mg、0.049  
mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド5.0mL中溶液にトリメチル-(6-メチルピ  
ラジン-2-イル)スタナン(250mg、0.971mmol)を添加した。反応混合物  
をマイクロ波下145℃で40分間加熱した。反応混合物を、celiteを通して濾過  
し、濃縮した。粗製生成物をEtOAcで希釈し、次いで、水で洗浄した。有機層を、硫  
酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュ  
クロマトグラフィー(65%EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製す  
ると、165mg72%収率で所望の生成物が得られた。

【0241】

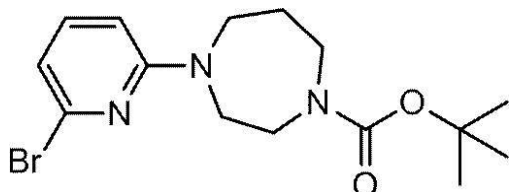
工程C:tert-ブチル4-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピ  
リジン-1-イル]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2h-ピリジン-1-カルボキシレート(  
40mg、0.085mmol)の1,4-ジオキサン(1.0mL、4.0mmol)中  
塩化水素(4mol/l)及び1,4-ジオキサン1.0mL中溶液を室温で18時間攪拌  
した。反応物を濃縮した。粗製生成物を水に希釈し、EtOAcで洗浄してトリフェニル  
ホスフィンオキシド副産物を除去した。水性層を濃縮し、逆相HPLCに供すると、16

0 17 mg 52%収率が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.14 (s, 2H)

【0242】

実施例61 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン161

工程A: tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



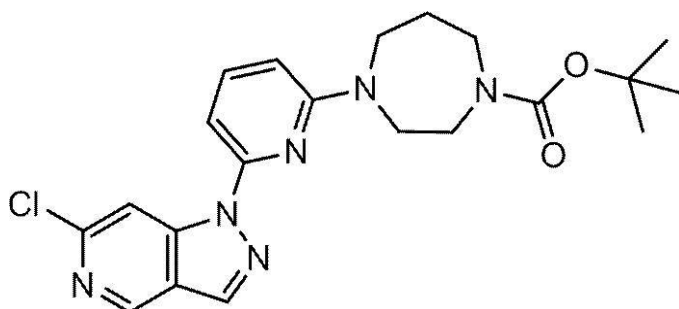
10

2-ブロモ-6-フルオロピリジン (500 mg、2.8 mmol)、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (568 mg、2.8 mmol) のDIPEA (1.83 g、14.2 mmol) 及びエタノール (10 mL) 中混合物を100℃で16時間加熱した。これを冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAc (100 mL) で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、無色油 (500 mg、50%) としてtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 356 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0243】

工程B: tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



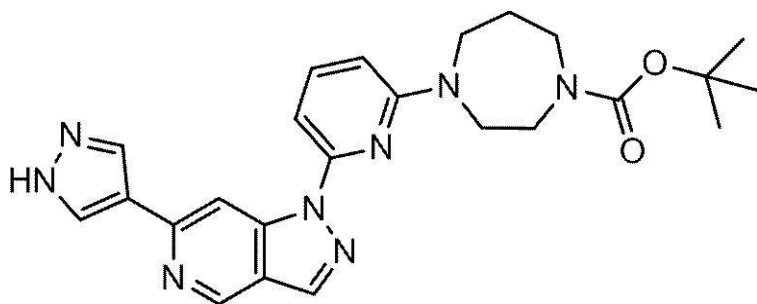
30

tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2.55 g、7.16 mmol) 及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (1.0 g、6.51 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物にCuI (494 mg、2.6 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6 g、26 mmol) 及びN<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (460 mg、5.2 mmol) を添加した。混合物を100℃で3時間加熱し、これをLC-MSによって監視した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (2/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (1.6 g、57%) としてtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0244】

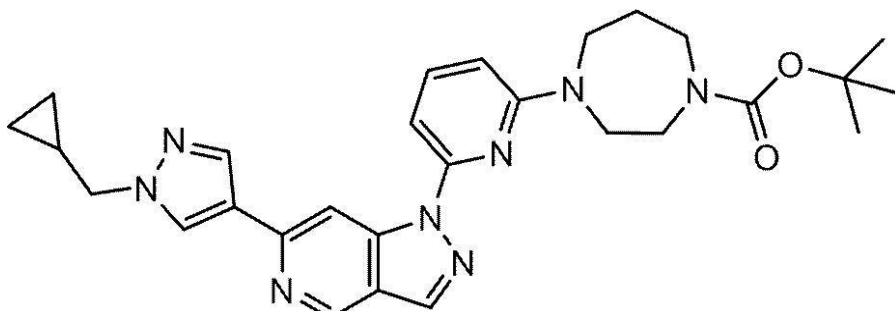
工程C: tert-ブチル4-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (500mg、1.16mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (679mg、3.5mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (47.5mg、0.058mmol) 及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (飽和、3mL) の1,4-ジオキサン (10mL) 中懸濁液を窒素下100℃で16時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (1/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (360mg、67%) としてtert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0245】

工程D: tert-ブチル4-(6-(6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (200mg、0.43mmol)、(ブロモメチル)シクロプロパン (100mg、0.65mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120mg、0.87mmol) のDMF (10mL) 中懸濁液を室温で18時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (100mL) で抽出し、食塩水 (50mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (2/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (200mg、89.6%) としてtert-ブチル4-(6-(6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 515 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0246】

工程E: tert-ブチル4-(6-(6-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (200mg、0.39mmol) のHCl/MeOH (2M、10mL) 中溶液を室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、黄色固体 (70mg、43.5%) として161が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.055-9.057 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60-7.63 (t, J = 16 Hz, 1H),

7.28 (s, 1H), 6.41-6.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.04-4.06 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.89-3.94 (m, 4H), 3.17-3.19 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.91-2.93 (t, J=11.5 Hz, 2H), 2.03-2.06 (t, J =12.5 Hz, 2H), 1.35-1.36 (m, 1H), 0.69-0.73 (m, 2H), 0.43-0.46 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

# 【0247】

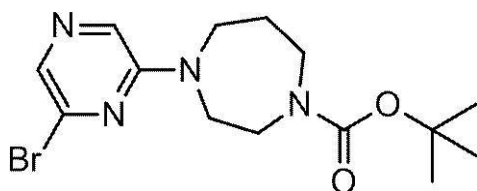
実施例62 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン162

実施例61に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタンで始めると、162が2工程で淡黄色固体(21mg、14.5%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.060-9.062 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61-7.64 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.26-7.28 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 6.42-6.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04-6.26 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 2H), 3.89-3.93 (m, 4H), 3.17-3.19 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.92-2.94 (t, J= 11 Hz, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 425 [M+H]<sup>+</sup>.

# 【0248】

実施例63 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル)-6-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン163

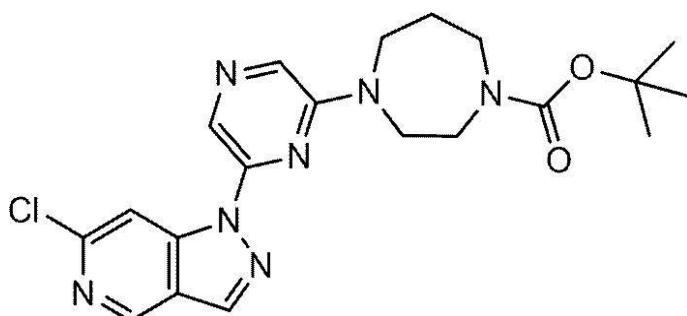
工程A: tert-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



密閉圧力バイアル内の2,6-ジブロモピラジン(5.0198mmol; 1194.1mg)、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(5.271mmol; 1055.6mg)及びトリエチルアミン(15.06mmol; 1539mg; 2.12mL)のIPA(10mL)中混合物を120℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、濃縮した。残留物をヘプタン中0から100%EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.6965g、95%)が得られた。MS(ESI) m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup>

# 【0249】

工程B: tert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

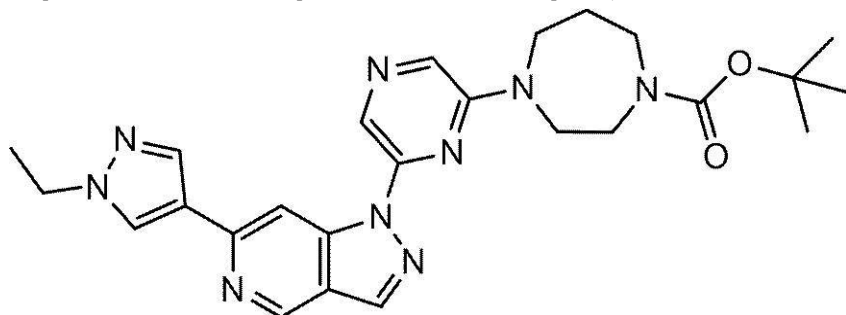


6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(2.0mmol; 307mg)、tert-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(2.199mmol; 785.5mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(4.0mmol; 352.4mg; 0.398mL)、ヨウ化第一銅(2.0mmol; 380.72mg)及び炭酸カリウム(2.1990mmol; 307mg)の1,4-ジオキサン

(15 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、110℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると灰白色固体(217.2 mg、25%)としてtert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0250】

工程C: tert-ブチル4-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



圧力管内のtert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(0.2526 mmol; 108.6 mg)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(0.3789 mmol; 84.16 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.02526 mmol; 21.1 mg)、酢酸カリウム(0.3789 mmol; 0.38 mL)及び炭酸ナトリウム(0.3789 mmol; 0.38 mL)のアセトニトリル(10 mL)中混合物をマイクロ波下150℃で15分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を、1% NH<sub>4</sub>OHを含むDCM中0から5% MeOHで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチル4-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(127 mg、約100%が得られた)。

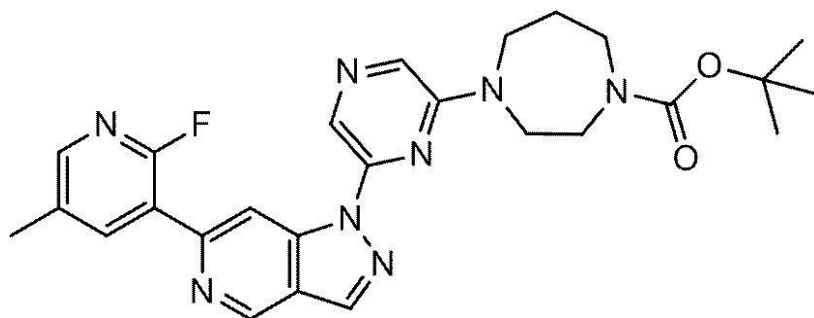
#### 【0251】

工程D: tert-ブチル4-[6-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(0.2596 mmol; 127.1 mg)のメタノール(5 mL)中溶液に1,4-ジオキサン(5 mL)中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体(34.9 mg、34%)として163が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 - 9.12 (s, 1H), 8.60 - 8.56 (s, 1H), 8.55 - 8.52 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (s, 1H), 8.27 - 8.24 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (s, 1H), 4.25 - 4.17 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (dt, J = 10.3, 5.5 Hz, 4H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 390.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0252】

実施例64 3-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-5-メチルピリジン-2-オール164

工程A: tert-ブチル4-[6-[6-(2-フルオロ-5-メチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



圧力管内の *tert*-ブチル 4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.2526 mmol; 108.6 mg)、2-フルオロ-5-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (0.3789 mmol; 89.84 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (0.02526 mmol; 21.1 mg)、酢酸カリウム (0.3789 mmol; 0.38 mL) 及び炭酸ナトリウム (0.3789 mmol; 0.38 mL) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物をマイクロ波下 150 °C で 15 分間加熱した。混合物を室温に冷却した。層を分離した。水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を、1% NH<sub>4</sub>OH を含む DCM 中 0 から 5% MeOH で溶出するシリカ上で精製すると *tert*-ブチル 4-[6-[6-(2-フルオロ-5-メチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (106.6 mg、84% が得られた)。

#### 【0253】

工程 B: *tert*-ブチル 4-[6-[6-(2-フルオロ-5-メチル-3-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.2113 mmol; 106.6 mg) のメタノール (5 mL) 中溶液に 1,4-ジオキササン (5 mL) 中 4.0 M 塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相 HPLC によって精製すると、副産物 (18.7 mg、22%) として 164 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 - 9.85 (s, 1H), 9.25 - 9.20 (s, 1H), 8.64 - 8.60 (s, 1H), 8.56 - 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.38 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (s, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.15 - 2.13 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 403.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0254】

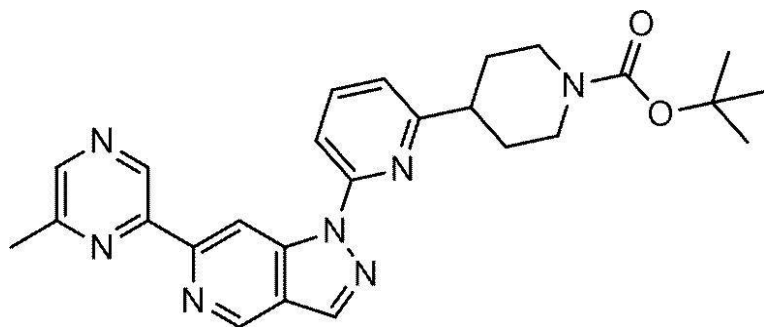
実施例 65 6-(6-シクロプロピルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン 165

実施例 23 の調製の手順に従うと、165 が得られた。MS (ESI) m/z: 399.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.91 - 2.85 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, = 4H)。

#### 【0255】

実施例 66 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-[6-(4-ピペリジル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン 166

工程 A: *tert*-ブチル 4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (125 mg、0.266 mmol) 及び還元した10% (28 mg、0.0266 mmol) パラジウム活性炭のエタノール10.0 mL中混合物をH<sub>2</sub>バルーン下40℃で18時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過し、MeOHで洗浄した。粗製生成物を次の工程に持ち越した。

#### 【0256】

工程B: tert-ブチル 4-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート; B; 110 mg; 0.2332 mmolの1,4-ジオキサン (2.0 mL、8.0 mmol) 中塩化水素 (4 mmol/l) 及び1,4-ジオキサン2.0 mL中混合物を室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると、13%収率で166 (13 mg) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.94 (tt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.01 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.85 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 372.2.

#### 【0257】

実施例67 (3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン 167

実施例23の調製の手順に従うと、167が得られた。MS (ESI) m/z: 373.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 28.2, 23.7 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (td, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H).

#### 【0258】

実施例68 (3R)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3-アミン 168

実施例23の調製の手順に従うと、168が得られた。MS (ESI) m/z: 373.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 27.9, 23.5 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (td, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H).

#### 【0259】

実施例69 1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 169

実施例23の手順に従うと、169が得られた。MS (ESI) m/z: 387.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.98 (td, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 22.0, 9.9 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

2.63 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【0260】

実施例70 6-(6-tert-ブチルピラジン-2-イル)-1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン170

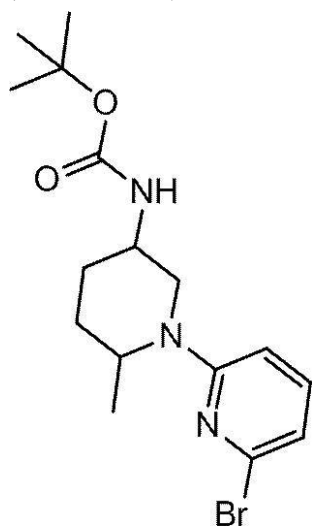
実施例23の手順に従うと、170が得られた。MS (ESI) m/z: 415. 2。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.00 - 2.89 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

10

【0261】

実施例71 6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン171

工程A: tert-ブチルN-[1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-6-メチル-3-ピペリジル]カルバメート



20

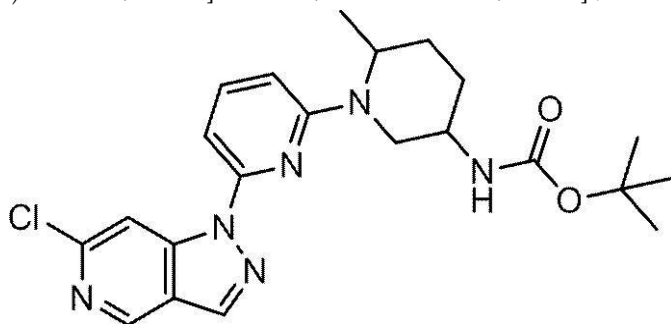
メチルスルホキシド5.0ml中に2-ブロモ-6-フルオロピリジン(0.95ml、6.65mmol)及びtert-ブチル6-メチルピペリジン-3-イルカルバメート(750mg、3.32mmol)を含有する溶液を95℃で18時間加熱した。水を用いて反応をクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(30% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製すると、39%収率でtert-ブチルN-[1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-6-メチル-3-ピペリジル]カルバメート(480mg)が得られた。MS (ESI) m/z: 371. 2。

30

【0262】

工程B: tert-ブチルN-[1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-メチル-3-ピペリジル]カルバメート

40



6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(100mg、0.651mmol)、

50

tert-ブチルN-[1-(6-ブromo-2-ピリジル)-6-メチル-3-ピペリジル]カルバメート (422 mg、1.14 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (59 mg、0.065 mmol)、キサントホス (78 mg、0.130 mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (129 mg、1.30 mmol) のトルエン6.0 mL中混合物を100℃で18時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン) によって精製すると、64%収率で所望の生成物 (185 mg) が得られた。MS (ESI) m/z: 443.2。

#### 【0263】

工程C: 実施例23の手順に従うと、171が得られた。MS (ESI) m/z: 401.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 1H), 4.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 2H), 1.27 (t, J = 6.5 Hz, 3H)。

#### 【0264】

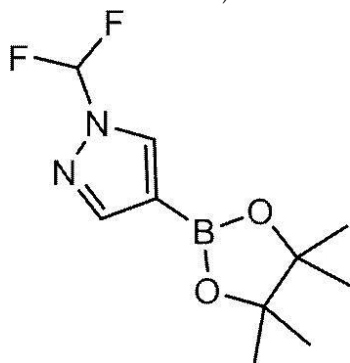
実施例72 1-[6-[6-(6-エチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-6-オール 172

実施例56の手順に従うと、172が得られた。MS (ESI) m/z: 417.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.47 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (dt, J = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (dd, J = 13.8, 3.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

#### 【0265】

実施例73 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 173

工程A: 1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール



4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (516 mg、2.66 mmol)、CF<sub>2</sub>ClCO<sub>2</sub>Na (486 mg、3.19 mmol) 及び18-クラウン-6 (141 mg、0.532 mmol) のCH<sub>3</sub>CN (150 mL) 中懸濁液を20時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗製1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (500 mg) が得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 245 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0266】

工程B 実施例45に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1

10

20

30

40

50

H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾールで始めると、173が3工程で白色固体(80 mg、35%)として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50-7.67 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87-3.90 (m, 4H), 3.13-3.15 (m, 2H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0267】

実施例74 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン174

10

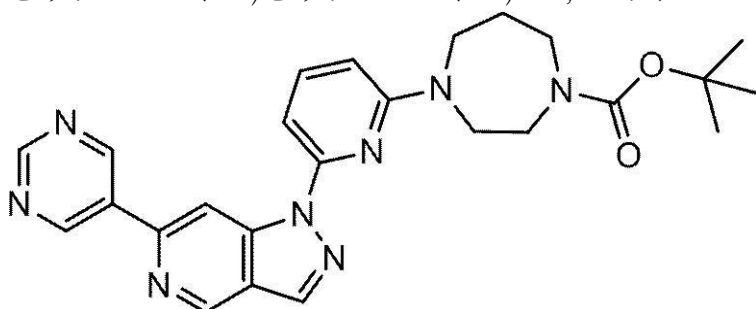
実施例61に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1 H-ピラゾロ-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及びシクロプロピルボロン酸で始めると、174が2工程で黄色固体(40 mg、25%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66-7.70 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.14-7.17 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 5.21-5.28 (m, 2H), 4.84-4.85 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.35-3.90 (m, 7H), 2.97-2.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.71-2.73 (t, J = 12 Hz, 1H), 1.87-1.89 (t, J = 10 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0268】

20

実施例75 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(ピリミジン-5-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン175

工程A tert-ブチル4-(6-(6-(ピリミジン-5-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



30

密閉管内のtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(427 mg、1.0 mmol)、ピリミジン-5-イルボロン酸(372 mg、3.0 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(73 mg、0.1 mmol)及びNaHCO<sub>3</sub>水溶液(318 mg、3.0 mmol)の1,4-ジオキサン(5.0 mL)中混合物を窒素でパージし、100℃で16時間攪拌した。これを室温に冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc(5:1-1:1)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体(350 mg、収率74%)としてtert-ブチル4-(6-(6-(ピリミジン-5-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>

40

#### 【0269】

工程B: tert-ブチル4-(6-(6-(ピリミジン-5-イル)-1 H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(320 mg、0.68 mmol)のMeOH中HCl溶液(3.0 N、20 mL)中懸濁液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製すると、淡黄色固体(220 mg、収率87%)として175が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.43 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.

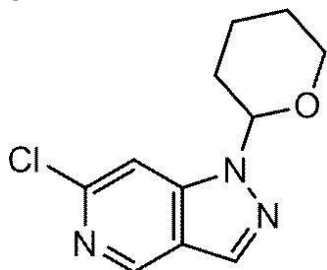
50

28 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 9.06 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.0$  and  $16.5$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.5$  and  $11.0$  Hz, 1H), 6.61 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.95 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.70 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.84 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H). ESI (MS)  $m/z$ : 373  $[M+1]^+$ .

【0270】

実施例76 (S)-1-(3-クロロ-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン176

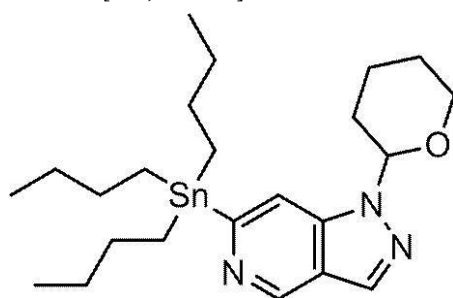
工程A: 6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (11.5 g、0.075 mol) 及び 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (19 g、0.225 mol) 及び Tos-OH (0.13 g、0.75 mmol) の 1,4-ジオキサン (175 mL) 中混合物を 110°C で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル 20:0-20:1) によって精製すると、6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンと 6-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの混合物 (13.5 g、収率 76%) が得られた。MS (ESI)  $m/z$ :  $m/z$ : 238  $[M+1]^+$

【0271】

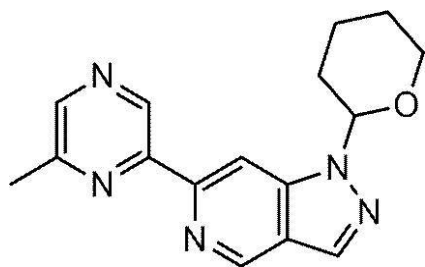
工程B: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-クロロ-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (19.506 mmol; 4636.1 mg) の 1,4-ジオキサン (40 mL) 中混合物にアルゴン下で塩化リチウム (117.03 mmol; 4961.5 mg)、ビス(トリブチルスズ) (23.407 mmol; 14293 mg; 12.45 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.97528 mmol; 893.09 mg) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (2.3407 mmol; 656.40 mg) を添加した。得られた混合物を圧力管に密閉し、120°C で一晩加熱した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から60% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、透明な油 (7.1768 g、74%) として 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。

【0272】

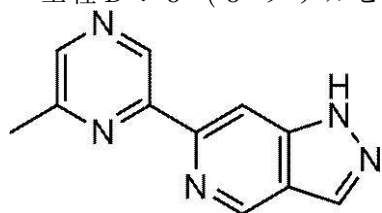
工程C: 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



トリブチル-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)スタナン (7.139 mmol; 3524.5 mg)、2-クロロ-6-メチル-ピラジン (10.71 mmol; 1377 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.5140 mmol; 144.1 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.2142 mmol; 196.1 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 中混合物をアルゴンで1分間パージした。反応混合物を圧力バイアルに密閉し、130℃で一晩加熱した。混合物をEtOAcと水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、透明な油 (1.3608 g、60%) として6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。

【0273】

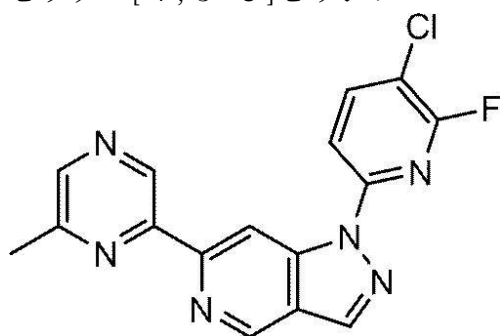
工程D：6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (4.29 mmol; 1360.8 mg) のメタノール (10 mL) 中溶液に1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDCM中0から5% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、灰白色固体 (759.5 mg、88%) として6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。

【0274】

工程E：1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (1.325 mmol; 279.9 mg) 及び6-ブromo-3-クロロ-2-フルオロ-ピリジン (1.988 mmol; 418.3 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物にアルゴン下で炭酸セシウム (3.975 mmol; 1295 mg)、キサントホス (0.2253 mmol; 130.4 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.1325 mmol; 121.3 mg) を添加した。得られた混合物を圧力管に密閉し、105℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾過ケー

10

20

30

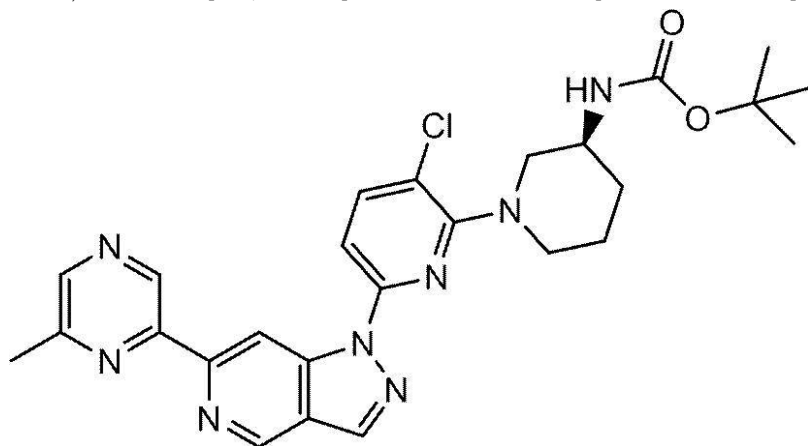
40

50

クをDCMで洗浄した。濾液を濃縮した。残留物をDCM中0から6%MeOHで溶出するシリカゲル上で精製すると、1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(217.1mg、48%)が得られた。

#### 【0275】

工程F: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



10

密閉圧力バイアル内の1-(5-クロロ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.6372mmol; 217.1mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート(1.912mmol; 382.9mg)及びN-メチルモルホリン(3.186mmol; 326mg; 0.354mL)の1-メチル-2-ピロリジノン(3mL)中混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れた。沈殿を濾過によって回収し、次いで、DCM中0から6%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(229.4mg、69%)が得られた。

20

#### 【0276】

工程G: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(0.140mmol; 72.7mg)のメタノール(5mL)中溶液に1,4-ジオキサン(5mL)中4.0M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体(23.3mg、40%)として176が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.61 (s, 1H), 9.47 - 9.42 (s, 1H), 9.34 - 9.28 (s, 1H), 8.71 - 8.67 (s, 1H), 8.64 - 8.61 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (dd, J = 11.9, 9.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.98 - 1.87 (dd, J = 16.2, 6.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.40 (dd, J = 32.9, 22.1 Hz, 3H), 1.36 - 1.23 (td, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 421.1 [M+H]<sup>+</sup>

30

40

#### 【0277】

実施例77 6-[1-(6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-カルボニトリル177

実施例23の調製の手順に従うと、177が得られた。MS (ESI) m/z: 384.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 4H)。

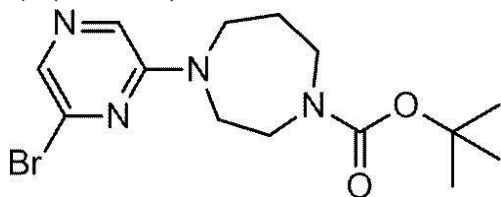
#### 【0278】

実施例78 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-

50

トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン178

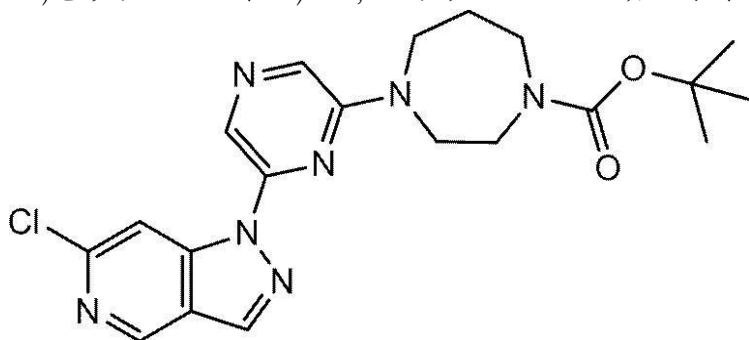
工程A: *tert*-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



2,6-ジブロモピラジン(0.47g、2mmol)、*tert*-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(0.4g、2mmol)及びDIPEA(0.78g、6mmol)のEtOH(10mL)中混合物を100℃で15時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮すると残留物が得られた。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/酢酸エチル(5%から50%)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、無色油(0.5g、70%)として*tert*-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS(ESI)m/z: 357 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0279】

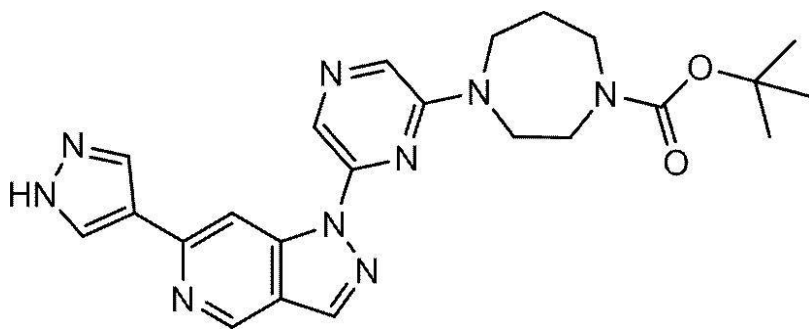
工程B: *tert*-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



*tert*-ブチル4-(6-ブロモピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(0.45g、1.26mmol)及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(192mg、1.26mmol)のジオキサン(10mL)中混合物にCuI(19mg、0.1mmol)、N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(6.3mmol、0.55g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.78mmol、0.53g)を添加した。反応混合物を100℃で加熱し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物質を、溶離溶媒として石油エーテル/酢酸エチル(5%から50%)を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体(0.4g、74%)として*tert*-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS(ESI)m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0280】

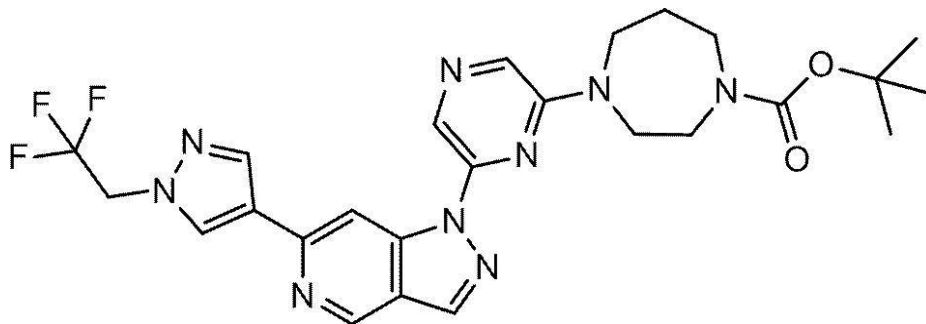
工程C: *tert*-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



密閉バイアル内の *tert*-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (400 mg、0.93 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (271 mg、1.4 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (81 mg、0.093 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (2.0 M、1.5 mL) の 1,4-ジオキサン (6 mL) 中懸濁液をアルゴン下 120 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると残留物が得られた。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル／酢酸エチル (10 % から 60 %) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (180 mg、42 %) として *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) *m/z*: 462 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0281】

工程 D: *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



*tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg、0.22 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に 2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (100 mg、0.44 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル／酢酸エチル (10 % から 60 %) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (80 mg、80 %) として *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) *m/z*: 544 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0282】

工程 E: *tert*-ブチル 4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (80 mg、0.147 mmol) の 1,4-ジオキサン (6 mL) 中溶液に HCl / 1,4-ジオキサン (3.8 M、6 mL) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮すると粗製生成物が得られた。粗製物を

逆相分取HPLCによって精製すると、白色固体（55mg、84%）として178が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.26 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0283】

実施例79 1-(2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン179

実施例78に記載される手順に従い、2,4-ジクロロピリミジンで始めると、179が5工程で白色固体（80mg、9.5%）として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.81 (s, 1H). MS (ESI) m/z: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0284】

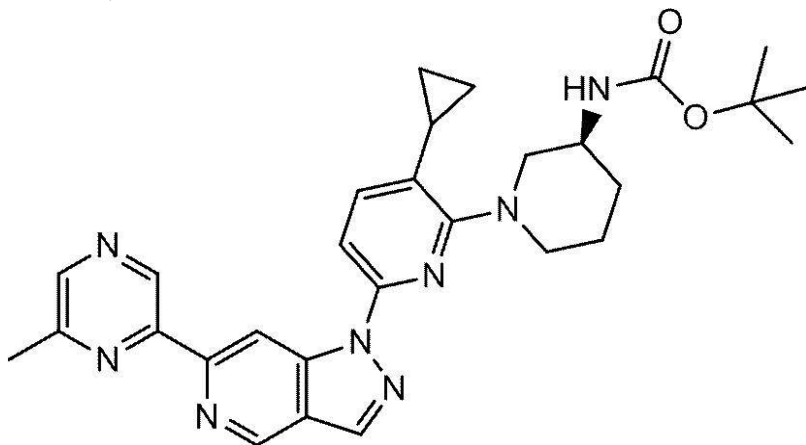
実施例80 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン180

実施例61に記載される手順に従い、tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、180が1工程で黄色固体（62mg、65.9%）として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ (ppm) 9.084-9.086 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.77-7.80 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 7.36-7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.71-6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.16-4.19 (t, J = 11 Hz, 2H), 3.97-3.99 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.51-3.53 (t, J = 11 Hz, 2H), 3.37-3.39 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.29-2.31 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.32-1.34 (t, J = 14.5 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 361 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0285】

実施例81 (S)-1-(3-シクロプロピル-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ-[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン181

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート（0.2225mmol; 115.9mg）、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート（0.3337mmol; 50.90mg）、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン（0.06674mmol; 25.19mg）、炭酸セシウム（0.6674mmol; 217.

10

20

30

40

50

4 mg) 及び酢酸パラジウム(II) (0.04449 mmol; 9.994 mg) の水 (0.5 mL) 及びトルエン (4.5 mL) 中混合物をアルゴンで1分間パージした。圧力管内の反応混合物を105℃で3日間攪拌した。層を分離した。有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から5% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (129 mg、約100%) が得られた。

#### 【0286】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.2224 mmol; 117.1 mg) のメタノール (5 mL) 中溶液に1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (46.0 mg、49%) として181が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 - 9.71 (s, 1H), 9.47 - 9.44 (s, 1H), 9.33 - 9.29 (s, 1H), 8.67 - 8.61 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (s, 1H), 3.16 - 3.09 (s, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.65 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 1H), 0.75 - 0.67 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

20

#### 【0287】

実施例82 6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン182

化合物182は、実施例71のSFCキラル分離からの第2のピークとして得られた。MS (ESI) m/z: 401.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 19.2, 10.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

#### 【0288】

実施例83 6-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン183

化合物183は、実施例71のSFCキラル分離からの第1のピークとして得られた。MS (ESI) m/z: 401.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.96 - 1.69 (m, 2H), 1.55 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

40

#### 【0289】

実施例84 1-[6-(5-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン184

実施例23の調製の手順に従うと、184が得られた。MS (ESI) m/z: 401.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

#### 【0290】

50

実施例 85 1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 185

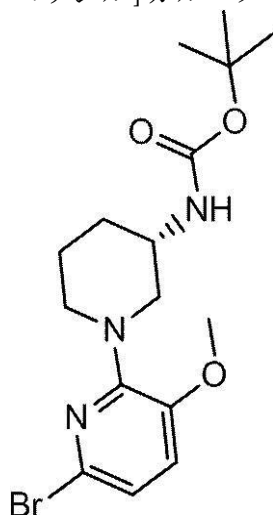
化合物 185 は、実施例 69 の SFC キラル分離からの第 2 のピークとして得られた。MS (ESI) m/z : 387. 2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0291】

実施例 86 (S)-1-(3-メトキシ-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン 186

10

工程 A: tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-ブロモ-3-メトキシ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート



20

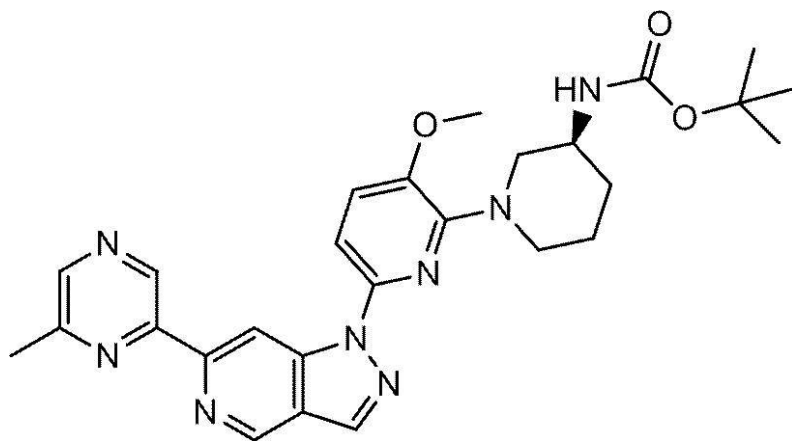
密閉圧力バイアル内の 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ピリジン (2.030 mmol; 418.1 mg)、tert-ブチル N-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (3.044 mmol; 609.7 mg) 及び N-メチルモルホリン (6.089 mmol; 622 mg; 0.676 mL) の 1-メチル-2-ピロリジノン (5 mL) 中混合物を 120 °C で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮した。残留物をヘプタン中 0 から 40 % EtOAc で溶出するシリカ上で精製すると tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-ブロモ-3-メトキシ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート (743.5 mg, 95 %) が得られた。

30

【0292】

工程 B: tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート

ト



10

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.4734 mmol; 100.0 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-ブromo-3-メトキシ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート (0.5681 mmol; 219.5 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.4734 mmol; 41.73 mg; 0.0471 mL)、ヨウ化銅 (0.4734 mmol; 91.08 mg) 及び炭酸カリウム (0.5208 mmol; 72.70 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、黄褐色固体 (142.5 mg、58%) としてtert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートが得られた。

20

## 【0293】

工程C: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.2758 mmol; 142.5 mg) のメタノール (10 mL) 中溶液に1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (105.6 mg、91%) として186が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 - 9.62 (s, 1H), 9.48 - 9.44 (s, 1H), 9.33 - 9.28 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (dd, J = 21.6, 8.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.96 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (d, J = 11.7 Hz, 4H), 3.03 - 2.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (dd, J = 19.2, 8.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 417.2 [M+H]<sup>+</sup>

30

## 【0294】

実施例87 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]アゼパン-3-アミン 187

実施例23の調製の手順に従うと、187が得られた。MS (ESI) m/z: 401.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.44 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

40

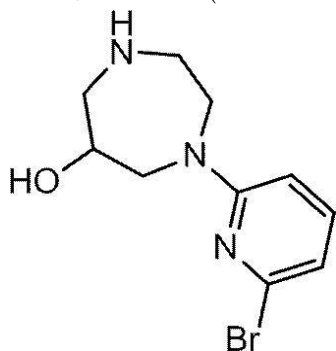
## 【0295】

実施例88及び89 (R)-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール 188及び(S)-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-ピリジン-2-

50

イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール 189

工程A: 1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール



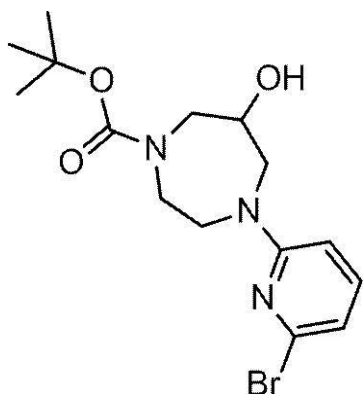
10

2-ブロモ-6-フルオロピリジン (477 mg、2.7 mmol)、1,4-ジアゼパン-6-オール (350 mg、3 mmol) 及び DIPEA (1.94 g、15 mmol) のエタノール (10 mL) 中混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。これを冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc (100 mL) で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、無色油 (400 mg、48.9%) として 1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オールが得られた。MS (ESI) m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>。

【0296】

工程B: tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

20



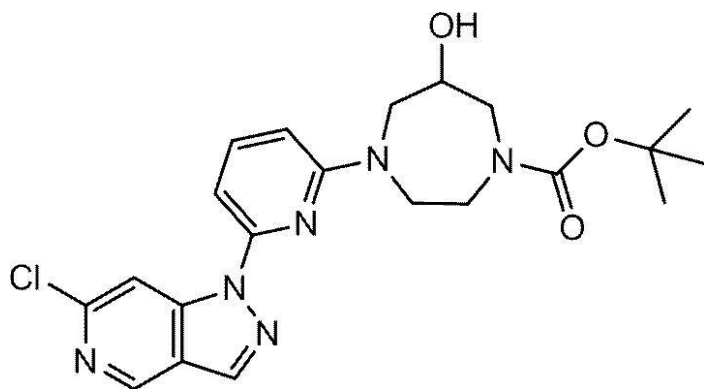
30

1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール (400 mg、1.47 mmol)、Boc<sub>2</sub>O (354 mg、1.62 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (157 mg、1.55 mmol) の DCM (10 mL) 中混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、無色油 (500 mg、91%) として tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>。

【0297】

工程C: tert-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

40



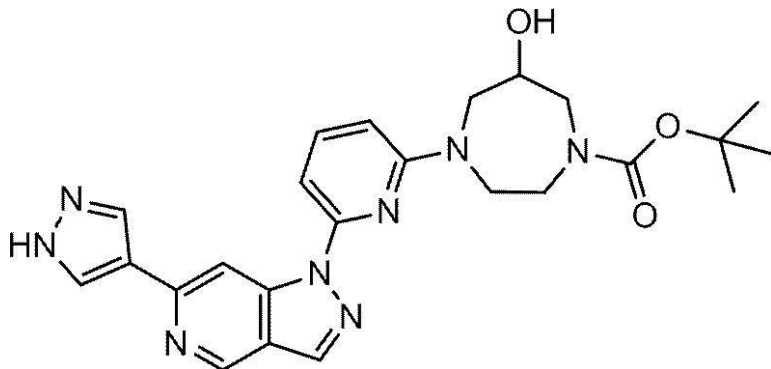
10

tert-ブチル 4-((6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (550 mg、1.48 mmol) 及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (207 mg、1.34 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物に CuI (102 mg、0.54 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (743 g、5.4 mmol) 及び N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (95 mg、1.08 mmol) を添加した。反応混合物を 100℃ で 3 時間加熱し、これを LCMS によって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (2/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、淡黄色固体 (160 mg、24.3%) として tert-ブチル 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート が得られた。MS (ESI) m/z: 445 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0298】

工程 D: tert-ブチル 4-((6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



30

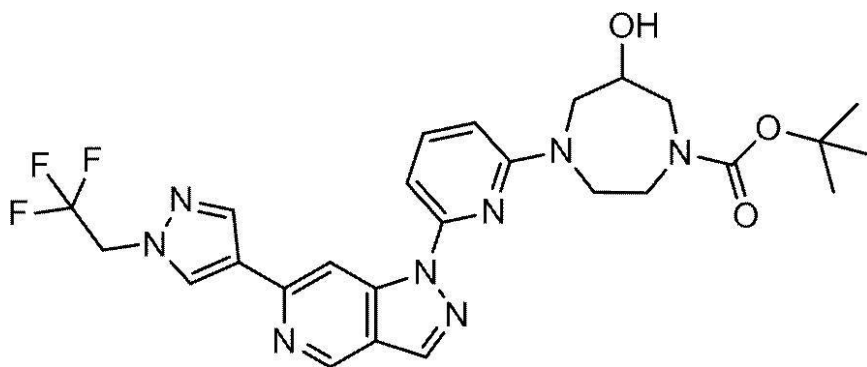
tert-ブチル 4-((6-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (160 mg、0.36 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (140 mg、0.72 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (147 mg、0.18 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2.0 M、1 mL) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中懸濁液を窒素下 100℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として EtOAc を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (60 mg、35%) として tert-ブチル 4-((6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート が得られた。MS (ESI) m/z: 477 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0299】

工程 E: tert-ブチル(±)-6-ヒドロキシ-4-((6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

50



10

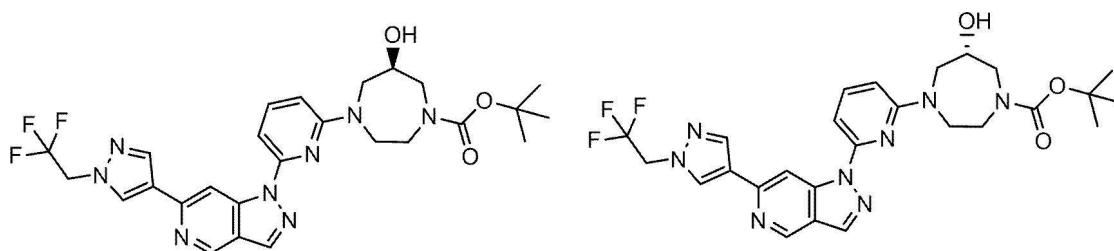
tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (150 mg、0.32 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (110 mg、0.48 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (87 mg、0.64 mmol) の DMF (10 mL) 中懸濁液を室温で 18 時間攪拌し、これを LCMS によって監視した。反応が完了した後、反応混合物を EtOAc (100 mL) でクエンチし、食塩水 (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (1/1) を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (82 mg、46.5%) として tert-ブチル(±)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 559 [M+H]<sup>+</sup>。

20

#### 【0300】

工程 F: tert-ブチル(R)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート及び tert-ブチル(S)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

30



tert-ブチル(±)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートをキラル分取 HPLC によって分離すると tert-ブチル(S)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (70 mg) 及び tert-ブチル(R)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (70 mg) が得られた。

40

#### 【0301】

工程 G: tert-ブチル(S)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (70 mg、0.13 mmol)

50

のHCl/MeOH(4.0M、10mL)中混合物を室温で3時間攪拌し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物質を逆相分取HPLCによって精製すると、白色固体(30mg、52.6%)として(R)-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール188が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.18-5.24 (m, 2H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 2.98 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0302】

工程H: 工程Gに記載される手順に従い、tert-ブチル(R)-6-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、189が黄色固体(41mg、71.9%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.18-5.24 (m, 2H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 2.98 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0303】

実施例90 6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-N-(4-ピペリジル)ピリジン-2-アミン190

実施例23の調製の手順に従うと、190が得られた。MS (ESI) m/z: 387.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.64 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

## 【0304】

実施例91 1-[6-[(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン191

30

実施例71の調製の手順に従うと、191が得られた。MS (ESI) m/z: 387.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 3H), 2.99 (dt, J = 19.3, 7.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

## 【0305】

実施例92 (3S,5S)-5-フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン192

40

実施例23の調製の手順に従うと、192が得られた。MS (ESI) m/z: 405.2。

## 【0306】

実施例93 1-[6-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン193

化合物193は、実施例69のSFCキラル分離からの第1のピークとして得られた。MS (ESI) m/z: 387.2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m,

50

1H), 2.64 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

【0307】

実施例 94 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-アミン 194

実施例 23 の調製の手順に従うと、194 が得られた。MS (ESI) m/z : 387 . 2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 20.4, 11.1 Hz, 2H).

【0308】

実施例 95 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン 195

実施例 71 の調製の手順に従うと、195 が得られた。MS (ESI) m/z : 401 . 2。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 21.6, 10.4 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0309】

実施例 96 1-[6-[(2S)-2-メチルピペラジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 196

実施例 71 の調製の手順に従うと、196 が得られた。MS (ESI) m/z : 387 . 1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 20.6, 13.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0310】

実施例 97 1-(5-シクロプロピル-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 197

実施例 81 に記載される手順に従い、6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロピリジン及び tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、197 が 4 工程で灰白色固体 (31.6 mg, 48%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 - 9.61 (s, 1H), 9.48 - 9.42 (s, 1H), 9.33 - 9.27 (s, 1H), 8.66 - 8.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.65 - 2.61 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (tt, J = 11.5, 5.6 Hz, 3H), 1.05 - 0.92 (m, 3H), 0.78 - 0.71 (q, J = 5.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0311】

実施例 98 (3S,5R)-5-フルオロ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン 198

実施例 23 の調製の手順に従うと、198 が得られた。MS (ESI) m/z : 405 . 1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 47.2 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.69 (dt, J = 24.6, 11.4 Hz, 1H).

【0312】

実施例 99 2-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン 199

10

20

30

40

50

実施例 23 の調製の手順に従うと、199 が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 427.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 7.73 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.02 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H)。

#### 【0313】

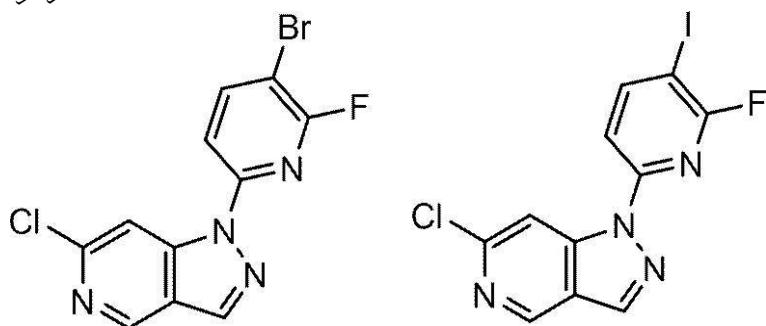
実施例 100 8-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン200

実施例 23 の調製の手順に従うと、200 が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 427.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.62 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.77 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.79 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.71 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 4H)。

#### 【0314】

実施例 101 (S)-2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ニコチノニトリル201

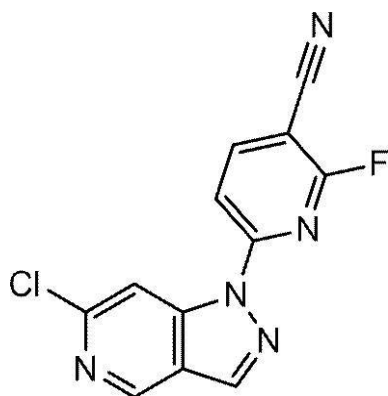
工程 A: 1-(5-ブロモ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-クロロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び6-クロロ-1-(6-フルオロ-5-ヨード-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (2.045 mmol; 314.0 mg)、3-ブロモ-2-フルオロ-6-ヨード-ピリジン (2.249 mmol; 679.0 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.2045 mmol; 18.02 mg; 0.0203 mL)、ヨウ化銅 (2.045 mmol; 393.3 mg) 及び炭酸カリウム (2.249 mmol; 314.0 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、100℃で20時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、1-(5-ブロモ-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-クロロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (約80 mg, 12%) と6-クロロ-1-(6-フルオロ-5-ヨード-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (約163 mg, 21%) の混合物が得られた。

#### 【0315】

工程 B: 6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-フルオロ-ピリジン-3-カルボニトリル



10

1-(5-ブromo-6-フルオロ-2-ピリジル)-6-クロロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.7437 mmol; 243.6 mg)、シアン化亜鉛 (0.4462 mmol; 53.47 mg; 0.0289 mL) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.03719 mmol; 43.1 mg) の DMF (5 mL) 中懸濁液を脱気し、次いで、120℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAcと食塩水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をヘプタン中0から60% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、白色固体 (143.2 mg、70%) として6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-フルオロ-ピリジン-3-カルボニトリルが得られた。

## 【0316】

20

工程C：トリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナン

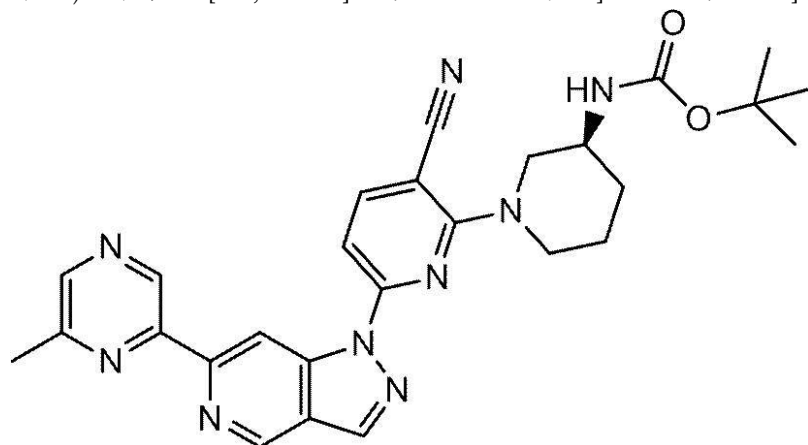


2-クロロ-6-メチル-ピラジン (3.357 mmol; 431.6 mg)、ヘキサメチルニスズ (4.03 mmol; 1361 mg; 0.861 mL) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.2756 mmol; 318.5 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージした。得られた混合物を圧力管に密閉し、100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を濃縮するとトリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナンが得られ、これを精製することなく使用した。

30

## 【0317】

工程D：tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シアノ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



40

50

[(3S)-1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-シアノ-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバミン酸(0.5166mmol; 205.5mg)、トリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナン(0.7749mmol; 199.1mg)及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(0.05166mmol; 59.8mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(12mL)中混合物をアルゴンでパージした。反応混合物を圧力バイアルに密閉し、150℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、EtOAcと水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をDCM中0から5%MeOHで溶出するシリカ上で精製すると、黄色固体(248.6mg、94%)としてtert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シアノ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートが得られた。

10

## 【0318】

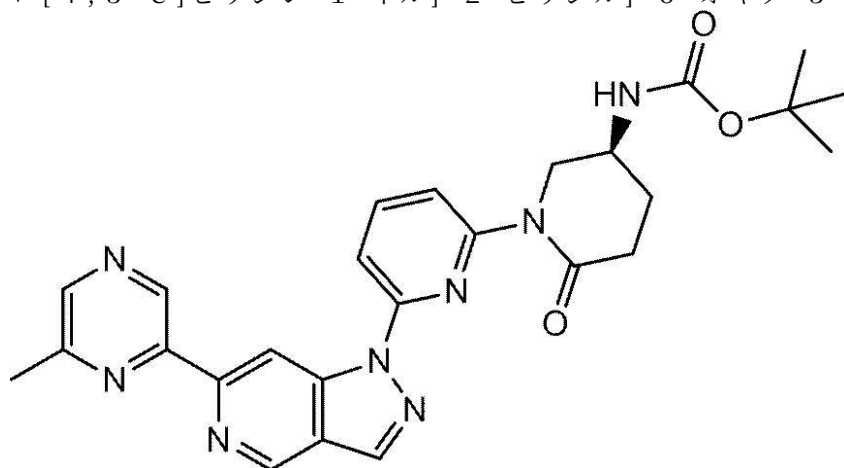
工程E: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-シアノ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(0.4859mmol; 248.6mg)のジクロロメタン(8mL)中溶液にTFA(2mL)を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体(361.6mg、18%)として201が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 - 9.55 (s, 1H), 9.48 - 9.44 (s, 1H), 9.37 - 9.33 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (s, 1H), 8.66 - 8.62 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (dd, J = 10.7, 6.9 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (dd, J = 18.5, 10.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 412.2 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【0319】

実施例102 (5S)-5-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン202

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート



30

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(75mg、0.36mmol)、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート(158mg、0.426mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(32mg、0.036mmol)、キサントホス(42mg、0.071mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(70mg、0.71mmol)のトルエン6.0mL中混合物を100℃で18時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(100% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製すると、28%収率でtert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート(50mg)が得られた。

40

50

## 【0320】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (45mg、0.15mmol) の1,4-ジオキサン (2.0mL、8.0mmol) 中塩化水素 (4mol/L) 及び1,4-ジオキサン2.0mL中溶液を室温で18時間撹拌した。反応物を水で希釈し、次いで、EtOAcで洗浄した。水性層を1M NaOHを用いてpH10に塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を逆相HPLCに供すると、18%収率で202 (11mg) が得られた。MS (ESI) m/z: 401.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.75 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H).

10

## 【0321】

実施例103 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン203

化合物203は、実施例71のSFCキラル分離からの第1のピークとして得られた。MS (ESI) m/z: 401.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.49 (m, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

## 【0322】

実施例104 2-メチル-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-3-アミン204

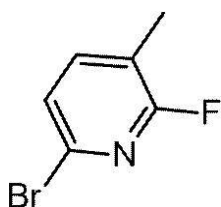
化合物204は、実施例71のSFCキラル分離からの第2のピークとして得られた。MS (ESI) m/z: 401.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 9.32 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.41 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.52 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

## 【0323】

実施例105 (S)-1-(3-メチル-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン205

工程A: 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メチル-ピリジン



40

THF (40mL) 中ジイソプロピルアミン (22.001mmol; 2240mg; 3.13mL) に、0℃でヘキサン (24.001mmol; 9.6mL) 中N-ブチルリチウム (2.5mol/L) を添加した。反応物を0℃で0.5時間撹拌し、次いで、-78℃に冷却した。THF (10mL) 中2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン (20.001mmol; 3520.0mg) を滴加した。混合物を-78℃で3時間撹拌した。ヨードメタン (22.001mmol; 3122.8mg; 1.37mL) をゆっくり添加した。混合物を1時間撹拌しながら室温に加温させた。反応を、水 (約50mL) を用いてクエンチし、一晚撹拌した。層を分離した。有機層を濃縮し、残留物をヘプタン中0か

50

ら 5 % E t O A c で溶出するシリカ上で精製すると、白色固体 ( 2 . 0 8 g 、 5 5 % ) と  
して 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - ピリジンが得られた。

【 0 3 2 4 】

工程 B : 実施例 8 6 に記載される手順に従い、t e r t - ブチル N - [ ( 3 S ) - 3 - ピペリ  
ジル]カルバメート、6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メチル - ピリジン及び 6 - ( 6 - メチルピラ  
ジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]ピリジンで始めると、2 0 5 が 3 工程で灰白色  
固体 ( 4 . 4 m g 、 4 . 5 % ) とし得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO) δ 9.75 - 9.7  
0 (s, 1H), 9.48 - 9.44 (s, 1H), 9.33 - 9.29 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (d, J = 12.1 Hz  
, 2H), 8.38 - 8.15 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (d, J =  
8.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (s, 3H), 2.0  
4 - 1.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.47 (d, J  
= 8.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 433.1 [M+H]<sup>+</sup>

10

【 0 3 2 5 】

実施例 1 0 6 4 - [ 6 - [ 6 - ( 6 - メチルピラジン - 2 - イル)ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]ピリジン -  
1 - イル] - 2 - ピリジル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - オン 2 0 6

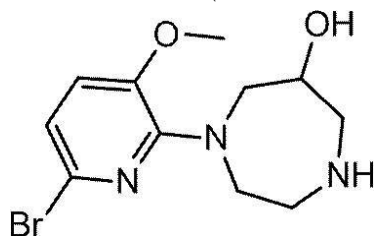
実施例 1 0 2 の調製の手順に従うと、2 0 6 が得られた。MS ( E S I ) m / z : 4 0  
1 . 1 。

【 0 3 2 6 】

実施例 1 0 7 1 - ( 3 - メトキシ - 6 - ( 6 - ( 6 - メチルピラジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ]  
ピリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 6 - オール 2 0 7

20

工程 A : 1 - ( 6 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 6 - オール

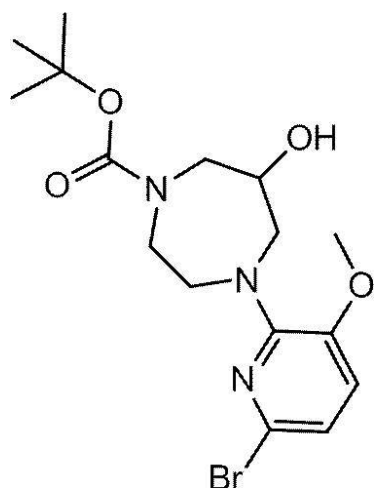


密閉圧力バイアル内の 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ピリジン ( 2 . 6 6 0 m m  
o l ; 5 4 7 . 9 m g ) 、 1 , 4 - ジアゼパン - 6 - オール二臭化水素酸塩 ( 3 . 9 8 9 m m  
o l ; 1 1 0 9 m g ) 及び N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 . 6 4 m m o l ;  
1 3 8 9 m g ; 1 . 8 7 m L ) のイソプロパノール ( 1 0 m L ) 中混合物を 1 0 0 ° C で一  
晩加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を D C M 中 0 から 1 0 % M e O H  
で溶出するシリカ上で精製すると 1 - ( 6 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 1 , 4 - ジア  
ゼパン - 6 - オール ( 3 0 1 . 2 m g 、 3 7 % ) が得られた。

30

【 0 3 2 7 】

工程 B : t e r t - ブチル 4 - ( 6 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 6 - ヒドロキシ - 1  
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート



40

50

1-(6-ブromo-3-メトキシ-2-ピリジル)-1,4-ジアゼパン-6-オール (0.9968 mmol; 301.2 mg)、tert-ブトキシカルボニルtert-ブチルカルボネート (1.495 mmol; 326.3 mg) 及び重炭酸ナトリウム (9.968 mmol; 837.4 mg) のジクロロメタン (20 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDCM中0から40% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチル4-(6-ブromo-3-メトキシ-2-ピリジル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (262.5 mg、65%) が得られた。

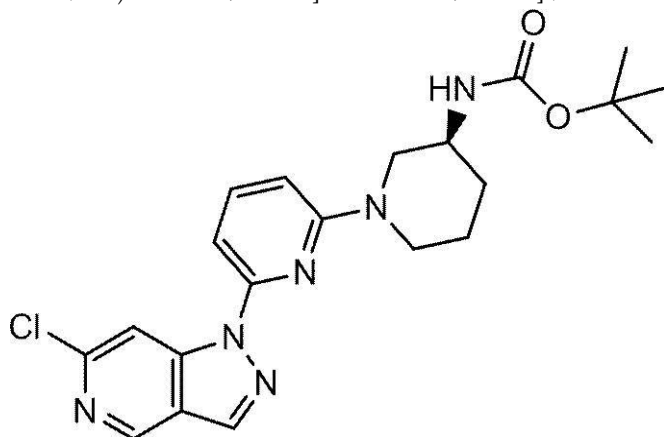
#### 【0328】

工程C：実施例86に記載される手順に従い、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びtert-ブチル4-(6-ブromo-3-メトキシ-2-ピリジル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、207が2工程で灰白色固体 (4.4 mg、4.5%) として得られた。MS (ESI) m/z: 433.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0329】

実施例108 5-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-メチルピラジン-2-アミン208

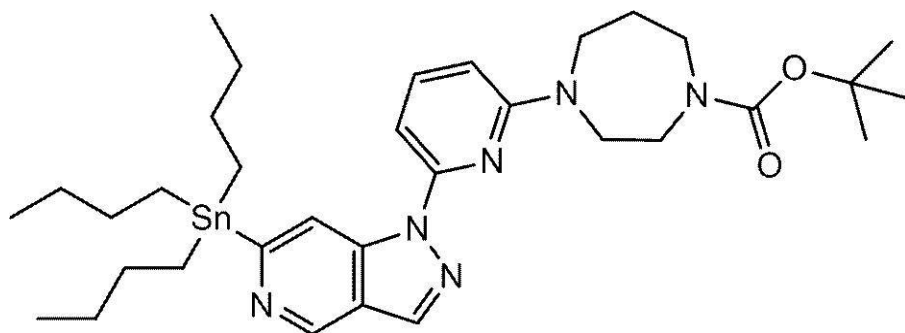
工程A：tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



密閉圧力バイアル内の6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (2.998 mmol; 745.3 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (4.496 mmol; 900.5 mg) 及びN-メチルモルホリン (8.993 mmol; 919 mg; 0.999 mL) の1-メチル-2-ピロリジノン (10 mL) 中混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れた。沈殿を濾過によって回収し、次いで、ヘプタン中0から40% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (1.0738 g、84%) が得られた。

#### 【0330】

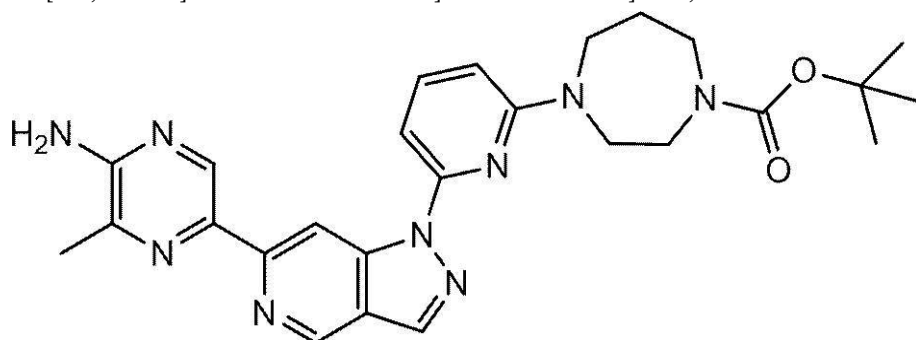
工程B：tert-ブチル4-[6-(6-トリブチルスタニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジ  
ル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.234 mmol; 529.4 mg) の  
1,4-ジオキサン (40 mL) 中混合物にアルゴン下で塩化リチウム (7.406 mmol;  
314.0 mg)、ビス(トリブチルスズ) (1.481 mmol; 904.5 mg;  
0.7879 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.0617  
2 mmol; 56.52 mg) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (0.1481 mmol;  
41.54 mg) を添加した。得られた混合物を圧力管に密閉し、120℃で一晩加  
熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをDCMで  
洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から40% EtOAcで溶出するシリカ  
上で精製すると、透明な油 (400.0 mg, 47%) としてtert-ブチル4-[6-(  
6-トリブチルスタニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジ  
ル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。

#### 【0331】

工程C: tert-ブチル4-[6-[6-(5-アミノ-6-メチル-ピラジン-2-イル)ピラゾ  
ロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-[6-(6-トリブチルスタニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル  
)]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.5852 mmol; 40  
0 mg)、5-ブロモ-3-メチル-ピラジン-2-アミン (1.170 mmol; 220.1  
mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.1405 mmol; 39.39 mg) 及び  
トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.05852 mmol; 53.5  
9 mg) のN,N-ジメチルセトアミド (30 mL) 中混合物をアルゴンで1分間パージし  
た。反応混合物をBiotageマイクロ波管に密閉し、マイクロ波下150℃で45分  
間加熱した。混合物をEtOAcと水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をDCM中1  
0% MeOHで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチル4-[6-[6-(5-アミノ-  
6-メチル-ピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,  
4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (115.0 mg, 39%) が得られた。

#### 【0332】

工程D: tert-ブチル4-[6-[6-(5-アミノ-6-メチル-ピラジン-2-イル)ピラゾ  
ロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート  
(0.2293 mmol; 115 mg) のメタノール (10 mL) 中溶液に1,4-ジオキ  
サン (5 mL) 中4.0 M塩酸を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合  
物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (4.0 mg, 4.

3 %) として 208 が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 402.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0333】

実施例 109 (S)-5-(1-(6-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1  
H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)-3-メチルピラジン-2-アミン 209

実施例 108 の手順に記載される手順に従い、(S)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメートで始めると、209 が 4 工程で灰白色固体 (52.8 mg、56 %) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.34 - 9.29 (s, 1H), 9.20 - 9.13 (s, 1H), 8.89 - 8.84 (s, 1H), 8.58 - 8.54 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (dd, J = 17.5, 6.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.74 (dt, J = 22.9, 9.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 402.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0334】

実施例 110 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサミン 210

化合物 210 は、4 つのジアステレオマーの混合物の SFC キラル分離からの第 3 のピークとして得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 386.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 4H).

【0335】

実施例 111 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサミン 211

化合物 211 は、4 つのジアステレオマーの混合物の SFC キラル分離からの第 1 のピークとして得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 386.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.72 (m, 4H).

【0336】

実施例 112 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサミン 212

化合物 212 は、4 つのジアステレオマーの混合物の SFC キラル分離からの第 2 のピークとして得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 386.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.95 (dd, J = 27.3, 12.1 Hz, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 22.9, 10.7 Hz, 1H).

【0337】

実施例 113 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサミン 213

化合物 213 は、4 つのジアステレオマーの混合物の SFC キラル分離からの第 4 のピークとして得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 386.1。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.04 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.27 - 2.02 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 25.3, 12.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.39 (m, 3H).

【0338】

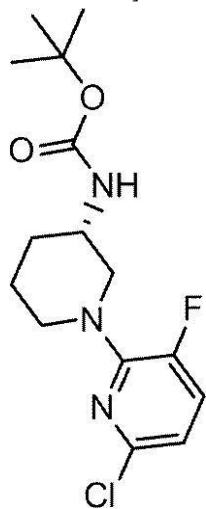
実施例 114 1-[6-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 214

実施例 23 の調製の手順に従うと、214 が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 399.1。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 21.9, 13.3$  Hz, 6H), 3.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)。

### 【0339】

実施例 115 (S)-1-(3-フルオロ-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン 215

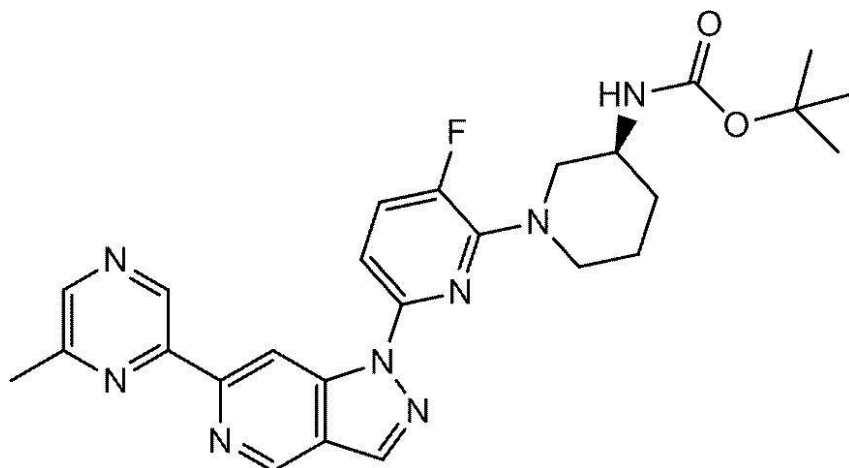
工程 A: tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート



2,6-ジクロロ-3-フルオロ-ピリジン (3.802 mmol; 631.1 mg)、tert-ブチル N-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (3.992 mmol; 799.6 mg)、炭酸カリウム (7.605 mmol; 1051 mg)、N,N'-ジメチルエタレンジアミン (0.3802 mmol; 33.52 mg; 0.0409 mL) 及びヨウ化銅(I) (3.802 mmol; 724.1 mg) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、圧力管に密閉し、105℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで、Celite を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中 0 から 20% EtOAc で溶出するシリカ上で精製すると、白色固体として tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート (279.2 mg, 22%) が得られた。

### 【0340】

工程 B: tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.83325

mmol; 176 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート(0.8378 mmol; 276.3 mg)、炭酸セシウム(1.6665 mmol; 543.00 mg)、キサントホス(0.14165 mmol; 84.500 mg)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.083325 mmol; 77.074 mg)の1,4-ジオキサン(10 mL)中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、110℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[3-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(113.1 mg, 16%)が得られた。

10

## 【0341】

工程C: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(0.1345 mmol; 113.1 mg)のTFA(1 mL)及びジクロロメタン(4 mL)中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体(42.7 mg, 77%)として215が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 - 9.55 (s, 1H), 9.47 - 9.43 (s, 1H), 9.33 - 9.30 (s, 1H), 8.69 - 8.65 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.26 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (d, J = 10.5 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 405.1 [M+H]<sup>+</sup>

20

## 【0342】

実施例116 8-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン216

実施例23の調製の手順に従うと、216が得られた。MS (ESI) m/z: 427.1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 3H)。

30

## 【0343】

実施例117 1-[6-(2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン217

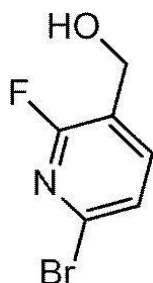
実施例23の調製の手順に従うと、217が得られた。MS (ESI) m/z: 399.1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

## 【0344】

実施例118 (S)-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール218

40

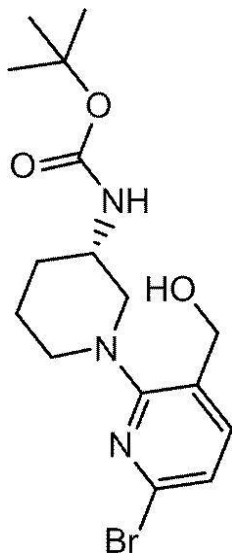
工程A: (6-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジル)メタノール



THF (40 mL) 中ジイソプロピルアミン (22.001 mmol; 2240 mg; 3.13 mL) に0℃でヘキサン (24.001 mmol; 9.6 mL) 中N-ブチルリチウム (2.5 mol/L) を添加した。反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで、-78℃に冷却した。THF (10 mL) 中2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン (20.001 mmol; 3520.0 mg) を滴加した。混合物を-78℃で2.5時間攪拌した。パラホルムアルデヒド (40.002 mmol; 3603.3 mg) を迅速に添加した。混合物を室温に加温させ、一晚攪拌した。水を用いて反応をクエンチした。層を分離した。水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をヘプタン中0から50% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると(6-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジル)メタノール (1.4888 g, 36%) が得られた。

#### 【0345】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



密閉圧力バイアル内の(6-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジル)メタノール (1.766 mmol; 363.8 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (2.649 mmol; 530.5 mg) 及びN-メチルモルホリン (5.298 mmol; 541 mg; 0.588 mL) の1-メチル-2-ピロリジノン (10 mL) 中混合物を130℃で4時間加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[6-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (546.3 mg, 80%) が得られた。

#### 【0346】

工程C: 実施例86に記載される手順に従い、6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びtert-ブチルN-[(3S)-1-[6-ブロモ-3-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートで始めると、218が2工程で灰白色固体 (40.8 mg, 68%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 - 9.73 (s, 1H), 9.49 - 9.45 (s, 1H), 9.34 - 9.31 (s, 1H), 8.69 - 8.67 (s, 1H),

10

20

30

40

50

8.64 - 8.61 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.52 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.92 (s, 1H), 2.74 - 2.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.64 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 417.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0347】

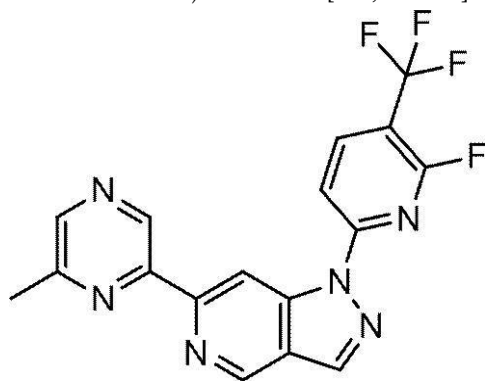
実施例119 1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール219

密閉圧力バイアル内の1-[6-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.213 mmol; 79.9 mg)、1,4-ジアゼパン-6-オール二臭化水素酸塩 (1.07 mmol; 297 mg) 及び炭酸セシウム (2.13 mmol; 696 mg) のDMSO (2 mL) 及びIPA (4 mL) 中混合物を120℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celite (登録商標) を通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (10.8 mg、11%) として219が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 - 9.53 (s, 1H), 9.48 - 9.43 (s, 1H), 9.38 - 9.33 (s, 1H), 8.79 - 8.75 (s, 1H), 8.66 - 8.62 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (s, 1H), 3.98 - 3.88 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.75 - 3.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (dd, J = 13.6, 5.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 471.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0348】

実施例120 (S)-1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン120

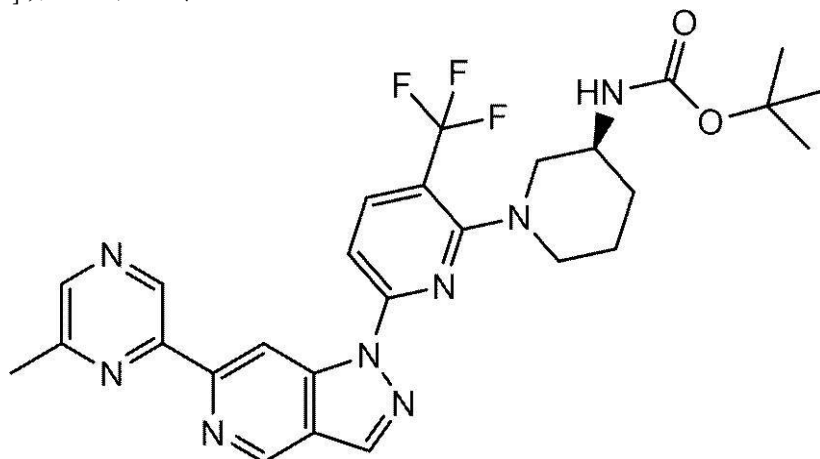
工程A: 1-[6-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (1.008 mmol; 213.0 mg) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中混合物に0℃で水素化ナトリウム (鉍物油中60%; 1.210 mmol; 48.40 mg) を添加した。得られた混合物を10分間攪拌した。次いで、2,6-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.008 mmol; 184.6 mg) を添加した。反応物を攪拌し、室温に加温させ、4時間攪拌した。水を用いて混合物をクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで、濃縮した。残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製した。1-[6-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが最も豊富な異性体 (173.6 mg、46%) として得られた。

## 【0349】

工程B: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



10

密閉圧力バイアル内の1-[6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン (0.0876 mmol; 59.7 mg)、*tert*-ブチルN-[(3*S*)-3-ピペリジル]カルバメート (0.263 mmol; 52.6 mg) 及びN-メチルモルホリン (0.263 mmol; 26.9 mg; 0.0292 mL) の1-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) 中混合物を120℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、白色固体 (37.0 mg、65%) として*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメートが得られた。

20

## 【0350】

工程C: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.0569 mmol; 37.0 mg) のメタノール (5 mL) 及び1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩化水素中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (31.0 mg、81%) として220が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.63 (s, 1H), 9.48 - 9.45 (s, 1H), 9.36 - 9.33 (s, 1H), 8.78 - 8.75 (s, 1H), 8.65 - 8.62 (s, 1H), 8.27 - 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (dd, J = 24.1, 11.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.80 (dd, J = 24.6, 13.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.00 - 1.88 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.22 (dd, J = 20.5, 8.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 455.1 [M+H]<sup>+</sup>

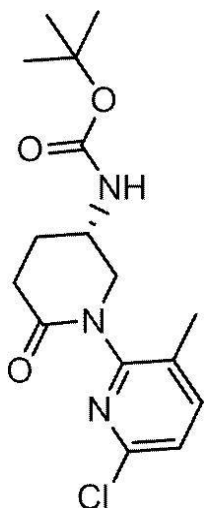
30

## 【0351】

実施例121 (5*S*)-5-アミノ-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン221

工程A: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-クロロ-3-メチル-2-ピリジル)-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート

40



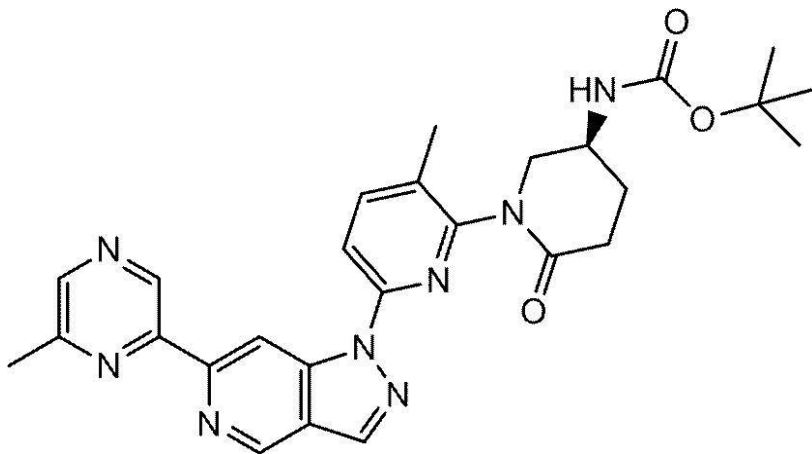
10

ジオキサン 12 mL 中に 2-ブロモ-6-クロロ-3-メチルピリジン (487 mg、2.24 mmol)、tert-ブチル N-[(3S)-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (400 mg、1.87 mmol)、ヨウ化銅(I) (356 mg、1.87 mmol)、炭酸カリウム (310 mg、2.24 mmol) 及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (329 mg、3.73 mmol) を含有する溶液を 110℃ で 18 時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過し、濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc で溶出する EtOAc/ヘプタン) によって精製すると、所望の生成物 350 mg 38% 収率が得られた。MS (ESI) m/z: 340.1。

20

## 【0352】

工程 B: tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート



30

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (150 mg、0.710 mmol)、tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-クロロ-3-メチル-2-ピリジル)-6-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (497 mg、1.42 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (65 mg、0.071 mmol)、キサントホス (84 mg、0.14 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (140 mg、1.42 mmol) のトルエン 3.0 mL 中混合物を 110℃ で 18 時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH で溶出する EtOAc/ヘプタン、次いで MeOH/DCM) によって精製すると、所望の生成物 75 mg 20% 収率が得られた。MS (ESI) m/z: 515.1。

40

## 【0353】

工程 C: tert-ブチル N-[(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-6-オキソ-3-ピペリジル]カル

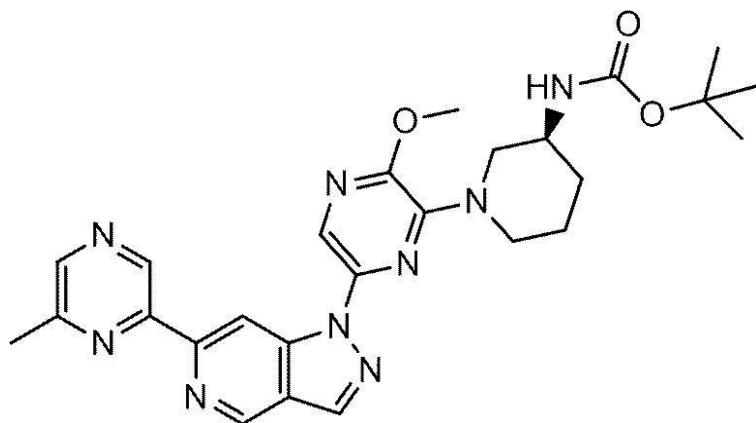
50

ルバメート（63 mg、0.12 mmol）の1,4-ジオキサン（2.0 ml、8.0 mmol）中塩化水素（4 mol/l）及び1,4-ジオキサン2.0 mL中溶液を室温で18時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮した。粗製生成物を逆相HPLCに供すると、221 15 mg 29%収率が得られた。MS (ESI) m/z: 415. 1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.59 (d, J = 33.7 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.68 (t, J = 18.2 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.85 (s, 2H)。

#### 【0354】

実施例122 (3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン222 10

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（80 mg; 0.38 mmol）、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-ブロモ-3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメート（181 mg、0.4550 mmol）、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)（35 mg、0.038 mmol）、キサントホス（45 mg、0.076 mmol）及びナトリウムtert-ブトキシド（75 mg、0.76 mmol）のトルエン3.0 mL中混合物を110℃で18時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（75% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン）によって精製すると、所望の生成物112 mg 57%収率が得られた。MS (ESI) m/z: 518. 1。

#### 【0355】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート（75 mg、0.15 mmol）のジクロロメタン4.0 ml及びトリフルオロ酢酸（0.80 mL、10 mmol）中溶液を室温で4時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると、41%収率で222（25 mg）が得られた。MS (ESI) m/z: 418. 2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.24 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 24.2, 12.0 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.94 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

#### 【0356】

実施例123 3-[(3S)-3-アミノ-1-ピペリジル]-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-オール223

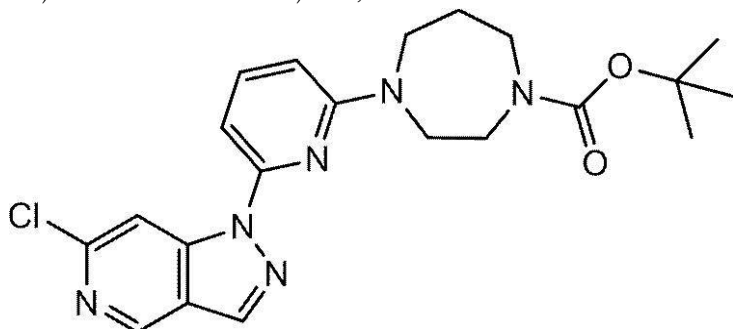
tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート（30 mg、0.058 mmol）の1,4-ジオキサン（1.0 ml、4.0 mmol）中 50

塩化水素（4 mol / l）及び1,4-ジオキサン1.0 mL中溶液を室温で2日間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると223（7 mg、27%収率）が得られた。MS（ESI）m/z：404.1。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO） $\delta$  9.44 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.74 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.88 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 9.5 Hz, 1H)。

【0357】

実施例124 1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン224

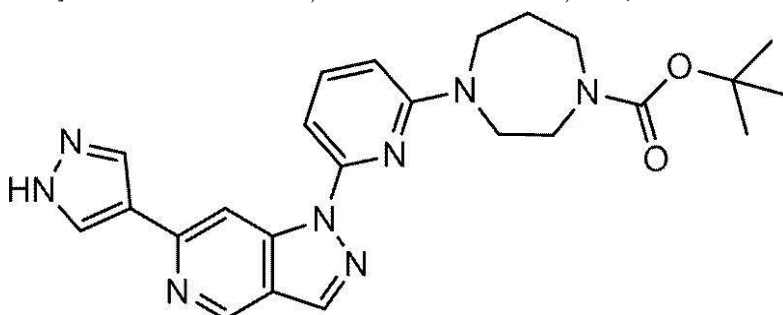
工程A：tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



実施例45からのtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（2.55 g、7.16 mmol）及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（1.0 g、6.51 mmol）の1,4-ジオキサン（20 mL）中混合物にCuI（494 mg、2.6 mmol）、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（3.6 g、26 mmol）及びN<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（460 mg、5.2 mmol）を添加した。混合物を100℃で3時間加熱し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc（2/1）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体（1.6 g、57%）としてtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS（ESI）m/z：429 [M+H]<sup>+</sup>。

【0358】

工程B：tert-ブチル4-(6-(6-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（500 mg、1.16 mmol）、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（679 mg、3.5 mmol）、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（47.5 mg、0.058 mmol）及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液（2.0 M、3 L）の1,4-ジオキサン（10 mL）中懸濁液を窒素下100℃で16時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc（1/1）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体（360 mg、67%）として

*tert*-ブチル 4-(6-(6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 461 [M+H]<sup>+</sup>。

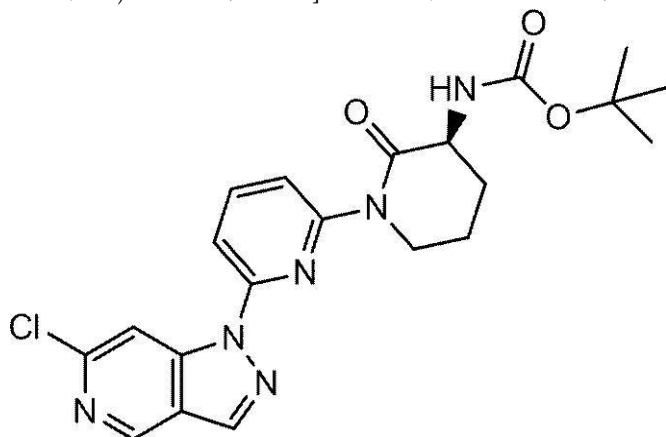
【0359】

工程C: 4-(6-(6-(1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (440 mg、0.93 mmol) の HCl/MeOH 溶液 (2 M、10 mL) 中溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取 HPLC によって精製すると、黄色固体 (180 mg、51.8%) として 224 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.095-9.098 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.69 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.13-7.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.55-6.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.90-3.91 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 3.78-3.87 (m, 6H), 3.01-3.05 (t, *J* = 13 Hz, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 375 [M+H]<sup>+</sup>。

【0360】

実施例 125 (3*S*)-3-アミノ-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-2-オン 225

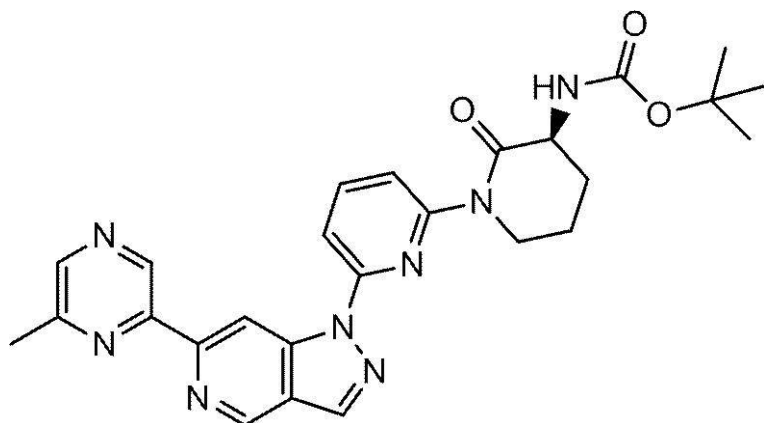
工程A: *tert*-ブチル N-[(3*S*)-1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-2-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート



1-(6-ブromo-2-ピリジル)-6-クロロ-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン (200 mg、0.646 mmol)、*tert*-ブチル N-[(3*S*)-2-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (166 mg、0.775 mmol)、ヨウ化銅(I) (123 mg、0.646 mmol)、炭酸カリウム (107 mg、0.775 mmol) 及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (114 mg、1.29 mmol) を含有する溶液を 110 °C で4時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過し、濃縮した。粗製生成物を i s c o カラム (70% EtOAc で溶出する EtOAc/Hep) によって精製すると、所望の生成物 135 mg 47% 収率が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 443.1。

【0361】

工程B: *tert*-ブチル N-[(3*S*)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート



10

tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-(6-クロロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-2-ピリジル]-2-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (125mg、0.282mmol) 及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (32mg、0.028mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド5.0mL中溶液にトリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナン (145mg、0.565mmol) を添加した。反応混合物をCEMマイクロ波下145℃で40分間加熱した。反応混合物を、celiteを通して濾過し、濃縮した。粗製生成物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を次の工程に持ち越した。MS (ESI) m/z: 501.1。

20

## 【0362】

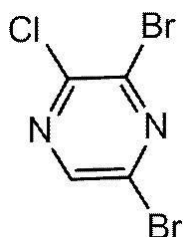
工程C: tert-ブチルN-[(3S)-1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-2-オキソ-3-ピペリジル]カルバメート (140mg、0.280mmol) のジクロロメタン4.0mL及びトリフルオロ酢酸 (0.80ml、10mmol) 中溶液を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、水で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。水性層を、1M NaOHを用いてpH10に塩基性化し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を逆相HPLCに供すると225 (44mg、39%収率) が得られた。MS (ESI) m/z: 401.1。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.24 (dt, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (ddd, J = 23.0, 10.6, 5.1 Hz, 1H)。

30

## 【0363】

実施例126 (3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン226

工程A: 3,5-ジブromo-2-クロロ-ピラジン



40

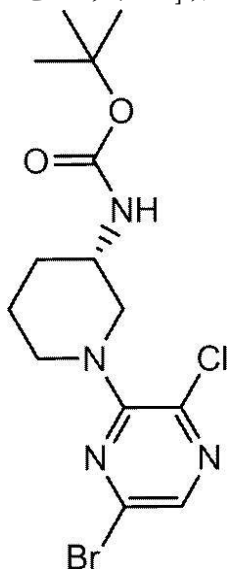
3,5-ジブromoピラジン-2-アミン (1.00g、3.95mmol) のジクロロメタン6.0ml中溶液に0℃でジクロロメタン (3.95mL、3.95mmol) 中四塩化チタン (1mol/l)、次いで、亜硝酸tert-ブチル (1.05mL、7.91mmol) を滴加した。反応物を室温に加温し、次いで、TiCl4を更に1当量添加し、1時間攪拌した。水を用いて反応をクエンチし、DCMで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を次の工程に持ち越

50

した。MS (ESI)  $m/z$ : 272. 2。

【0364】

工程B: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-ブロモ-3-クロロ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメート



10

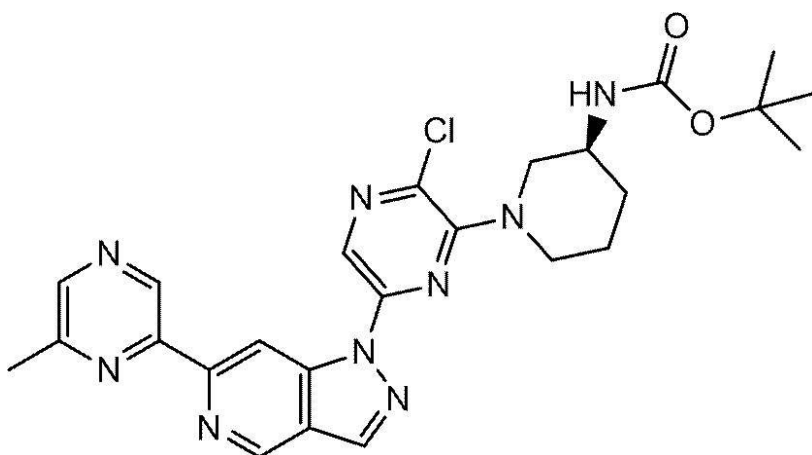
メチルスルホキシド5.0 mL中に3,5-ジブロモ-2-クロロピラジン(1.03 g、3.60 mmol)及び*tert*-ブチルN-[(3*S*)-3-ピペリジル]カルバメート(600 mg、3.00 mmol)を含有する溶液を85℃で加熱した。水を用いて反応をクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(35% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製すると、所望の生成物350 mg 30%収率が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 393. 2。

20

【0365】

工程C: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート

30



40

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン(110 mg、0.52 mmol)、*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-ブロモ-3-クロロ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメート(252 mg、0.62 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(47 mg、0.052 mmol)、キサントホス(62 mg; 0.10 mmol)及びナトリウム*tert*-ブトキシド(103 mg、1.04 mmol)のトルエン5.0 mL中混合物を110℃で18時間攪拌した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(75% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン)によって精製すると、所望の生成物11

50

2 mg 41%収率が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 523. 2。

【0366】

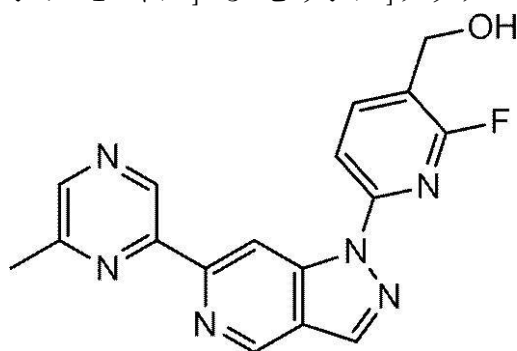
工程D: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート (30 mg, 0.057 mmol) のジクロロメタン 4.0 ml 及びトリフルオロ酢酸 (0.80 ml, 10 mmol) 中溶液を室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、水で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。水性層を、1M NaOHを用いてpH10に塩基性化し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を逆相HPLCに供すると226 (12 mg, 49%収率) が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 422. 1。

10

【0367】

実施例127 (S)-1-(3-(ジフルオロメチル)-6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン 27

工程A: [2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-ピリジル]メタノール



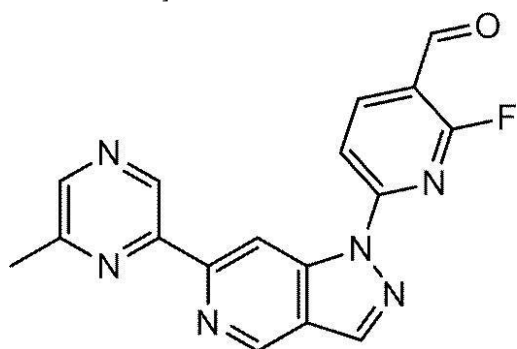
20

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (2.000 mmol; 422.4 mg)、(6-ブロモ-2-フルオロ-3-ピリジル)メタノール (2.400 mmol; 494.4 mg)、炭酸カリウム (4.000 mmol; 552.8 mg)、ヨウ化銅(I) (2.000 mmol; 380.9 mg) 及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.2000 mmol; 17.81 mg; 0.0217 mL) の1,4-ジオキサン (15 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、圧力管に密閉し、105℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると[2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-ピリジル]メタノール (79.5 mg, 12%) が得られた。

30

【0368】

工程B: 2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボアルデヒド



40

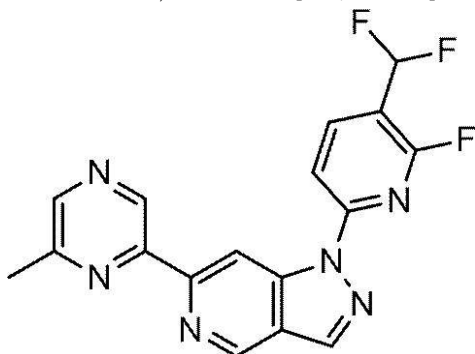
ジクロロメタン (10 mL) 中[2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-ピリジル]メタノール (0.236 mmol; 79.5 mg) にデス・マーチン・ペルヨージナン (0.355 mmol; 155 mg) を

50

添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、淡黄色固体(69.7mg、88%)として2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-3-カルバルデヒドが得られた。

【0369】

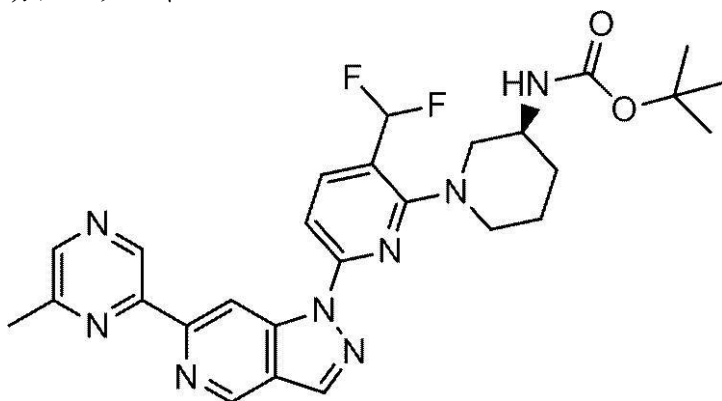
工程C：1-[5-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



2-フルオロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン-3-カルバルデヒド(0.208mmol; 69.7mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。DEOXO-FLUOR(登録商標)(1.04mmol; 231mg; 0.19mL)をゆっくり添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると1-[5-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(34.8mg、47%)が得られた。

【0370】

工程D：tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-(ジフルオロメチル)-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



密閉圧力バイアル内の1-[5-(ジフルオロメチル)-6-フルオロ-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.0977mmol; 34.8mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート(0.147mmol; 29.3mg)及びN-メチルモルホリン(0.244mmol; 24.9mg; 0.0271mL)の1-メチル-2-ピロリジノン(3mL)中混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[3-(ジフルオロメチル)-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート(約52.4mg、100%)が得られた。

【0371】

工程E：tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-(ジフルオロメチル)-6-[6-(6-メチル

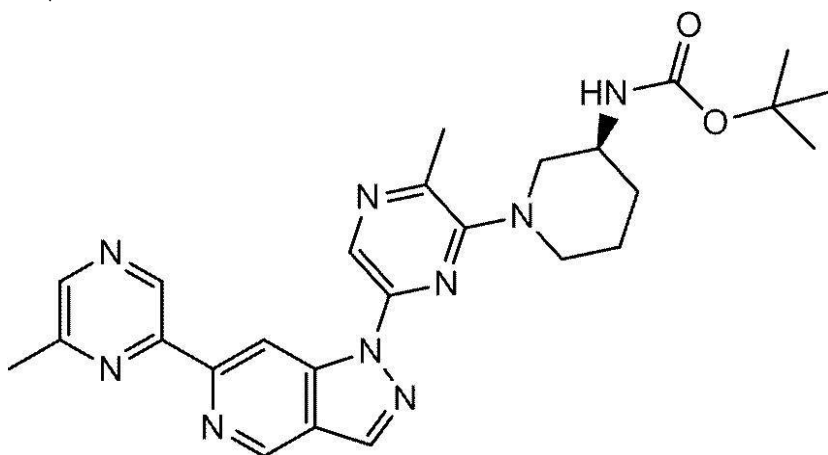
ピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.0977 mmol; 52.4 mg) のTFA (1 mL) 及びジクロロメタン (4 mL) 中混合物を室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (17.5 mg、40%) として228が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.73 - 9.66 (s, 1H), 9.48 - 9.42 (s, 1H), 9.36 - 9.29 (s, 1H), 8.76 - 8.72 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.05 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (dd, J = 17.4, 12.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.94 - 2.86 (dd, J = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.61 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.67 (dd, J = 16.0, 6.7 Hz, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 437.1 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 【0372】

実施例128 (3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン228

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート



20

tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-クロロ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート (50 mg、0.096 mmol)、トリメチルボロキシ (36 mg、0.29 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (8.0 mg、0.0095 mmol) のアセトニトリル2.0 mL中溶液に水 (0.19 mL、0.19 mmol) 中1.00 M炭酸ナトリウム及び水 (0.19 mL、0.19 mmol) 中1.00 M酢酸カリウムを添加した。反応混合物をマイクロ波下140℃で40分間加熱した。反応物を、celiteを通して濾過した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (80% EtOAcで溶出するEtOAc/ヘプタン) によって精製すると、所望の生成物34 mg 70%収率が得られた。MS (ESI) m/z: 502.2。

30

40

## 【0373】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート (34 mg、0.068 mmol) の1,4-ジオキサン (2.0 mL、8.0 mmol) 中塩化水素 (4 mmol/l) 及び1,4-ジオキサン2.0 mL中溶液を室温で18時間攪拌した。粗製生成物を逆相HPLCに供すると228 (15 mg、56%収率) が得られた。MS (ESI) m/z: 402.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 3.67 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.73 (dd, J = 12.1, 9.1 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.94 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J =

50

11.1 Hz, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H).

【0374】

実施例129 (R)-1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール229

実施例124に記載される手順に従い、1,4-ジアゼパン-6-オール、2-ブロモ-6-フルオロピリジン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、229が6工程で黄色固体(40mg、24.1%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.14-7.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.61-6.64 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 6H), 3.55-3.66 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 3H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 391 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0375】

実施例130 4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-4-オール230

tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(200mg、0.41mmol)のMeOH中HCl溶液(2.0M、10ml)中溶液を室温で1時間攪拌し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、淡黄色固体(30mg、31%)として230が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.89 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.56-7.58 (t, J = 9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.10-3.13 (t, J = 13 Hz, 1H), 2.81-2.83 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.37-2.46 (m, 3H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.82-1.85 (t, J = 14.5 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0376】

実施例131 (S)-1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール231

実施例124に記載される手順に従い、1,4-ジアゼパン-6-オール、2-ブロモ-6-フルオロピリジン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、231が6工程で黄色固体(43mg、23.5%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.14-7.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.61-6.64 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 6H), 3.55-3.66 (m, 2H), 2.98-3.04 (m, 3H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 391 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0377】

実施例132 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピロリジン-3,4-ジオール232

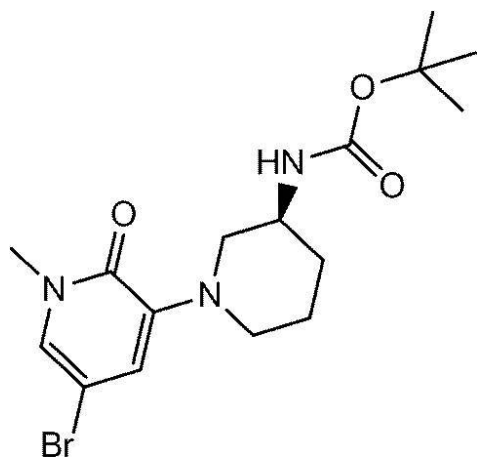
実施例23の調製の手順に従うと、232が得られた。MS (ESI) m/z: 390.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

40

【0378】

実施例133 (S)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2(1H)-オン233

工程A: tert-ブチルN-[(3S)-1-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート



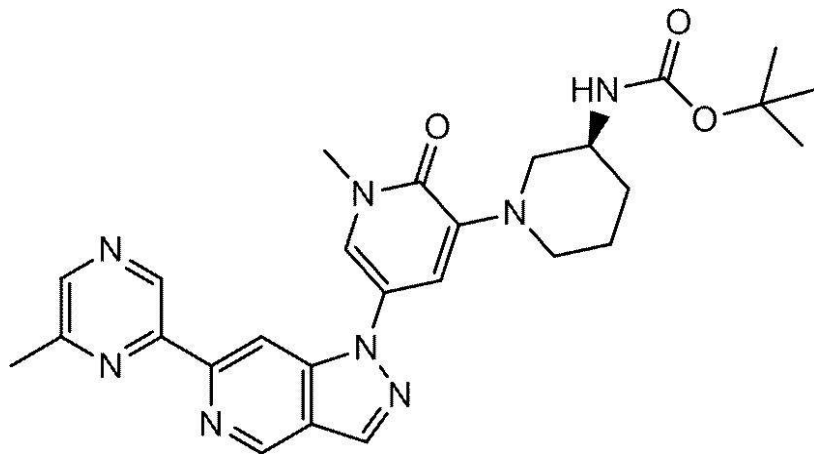
10

3,5-ジブロモ-1-メチル-ピリジン-2-オン (2.000 mmol; 533.8 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (2.00 mmol; 401 mg)、炭酸セシウム (4.0 mmol; 1303 mg)、キサントホス (0.3400 mmol; 202.8 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.2000 mmol; 185.0 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、110℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、黄色固体 (458.6 mg、59%) として tert-ブチルN-[(3S)-1-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメートが得られた。

20

## 【0379】

工程B: tert-ブチルN-[(3S)-1-[1-メチル-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-3-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート



30

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.49711 mmol; 105 mg)、tert-ブチルN-[(3S)-1-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-3-ピペリジル]カルバメート (0.59653 mmol; 230.4 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.049711 mmol; 4.382 mg; 0.00495 mL)、ヨウ化銅 (0.49711 mmol; 95.629 mg) 及び炭酸カリウム (0.99422 mmol; 138.79 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、100℃で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から6% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると tert-ブチルN-[(3S)-1-[1-メチル-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-3-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (116 mg、45%) が得られた。

40

50

## 【0380】

工程C: *tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-メチル-5-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-1-イル]-2-オキソ-3-ピリジル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.2245 mmol; 116.0 mg) のTFA (1 mL) 及びジクロロメタン (4 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (51.6 mg、54%) として233が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 - 9.40 (s, 1H), 9.36 - 9.30 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (s, 2H), 8.48 - 8.40 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.52 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 417.2 [*M*+H]<sup>+</sup>

10

## 【0381】

実施例134 (R)-1-(3-メトキシ-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ピラゾロ-[4,3-*c*]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール234

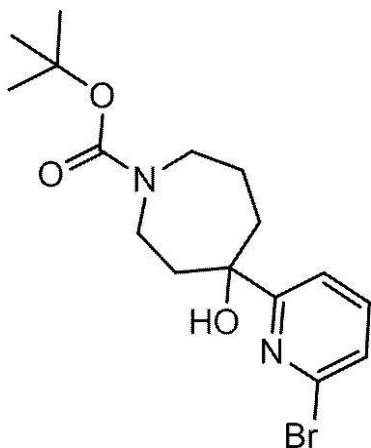
実施例88に記載される手順に従い、6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシピリジン及び1,4-ジアゼパン-6-オールで始めると、234が6工程で黄色固体 (40 mg、16.5%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.19-5.24 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H); MS (ESI) *m/z*: 489 [*M*+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0382】

実施例135 1-(6-(アゼパン-4-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン235

工程A: *tert*-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート



30

2,6-ジブロモピリジン (0.2 g、0.84 mmol) のEt<sub>2</sub>O (20 mL) 中溶液に-78°Cで*n*-BuLiのヘキサン中2.5 M溶液 (3.7 mL、0.928 mmol) を30分にわたって添加した。混合物を-78°Cで30分間攪拌した。これに、Et<sub>2</sub>O (20 mL) 中*tert*-ブチル4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート (180 mg、0.84 mmol) を15分にわたって滴下した。混合物を1時間攪拌した後、これにH<sub>2</sub>O (100 mL) を添加した。水性層をEtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をNaOHの10%溶液及び食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (9:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、油 (200 mg、62.5%) として*tert*-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパ

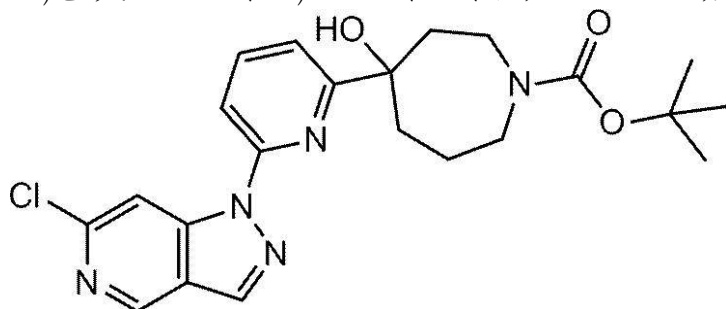
40

50

ン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ 。

【0383】

工程B: tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート



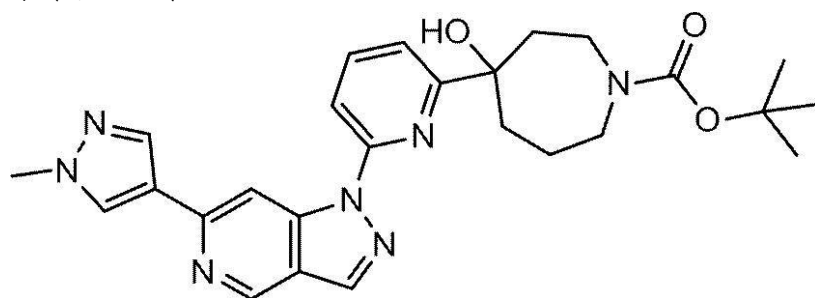
10

tert-ブチル4-(6-ブromoピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (792 mg, 2.4 mmol) 及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (300 mg, 1.94 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物にCuI (150 mg, 0.78 mmol)、 $K_2CO_3$  (1.08 g, 7.8 mmol) 及び $N^1, N^2$ -ジメチルエタン-1,2-ジアミン (138 mg, 1.56 mmol) を添加した。混合物を100℃で3時間加熱し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を、石油エーテル/EtOAc (4/1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (550 mg, 58%) としてtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 444  $[M+H]^+$ 。

20

【0384】

工程C: tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキシレート



30

tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート (500 mg, 1.12 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (350 mg, 1.69 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (50 mg, 0.06 mmol) 及び $Na_2CO_3$  水溶液 (2.0 M, 2.0 mL) の1,4-ジオキサン (30 mL) 中懸濁液を窒素下100℃で18時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/EtOAc (2/1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色油 (500 mg, 91%) としてtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 490  $[M+H]^+$ 。

40

【0385】

工程D: tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキシレート (140 mg, 0.29 mmol) 及び $SOCl_2$  (10 mL) の混合物を

50

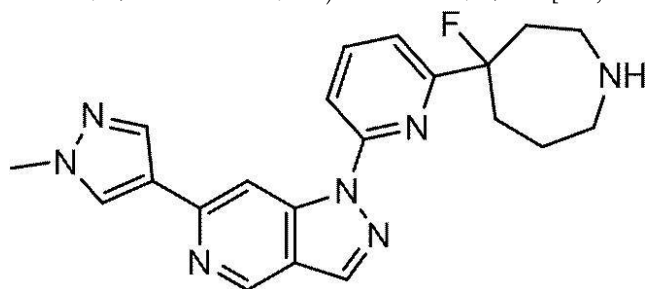
室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物にMeOH(10mL)及び10%Pd/C(0.1g)を添加した。混合物を水素(40psi)下室温で5時間撹拌し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、混合物を、Celiteを用いて濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、淡黄色固体(8mg、7.4%)として235のギ酸塩が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 9.15(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.416-8.421(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.96-7.99(t, J = 15.5 Hz, 1H), 7.82-7.83(d, J = 8 Hz, 1H), 7.26-7.28(d, J = 7 Hz, 1H), 4.08-4.22(m, 3H), 3.13-3.31(m, 6H), 2.24(s, 1H), 2.17-2.19(d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96-2.03(m, 3H); MS(ESI) m/z: 374 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0386】

実施例136 1-(6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンギ酸塩236

工程A: 1-(6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



20

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼパン-1-カルボキシレート(150mg、0.3mmol)のDCM(5mL)中溶液に三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST、0.12mL、0.9mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮すると、淡黄色油(130mg、87%)として1-(6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。MS(ESI) m/z: 493 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0387】

工程B: 1-(6-(4-フルオロアゼパン-4-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(120mg、0.24mmol)のMeOH中HCl溶液(2.0M、10mL)中溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、淡黄色固体(18mg、18.9%)として236が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 9.17(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.10-8.13(t, J = 16 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.95-7.97(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50-7.51(d, J = 8 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.07-3.29(m, 4H), 2.64-2.66(t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.22-2.30(m, 2H), 2.05-2.06(t, J = 6 Hz, 1H), 1.92(s, 1H); MS(ESI) m/z: 392 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0388】

実施例137 (S)-1-(3-メトキシ-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール237

実施例88に記載される手順に従い、6-ブromo-2-フルオロ-3-メトキシピリジン及び1,4-ジアゼパン-6-オールで始めると、237が6工程で黄色固体(40mg、16.3%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 9.14(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.42(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24

50

(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.18-5.24 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 489  $[M+H]^+$ .

### 【0389】

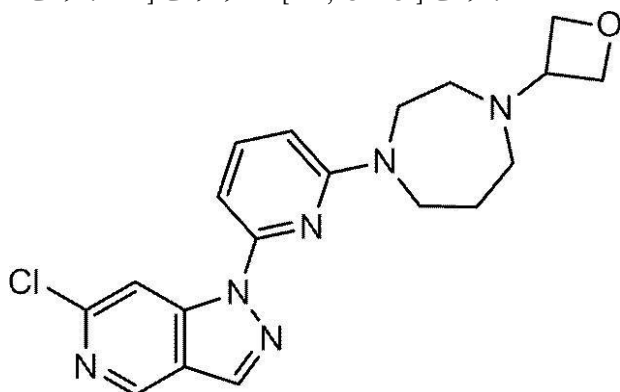
実施例138 (3S)-1-[3-シクロプロピル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピラジン-2-イル]ピペリジン-3-アミン238

実施例128の調製の手順に従うと、238が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 428.2.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 3.86 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.25 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 1.96 (d,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.34 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 1.09 (ddd,  $J = 24.4, 12.6, 5.7$  Hz, 4H).

### 【0390】

実施例140 6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-(6-(4-(オキセタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン240

工程A: 6-クロロ-1-[6-[4-(オキセタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-クロロ-1-[6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.4094 mmol; 134.6 mg)、オキセタン-3-オン (0.4912 mmol; 35.40 mg) 及びモレキュラーシーブ (4A) のジクロロエタン (12 ml) 中混合物を室温で4時間攪拌した。STAB (0.6141 mmol; 137.0 mg) を添加した。反応物を3日間攪拌した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から5% MeOHで溶出するシリカ上で精製すると6-クロロ-1-[6-[4-(オキセタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (99.2 mg、63%) が得られた。

### 【0391】

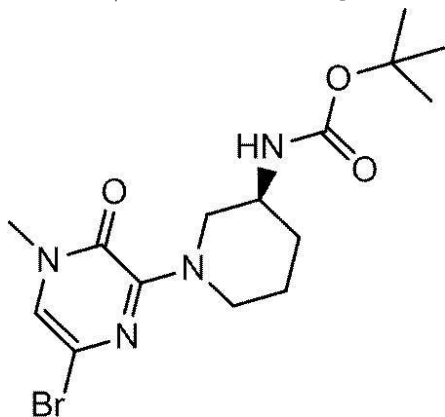
工程B: トリメチル-(6-メチルピラジン-2-イル)スタナン (0.387 mmol; 99.3 mg)、6-クロロ-1-[6-[4-(オキセタン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-2-ピリジル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.258 mmol; 99.2 mg) 及びパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン) (0.0258 mmol; 29.8 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 中混合物をアルゴンでパージした。反応混合物をBiotage圧力バイアルに密閉し、マイクロ波下150℃で45分間加熱した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から10% MeOHで溶出するシリカ上で精製した。この物質を逆相HPLCによって更に精製すると、灰白色固体 (23.3 mg、20%) として240が得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.66 - 9.61 (s, 1H), 9.47 - 9.44 (s, 1H), 9.33 - 9.30 (s, 1H), 9.06 - 9.03 (s, 0H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.52 - 8.50 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (td,  $J = 8.1, 3.4$  Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (dd,  $J = 8.3, 6.0$  Hz, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 3H), 4.41 - 4.33 (dt,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 3H), 3.98 - 3.86 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3

.67 - 3.60 (dt,  $J = 11.7, 5.8$  Hz, 2H), 2.67 - 2.63 (s, 2H), 2.62 - 2.59 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (dd,  $J = 11.3, 6.0$  Hz, 3H), 2.05 - 1.93 (dt,  $J = 18.5, 6.1$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 443.2  $[M+H]^+$

【0392】

実施例 141 (S)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン

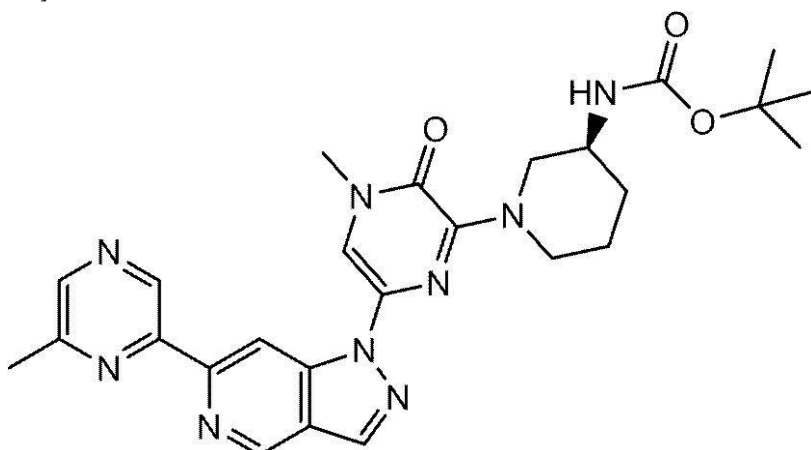
241  
工程 A: tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメート



3,5-ジブロモ-1-メチル-ピラジン-2-オン (2.025 mmol; 542.4 mg), tert-ブチル N-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (2.025 mmol; 405.5 mg)、炭酸セシウム (4.049 mmol; 1319 mg)、キサントホス (0.1721 mmol; 102.7 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.1012 mmol; 93.63 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、110℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から20% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、黄色固体 (451.0 mg, 58%) として tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメートが得られた。

【0393】

工程 B: tert-ブチル N-[(3S)-1-[4-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.49711 mmol; 105 mg)、tert-ブチル N-[(3S)-1-(6-ブロモ-4-メチル-3-オキソ-ピラジン-2-イル)-3-ピペリジル]カルバメート (0.6016 mmol; 233 mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.049711 mmol; 4.382 m

g ; 0.00495 mL)、ヨウ化銅 (0.49711 mmol ; 95.629 mg) 及び炭酸カリウム (0.99422 mmol ; 138.79 mg) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をアルゴンでパージし、次いで、密閉し、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、Celiteを通して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をDCM中0から%で溶出するシリカ上で精製するとtert-ブチルN-[(3S)-1-[4-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート (181.4 mg、70%) が得られた。

#### 【0394】

工程C: tert-ブチルN-[(3S)-1-[4-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-3-オキソ-ピラジン-2-イル]-3-ピペリジル]カルバメート (0.3505 mmol ; 181.4 mg) のTFA (1 mL) 及びジクロロメタン (4 mL) 中混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (28.1 mg、18%) として241が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 - 9.40 (s, 1H), 9.36 - 9.30 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (s, 2H), 8.48 - 8.40 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.52 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 418.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0395】

実施例142 (S)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン242

実施例124に記載される手順に従い、(S)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート、3,5-ジブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、242が4工程で黄色固体 (60 mg、18.1%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.80-2.81 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.78-1.79 (m, 1H), 1.61-1.62 (m, 1H), 1.28-1.34 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0396】

実施例143 (R)-3-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1-メチル-5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン243

実施例124に記載される手順に従い、(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート、3,5-ジブromo-1-メチルピラジン-2(1H)-オン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、243が4工程で黄色固体 (58 mg、17.9%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.80-2.81 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.78-1.79 (m, 1H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0397】

実施例145 (3S)-3-アミノ-1-[3-メチル-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピペリジル]ピペリジン-2-オン245

実施例121の調製の手順に従うと、245が得られた。MS (ESI) m/z: 41

10

20

30

40

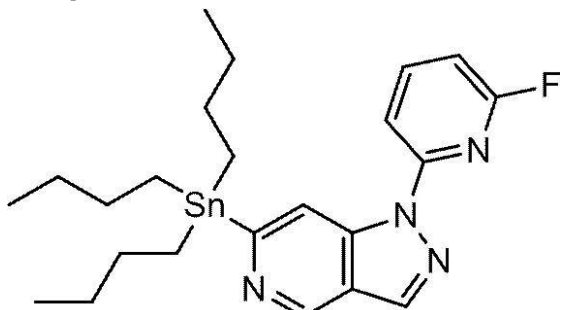
50

5. 1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.87 (s, 2H).

【0398】

実施例147 6-(1-(6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-アミン247

工程A: トリブチル-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]スタナン



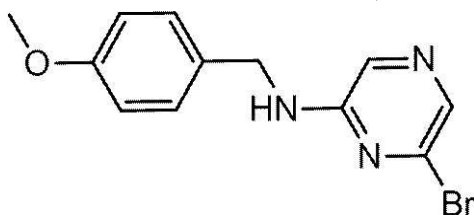
10

6-クロロ-1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン6 (3.1411 mmol; 781 mg) の1,4-ジオキサン (40 mL) 中混合物にアルゴン下塩化リチウム (18.847 mmol; 798.98 mg)、ビス(トリブチルスズ) (3.7693 mmol; 2301.7 mg; 2.005 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.15705 mmol; 143.82 mg) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (0.37693 mmol; 105.70 mg) を添加した。得られた混合物を圧力管に密閉し、120℃で一晩加熱した。混合物を、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をヘプタン中0から30% EtOAcで溶出するシリカ上で精製するとトリブチル-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]スタナン (1.0933 g、69%) が得られた。

20

【0399】

工程B: 6-ブロモ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン



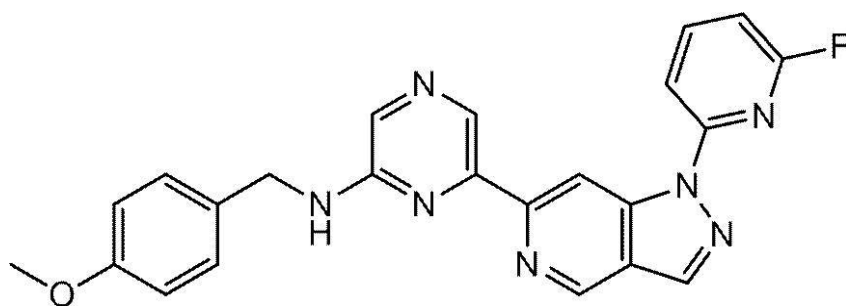
30

密閉圧力バイアル内の2,6-ジブロモピラジン (3.431 mmol; 816.1 mg)、(4-メトキシフェニル)メタンアミン (3.431 mmol; 470.6 mg; 0.4452 mL) 及びN-メチルモルホリン (8.577 mmol; 876 mg; 0.952 mL) の1-メチル-2-ピロリジノン (10 mL) 中混合物を100℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると6-ブロモ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン (768.8 mg、29%) が得られた。

40

【0400】

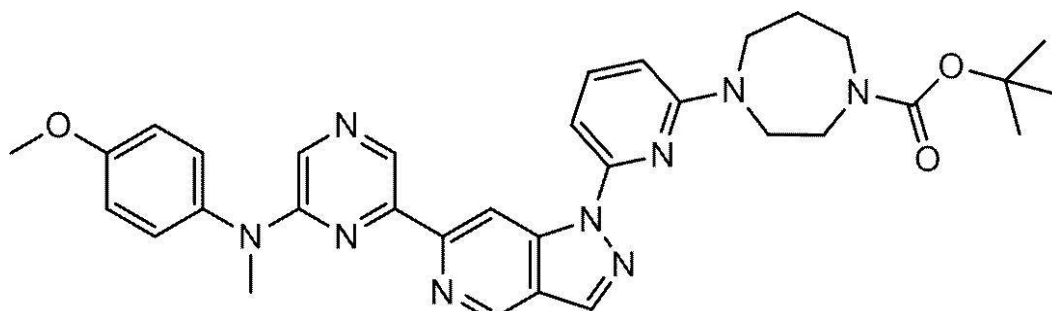
工程C: 6-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン



6-ブロモ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン (0.9932 mmol; 768.8 mg)、トリブチル-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]スタナン (2.173 mmol; 1093 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.1192 mmol; 33.42 mg) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.04966 mmol; 45.47 mg) のN,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 中混合物をアルゴンで1分間パージした。反応混合物を密閉し、マイクロ波下150℃で45分間加熱した。混合物をEtOAcと水に分配した。有機層を濃縮し、残留物をヘプタン中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、6-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン (316.3 mg、48%) が得られた。

#### 【0401】

工程D: tert-ブチル 4-[6-[6-[6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



密閉圧力バイアル内の6-[1-(6-フルオロ-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピラジン-2-アミン (0.479 mmol; 316.3 mg)、tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.958 mmol; 192 mg) 及びN-メチルモルホリン (1.20 mmol; 122 mg; 0.133 mL) の1-メチル-2-ピロリジノン (5 mL) 中混合物を110℃で一晩加熱した。混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮した。残留物をDCM中0から100% EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると、tert-ブチル 4-[6-[6-[6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (約291 mg、100%) が得られた。

#### 【0402】

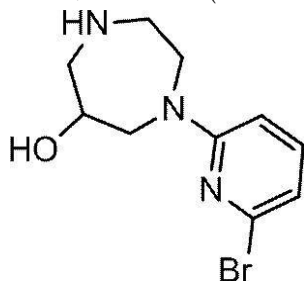
工程E: tert-ブチル 4-[6-[6-[6-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.4789 mmol; 291 mg) のジクロロメタン (5 mL) 中混合物に1,4-ジオキサン (5 mL) 中4.0 M塩化水素及びトリフルリン酸 (4.789 mmol; 733.3 mg; 0.4293 mL) を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆相HPLCによって精製すると、灰白色固体 (50.3 mg、27%) として247が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 - 9.41 (s, 1H), 9.26 - 9.22 (s, 1H), 8.76 - 8.73 (s, 1H), 8.64 - 8.58 (s, 1H), 7.

99 - 7.96 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.33 - 6.25 (s, 2H), 3.89 - 3.82 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 4H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z: 388.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0403】

実施例148 (S)-6-メチル-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール 248

工程A: 1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール



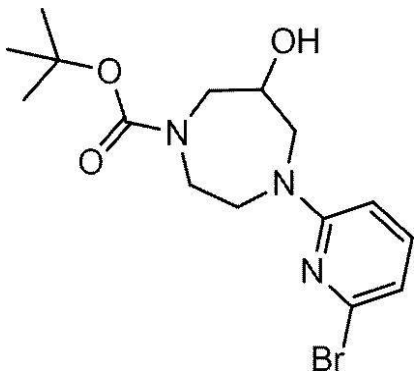
10

2-ブロモ-6-フルオロピリジン (845 mg、4.83 mmol) 及び 1,4-ジアゼパン-6-オール (560 mg、4.83 mmol) の EtOH (20 mL) 中混合物に DIPEA (5 mL) を添加した。反応混合物を 100 °C で 15 時間加熱し、これを LCMS によって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物質を更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 272 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0404】

工程B: tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



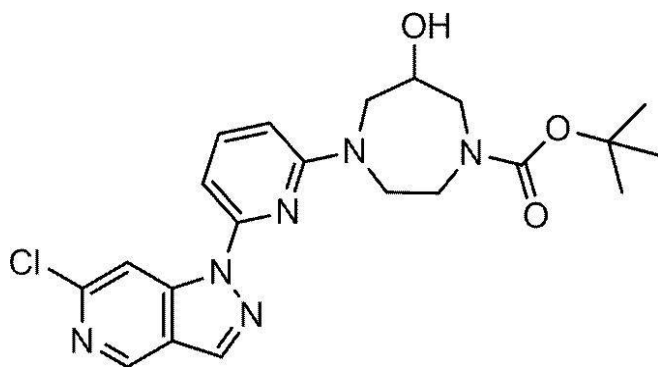
30

1-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール (900 mg、3.32 mmol) の MeOH (20 mL) 中混合物に TFA (5 mL)、引き続いて Boc<sub>2</sub>O (1.81 g、8.30 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、溶離溶媒として DCM:MeOH (20:1-10:1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (1.11 g、90%) として tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 372 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0405】

工程C: tert-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



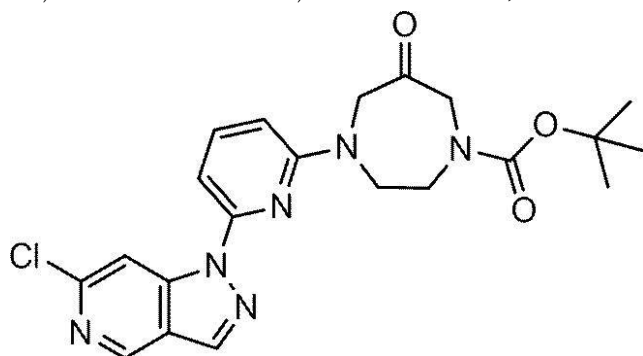
10

tert-ブチル 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (800 mg、2.16 mmol) 及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (330 mg、2.16 mmol) の 1,4-ジオキサン (25 mL) 中混合物に CuI (164 mg、0.86 mmol)、N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (240 mg、2.7 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (894 mg、6.48 mmol) を添加した。混合物を 100℃ で加熱し、これを LCMS によって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物質を、溶離溶媒として DCM:MeOH (20:1-10:1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (671 mg、70%) として tert-ブチル 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート が得られた。MS (ESI) m/z: 445 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0406】

工程 D: tert-ブチル 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



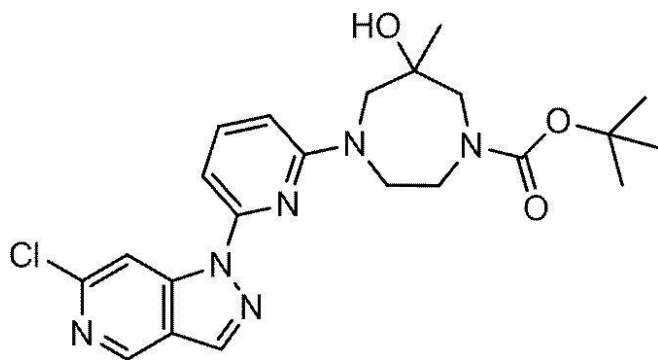
30

4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (650 mg、1.46 mmol) の DCM (20 mL) 中混合物に 0℃ で (1,1,1-トリアセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (1.24 g、2.92 mmol) を添加し、一晚攪拌した。食塩水 (40 mL) を用いて反応混合物をクエンチし、DCM (100 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/酢酸エチル (5% から 50%) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色油 (516 mg、80%) として 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート が得られた。MS (ESI) m/z: 443 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0407】

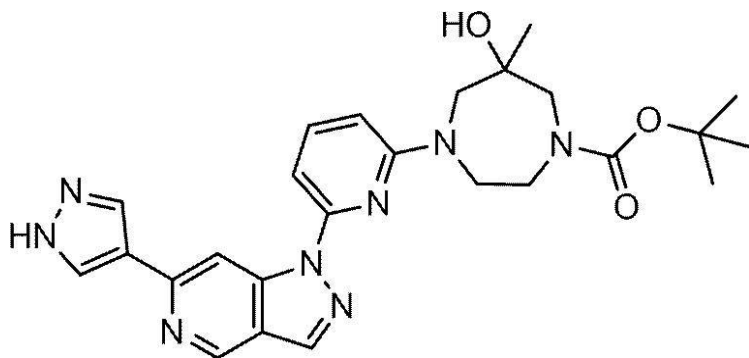
工程 E: tert-ブチル 4-((6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (460 mg、1.04 mmol) の THF (25 mL) 中混合物に  $-78^{\circ}\text{C}$  でグリニャール試薬  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (147 mg、1.25 mmol) を添加し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (25 mL) を用いて反応混合物クエンチし、DCM (80 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として DCM : MeOH (20 : 1 – 10 : 1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (357 mg、75%) として tert-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$  : 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0408】

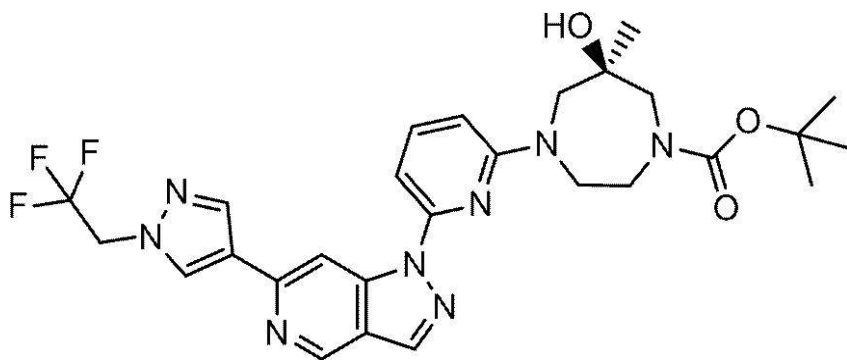
工程 F : tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



密閉バイアル内アルゴン下の tert-ブチル 4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (330 mg、0.72 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (140 mg、0.72 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (53 mg、0.072 mmol) 及び  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (2.0 M、0.72 mL) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中懸濁液をマイクロ波オーブン下  $120^{\circ}\text{C}$  で1時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として DCM : MeOH (20 : 1 – 10 : 1) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (212 mg、60%) として tert-ブチル 4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$  : 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

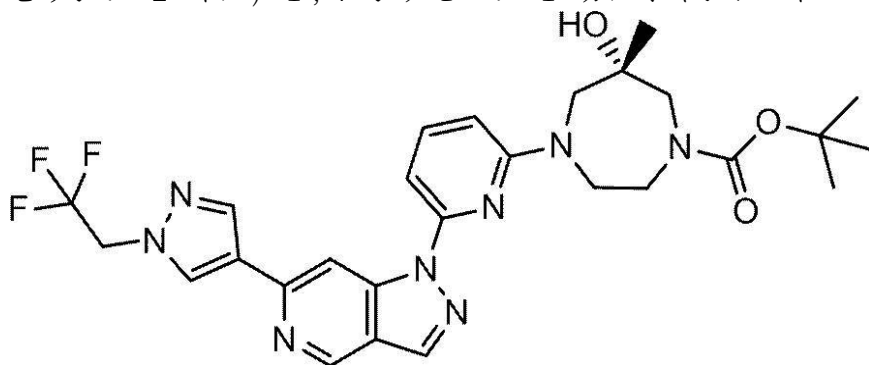
【0409】

工程 G : (R)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



及び(S)-tert-ブチル6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

10



20

tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(200mg、0.41mmol)のDMF(15mL)中溶液に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(473mg、2.04mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、食塩水を用いてクエンチし、DCM(100mL×3)で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製すると、白色固体(183mg、78%)MS(ESI)m/z:573[M+H]<sup>+</sup>としてtert-ブチル(±)-6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られ、これをキラル分取HPLCによって分離すると(R)-tert-ブチル6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(51mg)及び(S)-tert-ブチル6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(48mg)が得られた。

30

#### 【0410】

40

工程H:(R)-tert-ブチル6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(46mg、0.08mmol)のMeOH(3mL)中溶液にHCl溶液(濃3.0mL)を添加し、室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、白色固体(36mg、94%)として248が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ(ppm)9.16(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.67(t, 1H), 7.12(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.25-5.20(t, 2H), 4.68(s, 1H), 4.03-4.00(m, 2H), 3.57-3.48(m, 2H), 3.08-3.06(m, 2H), 2.72(d, 1H), 2.60(d, 1H), 1.14(s, 3H); MS(ESI)m/z:473[M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【0411】

実施例149 (R)-6-メチル-1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール249

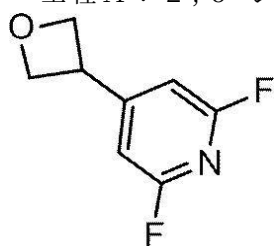
実施例148に記載される手順に従い、(S)-tert-ブチル6-ヒドロキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、249が白色固体(34mg、90%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.25-5.20 (t, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 1.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0412】

実施例150 (S)-1-(6-(6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-4-(オキセタン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-アミン250

工程A: 2,6-ジフルオロ-4-(オキセタン-3-イル)ピリジン



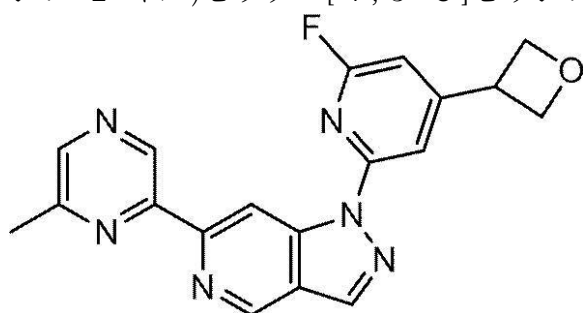
20

(2,6-ジフルオロ-4-ピリジル)ボロン酸(4.0004mmol; 635.67mg)、ヨウ化ニッケル(II)(0.12001mmol; 37.503mg)、トランス-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(0.12001mmol; 18.382mg)及びナトリウムヘキサメチルジシラザン(4.0004mmol; 748.56mg)をCEMマイクロ波バイアルに計り入れた。次いで、混合物の蓋をし、窒素雰囲気下に置いた。イソプロパノール(15mL)を添加し、混合物を窒素下で5分間攪拌した。次いで、イソプロパノール(1.5mL)中3-ヨードオキセタン(2.0002mmol; 368mg)を添加した。バイアルをマイクロ波下100℃で20分間加熱した。混合物をEtOH(15mL)で希釈し、Celiteを通して濾過した。濾過ケーキをEtOH(2×10mL)で洗浄した。混合物を濃縮し、残留物をDCM中0から50%EtOAcで溶出するシリカ上で精製すると2,6-ジフルオロ-4-(オキセタン-3-イル)ピリジン(80.1mg、23%)が得られた。

30

## 【0413】

工程B: 1-[6-フルオロ-4-(オキセタン-3-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



40

6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.468mmol; 98.9mg)及び2,6-ジフルオロ-4-(オキセタン-3-イル)ピリジン(0.468mmol; 80.1mg)のDMF(5mL)中混合物に炭酸セシウム(0.562

50

mmol; 183mg) を添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。混合物を濾過した。濾液を EtOAc と水に分配した。有機層を濃縮した。残留物を DCM 中 0 から 6% MeOH で溶出するシリカ上で精製すると、白色固体 (63.2mg、31%) として 1-[6-フルオロ-4-(オキセタン-3-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。

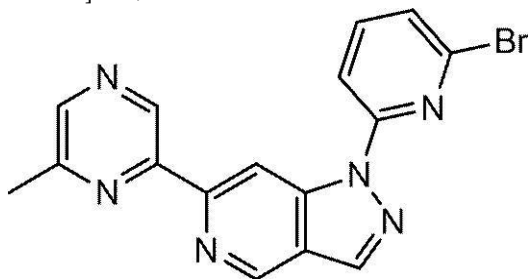
#### 【0414】

工程 C: 密閉圧力バイアル内の 1-[6-フルオロ-4-(オキセタン-3-イル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.1443mmol; 63mg)、tert-ブチル N-[(3S)-3-ピペリジル]カルバメート (0.4329mmol、80.7mg) 及び N-メチルモルホリン (0.3607mmol; 36.9mg; 0.0401mL) の 1-メチル-2-ピロリジノン (3mL) 中混合物を 100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却した。溶媒を除去した。残留物を室温で、DCM 中 20% TFA で 2 時間処理した。混合物を濃縮し、残留物を逆相 HPLC によって精製すると、灰白色固体 (17.5mg、26%) として 250 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.61 - 9.57 (s, 1H), 9.49 - 9.43 (s, 1H), 9.36 - 9.29 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (s, 1H), 8.65 - 8.61 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (s, 1H), 6.82 - 6.76 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (s, 1H), 2.66 - 2.61 (s, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.51 - 1.40 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 0.99 - 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 443.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0415】

実施例 151 1-[3-メトキシ-6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン 251

工程 A: 1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



6-(6-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (250mg、1.18mmol)、2-ブロモ-6-ヨード-3-メトキシピリジン (570mg、1.78mmol)、ヨウ化(I)銅 (225mg、1.18mmol)、炭酸カリウム (196mg、1.42mmol) 及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.25mL、2.37mmol) を含有する溶液を 85℃で 4 時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過し、濃縮した。粗製生成物を isco カラム (100% EtOAc で溶出する EtOAc/Hep) によって精製すると、所望の生成物 280mg 59% 収率が得られた。MS (ESI) m/z: 397.1。

#### 【0416】

工程 B: 1-(6-ブロモ-5-メトキシ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (50mg、0.126mmol)、テトラヒドロ-2-ピリミジノン (40mg、0.38mmol)、ヨウ化銅(I) (126mg、0.126mmol)、炭酸カリウム (21mg、0.15mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.028mL、0.252mmol) を含有する溶液を 110℃で 18 時間攪拌した。反応物を、celite を通して濾過し、濃縮した。粗製生成物を逆相 HPLC に供すると、251 (8mg、14%) が得られた。MS (ESI) m/z: 417.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H).

**【0417】**

実施例 152 1-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ヘキサヒドロピリミジン-2-オン 252

実施例 151 の調製の手順に従うと、252 が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 387.2.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.65 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H).

10

**【0418】**

実施例 153 1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール 253

実施例 124 に記載される手順に従い、アゼチジン-3-オール塩酸塩及び 2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、253 が 3 工程で白色固体 (70 mg、30.4%) として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.73 (t,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 7.21-7.22 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.32-6.33 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.79-5.80 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.39-4.42 (t,  $J$  = 15 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 348 [M+H] $^+$ .

20

**【0419】**

実施例 154 3-(6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-メチル-5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピラジン-2(1H)-オン 254

実施例 124 に記載される手順に従い、1,4-ジアゼパン-6-オール、3,5-ジブロモ-1-メチルピラジン-2(1H)-オン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、254 が 5 工程で黄色固体 (80 mg、7.2%) として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.09 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70-3.71 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.90-2.91 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 422 [M+H] $^+$ .

30

**【0420】**

実施例 155 1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール 255

実施例 88 に記載される手順に従い、アゼチジン-3-オール塩酸塩、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、255 が 4 工程で白色固体 (30 mg、9.6%) として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.555 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70-7.73 (t,  $J$  = 16 Hz, 1H), 7.21-7.23 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.32-6.34 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5.78-5.80 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.23-5.28 (m, 2H), 4.71-4.72 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 4.39-4.42 (t,  $J$  = 14.5 Hz, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 416 [M+H] $^+$ .

40

**【0421】**

実施例 156 (1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)メタンアミン 256

実施例 124 に記載される手順に従い、tert-ブチルアゼチジン-3-イルメチルカルバメート及び 2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、256 が 4 工程で黄色固体 (31 mg、26.4%) として得られ

50

た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.12 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23-8.26 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 7.957-7.963 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 7.70-7.73 (t,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.19-7.21 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.28-6.30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.17-4.22 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 5H), 2.95-2.96 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.87-2.89 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0422】

実施例 157 1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン 257

実施例 124 に記載される手順に従い、tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、257が4工程で黄色固体(128mg、23%)として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69-7.71 (t,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.18-7.20 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.29-6.30 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4.33-4.36 (m, 2H), 3.92-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74-3.77 (m, 2H), 2.68-2.70 (br, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0423】

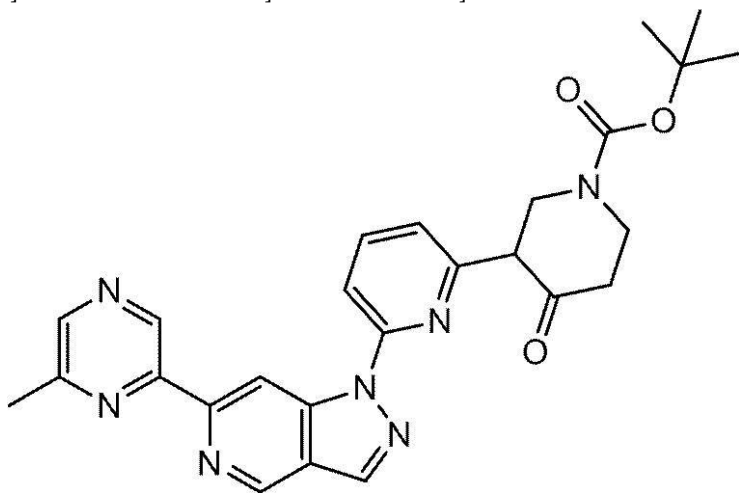
実施例 158 1-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン 258

実施例 88 に記載される手順に従い、tert-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、258が5工程で黄色固体(80mg、15%)として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70-7.74 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 7.21-7.23 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 6.33-6.35 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.25-5.27 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 4H), 4.00-4.01 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0424】

実施例 159 1-[6-(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 259

工程 A: tert-ブチル 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート

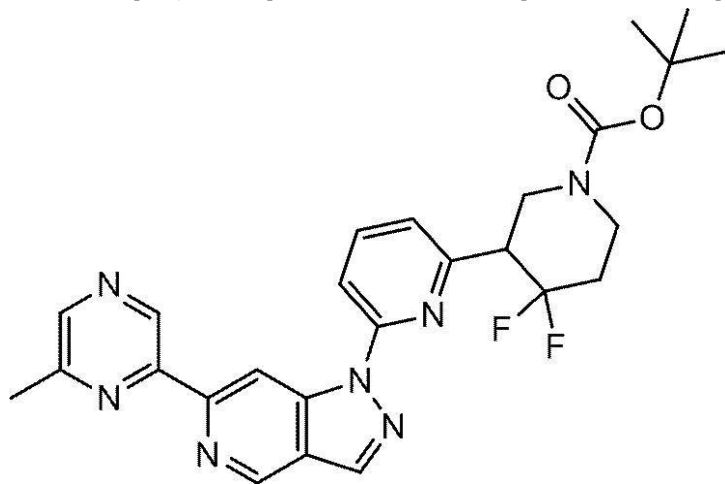


1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(125mg、0.340mmol)、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.51mmol)、酢酸パラジウム(8.0mg、0.034mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(74mg、0.75mmol)のテトラヒドロフラン(8.0ml、99mmol)中溶液にトリ-tert-ブチルホスフィン(0.020mL、0.068mmol)を添加した。混合物を脱気し、48℃で2時

間加熱した。水を用いて反応をクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（75% EtOAcで溶出するEtOAc／ヘプタン）によって精製すると、所望の生成物100mg 60%収率が得られた。MS（ESI）m/z：486.1。

#### 【0425】

工程B：tert-ブチル4,4-ジフルオロ-3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート



10

20

三フッ化ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(White, A. R.等(2004) J. Org. Chem., 69: 2573-2576、Deoxo-fluor(登録商標)、Sigma-Aldrich、0.054mL 0.295mmol)のジクロロメタン(1.0mL、16mmol)中溶液に-78℃で1.0mL DCM中tert-ブチル3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート(65mg、0.13mmol)を滴加した。反応混合物を室温に一晩加温した。水を用いて反応をクエンチし、DCMで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(60% EtOAcで溶出するEtOAc／ヘプタン)によって精製すると、所望の生成物38mg 55%収率が得られた。MS(ESI)m/z：508.1。

30

#### 【0426】

工程C：tert-ブチル4,4-ジフルオロ-3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート(50mg、0.099mmol)の1,4-ジオキサン(2.00mL、23.4mmol)中溶液に1,4-ジオキサン(1.00mL、4.0mmol)中塩化水素(4mol/l)を添加した。反応物を室温で18時間攪拌した。反応物を濃縮し、逆相HPLCに供すると、259.17mg 42%収率が得られた。MS(ESI)m/z：408.1。1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.72(s, 1H), 9.46(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.04(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.42(m, 2H), 3.18(d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.87(t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.36(d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.09(m, 1H), 1.99(d, J = 34.4 Hz, 1H)。

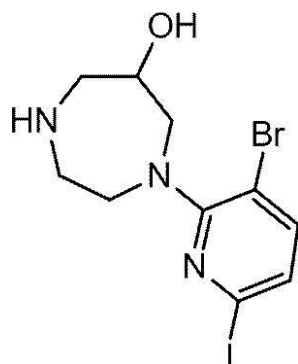
40

#### 【0427】

実施例160及び163 (R)-1-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール260及び(S)-1-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール263

工程A：1-(3-ブロモ-6-ヨードピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール

50

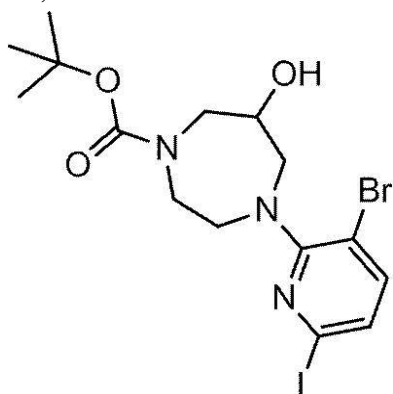


10

密閉管内の3-ブromo-2-フルオロ-6-ヨードピリジン（1.00g、3.4mmol）、1,4-ジアゼパン-6-オール（510mg、4.4mmol）及びDIEA（2mL）のEtOH（6mL）中溶液を100℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると残留物（1.18g）が得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。MS（ESI） $m/z$ ：398  $[M+H]^+$ 。

## 【0428】

工程B：tert-ブチル4-(3-ブromo-6-ヨードピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



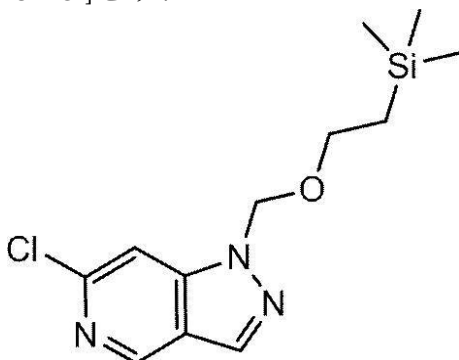
20

1-(3-ブromo-6-ヨードピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-6-オール（1.18g、3mmol）、 $Boc_2O$ （980mg、4.5mmol）及びTEA（2mL）のMeOH（15mL）中溶液を室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒としてEtOAc：石油エーテル（10%–25%）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体（980mg、2工程で60%）としてtert-ブチル4-(3-ブromo-6-ヨードピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS（ESI） $m/z$ ：498  $[M+H]^+$ 。

30

## 【0429】

工程C：6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



40

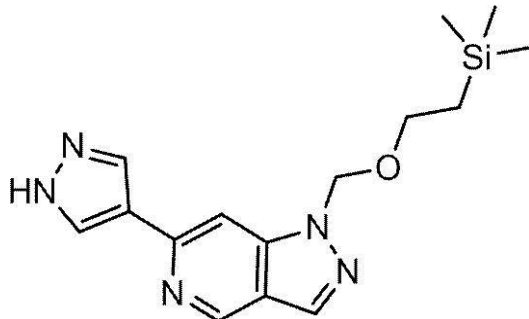
6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（2.00g、13.1mmol）及び

50

DIPEA (3 mL) の DCM (10 mL) 中溶液に SEMCl (3 mL) を添加した。混合物を 30 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として EtOAc / 石油エーテル (10 % - 60 %) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、無色油 (3.44 g、93 %) として 6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。MS (ESI) m/z : 284 [M+H]<sup>+</sup>。

【0430】

工程 D : 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



10

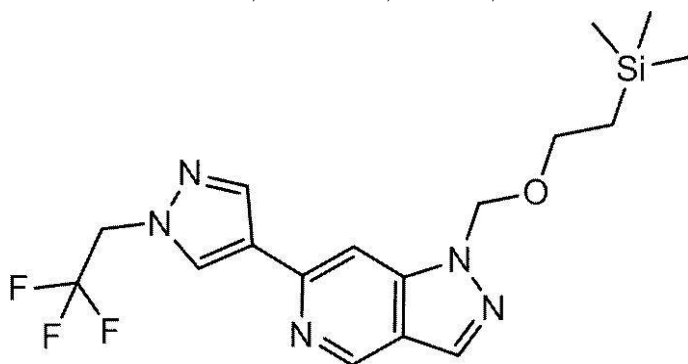
6-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (1.30 g、4.6 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.16 g、6 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (437 mg、0.6 mmol) の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2.0 M、12 mL) 及び 1,4-ジオキサン (20 mL) 中懸濁液を 110 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として 酢酸エチル / ヘプタン 50 % から 100 % を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色油 (670 mg、46 %) として 6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られ、1 g の出発材料が回収された。MS (ESI) m/z : 316 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0431】

工程 E : 6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

30



40

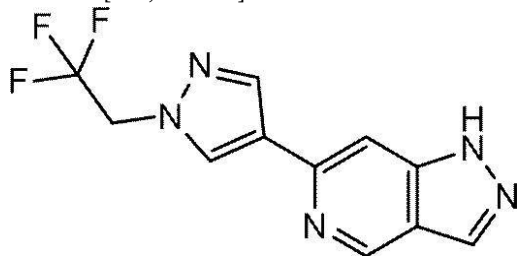
6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (670 mg、2.12 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (587 mg、4.24 mmol) 及び 2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (4 mL) の DMF (4 mL) 中混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。EtOAc (10 mL) 及び H<sub>2</sub>O (10 mL) を用いて反応混合物をクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。抽出物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として 酢酸エチル / ヘプタン (10 % から 70 %) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (800 mg、95 %) として 6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピ

50

ラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 398  $[M+H]^+$ 。

【0432】

工程F: 6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン



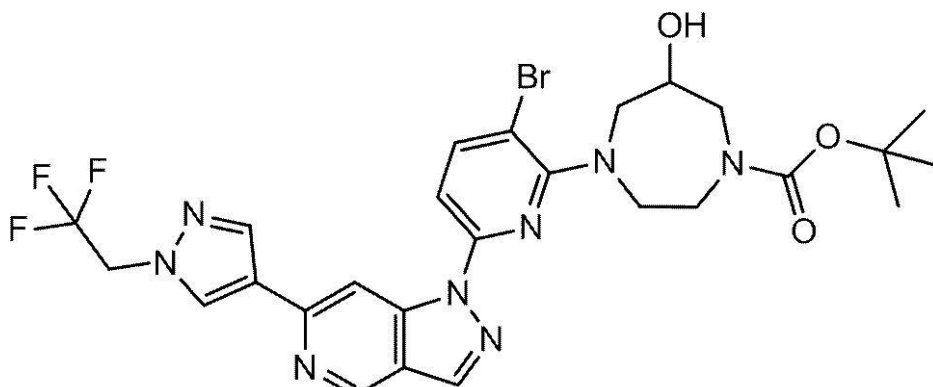
10

6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (800 mg、2.02 mmol) 及び TFA (5 mL) の DCM (10 mL) 中混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、黄色油 (539 mg、100%) として 6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 268  $[M+H]^+$ 。

【0433】

工程G: tert-ブチル 4-(3-ブロモ-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

20



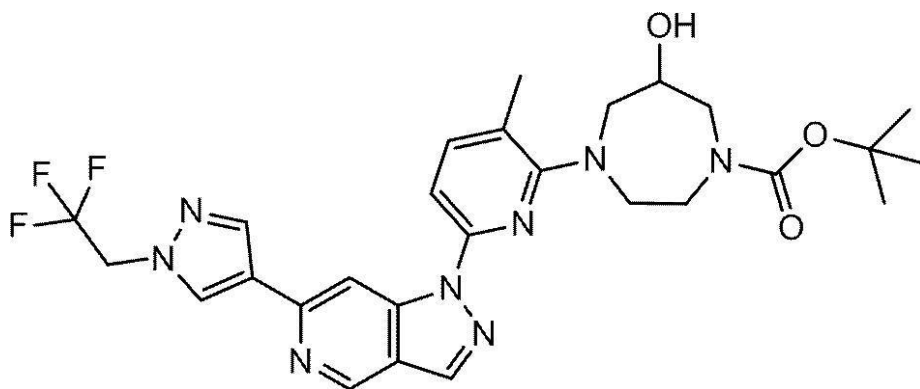
30

6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (539 mg、2.02 mmol)、tert-ブチル 4-(3-ブロモ-6-ヨードピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.00 g、2.02 mmol)、 $N^1,N^2$ -ジメチルエタン-1,2-ジアミン (535 mg、6.06 mmol)、CuI (768 mg、4.04 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (1.12 g、8.08 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物を  $N_2$  下 100 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として EtOAc/石油エーテル (20% から 80%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (244 mg、19%) として tert-ブチル 4-(3-ブロモ-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 637  $[M+H]^+$ 。

40

【0434】

工程H: tert-ブチル (±)-6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



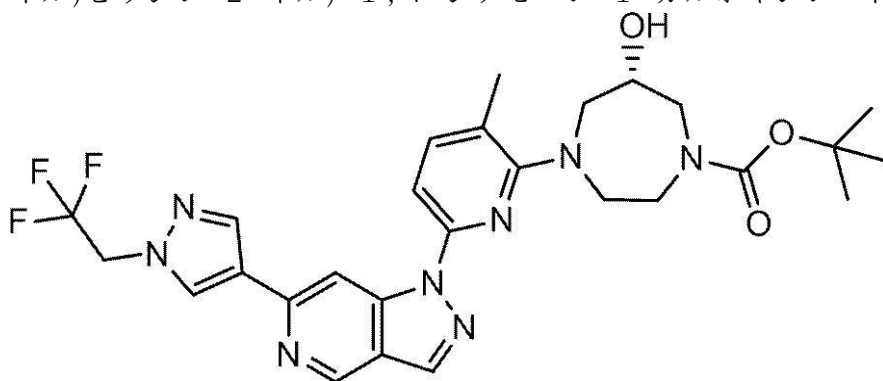
10

tert-ブチル 4-(3-ブロモ-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (244 mg、0.38 mmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリネート (194 mg、1.53 mmol)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (174 mg、0.19 mmol)、Pcy<sub>3</sub> (107 mg、0.38 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg、1.53 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 中混合物をマイクロ波オーブン中 110℃ で 1.5 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として EtOAc / 石油エーテル (20% - 80%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、白色固体 (120 mg、55%) として tert-ブチル (±)-6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z : 573 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0435】

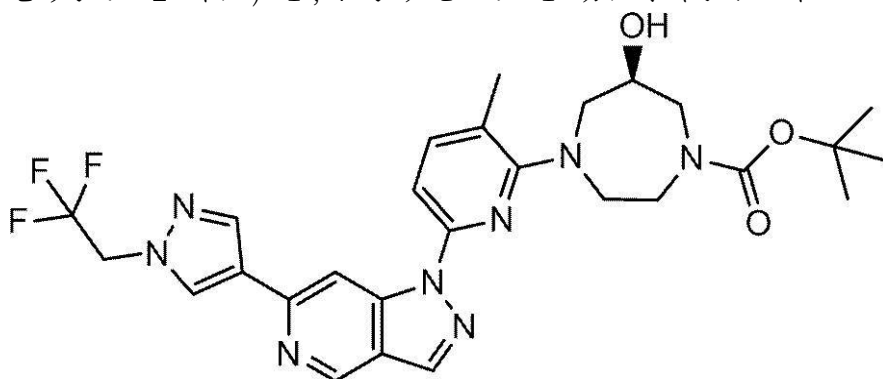
工程 I : (S)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



30

及び (R)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

40



50

(±)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (160 mg) をキラル分取 HPLC によって分離すると (S)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (60 mg) 及び (R)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (60 mg) が得られた。

10

## 【0436】

工程 J: (S)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (60 mg, 0.10 mmol) の HCl/MeOH (4 M, 10 mL) 中混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (10 mL) で希釈し、28%アンモニア溶液を用いて中和し、減圧下で濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、白色固体 (40 mg, 82%) として 260 が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03-5.08 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 3H), 3.18-3.33 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【0437】

工程 K: (R)-tert-ブチル 6-ヒドロキシ-4-(3-メチル-6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (60 mg, 0.10 mmol) の HCl/MeOH (4 M, 10 mL) 中混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (10 mL) で希釈し、28%アンモニア溶液を用いて中和し、減圧下で濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、白色固体 (40 mg, 82%) として 263 が得られた。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 3H), 3.33-3.18 (m, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

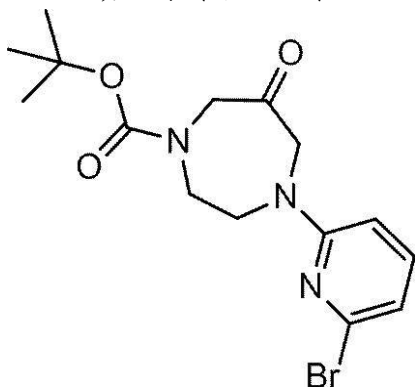
30

## 【0438】

実施例 161 (S)-1-(6-(6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 261

工程 A: tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

40



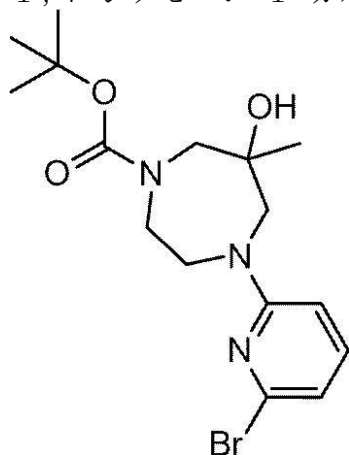
50

実施例 88、89、148からの *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (1.05 g、2.83 mmol) の DCM (35 mL) 中混合物に 0℃で (1,1,1-トリアセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (2.40 g、5.66 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、食塩水 (40 mL) 及び DCM (30 mL) を用いてクエンチし、DCM (100 mL×3) で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル/酢酸エチル (5%–50%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色油 (846 mg、81%) として *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 370 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0439】

工程 B: *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



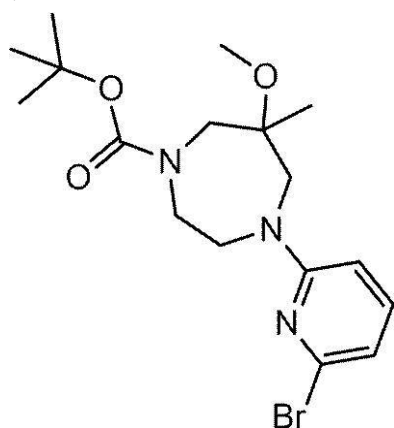
20

*tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (800 mg、2.17 mmol) の THF (40 mL) 中混合物に −78℃で CH<sub>3</sub>MgBr (169 mg、1.44 mmol) を添加した。混合物を −78℃で 2 時間攪拌し、10% NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (35 mL) を用いてクエンチし、DCM (100 mL×3) で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として DCM:MeOH (20:1–10:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (636 mg、76%) として *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 386 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0440】

工程 C: *tert*-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



40

4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (600 mg、1.56 mmol) の DMF (20 mL) 中混合物に 0℃

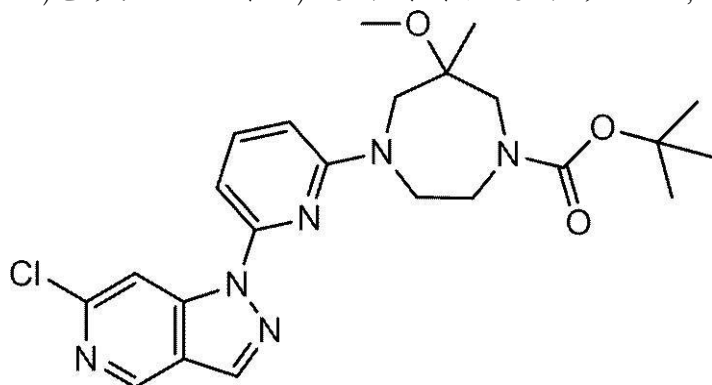
50

でNaH (94 mg、3.90 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。混合物に硫酸ジメチル (295 mg、2.34 mmol) を添加し、室温で15 時間攪拌した。食塩水 (20 mL) を用いてこれをクエンチし、EtOAc (100 mL×3) で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル: EtOAc (4:1-1:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色油 (554 mg、89%) としてtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0441】

工程D: tert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

10



20

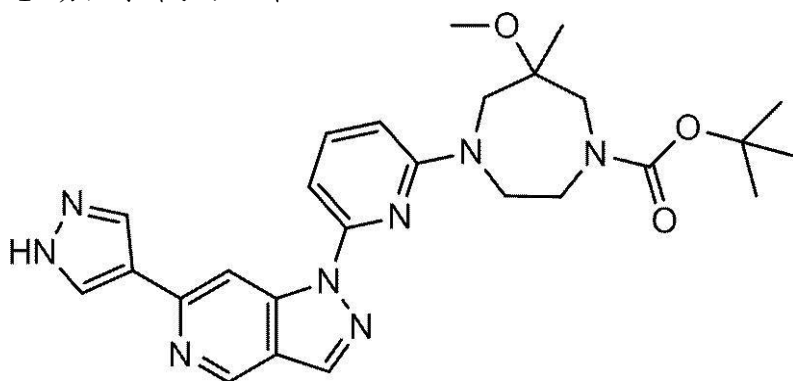
tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (530 mg、1.33 mmol) 及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (203 mg、1.33 mmol) の1,4-ジオキサン (30 mL) 中混合物にCuI (101 mg、0.53 mmol)、N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (94 mg、1.06 mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (734 mg、5.32 mmol) を添加した。混合物を100℃で加熱し、これをLCMSによって監視した。反応が完了した後、これを減圧下で濃縮した。粗製物質を、溶離溶媒として石油エーテル: EtOAc (3:1-1:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体 (446 mg、71%) としてtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>。

30

#### 【0442】

工程E: tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート

40



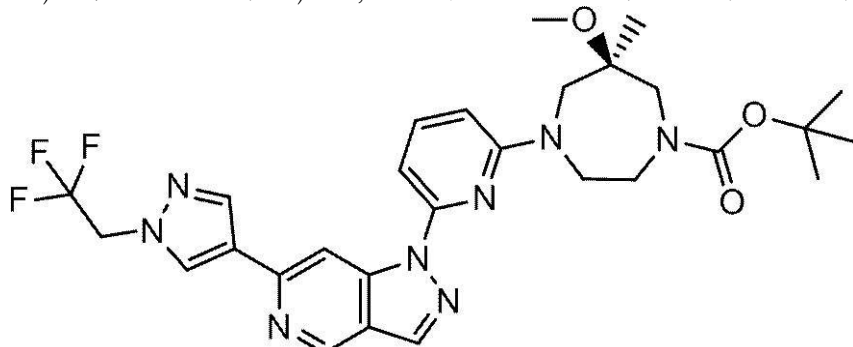
密閉バイアル内アルゴン下のtert-ブチル4-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (420 mg、0.89 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-

50

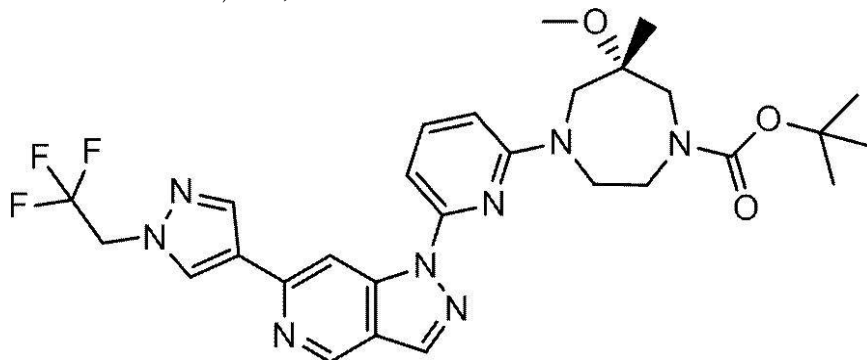
1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(173mg、0.89mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(65mg、0.089mmol)及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(2.0M、0.9mL)の1,4-ジオキサン(15mL)中懸濁液をマイクロ波オーブン中120℃で1時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離溶媒として石油エーテル:EtOAc(3:1-1:1)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、黄色固体(283mg、63%)としてtert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS(ESI)m/z:505[M+H]<sup>+</sup>。

【0443】

工程F:(R)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



及び(S)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-(6-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-メトキシ-6-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(265mg、0.53mmol)のDMF(15mL)中溶液に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(610mg、2.63mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。食塩水を用いて反応混合物をクエンチし、DCM(100mL×3)で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製すると、白色固体(264mg、85%)としてtert-ブチル(±)-6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。MS(ESI)m/z:587[M+H]<sup>+</sup>。

【0444】

tert-ブチル(±)-6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートをキラル分取HPLCによって分離すると、(R)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートが得られた。

リフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg) 及び(S)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (95 mg) が得られた。

#### 【0445】

工程G：(R)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (100 mg、0.17 mmol) のMeOH (5 mL) 中溶液にHCl (濃、5 mL) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。これを減圧下で濃縮した。粗製物を逆相分取HPLCによって精製すると、白色固体 (75 mg、91%) として261が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.27-5.22 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【0446】

実施例162 (1-(6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)メタンアミン262

20

実施例88に記載される手順に従い、tert-ブチルアゼチジン-3-イルメチルカルバメート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び6-クロロ-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンで始めると、262が5工程で黄色固体 (35 mg、30.9%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.83-8.86 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.69-7.72 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.19-7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.28-6.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.23-5.25 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.87-3.89 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.84-2.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 429 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0447】

実施例164 (R)-1-(6-(6-メトキシ-6-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン264

30

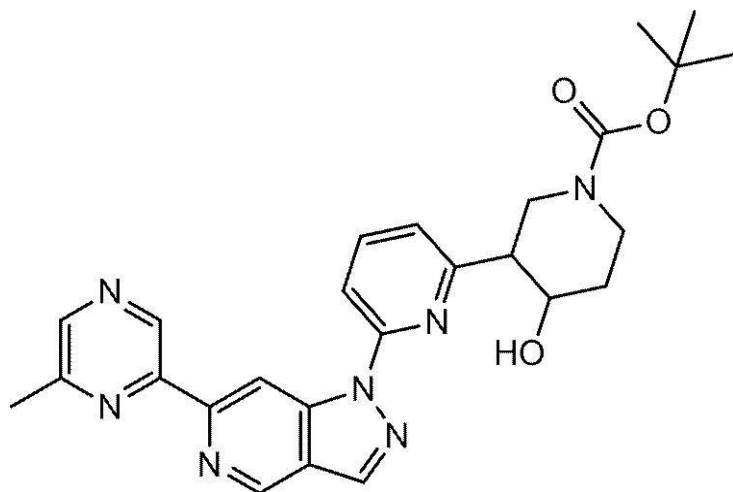
実施例161に記載される手順に従い、(S)-tert-ブチル6-メトキシ-6-メチル-4-(6-(6-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレートで始めると、264が白色固体 (133 mg、92%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.27-5.22 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

40

#### 【0448】

実施例165 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-オール265

工程A：tert-ブチル4-ヒドロキシ-3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート



10

tert-ブチル 3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (8.0 mL) 中溶液に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (8.0 mg、0.20 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間撹拌した。水を用いて反応をクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (100% EtOAc で溶出する EtOAc/ヘプタン) によって精製すると、所望の生成物 40 mg 44% 収率が得られた。MS (ESI) m/z: 488.1。

20

## 【0449】

工程 B: tert-ブチル 4-ヒドロキシ-3-[6-[6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg、0.072 mmol) の 1,4-ジオキサン (2.00 mL、23.4 mmol) 中溶液に 1,4-ジオキサン (1.00 mL、4.00 mmol) 中塩化水素 (4 mol/L) を添加した。反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応物を濃縮し、逆相 HPLC によって精製すると 265 が得られた。MS (ESI) m/z: 388.1。

## 【0450】

実施例 166 1-(6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 266

30

実施例 124 に記載される手順に従い、tert-ブチル 2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、266 が 4 工程で黄色固体 (10 mg、5%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69-7.72 (t, J = 16 Hz, 1H), 7.18-7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.33-6.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.00-4.01 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87-3.88 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.715-2.724 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.76-1.78 (t, J = 11 Hz, 2H), 1.59-1.60 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0451】

実施例 167 1-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 267

実施例 88 に記載される手順に従い、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び 6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、267 が 5 工程で黄色固体 (58 mg、11%) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70-7.73 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.21-7.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.31-6.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.23-5.27 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 4

50

.07-4.08 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 3H), 3.42-3.43 (br, 1H); MS (ESI) m/z: 441 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0452】

実施例168 1-(6-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン268

実施例124に記載される手順に従い、tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン、6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで始めると、268が4工程で黄色固体(87mg、26%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.10 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69-7.71 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.20-7.21 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.30-6.31 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 3H), 3.79-3.83 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 373 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0453】

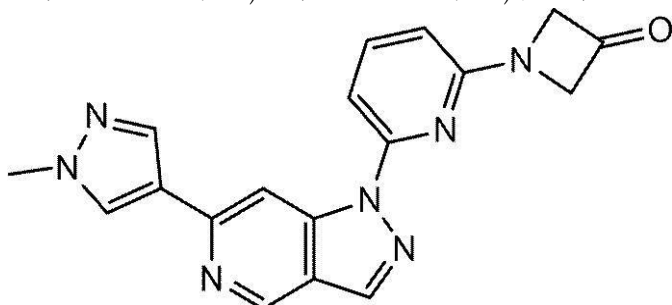
実施例169 1-(6-(2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-2-イル)-6-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン269

実施例88に記載される手順に従い、tert-ブチル2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート、2-ブロモ-6-フルオロピリジン及び6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンで始めると、269が5工程で黄色固体(8mg、5%)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.15-9.16 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.53-8.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28-8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.59 (t, J = 15.5 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.55-6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.21-5.26 (m, 2H), 3.44-3.45 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.61-2.64 (t, J = 13 Hz, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.28-1.37 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 469 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0454】

実施例170 3-(アミノメチル)-1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール270

工程A: 1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン

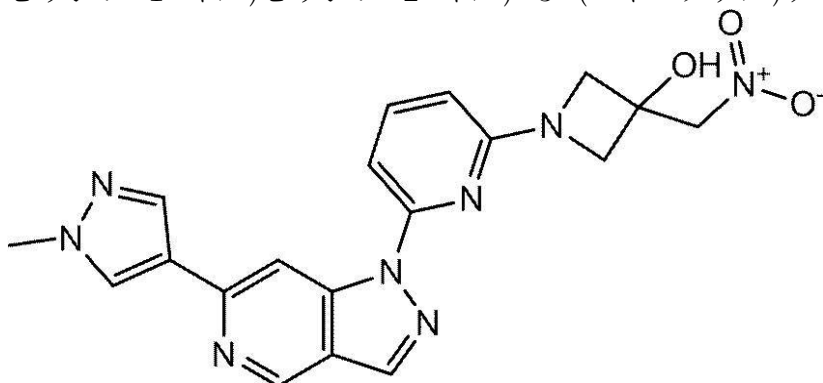


ジメチルスルホキシド(225mg、2.88mmol)のDCM(10mL)中溶液に-60℃で塩化オキサリル(366mg、2.88mmol)を添加した。混合物を-60℃で0.5時間攪拌した後、これに-60℃で1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール(200mg、0.58mmol)のDCM(10mL)中溶液を滴下した。反応混合物を-60℃で2時間攪拌し、これにトリエチルアミン(583mg、5.76mmol)を滴加した。反応混合物を-60℃で更に1時間攪拌した。これを減圧下で濃縮すると白色固体が得られた。粗製生成物(1.1g)、1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ア

ゼチジン-3-オンを更に精製することなく次の反応に使用した。MS (ESI)  $m/z$ : 346  $[M+H]^+$ 。

【0455】

工程B: 1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ニトロメチル)アゼチジン-3-オール



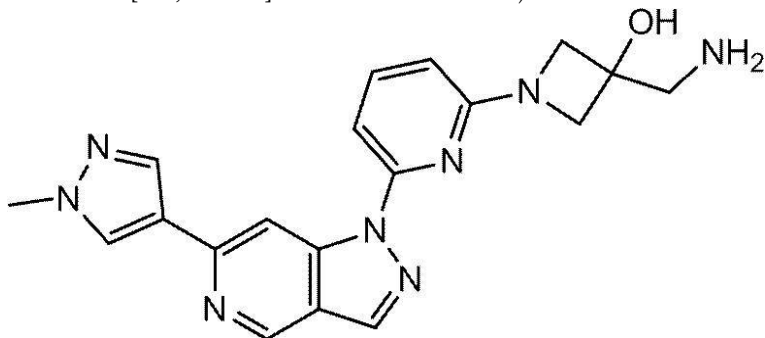
10

1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オン (1.1 g) のDCM (10 mL) 中溶液に20℃でニトロメタン (1 mL) 及びトリエチルアミン (0.5 mL) を添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。これを減圧下で濃縮すると白色固体が得られた。粗製生成物 (1.3 g)、1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ニトロメチル)アゼチジン-3-オールを更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI)  $m/z$ : 407  $[M+H]^+$ 。

20

【0456】

工程C: 3-(アミノメチル)-1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-オール



30

1-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ニトロメチル)アゼチジン-3-オール (100 mg、0.25 mmol) のMeOH (5 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中溶液にZn粉末 (129 mg、2 mmol) 及びNH<sub>4</sub>Cl (132 mg、2.5 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、Celiteを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相分取HPLCによって精製すると、赤色固体 (60 mg、64.8%) として270が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 6.34-6.36 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.23-4.25 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.89-3.97 (m, 5H), 3.06-3.10 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 377  $[M+H]^+$ 。

40

【0457】

実施例171及び172 (R)-1-[6-(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン271及び(S)-1-[6-(4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)-2-ピリジル]-6-(6-メチルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン272

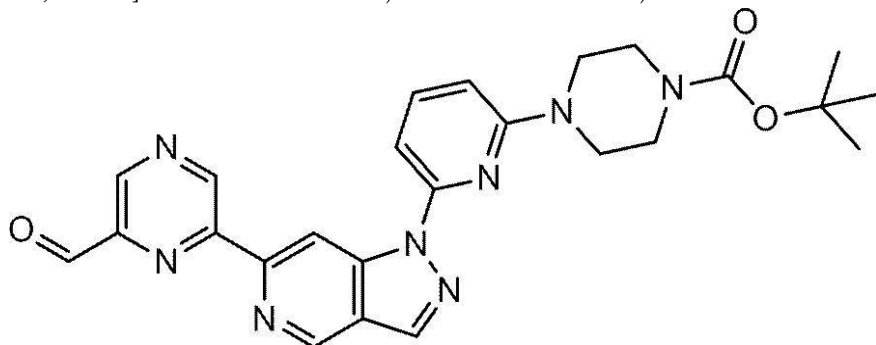
50

エナンチオマー化合物 271 及び 272 を実施例 159 に従ってキラル SFC 分離によって分離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.18 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.87 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (d,  $J = 34.4$  Hz, 1H). MS (ESI)  $m/z$ : 408.1.

#### 【0458】

実施例 173 (6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)メタノール二塩酸塩 273

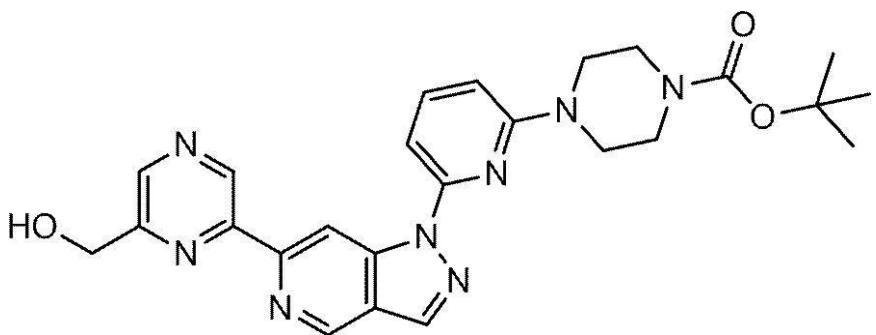
工程 A: tert-ブチル 4-(6-(6-(6-ホルミルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



過ヨウ素酸ナトリウム (260 mg、1.22 mmol) の水 5 ml 中溶液を tert-ブチル 4-[6-[6-[6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (315 mg、0.61 mmol) のテトラヒドロフラン 25 ml 及び水 5 ml 中溶液に添加した。混合物を 24 時間攪拌し、濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機抽出物を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、ヘプタン中酢酸エチル勾配で溶出する 12 g シリカゲルカラム上で精製すると 245 mg (83%) が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 505.2  $[M+H_2O+H]^+$ .

#### 【0459】

工程 B: tert-ブチル 4-(6-(6-(6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



水素化ホウ素ナトリウム (25 mg、0.66 mmol) を、tert-ブチル 4-[6-[6-(6-ホルミルピラジン-2-イル)-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (162 mg、0.33 mmol) のメタノール 6 ml 中溶液に少しずつ添加した。混合物を 1 時間攪拌し、真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機抽出物を水、1% クエン酸水溶液、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、DCM 中 0-7% メタノール勾配を用いて溶出する 12 g シリカゲルカラム上で精製すると 125 mg (77%) が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 489.2  $[M+H]^+$ .

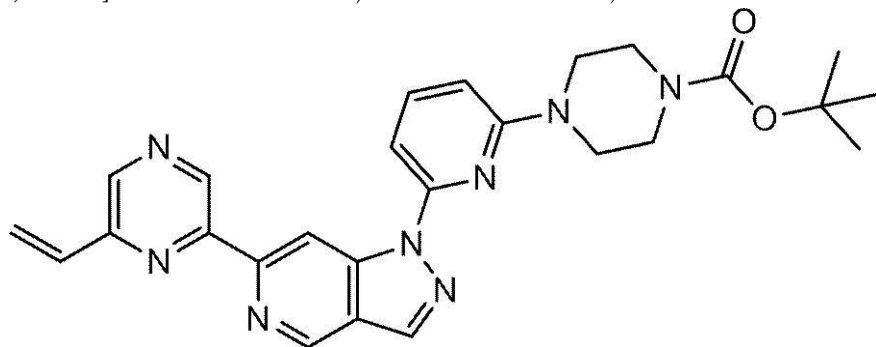
#### 【0460】

工程 C：メタノール中ジオキサン中 4 M HCl で 1 - 2 時間処理し、反応混合物から濾過によって回収し、水に溶解し、凍結乾燥することによって化合物 273 を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.96 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.33 (d, J = 5.1 Hz, 4H). MS (ESI) m/z: 389.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0461】

実施例 174 1-(6-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-6-(6-ビニルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン二塩酸塩 274

工程 A: tert-ブチル 4-(6-(6-(6-ビニルピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-[6-[6-(6-クロロピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (493 mg、1 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (335 mg、2.500 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、DCM錯体 (55 mg、0.07500 mmol) 及びトリエチルアミン (0.63 ml、4.500 mmol) のエタノール (9 mL) 中混合物を脱気し、密閉バイアル内 105 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温で 20 時間放置した。沈殿を回収し、エタノールで洗浄すると粗製物質、605 mg (99.8%) が得られた。MS (ESI) m/z: 485.4 [M+H]<sup>+</sup>

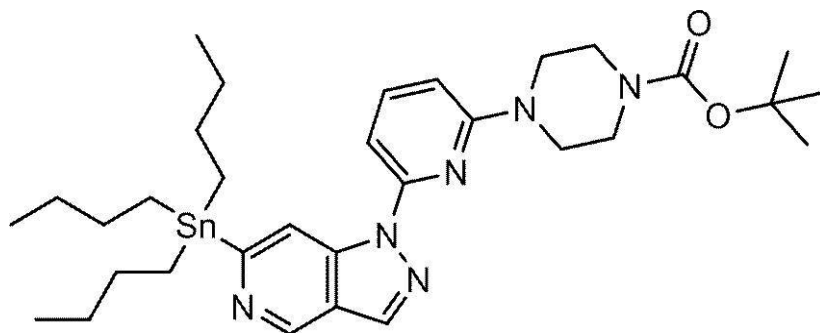
#### 【0462】

工程 B：メタノール中ジオキサン中 4 M HCl で 1 - 2 時間処理し、反応混合物から濾過によって回収し、水に溶解し、凍結乾燥することによって化合物 274 を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.27 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 385.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0463】

実施例 175 6-(6-クロロピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン二塩酸塩 275

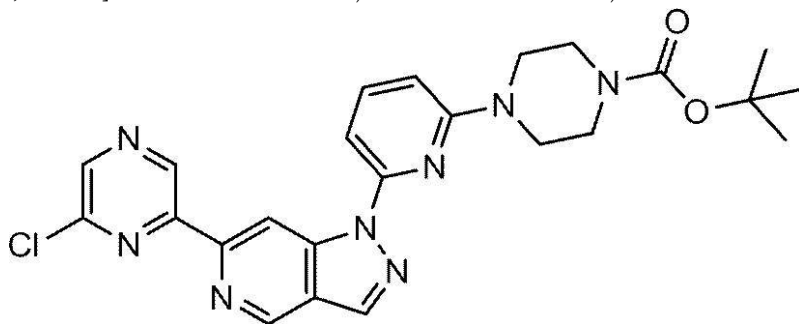
工程 A: tert-ブチル 4-(6-(6-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-(6-(6-(6-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (10 g、0.024 mol) の DMF (100 mL) 中混合物に  $N_2$  下で LiCl (6.14 g、0.145 mol)、 $nBu_6Sn_2$  (15.3 g、0.0264 mol)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.44 g、0.48 mmol) 及び  $Pcy_3$  (0.27 g、0.96 mmol) を添加した。得られた混合物を 130℃ で一晩加熱した。混合物を、Celite を通して濾過した。濾液を石油エーテル (300 mL × 6) で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過及び濃縮した。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (PE:EA = 50:1) によって精製すると、透明な油として 8 (4.5 g、収率 28%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.26 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.68 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 9H), 1.66 - 1.57 (m, 6H), 1.52 (s, 8H), 1.36 (dd,  $J$  = 14.6, 7.1 Hz, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 6H), 0.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9H). MS (ESI)  $m/z$ : 671  $[M+H]^+$

#### 【0464】

工程 B: tert-ブチル 4-(6-(6-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-(6-(6-(トリブチルスタニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (27 g、0.04 mmol)、2,6-ジクロロピラジン (8.9 g、0.06 mol)、 $Pd_2(dba)_3$  (0.37 g、0.4 mmol) 及び  $Pcy_3$  (0.23 g、0.8 mmol) の DMA (150 mL) 中混合物を  $N_2$  で 1 分間パージした。反応混合物を 130℃ で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、水及び少量の EA を添加し、10 分間攪拌し、濾過し、MTBE で洗浄した。粗製生成物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (PE:EA = 1:1) によって精製すると、黄色固体として 9 (6.1 g、30%) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.58 (d,  $J$  = 18.5 Hz, 2H), 9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 8H), 1.55 - 1.38 (m, 9H). MS (ESI)  $m/z$ : 493  $[M+H]^+$

#### 【0465】

工程 C: メタノール中ジオキサン中 4M HCl を用いて Boc 基を脱保護することによって化合物 275 を得た。反応混合物から濾過し、水に溶解し、凍結乾燥することによって対応する塩酸塩を回収した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 (s, 1H), 9.51 (s

10

20

30

40

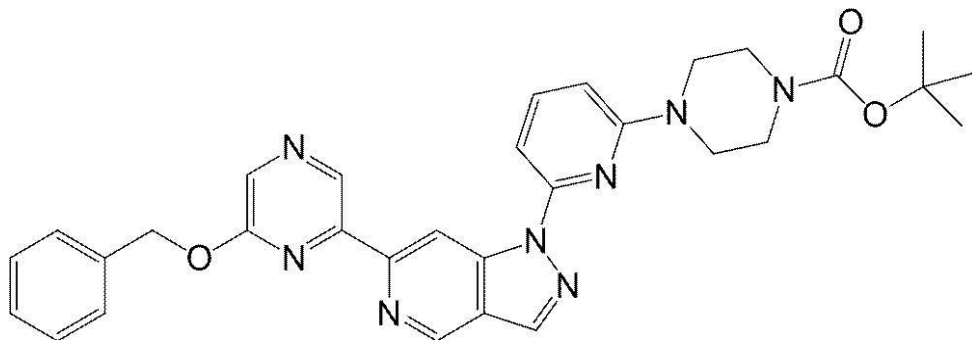
50

, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.37 (s, 4H). MS (ESI) m/z: 393.0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0466】

実施例176 6-(6-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン276

工程A: tert-ブチル4-(6-(6-(6-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



ベンジルアルコール3-5当量、tert-ブチル4-(6-(6-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート1当量、カリウムtert-ブトキシド6-10当量のジオキサン中混合物を90℃で2-4時間加熱した。混合物を水と混合し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物をヘプタン中酢酸エチル又はDCM中メタノールの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラム上で精製すると、二塩酸塩としてtert-ブチル4-(6-(6-(6-(ベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートが得られた。MS (ESI) m/z: 603.4 [M+H]<sup>+</sup>

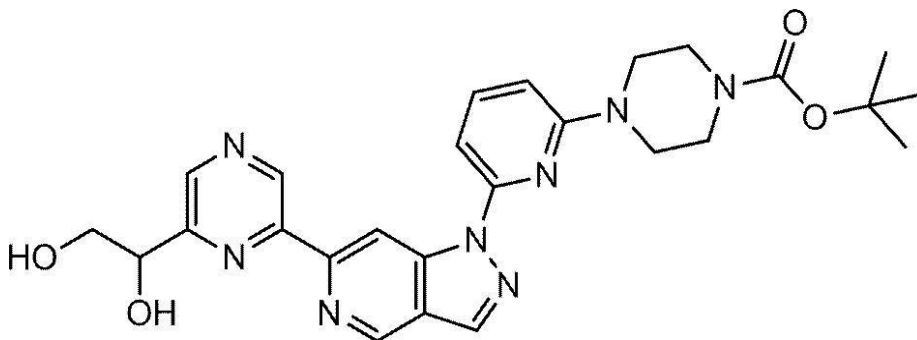
#### 【0467】

工程B: メタノール中ジオキサン中4M HClを用いてBoc基を1-2時間脱保護することによって二塩酸塩として化合物276を得た。反応混合物から濾過し、水に溶解し、凍結乾燥することによって対応する塩酸塩を回収した。MS (ESI) m/z: 465.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0468】

実施例177 1-(6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)エタン-1,2-ジオール277

工程A: tert-ブチル4-(6-(6-(6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル4-[6-[6-(6-ビニルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (513mg; 1.06mm

o 1)、N-メチルモルホリン-N-オキシド-水和物(744mg、6.35mmol)及び四酸化オスミウムのtert-ブタノール(0.6ml、0.04764mmol)中2.5%溶液のアセトン20ml及び水2.5ml中混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を濾過し、水と混合し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、5%クエン酸水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。残留物を、エチルエーテルを用いて粉碎し、沈殿を濾過によって回収し、エチルエーテルで洗浄すると、tert-ブチル4-(6-(6-(6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(424mg、67%)が得られた。MS(ESI)m/z: 519.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 【0469】

工程B:メタノール中ジオキサン中4M HClで1-2時間処理し、反応混合物から濾過によって回収し、水に溶解し、凍結乾燥することによって対応する化合物277を回収した。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H). MS(ESI) m/z: 419.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0470】

実施例178 2-((6-(1-(6-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)エタノール二塩酸塩278

20

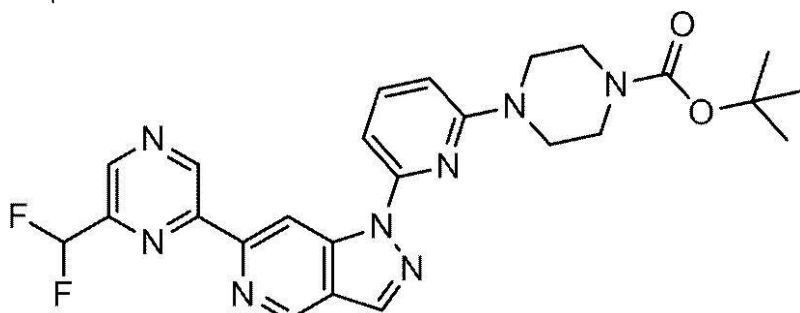
実施例176に記載される手順に従い、2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エタノール3-5当量を用いると、278が得られた。1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 9.24 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 4H). MS(ESI) m/z: 419.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0471】

実施例179 6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジントリフルオロ酢酸塩279

30

工程A:tert-ブチル4-(6-(6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート



40

tert-ブチル4-[6-[6-(6-ホルミルピラジン-2-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(49mg、0.10mmol)及びトルエン(0.175ml 0.40mmol)中Deoxo-fluor(登録商標)(50質量%)のDCM4ml中混合物を24時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機抽出物を水、5%クエン酸水溶液、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗製残留物を、ヘプタン中酢酸エチル0-70%勾配を用いて溶出する4gシリカゲルカラム上で精製するとtert-ブチル4-(6-(6-(6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カ

50

ルボキシレート 38 mg (74%) が得られた。MS (ESI)  $m/z$ : 509.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0472】

工程 B: tert-ブチル 4-[6-[6-[6-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート (16) (38 mg, 0.075 mmol) のトリフルオロ酢酸 3 ml 中溶液を 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、エチルエーテルを用いて粉碎し、濾過によって沈殿を回収した。固形物質をエチルエーテルで洗浄し、空気乾燥し、水に再溶解し、凍結乾燥すると、トリフルオロ酢酸塩 (16 mg, 42%) として 279 が得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.89 (d, J = 30.2 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.36 - 3.31 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z$ : 409.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 【0473】

実施例 180 (S)-(1-(6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-イル)メタノール二塩酸塩 280

(S)-ピロリジン-2-イルメタノール 3-5 当量、tert-ブチル 4-(6-(6-(6-クロロピラジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート 1 当量、フッ化セシウム 6-10 当量の DMSO 中混合物を 105 °C で 12-24 時間加熱した。混合物を水と混合し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ヘプタン又は DCM 中酢酸エチルの勾配を用いて溶出するシリカゲルカラム上で精製した。メタノール中ジオキサン中 4M HCl を用いて Boc 基を脱保護した。粗製生成物を濾過し、水に溶解し、凍結乾燥すると 280 が得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.37 (s, 1H), 9.31 - 9.19 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 2.06 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z$ : 458.3.

20

30

#### 【0474】

実施例 181 1-(6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)アゼチジン-3-オール 281

実施例 180 に記載される手順に従うと、281 が得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.86 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 4H). MS (ESI)  $m/z$ : 430.3.

#### 【0475】

実施例 182 2-[[6-[1-(6-(ピペラジン-1-イル)-2-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル]ピラジン-2-イル]アミノ]エタノール 282

実施例 180 に記載される手順に従うと、282 が得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.25 (s, 4H). MS (ESI)  $m/z$ : 418.2

40

#### 【0476】

実施例 183 (1S,2S)-2-((6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)アミノ)シクロペントノー

50

ル 2 8 3

実施例 1 8 0 に記載される手順に従うと、2 8 3 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.25 (s, 4H), 2.19 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.90 (ddt, J = 14.6, 8.9, 4.2 Hz, 1H), 1.73 (tp, J = 10.3, 5.3 Hz, 2H), 1.56 (ddq, J = 26.2, 13.5, 6.9, 6.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 458.3.

【0 4 7 7】

実施例 1 8 4 6-(6-(アゼチジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン 2 8 4

10

実施例 1 8 0 に記載される手順に従うと、2 8 4 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.60 (dd, J = 6.3, 3.8 Hz, 4H), 2.84 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 4H), 2.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H). MS (ESI) m/z: 414.2.

【0 4 7 8】

実施例 1 8 5 N-エチル-6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-アミン 2 8 5

実施例 1 8 0 に記載される手順に従うと、2 8 5 が二塩酸塩として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 402.2.

20

【0 4 7 9】

実施例 1 8 6 2-((6-(1-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1 H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル)ピラジン-2-イル)オキシ)エタンアミン 2 8 6

実施例 1 7 6 に記載される手順に従うと、2 8 6 が三塩酸塩として得られた。MS (ESI) m/z: 418. 3 [M+H]<sup>+</sup>

30

【0 4 8 0】

実施例 9 0 1 P i m キナーゼ結合活性

P I M-1、-2 及び -3 酵素を細菌内で発現される融合タンパク質として作製し、I M A C カラムクロマトグラフィーによって精製した (Sun, X., Chiu, J.F. 及び He, Q.Y. (2005) Expert Rev. Proteomics, 2: 649-657)。蛍光標識 P i m 特異的ペプチド基質を、A m e r i c a n P e p t i d e C o m p a n y (S u n n y v a l e, C A) によってカスタム合成した。反応バッファーは 10 mM H E P E S、pH 7. 2、10 mM M g C l<sub>2</sub>、0. 01 % T w e e n 20、2 mM D T T を含有していた。ターミネーションバッファーは 190 mM H E P E S、pH 7. 2、0. 015 % B r i j - 35、0. 2 % コーティング試薬 3 (C a l i p e r L i f e S c i e n c e s, H o p k i n t o n, M A)、20 mM E D T A を含有していた。分離バッファーは 100 mM H E P E S、pH 7. 2、0. 015 % B r i j - 35、0. 1 % コーティング試薬 3、1 : 200 コーティング試薬 8 (C a l i p e r L i f e S c i e n c e s, H o p k i n t o n, M A)、10 mM E D T A 及び 5 % D M S O を含有していた。

40

【0 4 8 1】

P I M 反応を 384 ウェルプレートにおいて 1 ウェル当たり 10 μL の最終体積で行った。5 μL 2 × A T P 及び試験化合物を 5 μL 2 × 酵素及び F A M - ペプチドに添加することによって標準的な酵素反応を開始し、反応バッファー中 20 pM P I M 1、50 pM P I M 2 又は 55 pM P I M 3、1 μM F A M - ペプチド、及び 10 μM A T P を含有していた。室温で 90 分間のインキュベーション後、10 μL ターミネーシ

50

ョンバッファーを添加してリン酸化反応を停止した。各独立の反応で生成物と基質を、Caliper LC3000（登録商標）（Caliper Life Sciences、Hopkinton、MA）で実行する12-sipperマイクロ流体チップ（Caliper Life Sciences、Hopkinton、MA）で分離した。生成物と基質の分離は、Caliper's Optimizerソフトウェア（Hopkinton、MA）を用いて電圧及び圧力を選択することによって最適化した。分離条件は、下流電圧－500V、上流電圧－2150V及びスクリーニング圧力－1.2psiを使用した。生成物及び基質の発蛍光団は488nmで励起され、530nmで検出された。HTS Well Analyzerソフトウェア（Caliper Life Sciences、Hopkinton、MA）を用いて電気泳動図から基質変換を計算した。試験化合物についてのKi値を計算した。代表的な化合物のマイクロモル値の代表的なPIM1、PIM2、PIM3 LC3K Kiについては表3及び表4を参照されたい。

10

#### 【0482】

実施例902 インビトロ細胞増殖能アッセイ

BaF3親系統をDSMZリポジトリから得た。PIM1又はPIM2でトランスフェクトされたBaF3系統を作製した。マウスIL-3をR&D Systemsから購入した。G418をClontechから購入した。BaF3親系統用の培地はRPMI、10%FBS、2mM L-グルタミン、2ng/mL mIL-3を、BaF3 PIM1&2系統用の培地はRPMI、10%FBS、2mM L-グルタミン、250µg/mLを含有していた。MM1.S（多発性骨髄腫細胞）系統用の培地はRPMI、10%FBS、2mM L-グルタミンを含有していた。

20

#### 【0483】

BaF3、マウスインターロイキン3依存性プロB細胞系統、親細胞、BaF3 PIM1細胞、BaF3 PIM2細胞及びMM1.S（多発性骨髄腫）細胞を、45µL/ウェルで、384ウェルプレートに、それぞれ2k/ウェル、5k/ウェル、5k/ウェル及び10k/ウェルで播種した。試験化合物を5µL/ウェルで添加した。37℃、5%CO<sub>2</sub>で、BaF3細胞（親及びトランスフェクト）は一晩インキュベートし、MM1.S細胞は72時間インキュベートした。CELL TITER GLO（登録商標）試薬（Promega）を50µL/ウェルで添加し、プレートを30分間インキュベートし、その発光をHT Analystで読み取った。試験化合物のIC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>値を計算した。

30

#### 【0484】

本発明の代表的な化合物を上記のように試験したところ、表3及び表4において以下に示すようなKi/IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>を示すことが分かった。

表3

| 番号  | PIM1<br>LC3K (KI) | PIM2<br>LC3K<br>(KI) | PIM3<br>LC3K (KI) | 増殖<br>BaF3_PI<br>M1 (IC50) | 増殖<br>MM1S<br>ATP<br>(EC50) |
|-----|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 101 | 0.000817          | 0.0146               | 0.000676          | 1.7                        |                             |
| 102 | 0.000623          | 0.0121               | 0.000291          |                            |                             |
| 103 | 0.000032          | 0.00276              | 0.000065          | 1.2                        |                             |
| 104 | 0.000119          | 0.00386              | 0.000077          | 1.5                        |                             |
| 105 | 0.000124          | 0.00714              | 0.000183          | 1.6                        |                             |
| 106 | 0.000104          | 0.00726              | 0.000159          | 1.2                        |                             |
| 107 | 0.00013           | 0.00958              | 0.000203          | 2.4                        |                             |
| 108 | 0.0001            | 0.00193              | 0.000049          | 4.5                        |                             |
| 109 | 0.000476          | 0.00403              | 0.000285          | 1.5                        |                             |
| 110 | 0.000504          | 0.0045               | 0.00037           | 1.7                        |                             |
| 111 | 0.000165          | 0.00911              | 0.000181          |                            |                             |
| 112 | 0.000038          | 0.00387              | 0.000093          | 0.49                       |                             |
| 113 | 0.000107          | 0.0101               | 0.000186          |                            |                             |
| 114 | 0.000479          | 0.0169               | 0.000652          |                            |                             |
| 115 | 0.000155          | 0.0149               | 0.000306          |                            |                             |
| 116 | 0.000294          | 0.0276               | 0.000405          |                            |                             |
| 117 | 0.000141          | 0.00103              | 0.000098          | 2.9                        |                             |
| 118 | 0.00008           | 0.00904              | 0.000117          |                            |                             |
| 119 | 0.000426          | 0.00849              | 0.000307          |                            |                             |
| 120 | 0.000225          | 0.00466              | 0.000168          | 1.4                        |                             |
| 121 | 0.00016           | 0.0105               | 0.000301          |                            |                             |
| 122 | 0.000056          | 0.00459              | 0.000083          | 0.0715                     | 2.7                         |
| 123 | 0.000095          | 0.000893             | 0.0000498         | 0.284                      | 3.9                         |
| 124 | 0.00071           | 0.00348              | 0.00014           | 0.804                      |                             |
| 125 | 0.00029           | 0.00427              | 0.000226          | 1.4                        |                             |
| 126 | 0.000349          | 0.00736              | 0.000349          |                            |                             |
| 127 | 0.00304           | 0.0307               | 0.00131           |                            |                             |
| 128 | 0.00722           | 0.0567               | 0.00439           |                            |                             |
| 129 | 0.00347           | 0.0283               | 0.00246           |                            |                             |
| 130 | 0.000113          | 0.00187              | 0.000068          | 1.5                        |                             |
| 131 | 0.00058           | 0.0159               | 0.000385          |                            |                             |
| 132 | 0.00156           | 0.0193               | 0.00087           |                            |                             |
| 133 | 0.000867          | 0.00456              | 0.000155          | 3                          |                             |
| 134 | 0.000951          | 0.0108               | 0.000473          |                            |                             |
| 135 | 0.00212           | 0.0111               | 0.00084           |                            |                             |
| 136 | 0.00205           | 0.0173               | 0.000615          |                            |                             |
| 137 | 0.000159          | 0.000499             | 0.000038          | 2.1                        |                             |
| 138 | 0.0000204         | 0.00044              | 0.0000199         | 0.574                      | 4.6                         |
| 139 | 0.000033          | 0.000187             | 0.000035          | 2.3                        |                             |
| 140 | 0.00104           | 0.0134               | 0.000454          |                            |                             |
| 141 | 0.000085          | 0.00337              | 0.000078          | 1                          | 5                           |
| 142 | 0.000802          | 0.015                | 0.000458          |                            |                             |
| 143 | 0.00246           | 0.0311               | 0.00162           |                            |                             |
| 144 | 0.000177          | 0.00116              | 0.000005          | 0.385                      | 2.6                         |
| 145 | 0.000362          | 0.0105               | 0.000636          | 2.5                        |                             |
| 146 | 0.000532          | 0.00781              | 0.000656          | 0.797                      | 4.3                         |
| 147 | 0.000213          | 0.00392              | 0.000259          | 0.869                      | 2.7                         |
| 148 | 0.128             | 4.1+                 | 0.0452            |                            |                             |
| 149 | 0.000058          | 0.000678             | 0.000048          | 0.24                       | 4.7                         |
| 150 | 0.000021          | 0.000333             | 0.000019          | 0.196                      | 1.9                         |
| 151 | 0.000181          | 0.00332              | 0.000081          | 0.544                      | 8.6                         |
| 152 | 0.000215          | 0.00538              | 0.000134          | 1.5                        |                             |
| 153 | 0.000095          | 0.00137              | 0.000085          | 0.291                      | 2.5                         |

10

20

30

40

|     |           |          |          |        |       |
|-----|-----------|----------|----------|--------|-------|
| 154 | 0.000081  | 0.00101  | 0.000175 | 0.344  | 2.3   |
| 155 | 0.000144  | 0.00149  | 0.000109 | 0.518  | 3.5   |
| 156 | 0.000047  | 0.00037  | 0.000014 | 1.4    |       |
| 157 | 0.000087  | 0.0062   | 0.000055 | 2.8    | 4     |
| 158 | 0.287     | 2.9+     | 0.284    |        |       |
| 159 | 0.000283  | 0.00833  | 0.000185 |        |       |
| 160 | 0.00117   | 0.00831  | 0.00106  |        |       |
| 161 | 0.00186   | 0.0188   | 0.00219  |        |       |
| 162 | 0.000416  | 0.00226  | 0.000814 | 0.175  |       |
| 163 | 0.00163   | 0.0266   | 0.00296  |        |       |
| 164 | 0.0502    | 0.527+   | 0.0148   |        |       |
| 165 | 0.000063  | 0.00114  | 0.000174 | 0.139  |       |
| 166 | 0.000517  | 0.00462  | 0.000447 | 0.27   |       |
| 167 | 0.000773  | 0.00227  | 0.00034  | 0.546  |       |
| 168 | 0.000977  | 0.00474  | 0.000806 | 0.0755 | 5     |
| 169 | 0.000228  | 0.00179  | 0.000164 | 0.457  |       |
| 170 | 0.0205    | 0.0912   | 0.00802  |        |       |
| 171 | 0.000032  | 0.000204 | 0.00003  | 0.219  |       |
| 172 | 0.000034  | 0.00147  | 0.000048 | 0.111  |       |
| 173 | 0.00121   | 0.00954  | 0.00109  |        |       |
| 174 | 0.000069  | 0.000978 | 0.000079 | 0.271  | 3.1   |
| 175 | 0.0113    | 0.196    | 0.00672  |        |       |
| 176 | 0.000073  | 0.000317 | 0.000047 | 0.533  |       |
| 177 | 0.00104   | 0.0161   | 0.000363 |        |       |
| 178 | 0.000386  | 0.00668  | 0.00135  | 0.549  |       |
| 179 | 0.000402  | 0.0051   | 0.00176  | 0.376  |       |
| 180 | 0.000122  | 0.0016   | 0.000086 | 0.745  |       |
| 181 | 0.000014  | 0.000077 | 0.000019 | 0.214  |       |
| 182 | 0.000028  | 0.000761 | 0.000035 | 0.336  | 1.9   |
| 183 | 0.00003   | 0.000109 | 0.000016 | 0.663  |       |
| 184 | 0.000164  | 0.00242  | 0.000076 | 1.1    |       |
| 185 | 0.00006   | 0.00054  | 0.000022 | 0.4    | 4.8   |
| 186 | 0.0000212 | 0.000134 | 0.000013 | 0.22   | 0.508 |
| 187 | 0.00007   | 0.00106  | 0.000067 | 0.963  |       |
| 188 | 0.000173  | 0.00464  | 0.000611 | 0.418  |       |
| 189 | 0.000038  | 0.000373 | 0.000089 | 0.181  |       |
| 190 | 0.00006   | 0.00128  | 0.000023 | 0.235  |       |
| 191 | 0.000156  | 0.000659 | 0.000033 | 0.919  |       |
| 192 | 0.000428  | 0.00335  | 0.00021  | 1.7    |       |
| 193 | 0.000046  | 0.000596 | 0.000035 | 1.2    |       |
| 194 | 0.000243  | 0.00312  | 0.000125 | 1.5    |       |
| 195 | 0.000065  | 0.00103  | 0.000057 | 1      |       |
| 196 | 0.000072  | 0.000864 | 0.000074 | 0.572  |       |
| 197 | 0.000055  | 0.00122  | 0.000046 | 2.2    |       |
| 198 | 0.000117  | 0.00255  | 0.000089 | 1.1    |       |
| 199 | 0.000716  | 0.0137   | 0.000655 |        |       |
| 200 | 0.00121   | 0.017    | 0.000451 |        |       |
| 201 | 0.000068  | 0.000286 | 0.00002  | 0.49   | 1.1   |
| 202 | 0.0564    | 0.421+   | 0.0364   |        |       |
| 203 | 0.000375  | 0.00483  | 0.000331 | 2      |       |
| 204 | 0.000034  | 0.000477 | 0.000025 | 0.693  |       |
| 205 | 0.000018  | 0.000142 | 0.000014 | 0.278  | 1.2   |
| 206 | 0.00374   | 0.0404   | 0.0023   |        |       |
| 207 | 0.000182  | 0.00367  | 0.000093 | 1.5    |       |
| 208 | 0.000012  | 0.000748 | 0.000014 | 0.173  |       |
| 209 | 0.000045  | 0.000575 | 0.000011 | 0.682  |       |
| 210 | 0.000609  | 0.00939  | 0.00036  |        |       |
| 211 | 0.000086  | 0.000936 | 0.000074 | 0.459  |       |

10

20

30

40

|     |          |          |          |       |       |
|-----|----------|----------|----------|-------|-------|
| 212 | 0.000483 | 0.00299  | 0.000169 | 1.6   |       |
| 213 | 0.000048 | 0.000672 | 0.000035 | 0.317 |       |
| 214 | 0.000385 | 0.00265  | 0.000199 | 1     |       |
| 215 | 0.000048 | 0.000314 | 0.000011 | 1.2   |       |
| 216 | 0.000223 | 0.00295  | 0.000094 | 0.715 |       |
| 217 | 0.00117  | 0.0151   | 0.000258 |       |       |
| 218 | 0.00006  | 0.000394 | 0.000054 | 0.212 | 0.574 |
| 219 | 0.000433 | 0.0125   | 0.000265 |       |       |
| 220 | 0.000034 | 0.000115 | 0.000009 | 1.2   |       |
| 221 | 0.0262   | 0.744+   | 0.0232   |       |       |
| 222 | 0.000125 | 0.000979 | 0.000073 |       |       |
| 223 | 0.00237  | 0.00711  | 0.00184  |       |       |
| 224 | 0.000154 | 0.00501  | 0.000097 | 1.5   |       |
| 225 | 0.000817 | 0.00429  | 0.000267 | 0.84  |       |
| 226 | 0.00165  | 0.0104   | 0.00089  |       |       |
| 227 | 0.000036 | 0.000233 | 0.000019 | 0.869 |       |
| 228 | 0.000074 | 0.000724 | 0.000047 | 0.778 |       |
| 229 | 0.000316 | 0.00939  | 0.000131 |       |       |
| 230 | 0.00505  | 0.0633   | 0.00432  |       |       |
| 231 | 0.000078 | 0.00139  | 0.000032 |       | 2.2   |
| 232 | 0.00119  | 0.0211   | 0.00083  |       |       |
| 233 | 0.528+   | 2.3++    | 0.903+   |       |       |
| 234 | 0.000107 | 0.00225  | 0.000236 |       |       |
| 235 | 0.00155  | 0.0165   | 0.000806 |       |       |
| 236 | 0.000715 | 0.0086   | 0.00037  |       |       |
| 237 | 0.00031  | 0.0101   | 0.000587 |       |       |
| 238 | 0.000026 | 0.000257 | 0.000032 |       |       |
| 239 |          |          |          |       |       |
| 240 | 0.00151  | 0.0317   | 0.00203  |       |       |
| 241 | 0.00353  | 0.0455   | 0.000762 |       |       |
| 242 | 0.128    | 1.6+     | 0.0422   |       |       |
| 243 | 0.0571   | 0.528+   | 0.00864  |       |       |
| 244 |          |          |          |       |       |
| 245 | 0.00561  | 0.0525   | 0.00213  |       |       |
| 246 |          |          |          |       |       |
| 247 | 0.000023 | 0.000664 | 0.000026 |       | 2.5   |
| 248 | 0.00164  | 0.0221   | 0.00336  |       |       |
| 249 | 0.00216  | 0.0168   | 0.00309  |       |       |
| 250 | 0.00389  | 0.0248   | 0.000743 |       |       |
| 251 | 0.0488   | 0.181+   | 0.0316   |       |       |
| 252 | 0.00567  | 0.035    | 0.00316  |       |       |
| 253 | 0.00252  | 0.0451   | 0.00178  |       |       |
| 254 | 0.0306   | 0.718+   | 0.00624  |       |       |
| 255 | 0.000876 | 0.00962  | 0.00158  |       |       |
| 256 | 0.00558  | 0.0832   | 0.00202  |       |       |
| 257 | 0.000784 | 0.0233   | 0.000507 |       |       |
| 258 | 0.000514 | 0.00818  | 0.00114  |       |       |
| 259 | 0.000053 | 0.000242 | 0.000025 |       |       |
| 260 | 0.000047 | 0.00154  | 0.000127 | 0.38  | 0.852 |
| 261 | 0.000763 | 0.0165   | 0.00274  |       |       |
| 262 | 0.00123  | 0.0125   | 0.00184  |       |       |
| 263 | 0.000253 | 0.00651  | 0.000536 |       |       |
| 264 | 0.00294  | 0.0582   | 0.00637  |       |       |
| 265 | 0.000941 | 0.00879  | 0.000206 |       |       |
| 266 | 0.0011   | 0.0293   | 0.00121  |       |       |
| 267 | 0.00381  | 0.0303   | 0.00601  |       |       |
| 268 | 0.0115   | 0.149    | 0.00565  |       |       |
| 269 | 0.0157   | 0.194    | 0.027    |       |       |

10

20

30

40

|     |          |          |           |       |      |
|-----|----------|----------|-----------|-------|------|
| 270 | 0.00108  | 0.0204   | 0.000361  |       |      |
| 271 | 0.000189 | 0.00245  | 0.00021   | 1.4   | 4.9  |
| 272 | 0.000067 | 0.000234 | 0.0000235 | 0.194 | 1.2  |
| 273 | 0.000117 | 0.00263  | 0.000036  | 0.629 | 5.5  |
| 274 | 0.000133 | 0.00426  | 0.000098  | 0.749 | 5.1  |
| 275 | 0.000725 | 0.00574  | 0.000267  |       |      |
| 276 | 0.000494 | 0.0348   | 0.000337  |       |      |
| 277 | 0.000224 | 0.00467  | 0.000142  | 0.912 | 4.2  |
| 278 | 0.000163 | 0.00262  | 0.000105  | 0.261 | >6.2 |
| 279 | 0.000229 | 0.00399  | 0.000132  | 0.622 | 2.3  |
| 280 | 0.000051 | 0.018    | 0.000101  |       |      |
| 281 | 0.000048 | 0.00337  | 0.000064  | 0.695 | 16   |
| 282 | 0.000026 | 0.000357 | 0.000021  | 0.17  | 9.7  |
| 283 | 0.000148 | 0.00805  | 0.000182  | 1     | 8.9  |
| 284 | 0.00002  | 0.00183  | 0.000025  | 0.385 | 4.6  |
| 285 | 0.000044 | 0.00228  | 0.00009   | 0.112 | 6.4  |
| 286 | 0.000105 | 0.000806 | 0.000092  | 4.2   | 8.2  |
| 287 | 0.000698 | 0.0175   | 0.00037   |       |      |
| 288 | 0.000918 | 0.00556  | 0.000564  |       |      |
| 289 | 0.0313   | 1        | 0.03      |       |      |
| 290 | 0.0163   | 0.0432   | 0.00631   |       |      |
| 291 | 0.00441  | 0.0409   | 0.00342   |       | >25  |
| 292 | 0.0016   | 0.0194   | 0.000796  |       | 11.7 |
| 293 | 0.000061 | 0.00148  | 0.000112  | 0.976 | 7.2  |
| 294 | 0.000514 | 0.00237  | 0.000209  | 0.772 | 9.3  |
| 295 | 0.000256 | 0.00143  | 0.000144  | 0.425 | 10.9 |
| 296 | 0.000727 | 0.00969  | 0.000562  | 3.8   |      |
| 297 | 0.00043  | 0.00343  | 0.000235  | 1.2   |      |
| 298 | 0.000854 | 0.00268  | 0.000396  | 1.6   |      |
| 299 | 0.000419 | 0.00417  | 0.000248  | 1.6   |      |
| 300 | 0.000089 | 0.000228 | 0.000032  | 1.3   | 2.4  |
| 301 | 0.000034 | 0.000446 | 0.000018  | 0.781 | 4    |

10

20

表 4

| 番号  | PIM1<br>LC3K (KI) | PIM2<br>LC3K (KI) | PIM3<br>LC3K (KI) | 増殖<br>BaF3_PI<br>M1 (IC50) | 増殖<br>MM1S<br>ATP<br>(EC50) |
|-----|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 302 | 0.0103            | 0.183             | 0.0201            | 6.1                        |                             |
| 303 | 0.0118            | 0.193             | 0.0156            | 6.6                        |                             |
| 304 | 0.000094          | 0.000744          | 0.000070          | 0.255                      | 1.2                         |
| 305 | 0.000094          | 0.000986          | 0.000079          | 0.554                      | 2.2                         |
| 306 | 0.000040          | 0.00056           | 0.000125          | 0.129                      | 1.7                         |
| 307 | 0.00012           | 0.00297           | 0.000098          | 0.64                       | 2.9                         |
| 308 | 0.000279          | 0.00431           | 0.00040           | 1.3                        |                             |
| 309 | 0.487             | 2.2               | 0.944             |                            |                             |
| 310 | 0.00164           | 0.0333            | 0.00163           |                            |                             |
| 311 | 0.000069          | 0.000779          | 0.000036          | 1                          | 5.5                         |
| 312 | 0.000644          | 0.00358           | 0.000481          |                            |                             |
| 313 | 0.000073          | 0.00071           | 0.000050          | 0.236                      | 7.1                         |
| 314 | 0.13              | 1.1               | 0.166             |                            |                             |
| 315 | 0.000136          | 0.00172           | 0.000057          | 2                          | 0.696                       |
| 316 | 0.0155            | 0.336             | 0.0475            | >25                        | >25                         |
| 317 | 0.000068          | 0.00171           | 0.000026          | 1                          | 2.7                         |

30

40

## 【0485】

理解を明確にする目的で事例及び実施例によってある程度詳細に前記発明を記載してきたが、これらの記載及び実施例は本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない

50

。本明細書において引用されている全ての特許及び科学文献の開示は、全体が明示的に出典明示により援用される。

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 | 31/497  |       |
| A 6 1 K | 31/496  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/551  |       |
| A 6 1 K | 31/55   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4545 |       |
| A 6 1 K | 31/513  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496  |       |
| A 6 1 K | 31/444  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/55   |       |
| A 6 1 P | 35/00   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/513  |       |
| A 6 1 P | 37/02   | (2006.01) | A 6 1 K | 31/444  |       |
| A 6 1 P | 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00   |       |
| A 6 1 P | 31/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02   |       |
| A 6 1 P | 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 3/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12   |       |
| A 6 1 P | 5/00    | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   |       |
| A 6 1 P | 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00    |       |
| A 6 1 P | 19/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 5/00    |       |
| A 6 1 P | 1/02    | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00   |       |
| A 6 1 P | 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/00   |       |
| A 6 1 P | 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02    |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 35/02   |       |
|         |         |           | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |

(72)発明者 フー, ホイヨン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 コレスニコフ, アレクサンドル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ツイ, ヴィッキー エイチ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ワン, シャオチン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2012/078777 (WO, A1)

国際公開第2011/101644 (WO, A1)

GYTE VILKAUSKAITE, SONOGASHIRA-TYPE REACTIONS WITH 5- CHLORO 1- PHENYL-1H- PYRAZOLE-4-  
CARBALDEHYDES: 以下備考, EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 2011年 9月20  
日, V2011 N26, P5123-5133, A STRAIGHTFORWARD APPROACH TO PYRAZOLO [4,3-C] PYRIDINES  
GISELE A NISHIGUCHI, DISCOVERY OF NOVEL 3,5- DISUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVES AS POTEN  
T INHIBITORS 以下備考, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2011年 8月25  
日, V21 N21, P6366-6369, OF PIM-1, PIM-2, AND PIM-3 PROTEIN KINASES

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )